

<解析3>

交互作用を検討し、additive model で Synergistic index を計算した (式)。

$$\text{Synergistic index} = \frac{\text{RR}(\text{AB})-1}{\text{RR}(\overline{\text{A}}\text{B})+\text{RR}(\text{A}\overline{\text{B}})-2} \dots (\text{式})$$

3. 研究結果

<結果1>

多変量モデルには、他の遺伝子の影響を調整するために ION と関連を示した 3 つの factor (ABCB1 遺伝子、ApoB 遺伝子、CBP 遺伝子)を同じモデルに含めた。3遺伝子とステロイド性大腿骨頭壊死症との関連を示す(表2)。単変量解析で ABCB1 遺伝子の TT+CC は、TT に比べて約 4 倍の OR の上昇を認めたが、境界域の有意性であった(univariate OR=4.22、P=0.059)。しかし、他遺伝子で調整後に OR の上昇は有意になった (multivariate OR=5.03、P=0.039)。ApoB 遺伝子は、CC に比べ CT+TT では、他遺伝子で調整後も有意な OR の上昇を認めた(univariate OR=3.65、P=0.030、multivariate OR=4.59、P=0.025)。CBP 遺伝子は、GG に比べて AG+AA では、他遺伝子で調整後も有意な OR の上昇を認めた(univariate OR=2.80、P=0.022、multivariate OR=3.77、P=0.008)。このように、互いの遺伝子多型で調整後も、3遺伝子すべてで有意な OR の上昇を認めた。

次に表2の多変量モデルの変数にさらに gender、age、immunosuppressant、kidney、acute rejection、steroid dose and three genes の 6 つの背景因子を加えたモデルで多変量解析を行った。OR は、ABCB1 遺伝子 TC+CC で 5.03、ApoB 遺伝子 CT+TT で 4.57、そして CBP 遺伝子 AG+AA で 3.06 となり、表2と同じ方向性と同様なパターンを示した。したがって、本研究では表2を final model とした。

<結果2>

組合せと ION との関連を検討した。ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の SNP の組合せで 4 つのグループに分け、ABCB1 TT、CBP GG の症例を reference としたときの 3 グループの OR を計算した(表3)。モデルには ApoB 遺伝子も調整因子として含めた。

ABCB1 TT、CBP AG の症例(OR=6.55)、ABCB1 TC+CC、CBP GG の症例(OR=6.45)では、いずれも OR の上昇を示したが、有意ではなかった。ABCB1 TC+CC、CBP AG の症例では、OR=22.91 となり、有意な OR の上昇を認めた。この結果を図1に示す。

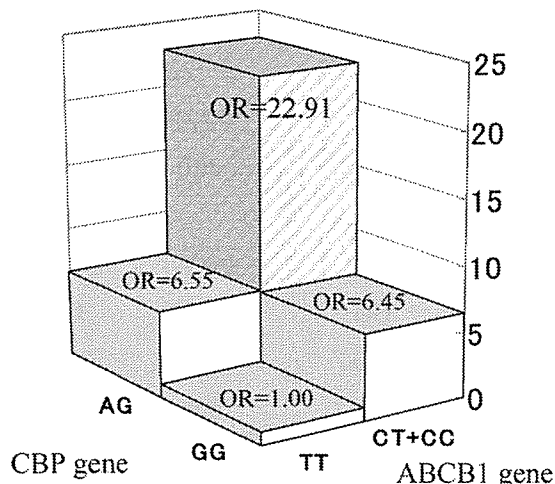


図1 ABCB1遺伝子とCBP遺伝子の組合せ

<結果3>

次に additive model で Synergy index(S)を計算した。(式)にあてはめて計算すると

$S = (22.91-1)/(6.55-1+6.45-1) = 1.99 (>1)$ となった。Synergy index が1より大となり、ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子に交互作用が存在すると考えられる。つまり、ABCB1 CT+CC、CBP AG の両方を有する者ではさらにリスクが高くなることが判明した。

表3. ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の交互作用(Interaction)

Interaction variables		^a Odds ratio (95% CI)	P Value
ABCB1 gene	CBP gene		
TT	GG	1	
TT	AG	6.55 (0.33-130)	0.218
TC+CC	GG	6.45 (0.78-53.3)	0.084
TC+CC	AG	22.9 (2.42-217)	0.006

^a Pairs of risk factors were analyzed with adjustment for the third risk factor (ApoB gene).

次に、残りの組合せである ABCB1 遺伝子と ApoB 遺伝子、CBP 遺伝子と ApoB 遺伝子の交互作用を検討したが、ABCB1 TT、ApoB CT+TT が n=3、CBP AG、ApoB CT+TT が n=1 と少数であったため logistic regression model にて OR の計算ができなかった。

4. 考察

ABCB1遺伝子がコードするp-glycoprotein、ApoB遺伝子がコードするApoBそしてCBP遺伝子がコードするCREB binding proteinの3つの物質の間における関連についての報告はない。今回の結果から、細胞膜レベルでのステロイドの輸送に関連するABCB1遺伝子と、ステロイドの核内受容体へ作用後の遺伝子の転写に影響を与えているCBP遺伝子の2つの交互作用が判明した。ステロイドが細胞内に入り核内へ移行し、mRNAの転写をしてステロイドの作用が発現するまでの過程で、この2つの遺伝子の作用が相乗作用を示す可能性を考えた。

ApoB 遺伝子で計算ができなかったのは、今回解析したApoBのSNPの出現頻度が、以前の日本人での報告と同じように、CTとTTで約8%と少なく、2つの遺伝子を組合せた場合に、対象数が小さくなったため、ApoB 遺伝子を含む解析で、計算できなかったと考えた。

今後も、複数の要因の組合せで、交互作用を検討し、ハイリスクグループの調査を行っていく必要がある。

5. 結論

- (1) 3遺伝子とステロイド性大腿骨頭壊死症との関連を明らかにするために、logistic regression model を用いて解析を行い、ABCB1 遺伝子、ApoB 遺伝子そしてCBP 遺伝子の多型でriskの上昇を認めた。このrisk上昇は互いの遺伝子多型で調整後も保たれていた。
- (2) ABCB1とCBPの間に、交互作用を認めた。ABCB1 CT+CC、CBP AGの組み合わせでは、特にriskが高いことが判明した(OR=22.91)。

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) Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics* 2003;13:675-82.
- 2) 平田哲朗、藤岡幹浩、高橋謙治、新井祐志、浅野武志、石田雅史、久保俊一、里見佳子、西野輔翼、秋岡清一、岡本雅彦、吉村了勇、福島若葉、田中隆、廣田良夫:ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析-リポ蛋白質を対照にして-、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・分担研究報告書、91-94, 2006.
- 3) 中島滋郎、田村京子、平田哲朗、藤岡幹浩、久保俊一、福島若葉、廣田良夫:ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生とCBP遺伝子多型の関連、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・分担研究報告書、80-84, 2006.

ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生と NCOA2 遺伝子多型の関連

中島滋郎、田村京子

(大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

平田哲朗、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)

今回我々は、グルココルチコイド受容体の転写共役因子の一つである NCOA2 遺伝子の C/T 多型とステロイド反応性の関連について検討を行った。健常者 76 名の検討では C/C 63.2%、C/T 35.5%、T/T 1.3%であった。腎移植患者 157 名では、ステロイド性大腿骨頭壊死症発生群では C/C 64.7%、C/T 32.4%、T/T 2.9%、非発生群では C/C 50.4%、C/T 40.7%、T/T 8.9%で、有意の差は認めなかった (p=0.14)。ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生に關与する遺伝子多型について今後さらに検討を進める。

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、その背景には何らかの遺伝的因子が存在していると考えられる。本サブグループでは、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 レベルおよび蛋白レベルでの解析を行っている。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、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と考えられる (図1)。従来我々は、健常日本人および腎移植後の大腿骨頭壊死症発生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 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 遺伝子多型について解析してきた。平成17年度には、グルココルチコイド受容体の転写共役因子の一つである CBP (cAMP-response element binding protein-binding protein) 遺伝子の G/A 多型とステロイド反応性の関連について検討を行った。CBP は 2,441 アミノ

