

- S.: Study of androgen receptor functions by genetic models. *J. Biochem.*, **138**, 105–110, 2005.
- 19) Kato, S., Sato, T., Watanabe, T., Takemasa, S., Masuhiro, Y., Ohtake, F., Matsumoto, T.: Function of nuclear sex hormone receptors in gene regulation. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **56** (Supple. 7), 4–9, 2005.
- 20) Kato, S., Fujiki, R., Kitagawa, H.: Chapter 17, Promoter targeting of vitamin D receptor through a chromatin remodeling complex. *In* Vitamin D, 2nd Edition, ed. by Feldman, D., Pike, JW., Glorieux, FH., Elsevier, Inc., San Diego, CA, pp. 305–312, 2005.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.*, 2006. in press.
- 28) 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)
2. 学会発表
国際学会
- 1) S. Kato: Co-regulator complexes for nuclear receptors and genetic analyses of AR function, Keystone Symposia, Keystone Resort, UAS, 2004.2.28.
- 2) K. Takeyama, S. Ito, S. Sawatsubash, Y. Shirode, E. Suzuki, A. Maki, Y. Zhao, K. Yamagata, A. Kouzmenko, T. Tabata, S. Kato: TRAP240, as a component of the mediator complex, represses transactivation function of androgen receptor, Keystone Symposia, Keystone Resort, UAS, 2004.2.28.
- 3) S. Kato : Classes of nuclear receptor coregulatory complexes. ENDO 2004, the 86th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, USA, 2004.6.16.
- 4) S. Kato: The Williams Syndrome and the vitamin D receptor, Vitamin D Workshop Working Group, Seattle, USA, 2004.10.4.

- 5) T. Nakamura, T. Watanabe, Y. Nakamichi, T. Fukuda, T. Matsumoto, K. Yoshimura, J. Miyamoto, Y. Yamamoto, H. Shiina, S. Tanaka, M. Sakari, T. Sato, D. Metzger, P. Chambon, S. Kato: Genetic evidence of androgen receptor function in osteoclasts: Generation and characterization of osteoclast-specific androgen Receptor knockout mice, ASBMR 26th Annual Meeting, Seattle, USA, 2004.10.2.
- 6) Y. Yamamoto, T. Yoshizawa, T. Fukuda, H. Kawano, T. Nakamura, T. Yamada, G. Karsenty, S. Kato: A genetic evidence of direct VDR function in osteoblasts: generation and analysis of osteoblast-specific VDRKO mice, ASBMR 26th Annual Meeting, Seattle, USA, 2004.10.2.
- 7) Y. Shirode, K. Takeyama, S. Kato: Modulation of VDR function by a novel vitamin D analogue, ED-71, is mediated through a novel serum protein, ASBMR 26th Annual Meeting, Seattle, USA, 2004.10.2.
- 8) S. Kato, A. Murayama, M.-S. Kim, R. Fujiki, H. Kitagawa: Ligand-induced transrepression mechanism by nuclear receptor through chromatin remodeling/modification complexes, EMBO Conference:Nuclear Receptor, Gardone Riviera, Italy, 2005.9.29.
- 9) R. Fujiki, M.-S. Kim, Y. Sasaki, H. Kitagawa, S. Kato: 1 α ,25(OH)₂D₃-induced transrepression on 1 α -hydroxylase gene promoter is mediated by chromatin remodeling through WINAC, EMBO Conference:Nuclear Receptor, Gardone Riviera, Italy, 2005.9.29.
- 10) Takada, M. Suzawa, S. Takezawa, Y. Yogiashi, Y. Mezaki, M. Igarashi, S. Kato: Differentiation switch of mesenchymal stem cells through suppression of PPAR γ function by NLK, ASBMR 27th Annual Meeting, Nashville, USA, 2005.9.26.
- 11) T. Nakamura, T. Watanabe, Y. Nakamichi, Y. Azuma, K. Yoshimura, T. Matsumoto, T. Fukuda, E. Ochiai, D. Metzger, P. Chambon, T. Sato, S. Kato: Genetic evidence of androgen receptor function in osteoclasts, ASBMR 27th Annual Meeting, Nashville, USA, 2005.9.26.
- 12) E. Suzuki, S. Ito, S. Sawatsubashi, Y. Shirode, A. Maki, Y. Zhao, K. Yamagata, T. Furutani, A. Kouzmenko, M. Tanabe, K. Takeyama, S. Kato: E2F transcriptional activation as a potential mechanism of neurodegeneration of polyglutamine expansion androgen receptor mutants, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 13) K. Yoshimura, H. Kitagawa, R. Fujiki, T. Matsumoto, S. Kato: Analysis of a novel VDR interacting chromatin remodeling complex 'WINAC' in vivo, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 14) K. Takeyama, S. Ito, S. Sawatsubashi, Y. Shirode, E. Suzuki, Y. Zhao, K. Yamagata, M. Tanabe, A. Kouzmenko, S. Kato: Drosophila genetic system as a powerful tool for identification of novel co-regulators of human nuclear receptors, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 15) Baba, F. Ohtake, S. Kato: Modulation of estrogen signaling by dioxin receptor and associated complexes, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 16) Yokoyama, S. Takezawa, M. Okada, R. Fujiki, H. Kitagawa, S. Kato: Identification and functional analysis of cell-cycle specific co-repressor complex, Dev-CoR complex, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 17) Y. Zhao, K. Takeyama, S. Ito, E. Suzuki, S. Sawatsubashi, Y. Shirode, K. Yamagata, A. Kouzmenko, M. Tanabe, S. Kato: Isolation of Androgen Receptor Co-regulators regulating the Alteration of Chromatin Structure Using Modified Position Effect Variegation System in Drosophila, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 18) S. Kato: Bone remodeling and the roles of nuclear receptors, Keystone Symposia:Nuclear Receptors, Banff, Canada, 2006.3.18.
- 19) S. Kato: Ligand-induced transrepression mechanism by nuclear receptor through