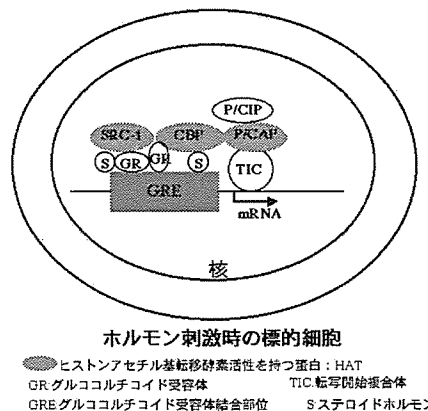


図1: GR を介したステロイドホルモンの作用機序

酸よりなる核内蛋白で、HAT (histone acetyltransferase) 活性を持ち、GR を始めとする核内受容体や P53、Myo-D などの転写因子および TBP や TFIIB などの基本転写因子と結合し、前者を介した遺伝子転写を制御する機能を有する。この解析では、健常者 62 名では G/G 82.3%、A/G 17.7%であった。腎移植患者 157 名においては、ステロイド性大腿骨頭壊死症発生群では G/G 67.6%、A/G 32.4%、非発生群では G/G 85.4%、A/G 14.6%で、有意の差を認めた (p=0.018)。ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生に CBP 遺伝子多型が關与している可能性が示唆された (投稿準備中)。

本年度は、GR の重要な転写共役因子の一つである Nuclear Receptor Coactivator (NCOA) のうち、NCOA2 遺伝子の C/T 多型とステロイド性大腿骨頭

壊死症の発生の関連について検討を行った。

2. 研究方法

日本人におけるの SNP データベース(東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターと科学事業振興事業団の共同プロジェクトである JSNP データベース)上 NCOA2 遺伝子多型を検索した。そのうち1個 (JST067949)は日本人での多型の分布がほぼ判明している。そこで、この多型をふくむ部分に PCR プライマーを設定し、下記の腎移植後患者および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、ダイレクトシーケンス法により DNA 配列を検討した。

検討対象は京都府立医科大学における腎移植後患者 157 名(男性 112 名 女性 45 名)で、そのうち ION 発生群は 34 名(男性 23,女性 11 名)、ION 非発生群 123 名(男性 89,女性 34 名)であった。また同時に健常日本人 76 名でも検討した。

3. 研究結果

健常者 76 名の検討で NCOA2 遺伝子の JST067949 多型は C/C 63.2%、C/T 35.5%、T/T 1.3%であった。一方、腎移植患者 157 名では、ステロイド性大腿骨頭壊死症発生群では C/C 64.7%、C/T 32.4%、T/T 2.9%、非発生群では C/C 50.4%、C/T 40.7%、T/T 8.9%で、統計学的に有意差は認めなかった ($p=0.14$)。

Proteins involved in Glucocorticoid Actions

Glucocorticoid Receptor (GR)

CBP/p300

Nuclear Receptor Coactivator (NCOA)

NCOA1:

Steroid Receptor Coactivator 1 (SRC1)

NCOA2:

Glucocorticoid Receptor-interacting Protein 1 (GRIP1)

NCOA3:

Thyroid Hormone Receptor Activator Molecule 1 (TRAM1)

図2:ステロイドホルモン機能発現に関与する因子

4. 考察

ステロイドホルモンの作用発現には多くの因子が関与することが知られている。今回検討した NCOA2 は複数報告されている NCOA の一つであり(図2)⁽¹⁾、直接 GR に結合しその機能を調節することから、ステロイ

ドホルモンの機能発現に非常に重要な役割を果たしていると考えられる⁽²⁾。従来ステロイドホルモン感受性の遺伝的因子として GR 遺伝子そのもの^(3, 4)や 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 遺伝子⁽⁵⁾についての欧米の検討はあったが、NCOA 遺伝子を検討した研究はなされていなかった。今回我々は腎移植後患者におけるステロイド誘発性大腿骨頭壊死症の発生と NCOA2 遺伝子多型の関連について検討したが、大腿骨頭壊死症の発生群と非発生群に有意の差は認めなかった。今後、さらに他の因子についての解析を進めて行く予定である。

5. 結論

(1) 腎移植患者 157 名と健常日本人 76 名において NCOA2 遺伝子多型を検討した。

(2) 本遺伝子多型は大腿骨頭壊死症の発生群と非発生群に有意の差は認めなかった

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubota T, Kotani T, Miyoshi Y, Santo Y, Hirai H, Namba N, Shima M, Shimizu K, Nakajima S, Ozono K. A spectrum of clinical presentations in seven Japanese patients with vitamin D deficiency. *Clin Ped Endocrinol* 15:23-28, 2006
- 2) Miyoshi Y, Santo Y, Tachikawa K, Namba N, Hirai H, Mushiake S, Nakajima S, Michigami T, Ozono K. Lack of puberty despite elevated estradiol in a 46,XY phenotypic female with Frasier syndrome. *Endocr J* 53: 371-376, 2006
- 3) Kubota T, Namba N, Kurotobi S, Kogaki S, Hirai H, Kitaoka T, Nakajima S, Ozono K. Beneficial effect of oral bisphosphonate treatment on bone loss induced by chronic administration of furosemide without alteration of its administration and urinary calcium loss. *Clin Pediatr Endocrinol* 15:101-107, 2006
- 4) Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. Low molecular weight phenotype of apolipoprotein(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the

femoral head after renal transplantation. J Rheumatol, in press.

2. 学会発表

- 1) 田村京子、中島滋郎、平田哲郎、藤岡幹浩、久保俊一、大藪恵一「ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生と CBP 遺伝子多形の関連の検討」第 24 回 日本骨代謝学会（平成 18 年 7 月）東京
- 2) 窪田拓生、道上敏美、阪口奈保子、国府力、鈴木朗、中島滋郎、大藪恵一「骨量低下を示した ringelschwanz マウスに由来する変異型 Lrp6 蛋白の機能解析」第 24 回 日本骨代謝学会（平成 18 年 7 月）東京
- 3) 北岡太一、難波範行、三浦弘司、窪田拓生、平井治彦、中島滋郎、大藪恵一「パミドロネート治療によるカルシウム・リン代謝調節ホルモンの変動」第 40 回 日本小児内分泌学会（平成 18 年 9 月）浜松
- 4) Kubota T, Michigami T, Sakaguchi N, Kokubu C, Suzuki A, Sakai N, Nakajima S, Ozono K. Disrupted Wnt signaling in Lrp6 mutant ringelschwanz caused by impaired interaction with Mesd leads to up-regulation of RANKL and increased bone resorption. Third International Osteoporosis Foundation Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis October 22-26, Queensland, Australia

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) Lonard DM. et al. The expanding cosmos of nuclear receptor coactivators. Cell 125:411-414, 2006
- 2) Jeong J-W. et al. The genomic analysis of the impact of steroid receptor coactivators ablation on hepatic metabokism. Mol Endocrinol 20:1138-1152, 2006

- 3) Panarelli M. et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction and other metabolic intermedite phenotypes in normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab 83:1846-1852, 1998
- 4) Huizenga NAT. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. J Clin Endocrinol Metab 83:144-151, 1998
- 5) Smolenicka Z. et al. A new polymorphic restriction site in the human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 gene. J Clin Endocrinol Metab 83:1814-1817, 1998

特発性大腿骨頭壊死症の発生と肝 CYP3A 活性の相関に関する研究

高岡邦夫、金城養典、岩切健太郎、政田俊明、岩城啓好

(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)

小田 裕

(大阪市立大学大学院医学研究科 麻酔・集中治療医学)

廣田良夫、近藤享子

(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

ステロイド剤は肝薬物代謝酵素である CYP3A により不活化され、代謝されなかった部分が標的細胞に至り薬理作用する。この酵素活性は個体差が大きいことが知られており、その活性低下はステロイド剤の過度の薬理効果をもたらし、ステロイド性大腿骨頭壊死症(ION)発生の素因となっている可能性がある。そこで我々は、ステロイド性 ION 患者 26 例、アルコール性 ION 患者 29 例、健常人 75 例を対象として、CYP3A 活性を測定し、解析を行った。その結果、ステロイド性 ION 患者の CYP3A 活性は健常人(7.7 ± 1.8 vs. 11.4 ± 3.5 mg/kg/min、 $p < 0.001$) 及び、アルコール性 ION 患者より有意に低値であった(10.6 ± 2.8 mg/kg/min、 $p < 0.001$)。多変量解析の結果、CYP3A 活性低値はステロイド性 ION 発生のリスクを約 9 倍高めていた(adjusted OR 9.08, $p < 0.001$)。CYP3A 活性の低侵襲的な測定を目的とし、1'-OH midazolam/midazolam ratio を算出した結果、ミダゾラム投与後 45 分値が CYP3A 活性と最もよい相関性を示し、1 回採血法による簡便なリスク予知検査の可能性が示された($r = 0.75$, $p < 0.001$)。これらの結果より、ステロイド性 ION 患者は肝 CYP3A 活性低値のために、ステロイド剤の薬理効果が過剰になり、中毒効果としてステロイド性 ION を発生したと考察した。これらのハイリスク患者を同定するために、低侵襲的な 1 回採血による single point 1'-OH midazolam/midazolam ratio は有用であると考えられる。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は青壮年期に好発し、その罹患によって股関節が破壊され起立歩行障害により QOL が著しく侵される疾患である。病理組織学的には大腿骨頭の無反応性壊死像を特徴とし、従来から骨微小循環障害による阻血性壊死とされてきた。しかし、いまだに正確な病態が不明である。

これまでの多くの疫学的研究によって、ステロイド剤使用やアルコール愛飲が ION 発生に関わっていることが明らかにされている^{1,2}。最近の報告の結果によれば、ION 患者の約半数にステロイド使用歴があり、特に女性患者の約 70% にステロイド剤投与歴があるとされている。このような事情を考慮すれば、ステロイド剤に関連した ION の発生機序の解明は、ION 発生を予防する観点からも最も重要な課題であろう。

一方臨床的観察結果によれば、高容量のステロイド剤を投与された患者の全てにステロイド誘発 ION が発生するわけではないことが明らかであり(15-45%)、ステロイド剤に対する感受性、または骨壊死発生傾

向に個体差(素因)が存在していることが伺われる³⁻⁵。

生体内でステロイド剤は主に肝臓の薬物代謝酵素である CYP3A により代謝を受け、代謝を受けなかった未変化体のみが標的細胞に至り作用する^{6,7}。CYP3A は Cytochrome P450 family であり、肝臓に含まれる Cytochrome P450 のおよそ 30% を占める。現在使用されている全薬物の 50% 以上を代謝し、肝臓での mRNA の発現量は 50 倍以上、その生体内機能は 4-10 倍の個体差があるとされ、薬物反応性の個体差を説明する酵素の一つとされている^{8,9}。

これらの事実より、我々は、この CYP3A 活性の低い患者はステロイド剤の代謝が悪く、その過剰な薬理効果のためにステロイド性 ION を発生したと仮説し検索を行った。

また、ステロイド剤によって誘発される ION 発生の予防を考慮するとき、ION 発生のリスクが高い患者のスクリーニングが重要な問題となる。我々は、ION 発生防止方法の確立を目標として、ステロイド性 ION 発

生高リスク患者の同定のためのスクリーニングテストについても検索を行っている。この方法が可能となれば、ステロイド剤投与開始時の用量調節などによって予防が可能となる。

2. 研究方法

(対象)

対象は、整形外科入院手術を受けたステロイド性 ION 患者 26 例、アルコール性 ION 患者 29 例、整形外科入院手術を受けた健常人 75 人を control 群とした。ION の診断には厚生労働省大腿骨頭壊死症研究班診断基準を用いた^{10, 11}。高度の肝・腎機能障害、CYP3A 活性に影響する薬物投与を受けている場合、極端な肥満を除外基準とした。

(方法)

CYP3A 活性定量は midazolam clearance を計測することにより定量した¹²。整形外科手術麻酔導入を midazolam 0.25 mg/kg にて導入し、静注後経時的に採血を行つ ta (5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 分。1 回 2.5cc)。採血後、2 時間以内に遠心分離 (15000rpm×2 分) し、上清液を-80℃にて保存。後日、その上清液から血中 midazolam 濃度、および 1'-OH midazolam 濃度を HPLC にて定量した。得られた値より濃度曲線を作成し血中濃度曲線下面積 (AUC; Area under the concentration curve) を測定し、midazolam clearance 値 (CL=Dose/AUC) を算出し、CYP3A 活性とした。

低侵襲なスクリーニングテストとして midazolam の代謝産物である 1'-OH midazolam 濃度を midazolam 濃度で除した 1'-OH' midazolam/midazolam ratio について解析した。全ての採血ポイントで 1'-OH' midazolam/midazolam を算出し、CYP3A 活性との相関性及びステロイド性 ION 発生高リスク患者の同定の可能性について検索を行った。

(統計学的解析)

CYP3A 活性と ION 発生との関連を unconditional logistic regression model を用いて odds ratio (OR)・95%信頼区間(95%CI)を算出することにより評価した (SAS software)。

(倫理面への配慮)

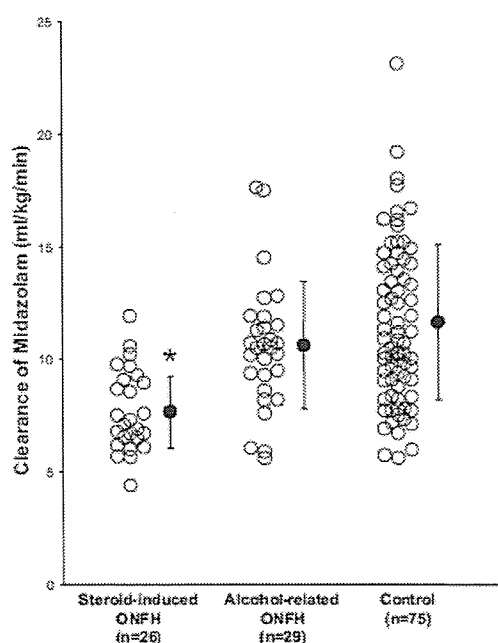
本研究の実施にあたっては大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を受け、指針に沿って行った。

3. 研究結果

Table 1 に characteristics を示す。ステロイド性 ION 群と control 群の間に、性・年齢・喫煙・糖尿病・高脂血症・肝機能・腎機能に有意差は認めなかった。アルコール性 ION 群は control 群に比し、有意に男性・喫煙者が多かった (p<0.01 in Wilcoxon's rank sum test)。

ステロイド性 ION 群、アルコール性 ION 群、control 群の midazolam clearance 値の分布を示す (Fig.1)。ステロイド性 ION 群は midazolam clearance 値が低値であり、平均値にて比較するとアルコール性 ION 群、control 群と比較して統計学的有意に CYP3A 活性が低かった (p<0.001)。

Fig.1

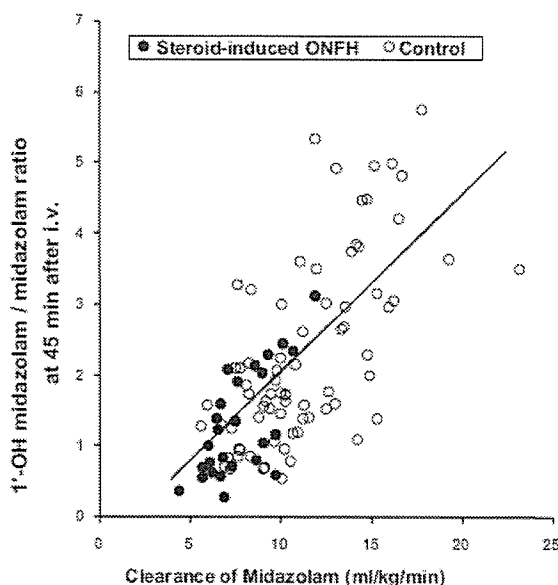


次に、CYP3A 活性低値がステロイド性 ION の発生に関与しているか検索するために unconditional logistic regression model を用いて多変量解析を行った (Table.2)。単変量解析において、midazolam clearance が 1mg/kg/min 減少するごとにステロイド性 ION 発生のリスクが 1.7 倍上昇していた (Crude OR 1.7 [95 % CI 1.32-2.25], p < 0.001)。これゆえ、さらに詳細に解析する為に、control 群の midazolam clearance 値の第 2 三分位である 9.5mg/kg/min 以下を CYP3A 活性低値と設定し解析したところ、CYP3A 活性低値はステロイド性 ION 発生のリスクを 8.4 倍高めていた (Crude OR 8.4 [95 % CI 2.83-24.9], p < 0.001)。性・年齢・喫

煙・高脂血症・肝機能・腎機能はステロイド性ION発生に関与してはいなかった。多変量解析にて性・年齢・喫煙・高脂血症・肝機能・腎機能の影響を調整した結果、最終的にCYP3A活性低値はステロイド性ION発生のリスクを9倍上昇させていた(adjusted OR 9.08 [95% CI 2.79-29.6], $p < 0.001$)。また、Attributable fractionを算出すると89%であり、肝CYP3A活性低値はステロイド性IONの主要な原因であることが明らかになった。