chromatin remodeling/modification complexes, 13th Workshop on Vitamin D, Victoria, Canada, 2006.4.7.

- 20) S. Kato: Function of co-regulator complexes for nuclear receptors, Keystone Symposia: Regulation of Eukaryotic Transcription, New Mexico, USA, 2006.4.21.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) M.-S. Kim, A. Murayama, R. Fujiki, K. Takeyama, S. Kato: 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ -induced DNA methylation mediates the transrepression by VDR, ASBMR 28th Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006.9.16.
 - 25) M. Igarashi, Y. Yogiashi, M. Mihara, I. Takada, H. Kitagawa, S. Kato: Vitamin K stimulates osteoblastogenesis through PXR/SXR-mediated Msx2 induction, ASBMR 28th Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006.9.16.
 - 26) S. Kato: Bone remodeling and the roles of nuclear receptor, International Conference on Progress in Bone and Mineral Research 2006, Vienna, Austria, 2006.11.17.
- 1) 村 貴、田中佐依子、山本陽子、吉村公宏、椎名博子、宮本純子、加藤茂明: エストゲンレセプター特異的転写共役因子ノックアウトマウスの解析、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 2) 高田伊知郎、須沢美幸、武山健一、松本邦弘、加藤茂明: MAPkinaseNLK による新たな核内レセプターPPAR γ 転写抑制機構の解析、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 3) 佐々木康匡、藤木亮次、北川浩史、高田伊知郎、加藤茂明: 組み換えヒストンタンパクを用いたクロマチンアッセイ系の構築、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 4) 中村 貴、渡辺資之、福田 亨、山本陽子、松本高広、吉村公宏、宮本純子、椎名博子、田中佐依子、盛 真友、中道裕子、佐藤隆史、Daniel Metzger、Pierre Chambon、加藤茂明: 破骨細胞特異的性ステロイドホルモンレセプター遺伝子欠損マウス作出の試み、2004年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 5) 真木彰郎、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、城出裕子、趙 越、山形 薫、Alexander Kouzmenko、武山健一、加藤茂明: ショウジョウバエにおけるエクダイソン/幼若ホルモンによるエクダイソンレセプター転写制御メカニズムの解明、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 6) 馬場敦史、大竹史明、高田伊知郎、加藤茂明: アフィニティーカラムを用いた FXR 新規転写共役因子複合体の精製の試み、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 7) 秋本千央、池 郁生、盛 真友、松本高広、加藤茂明: マウスY染色体ライブラリー作製および機能遺伝子群同定の試み、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 8) 藤木亮次、金 美善、佐々木康匡、北川浩史、加藤茂明: 1 α -水酸化酵素遺伝子発現調節機構の研究、2004 年度日本農芸化学会、広島、2004.3.29.
 - 9) 山本陽子、吉澤達也、福田 亨、加藤茂明: ビタミンDの骨芽細胞への直接作用の分子機構、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
 - 10) 真木彰郎、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、城出裕子、趙 越、山形 薫、Alexander Kouzmenko、武山健一、加藤茂明: ショウジョウバ