全ての採血ポイントで、midazolamの代謝産物である1'-OH midazolam濃度をmidazolam濃度で除した1'-OH midazolam/midazolam ratioを算出し、CYP3A活性であるmidazolam clearance値と相関するか75名の患者にて検索した。その結果、midazolam投与後45分での1'-OH midazolam/midazolam ratioはmidazolam clearance値と非常に良い相関を示し、CYP3A活性をよく反映すること明らかになった($r=0.72$ $p<0.0001$)。ステロイド性ION患者とcontrol群の1'-OH midazolam/midazolam ratioをFig.4に示す。やはりステロイド性ION患者の1'-OH midazolam/midazolam ratioは低値であり、これを用いた1回採血法による簡便なリスク予知検査が可能であることが明らかになった($r=0.68$, $p<0.001$)。

Fig. 4



4. 考察

midazolam clearanceを用いた研究結果より、ステロイド性ION患者の肝CYP3A活性は低値であることが明らかになった。そして、肝CYP3A活性低値はステロイド性ION発生のリスクを9倍高めていた。一方、肝CYP3A活性はアルコール性ION発生のリスクには

関与していなかった。

これらの結果より、ステロイド性ION患者は肝CYP3A活性が低い為に(Poor metabolizer)、体内にステロイド剤が長時間蓄積する傾向にあり、ステロイド剤の薬理効果が過剰になった為にステロイド性IONを発生したのではないかと考察した。

肝CYP3A活性の低下がステロイド性IONの発生の原因であるとするならば、できるだけ簡便かつ低侵襲な方法で個々の患者の肝CYP3A活性を把握し、その活性に基づき投与ステロイド量を調整することでステロイド性ION発生の予防が可能になると考えられる。

患者の肝CYP3A活性をステロイド剤投与時に把握する方法としてはmidazolam clearance法は臨床実地的ではない。そこで1'-OH midazolam/midazolam ratioについて解析した結果、肝CYP3A活性とよい相関性を示し、実際にステロイド性ION患者ではmidazolam clearance値と同様に1'-OH midazolam/midazolam ratioは低値であった。よって簡便なCYP3A活性測定法として1'-OH midazolam/midazolam ratioを用いることができる可能性が示された¹³。

このような方法でステロイド剤投与前に肝CYP3A活性を把握し、その活性に応じたステロイド剤の投与量調節によって、ステロイド性ION発生の予防が可能になると考えられる。

5. 結論

- 1.ステロイド性ION患者は肝CYP3A活性が低い。
- 2.CYP3A活性低値はステロイド性ION発生のリスクを上昇させる。
- 3.1'-OH midazolam/midazolam ratioを用いた簡便な肝CYP3A活性測定法が可能である。
- 4.ステロイド剤投与量調節(テーラーメイド化)によりステロイド性ION発生の予防ができる可能性がある。

6. 研究発表

1. 論文発表
Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther 2006; 80:396-402.
2. 学会発表

- 1) 金城養典、小田裕、岩切健太郎、政田俊明、岩城啓好、廣田良夫、近藤享子、高岡邦夫
肝 CYP3A 活性低値はステロイド性大腿骨頭壊死症の主要な原因である、第 79 回日本整形外科学会学術集会、横浜、2006.5.18
 - 2) 金城養典、小田裕、岩切健太郎、政田俊明、岩城啓好、高岡邦夫:ステロイド代謝の個体差とステロイド性骨壊死、第21回日本整形外科学会基礎学術集会、長崎、2006.10.21
- 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, 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 Epidemiol* 1993; 137:530-8.
 - 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y. Idiopathic Osteonecrosis of the femoral head : Nationwide Epidemiologic Studies in Japan. *Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis, and treatment* 1997:51-58.
 - 3) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus* 2005; 14:385-90.
 - 4) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1145-8.
 - 5) Ono K, Tohjima T, Komazawa T. Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop* 1992:89-97.
 - 6) Abel SM, Maggs JL, Back DJ, Park BK. Cortisol metabolism by human liver in vitro--I. Metabolite identification and inter-individual variability. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43:713-9.
 - 7) Waxman DJ, Attisano C, Guengerich FP, Lapenson DP. Human liver microsomal steroid metabolism: identification of the major microsomal steroid hormone 6 beta-hydroxylase cytochrome P-450 enzyme. *Arch Biochem Biophys* 1988; 263:424-36.
 - 8) Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352:2211-21.
 - 9) Eichelbaum M, Burk O. CYP3A genetics in drug metabolism. *Nat Med* 2001; 7:285-7.
 - 10) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, et al. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81:590-5.
 - 11) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2002; 7:601-5.
 - 12) Thummel KE, Shen DD, Podoll TD, et al. Use of midazolam as a human cytochrome P450 3A probe: I. In vitro-in vivo correlations in liver transplant patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:549-56.
 - 13) Thummel KE, Shen DD, Podoll TD, et al. Use of midazolam as a human cytochrome P450 3A probe: II. Characterization of inter- and intraindividual hepatic CYP3A variability after liver transplantation. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:557-66.

破骨細胞特異的エストロゲンレセプター(ER)欠損マウスでは骨量減少を認める

加藤茂明、今井祐記、高田伊知郎、松本高広、中村 貴

(東京大学分子細胞生物学研究所、科学技術振興機構 (ERATO))

ION における骨頭の圧潰には破骨細胞の関与が予想される。一方で SERM はエストロゲン受容体を介し骨量維持作用を発揮する。そこで、以前に報告した Cathepsin K-Cre ノックインマウスを floxed ER α マウスと交配する事で、新たに破骨細胞特異的 ER 遺伝子欠損マウス(Oc-ERKO マウス)を作成し、骨密度を測定した結果、雌 Oc-ERKO マウスにのみ顕著な骨密度の低下が見られた。骨形態計測では破骨細胞機能の亢進に伴う高回転型の骨代謝を認めた。以上よりエストロゲンの骨量維持作用は、ER を介した破骨細胞機能の抑制である事を強く示唆するものである。

1. 目的

大腿骨頭壊死に伴う骨頭圧潰に先立つ骨吸収を担う破骨細胞におけるステロイドホルモン受容体の機能を明らかにすることにより、大腿骨頭壊死におけるステロイドホルモンの作用を解明することを目的とする。今回は、破骨細胞におけるエストロゲン受容体機能の解明に注目した。

2. 方法

昨年度、報告済みであるカテプシン K プロモーターを用いた破骨細胞特異的 Cre 発現マウスと、エストロゲン受容体(ER α) 遺伝子座に2つの loxP 配列を挿入した floxed ER α マウスとを掛けあわせる事により、破骨細胞特異的 ER α 欠損(Oc-ERKO) マウスを作成し、内分泌・骨密度・X 線学的解析・骨形態計測を行った。

3. 結果

Oc-ERKO マウスでは、テストステロン・エストラジオール・IGF-1・Leptin・FSH などの内分泌検査上、雌雄を問わず全身的 ER α 欠損マウスで認められるような異常所見を認めなかった。また、骨密度・単純 X 線像においては、雄では対照群との差を認めなかったものの、雌では有意に骨量の減少を認めた。さらに骨形態計測では、雌においてのみ、骨吸収の指標となる破骨細胞表面・破骨細胞数の上昇を認め、

それに伴い石灰化速度や骨形成率の上昇を認め、高回転型の骨代謝を呈していた。

以上より、エストロゲンの骨組織における作用は、破骨細胞内のエストロゲン受容体を介し、骨吸収を抑制することであることが明らかとなった。

4. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shiina, H., Matsumoto, T., Sato, T., Igarashi, K., Miyamoto, J., Takemasa, S., Sakari, M., Takada, I., Nakamura, T., Metzger, D., Chambon, P., Kanno, J., Yoshikawa, H., Kato, S.: Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 224-229, 2006.
- 2) 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.*, **281**, 20-26, 2006.
- 3) Kim, M. -S., Fujiki, R., Murayama, A., Kitagawa, H., Yamamoto, K., Yamamoto, Y., Mihara, M., Takeyama, K., Kato, S.: 1 α , 25(OH)2D3 -induced

- transrepression by vitamin D receptor through E-box-type elements in the human parathyroid hormone gene promoter. *Mol. Endocrinol.*, Nov 9, 2006.
- 4) Yamaoka, K., Shindo, M., Iwasaki, K., Yamaoka, I., Yamamoto, Y., Kitagawa, H., Kato, S.: Multiple co-activator complexes support ligand-induced transactivation function of VDR. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2006, in press.
 - 5) Takezawa, S., Yokoyama, A., Okada, M., Fujiki, R., Iriyama, A., Yanagi, Y., Ito, H., Takada, I., Kishimoto, M., Miyajima, A., Takeyama, K., Umesono, K., Kitagawa, H., Kato, S.: A cell cycle-dependent co-repressor for photoreceptor cell-specific nuclear receptor (PNR). *EMBO J.*, 2006, in press.
 - 6) Yamaoka, K., Kim, M.S., Takada, I., Takeyama, K., Kamimura, T., Kato, S.: Culture serum-induced conversion from agonist to antagonist of a Vitamin D analog, TEI-9647. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **100**, 177-183, 2006.
 - 7) Kishimoto, M., Fujiki, R., Takezawa, S., Sasaki, Y., Nakamura, T., Yamaoka, K., Kitagawa, H., Kato, S.: Nuclear receptor mediated gene regulation through chromatin remodeling and histone modifications. *Endocrinol. J.*, **53**, 157-172, 2006.
 - 8) Yamada, T., Kawano, H., Koshizuka, Y., Fukuda, T., Yoshimura, K., Kamekura, S., Saito, T., Ikeda, T., Kawasaki, Y., Azuma, Y., Ikegawa, S., Hoshi, K., Chung, U., Nakamura, K., Kato, S., Kawaguchi, H.: Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification. *Nature Medicine*, **12**, 665-670, 2006.
 - 9) Yamamoto, K., Sokabe, T., Matsumoto, T., Yoshimura, K., Shibata, M., Ohura, N., Fukuda, T., Sato, T., Sekine, K., Kato, S., Isshiki, M., Fujita, T., Masuda, H., Kobayashi, M., Kawamura, K., Kamiya, A., Ando, J.: Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nature Medicine*, **12**, 133-137, 2006.
 - 10) Li, M., Hener, P., Zhang, Z., Kato, S., Metzger, D., Chambon, P.: Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 11736-11741, 2006.
 - 11) Tateishi, Y., Sonoo, R., Sekiya, Y., Sunahara, N., Kawano, M., Wayama, M., Hirota, R., Kawabe, Y., Murayama, A., Kato, S., Kimura, K., Yanagisawa, J.: Turning off estrogen receptor beta-mediated transcription requires estrogen-dependent receptor proteolysis. *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 7966-7976, 2006.
 - 12) Yokota, K., Shibata, H., Kurihara, I., Kobayashi, S., Suda, N., Murai-Takeda, A., Saito, I., Kitagawa, H., Kato, S., Saruta, T., Itoh, H.: Coactivation of the N-terminal transactivation of mineralocorticoid receptor by Ubc9. *J. Biol. Chem.*, 2006, in press.
 - 13) Urushino, N., Yamamoto, K., Kagawa, N., Ikushiro, S., Kamakura, M., Yamada, S., Kato, S., Inouye, K., Sakaki, T.: Interaction between mitochondrial CYP27B1 and adrenodoxin: Role of Arginine 458 of Mouse CYP27B1. *Biochemistry*, **45**, 4405-4412, 2006.
 - 14) Katsu, Y., Kohno, S., Oka, T., Mitsui, N., Tooi, O., Santo, N., Urushitani, H., Fukumoto, Y., Kuwabara, K., Ashikaga, K., Minami, S., Kato, S., Ohta, Y., Guillet, L.J., Jr., Iguchi, T.: Molecular cloning of estrogen receptor alpha (ERa; ESR1) of the Japanese giant salamander, *Andrias japonicus*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **257-258**, 84-94, 2006.
 - 15) Chan, T., Satow, R., Kitagawa, H., Kato, S., Asashima, M.: Ledgerline, a Novel *Xenopus laevis* Gene, Regulates Differentiation of Presomitic Mesoderm During Somitogenesis. *Zoolog. Sci.*, **23**, 689-697, 2006.
2. 学会発表
国際学会
 - 1) S. Kato: Function of co-regulator complexes for nuclear receptors, Keystone Symposia: Regulation of Eukaryotic Transcription, New Mexico, USA, 2006.4.21.
 - 2) S. Ito, K. Takeyama, S. Sawatsubashi, E. Suzuki, A.

Kouzmenko, Y. Zhao, K. Yamagata, M. Tanabe, Y. Shirode, T. Tabata, S. Kato: Identification of a novel co-regulator of nuclear receptors by *Drosophila* genetic system, Keystone Symposia: Regulation of Eukaryotic Transcription, New Mexico, USA, 2006.4.21.

- 3) S. Sawatsubashi, K. Takeyama, S. Ito, E. Suzuki, M. Tanabe, Y. Zhao, K. Yamagata, Y. Shirode, T. Tabata, S. Kato: Functional analysis of ecdysone receptor-mediated transcription through alteration of chromatin structure, Keystone Symposia: Regulation of Eukaryotic Transcription, New Mexico, USA, 2006.4.21.
- 4) H. Kitagawa, R. Fujiki, K. Yoshimura, H. Ohya, S. Kato: Functional analysis of a novel ATP dependent chromatin remodeling complex 'WINAC', Keystone Symposia: Regulation of Eukaryotic Transcription, New Mexico, USA, 2006.4.21.

国内学会

- 1) 山形 薫、福田 亨、藤山沙理、越田伊織、武山健一、松本高広、北川浩史、加藤茂明: DEAD Box RNA helicase p72/p68 による miRNA processing の機能解析、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.
- 2) 吉村公宏、北川浩史、竹澤慎一郎、高田伊知郎、古谷善幸、八木寿人、福田 亨、山本陽子、渡辺智之、中村 貴、椎名博子、宮本純子、田中佐依子、松本高広、松岡瑠美子、加藤茂明: 新規ビタミンDレセプター (VDR) 相互作用因子複合体 WINAC の生体内高次機能の解析、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.
- 3) 五十嵐庸、過足芳子、三原正朋、高田伊知郎、北川浩史、加藤茂明: ビタミンKはエストロゲンと協調的に骨芽細胞形成を促進する、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.
- 4) 馬場敦史、大竹史明、三木ひろみ、北川浩史、高田伊知郎、加藤茂明: 肝臓特異的 FXR 転写共役因子複合体精製の新たな試み、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.
- 5) 岡田麻衣子、竹澤慎一郎、目崎善弘、高田伊知郎、北

川浩史、加藤 茂明: 細胞周期依存的な ER \cdot の機能解析、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.

- 6) 伊藤紗弥、武山健一、沢津橋俊、鈴木絵里子、Yue Zhao、山形 薫、田辺真彦、Alexander Kouzmenko、城出裕子、多羽田哲也、加藤茂明: 分子遺伝学的アプローチによるヒト核内レセプター新規転写共役因子 BAHD1 の機能解析、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.

臼蓋の脆弱性骨折後にProtrusio Acetabuli を来した症例

山本卓明、神宮司誠也、岩本幸英（九州大学整形外科）

臼蓋内側に発生した脆弱性骨折後に急速に股関節破壊が進行し、Protrusio Acetabuli を来した症例を報告する。原因不明の疾患である Protrusio Acetabuli の病因の一つとして臼蓋側に発生した脆弱性骨折を考慮しておく必要がある。

1. 研究目的

近年、大腿骨頭壊死症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) が提唱されている¹⁾。本骨折は、骨粗鬆症を有する高齢女性に好発し、その発生数は年々増加傾向にあると考えられている。また本骨折は、腎臓移植後の患者²⁾や稀ではあるが若年成人での発生も報告されている³⁾。今回、臼蓋に発生した脆弱性骨折後に、急速に股関節破壊が進行し、Protrusio Acetabuli を来した症例を報告する。

2. 研究方法および結果

症例は 93 歳男性である。一ヶ月前より誘因なく突然左股関節痛を自覚した。既往歴として、左股関節痛出現の 3 ヶ月前に左変形性膝関節症に対して左 TKA を行なわれた。また、1 年前には右大腿骨転子間骨折に対して骨接合術を行なった。

身長 164 cm、体重 75 kg、Body mass index (BMI: kg/m²) は 27.9 と肥満傾向にあった。ステロイド内服歴、アルコール多飲歴はない。来院時の左股関節の可動域は、屈曲 80 度、伸展 0、外転 20、内転 10 度であった。

初診時(発症後 1 ヶ月)の単純 X 線正面像では左股関節に大きな異常を認めないが、側面像にて臼蓋荷重部内側に骨折線を認めた(図 1a, b)。また、発症後 1 カ月の MRI では、単純 X 線で骨折線がみられた部位である右臼蓋内側に、T2 強調画像で高信号域を認めた(図 2)。

安静、免荷などにより保存的に経過をみた。しかしながら、疼痛が次第に憎悪し、3 週後の単純 X 線で

は、臼蓋内側の破壊が進行し、骨頭が臼蓋内に突出してきた(図 3)。さらにその 1 週間後には、骨頭の破壊も進行し、Protrusio Acetabuli の状態となった(図 4)。

疼痛が憎悪したため、人工股関節全置換術を行った。臼蓋側は高度に破壊されており、骨軟骨の破砕片が関節内に充満していた。感染を示唆する所見はなかった。骨頭は、肉眼的に骨壊死巣は認めなかった。組織学的にも、骨壊死巣、修復反応巣、健全巣からなる骨壊死巣は認めず、骨折した骨梁とその周囲には旺盛な仮骨と肉芽組織の形成を認めた。さらに、軟骨下骨を含んだ関節軟骨片を滑膜内に認め、急速に関節破壊が進行した所見であった(図 5)。chondrolysis の所見は認めなかった。以上より、本症例は臼蓋内側の脆弱性骨折を基盤に急速に股関節破壊が進行し、Protrusio Acetabuli に至った症例と考えられた。

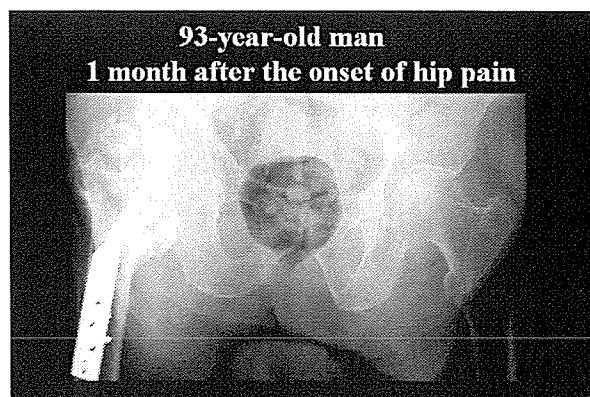


図 1a

発症後 1 ヶ月の単純 X 線正面像。明らかな異常は認めない。

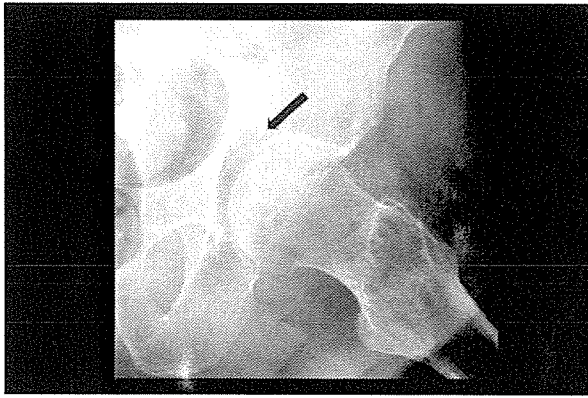


図 1b

側面像にて臼蓋荷重部内側に骨折線を認める (矢印)。

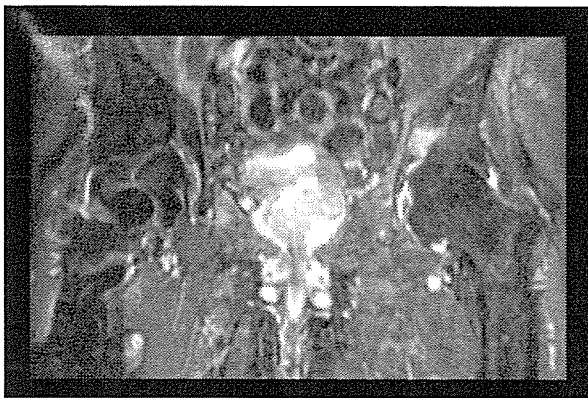


図 2

発症後 1 カ月の MRI。単純 X 線で骨折線がみられた右臼蓋内側に、T2 強調画像で高信号域を認める。

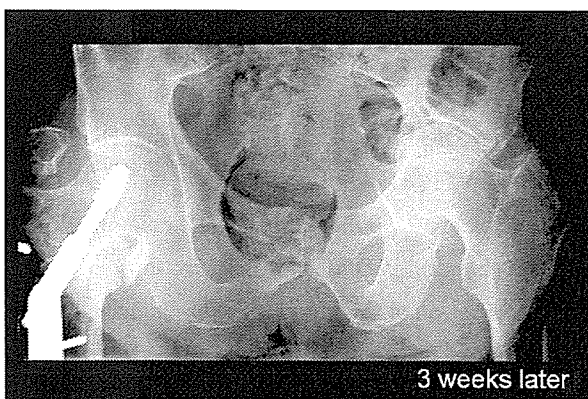


図 3

3 週後の単純 X 線。臼蓋内側の破壊が進行し、骨頭が臼蓋内に突出している。

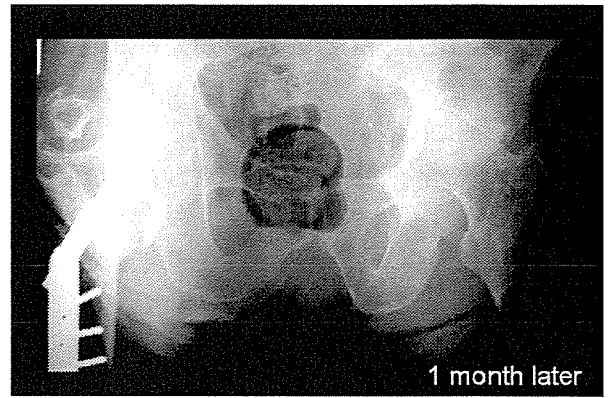


図 4

図 3 の 1 週後の単純 X 線。骨頭破壊が進行し、Protrusio Acetabuli の状態である。

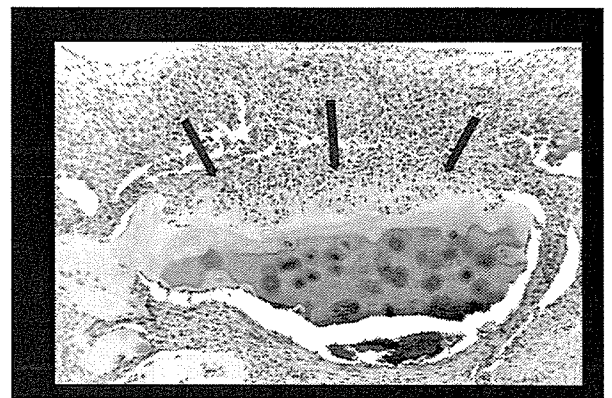


図 5

軟骨下骨を含んだ関節軟骨片を滑膜内に認め、急速に関節破壊が進行した所見である。

3. 考察

Protrusio Acetabuli を来す原因は、主に primary と secondary に大別される。Secondary は、その誘因となるものは多く知られており、Infection, Neoplasm, Inflammatory (RA, AS, JRA, Psoriasis, chondrolysis, etc), Metabolic (Paget, Osteogenesis Imperfecta, Osteomalacia, etc), Traumatic (acetabular Fx), Genetic (Marfan, Sickle cell, Ehler-Danlos, etc) などがある。本症例においても、臼蓋における脆弱性骨折を起因としたものと考えられた。さらに、発症後 1 ヶ月足らずで急速に関節破壊が進行しており、骨の脆弱性の関与が強く示唆された。

明らかな外傷の既往がなく、臼蓋内側に骨折を来したメカニズムは不明であるが、発症一ヶ月前に TKA を施行され、その後は日常生活レベルがあがり、かつ歩行距離が伸びたことによる、負荷の増大した可能

性が考えられた。大腿骨側に骨頭破壊がみられた理由は不明であるが、関節の適合性が失われたことにより、元来骨頭も骨脆弱性が存在していた可能性があり、二次的に破壊が進行したと考えられた。

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が必要である。本骨折の臨床上的特徴として、骨粗鬆症を有する高齢女性に多いこと、発症時のX線所見に乏しいが、MRIで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1)。また、本骨折は急速破壊型股関節症と類似した経過をたどることがあるとされている6)。

臼蓋に発生した脆弱性骨折も急速に関節破壊が進行する症例があることを念頭に置いておくべきである。

4. 結論

1. 臼蓋に発生した脆弱性骨折を起因として急速に関節破壊が進行した症例を報告した。
2. Protrusio Acetabuliの原因として臼蓋の脆弱性骨折を考慮しておく必要がある。

5. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG.: Subchondral Insufficiency Fracture of the Acetabulum Resulting in Protrusio Acetabuli. J Rheumatol (in press)
2. 学会発表
 - 2) Yamamoto T, Iwamoto Y.: Capital Femoral Necrosis. The 33rd International Skeletal Society Annual Meeting, September 13-16, 2006, Vancouver, Canada.
 - 3) Yamamoto T, Iwamoto Y.: Marrow Edema Syndromes, infarction and insufficiency fracture
The 33rd International Skeletal Society Annual Meeting, September 13-16, 2006, Vancouver, Canada.

6. 知的所有権の取得情報

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

7. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. A differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. Arthritis Rheum 1999;42: 2719-23.
- 2) Ikemura S, Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Iwamoto Y. Bilateral Subchondral Insufficiency Fracture of the Femoral Head after Renal Transplantation. Arthritis Rheum 2005;52: 1293-6.
- 3) 山本卓明、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英: 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。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成16年度研究報告書。79-82、2005
- 4) Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, Tada Y, Ueda A, Yamauchi Y, Kusaba T, Niho Y. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. Ann Rheum Dis. 1989;48(8):672-6.
- 5) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis. 2001;60(12):1145-8.
- 6) Yamamoto T, Bullough PG.: The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint. A preliminary report. Arthritis Rheum 2000;43: 2423-7.

‘特発性大腿骨頭壊死症’当科紹介例の検討

坂井孝司、大園健二、李 勝博、西原俊作

(国立大阪医療センター 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症として当科へ紹介された症例のうち、当科での診断が異なった3例、及び特発性大腿骨頭壊死症との診断が困難であった2例について検討した。診断が異なった3例については、1.臼蓋形成不全後の変形性関節症、2.SLEに伴う股関節炎、3.bone marrow edema syndromeと診断した。診断が困難であった2例については、1.MRIでのband像が明瞭でなく、core biopsyにて組織所見から診断した症例、2.関節症変化を呈しており、手術時に摘出した組織所見から診断した症例であった。紹介医に対する診断結果のフィードバック、及び診断困難例に対する症例検討の必要性、さらなる診断基準の普及の必要性があると考えられた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の診断については診断基準が確立しているが¹⁾、容易に診断できない症例が稀に存在する。そのパターンとしては、1.他医で‘特発性大腿骨頭壊死症’と診断されて紹介されたが診断基準を満たさず他の診断が妥当である例、2.関連要因(ステロイド治療歴、アルコール多飲歴、膠原病の既往など)を有しMRIでの異常所見もあるが、典型的なband patternではなく、診断基準を満たさない症例、3.「以前に‘特発性大腿骨頭壊死症’といわれたことがある」といわれて来院する関節症変化をきたした症例の3つが考えられる。

今回、特発性大腿骨頭壊死症として当科へ紹介された症例のうち、当科での診断が異なった症例、また最終的に大腿骨頭壊死症と診断したが困難であった症例について検討した。

2. 研究方法

2004年1月から2006年3月の間に当科にて特発性大腿骨頭壊死症として紹介、診断された30例のうち、紹介医の診断と異なった3例、診断が困難であった2例を対象とした。

3. 研究結果

症例 1.41歳男性。臼蓋形成不全に伴う大腿骨頭内のcystic changeを、単純X像で帯状硬化像、MRIでband像とされ特発性大腿骨頭壊死症として整形外科

医(医師歴6年)から紹介された(図1)。

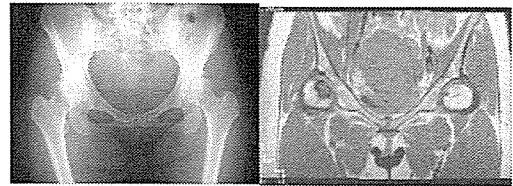


図1.症例1 単純X線像及びMRI T1 強調像

症例 2. 49歳女性。SLE症例で、右股部痛があり、単純X像では正常であるが、MRIでband像とされ特発性大腿骨頭壊死症として内科医から紹介された。典型的なband像とはいえまた診断基準をみたまず、SLEに伴う股関節炎と診断した(図2)。

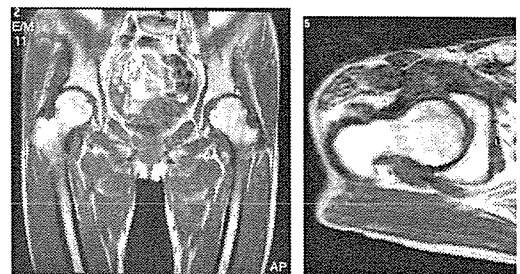


図2.症例2 MRI T1 強調像

症例 3. 45歳女性。左股部痛があり、単純X像では大腿骨頭の外側に透過性の充進を認め、MRIではband像とされ特発性大腿骨頭壊死症として整形外科

医(医師歴 8 年)から紹介された。疼痛は紹介後 1 ヶ月で消失した。MRI では典型的な band 像とはいえずまた骨内の浮腫様所見を呈し、bone marrow edema syndrome と診断した(図 3)。

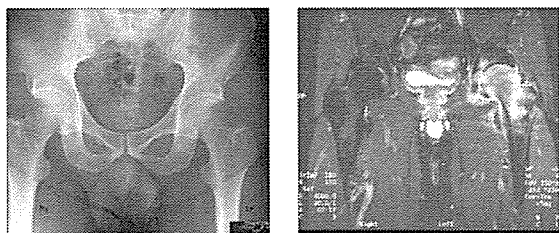


図 3.症例 3 単純X線像及び脂肪抑制T2 強調像

症例 4. 72 歳女性。ネフローゼに続発した慢性腎不全で、16 年の透析歴がある。左股部痛があり、単純X線像では大腿骨頭の荷重部に硬化像を認め、MRI では band 像とされ特発性大腿骨頭壊死症として整形外科医(医師歴 27 年)から紹介された。MRI では典型的な band 像とはいえず、core biopsy を施行して特発性大腿骨頭壊死症と診断した(図 4)。

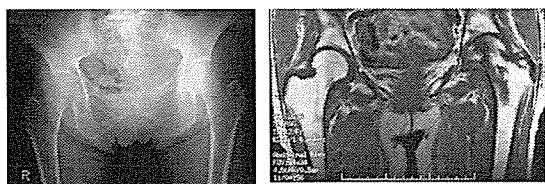


図 4.症例 4 単純X線像及び MRI T1 強調像

症例 5. 59 歳女性。ネフローゼの既往がある。右股部痛があり、単純X線像では末期変形性股関節症の所見を呈していた。MRI では band 像を呈さず diffuse low signal intensity area を呈していた。人工股関節全置換術を施行した。大腿骨頭剖面では明らかな壊死を荷重部に認めた。診断基準は病理所見の 1 項目のみであるが、大腿骨頭壊死症と診断した(図 5)。

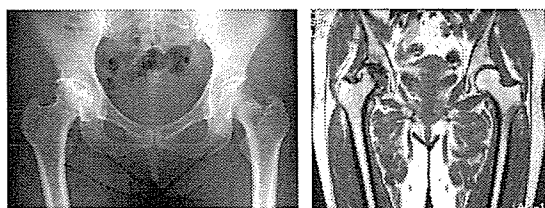


図 5.症例 5 単純X線像及び MRI T1 強調像

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症と容易に診断できない症例については、紹介していただいた症例の診断結果のみならず、その診断に到った過程を紹介元へフィードバックしていく必要があると考えられた。また、適切な診断のため、診断基準の啓蒙、普及に努めることが重要である。さらに、診断困難例については、現行の診断基準項目における点数化の採用など、さらなる診断基準の改訂の可能性を検討する必要があると考えられた。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症と診断され紹介された症例については、診断が異なったり、稀に診断困難な症例もあり、紹介医に対する診断結果のフィードバック、及び診断困難例に対する症例検討の必要性、さらなる診断基準の普及の必要性があると考えられた。

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. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci, 20002;7:601-605.

特発性大腿骨頭壊死症に対して自家骨移植を併用した

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術

長谷川幸治、増井徹男、山口 仁、加納稔也、関 泰輔、松田達男

(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症6関節に対して自家骨移植を併用した大腿骨彎曲内反骨切り術を新しい骨切りガイドを使用して行った。手術適応は最大外転位撮影で健全な骨頭荷重部が外側1/3以上になるものを適応とした。また骨移植術の適応は骨頭の1/3以上の壊死が深いものとした。対象は6例6関節の平均年齢は34.4歳、男性2関節、女性3関節、病因はステロイド性3関節、特発性2関節であった。病型はC-1:4関節、B:1関節、Stage2:3関節、Stage3A:2関節であった。内反角度は平均26.8度、平均手術時間110分であり、骨癒合は平均3.6カ月でえられた。全例疼痛は消失した。圧潰を起こした例はなかった。脚長差は平均1.5cm(1.2-2)であった。特発性大腿骨頭壊死症6関節に対して自家骨移植を併用した大腿骨彎曲内反骨切り術を行い、短期成績は良好であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は青壮年に発症することが多く、骨頭の圧潰が進行すると関節機能が著しく低下するために労働能力が損失する。人工関節置換術は若年者に対しては長期耐用性がないため問題が多い。骨頭温存療法として健全部を荷重部に移動する彎曲内反骨切り術、骨頭回転骨切り、血管柄付骨移植術の良好な成績が報告されている。筆者らは術若年者の特発性大腿骨頭壊死症のType BおよびType C-1に対して彎曲内反骨切り術を1989年から2005年までに78関節行った。本研究の目的は、新しく開発した骨切りガイドを用いて彎曲内反骨切り術を正確に行う術式と壊死部再生をめざして自家骨移植を併用する方法を開発したので短期成績を報告する。

2. 症例・方法

2004年7月から2005年12月まで新しい骨切りガイド(メイラ社製:特許申請中)を使用して、自家骨移植を併用した6症例を対象とした。手術適応は最大外転位撮影で健全な骨頭荷重部が外側1/3以上になるものを適応とした。特発性大腿骨頭壊死症6関節に対して自家骨移植を併用した大腿骨彎曲内反

骨切り術を新しい骨切りガイドを使用して行った。また骨移植術の適応は骨頭の1/3以上の壊死が深いものとした。対象は6例6関節の平均年齢は35.8歳、男性3関節、女性3関節、病因はステロイド性4関節、特発性2関節であった。病型はC-2:1関節、C-1:4関節、B:1関節、Stage2:3関節、Stage3A:2関節、Stage3B:1関節であった。術後経過期間は12-24カ月であった。臨床評価はJOA、X線評価は骨癒合、圧潰の有無を検討した。

3. 手術方法

体位は側臥位でおこなう。皮膚切開は側方アプローチで大転子直上を15cm皮膚・筋膜切開した。まず小転子をエレバで剥離し、鈍のエレバで小転子全体を見えるまで剥離する。大転子は小殿筋を中殿筋とともに剥離する。まず小転子の中央より5mm近位部に1.5mmのKワイヤーを骨軸に垂直に入れ3cmの長さで切る。このKワイヤーに骨切りガイドのスロット部分を入れる。近位部の固定は大転子の外側とガイドの外側を一致させる。透視で骨切り予定部位を確認し、Kワイヤーを固定用穴に入れてスロット部分のKワイヤーを抜去する。まずスロットに両刃のレシプロソーで転子部の骨切りが前方皮質に達するまで行う。片歯

のレシプロソーに交換し近位部へ向けて大転子まで骨切りする。Calcar部はガイドを動かして骨切りする。注意点は、骨折の危険性があるので大腿骨を動かさないように保持することである。骨切りが完了すると骨切り部が完全に見ることができる。股関節前方の軟部組織を切離すると骨片は回転できるようになる。壊死部の処置はまず近位骨片の中央やや後方から径8mmの丸ノミで壊死部に向かって2-3cm円筒状に骨切除して骨孔を作成する。この骨は後で移植骨として使用する。ACLのトンネルガイドを用いてガイドピンをこの骨孔から壊死部の外側(健常部と境界する部分に骨移植できるようにする)に向けて入れる。透視で正面、側面ともに良好な位置であることを確認する。8mmドリルでガイドに沿って壊死部を円筒状に削り、エイヒで搔爬した。腸骨から自家骨(4x3x1cm=12cm³)を採骨し、チップにして移植した。術前計画の角度に合わせて125度、115度CHS(メイラKK)で骨切り部を固定した。ドレーンを1本留置して創縫合した。術後経過期間は4-14カ月であった。臨床評価はJOA、X線評価は骨癒合、圧壊の有無を検討した。MRIによって術前、術後6ヶ月、術後1年の壊死体積の変化を評価した。

4. 研究結果

内反角度は平均26.8度(25-30)、手術時間110分であり、骨癒合は平均3.6カ月(3-6)でえられ、1例は癒合遅延のため骨移植術をおこなった。全例疼痛は消失した。圧潰を起こした例はなかった。MRIによって術前、術後6ヶ月、術後1年の壊死体積の変化を評価した。

脚長差は平均1.5cm(1.2-2)であった。筋力低下のためTrendelenburg signが術後6ヶ月で3例に見られた。

5. 症例

33歳男性、Type C-1、Stage 2の特発性大腿骨頭壊死症である。手術は転子間をR=45mmでレシプロソーを用いて彎曲骨切りし、近位骨片の骨切り部より壊死部に対して骨孔を作成した。セボトームで壊死部を搔爬した後、大転子近位を一部切除して壊死部に骨移植をした。骨切り部は29°内反矯正し、125°CHSと海綿骨螺子で固定した。手術後1年で臨床症状は疼痛なく、JOA点数90点である。レントゲンでは3カ月で骨癒合が得られた。術後1年で、骨頭の圧壊

なく経過良好である。MRIでは術前広範囲の壊死が見られたが、手術後1年で大腿骨頭外側荷重部に正常信号域が全スライスで見られた。

6. 考察

西尾によって開発された彎曲内反骨切りは、健常域が骨頭外側に存在する場合は、手術侵襲が少なく第一選択される骨頭温存手術である。骨頭外側に健常域が存在しない場合は、大腿骨頭回転骨切り術が選択される。骨頭回転骨切り術と比べると、理論は簡単ではあるが、正確な骨切りや大腿骨頭の定量的な内反移動、固定方法などに注意が必要である。骨切りが正確かつ安全に行える骨切りジグを開発した。合併症として早期荷重で内反の進行や骨折の注意が必要である。

今回報告した内反骨切り術に併用して壊死組織を搔爬・骨移植する方法は報告されていない。この方法は内反骨切り術で外側に健常域を移動して機械的な刺激による圧壊を防止し、さらに壊死組織を自家骨で置換することでさらに広範囲の健常域の獲得を目指すものである。今後はさらに長期の経過観察が必要である。

7. 結論

特発性大腿骨頭壊死症6関節に対して自家骨移植を併用した大腿骨彎曲内反骨切り術を行い、短期成績は良好であった。

8. 研究発表

1. 著書
1) 長谷川幸治:1.診察の基本.2徒手検査のコツ股関節外科の要点と盲点.pp29-32.文光堂2005.
2. 論文発表
1) Hatta T, Hasegawa Y, Matsuyama Y: Mood changes and higher cognitive function in patients hospitalized for hip fracture and spinal disease. Psychology of Mood: New Reserch Editor: Anita V. Clark, pp.161-185,2006.
2) Masui T,Sakano S, Hasegawa Y, Warashina H, Ishiguro N: Expression of inflamatory cytokines, RANKL and OPG induced by titanium, cobalt-chromium and polyethylene particles. Biomaterials 26(2005)1695-1702.
3) Hatta T, Ito Y, Matsuyama Y, Hasegawa Y

Related Articles, Links Lower-limb asymmetries in early and late middle age. *Laterality* 10, 267-277, 2005

- 4) Kawasaki M, Hasegawa Y, Sakano S, Masui T, Ishiguro N: Total hip arthroplasty after failed transtrochanteric rotational femoral osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. *J Arthroplasty* 574-579;2005
- 5) Masui T, Hasegawa Y, Matsuyama Y, Sakano S, Kawasaki M, Suzuki S: Gender differences in platform measures of balance in rural community-dwelling elders. *Arch Gerontol Geriatr* 41, 201-209, 2005
- 6) Yamaguchi J, Hasegawa Y, Kawasaki M, Masui T, Kanoh T, Ishiguro N, Hamajima N: ALDH2 polymorphism and bone mineral density in a Japanese elderly population. *Osteoporosis Int* (2006) 17:908-913.
- 7) Masui T, Hasegawa Y, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Suzuki S: Increasing postural sway in rural-community-dwelling elderly persons with knee osteoarthritis. *J Orthop Sci* 11, 353-358, 2006
- 8) Masui T, Hasegawa Y, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N: Childbirth and Sexual Activity After Eccentric Rotational Acetabular Osteotomy. *Clin Orthop* accepted