国内学会

- 1) 福田 亨、渡辺資之、関根圭輔、松本高広、中

- エエクダイソンレセプター転写制御を介したエクダイソン/幼若ホルモン拮抗的作用メカニズムの解明、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 11) 鈴木絵里子、武山健一、伊藤紗弥、沢津橋俊、城出裕子、真木彰郎、山形 薫、趙 越、Alexander Kouzmenko、相垣敏郎、多羽田哲也、加藤茂明: アンドロゲンレセプターを介した E2F-1/Rb 転写制御機構の解析、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 12) 伊藤紗弥、武山健一、沢津橋俊、Alexandre Kouzmenko、城出裕子、鈴木絵里子、真木彰郎、Yue Zhao、山形 薫、相垣敏郎、多羽田哲也、加藤茂明: 分子遺伝学的アプローチによるヒト性ステロイドホルモンレセプター新規転写制御因子の網羅的 Screening 系の構築、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 13) 大竹史明、馬場敦史、三木ひろみ、高田伊知郎、藤井義明、加藤茂明: ダイオキシン受容体とエストロゲン受容体のクロストークを制御するユビキチンリガーゼ複合体の精製、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 14) 松本高広、佐藤隆史、渡辺資之、中村 貴、椎名博子、宮本純子、武山健一、加藤茂明: 脳の性差とその性分化を誘導するアンドロゲン受容体の機能、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 15) 椎名博子、佐藤隆史、五十嵐勝秀、松本高広、宮本純子、高田伊知郎、中村 貴、盛 真友、菅野 純、吉川裕之、加藤茂明: アンドロゲン受容体は卵胞発育必須因子である、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 16) 高田伊知郎、須沢美幸、松本邦弘、加藤茂明: non-canonical Wnt pathway による核内レセプター PPAR γ 転写抑制機構の解析、2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 17) Yue Zhao, Ken-ichi Takeyama, Saya Ito, Eriko Suzuki, Shun sawatubashi, Yuko Shirode, Akio Maki, Kaoru Yamagata, Alexander Kouzmenko, Shunsuke Ishii, Tetsuya Tabata, Shigeaki Kato: *Drosophila* CBP Involves in Transcriptional Repression in Pericentric Heterochromatin, 2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 18) Alexander P. Kouzmenko, Ken-ichi Takeyama, Saya Ito, Takashi Furutani, Shun Sawatubashi, Akio Maki, Eriko Suzuki, Yoshihiro Kawasaki, Tetsu Akiyama, Testuya Tabata, Shigeaki Kato: Cross-talk *in vivo* between Wnt/ β -catenin and estrogen signaling pathways, 2004 年度日本分子生物学会、神戸、2004.12.8.
- 19) 岡田麻衣子、竹沢 慎一郎、目崎善弘、高田伊知郎、加藤茂明: ER α の細胞周期依存的機能の解析、2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.
- 20) 鈴木絵里子、武山健一、伊藤紗弥、沢津橋俊、城出裕子、真木彰郎、山形薫、趙越、Alexander Kouzmenko、相垣敏郎、多羽田哲也、加藤茂明: ポリグルタミン鎖伸長異常アンドロゲンレセプターによって引き起こされる神経変性は Rb/E2F-1 転写調節機能の抑制化により回復する、2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.
- 21) 盛 真友、松本高広、秋本千央、加藤茂明: ヒト Y 染色体精子形成不全領域遺伝子 RBMY の分子機能解析、2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.
- 22) 武山健一、伊藤紗弥、沢津橋俊、城出裕子、鈴木絵里子、真木彰郎、趙 越、山形 薫、Alexander Kouzmenko、田辺真彦、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転写共役因子の探索と機能解析、2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.
- 23) 高田伊知郎、須沢美幸、松本邦弘、加藤茂明: non-canonical Wnt pathway による核内レセプター PPAR γ 転写抑制機構の解析、2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.
- 24) 大矢博之、藤木亮次、目崎喜弘、北川浩史、高田伊知郎、加藤茂明: クロマチンリモデリング複合体 WINAC におけるシグナル依存的調節機構の解析、2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.
- 25) Y. Zhao, K. Takeyama, S. Ito, E. Suzuki, S. Sawatubashi, Y. Shirode, A. Maki, K. Yamagata, A. Kouzmenko, S. Ishii, T. Tabata, S. Kato: *Drosophila* CBP Involves in Transcriptional Repression in Pericentric Heterochromatin, 2005 年度日本農芸化学会、札幌、2005.3.29.

- 26) 沢津橋俊、武山 健一、伊藤紗弥、鈴木絵里子、田辺真彦、趙 越、山形 薫、城出裕子、多羽田哲也、加藤茂明:クロマチン構造を介したエクグダイソンレセプター転写制御機構の解明に関する研究、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 27) 目崎喜弘、神津 円、高田伊知郎、北川浩史、加藤茂明:選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)結合エストロゲン受容体転写制御機構の解析、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 28) 大矢博之、藤木亮次、吉村公宏、目崎喜弘、北川浩史、高田伊知郎、加藤茂明:クロマチンリモデリング複合体WINACにおけるシグナル依存的調節機構の解析、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 29) 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、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 30) 大竹史明、馬場敦史、藤井義明、加藤茂明:ユビキチン化を介したダイオキシン受容体のエストロゲン・シグナル制御、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 31) 藤木亮次、金 美善、佐々木康匡、吉村公宏、北川浩史、加藤茂明:新規クロマチンリモデリング複合体 WINAC を介した、リガンド依存性ビタミンDレセプター転写抑制機構の解明、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 32) 岡田麻衣子、竹沢慎一郎、目崎喜弘、高田伊知郎、北川浩史、加藤茂明:ER α の細胞周期依存的な ER α の機能解析、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 33) 盛 真友、松本高広、秋本千央、加藤茂明:ヒトY染色体精子形成不全領域遺伝子 RBMY の分子機能解析、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 34) 吉村公宏、北川浩史、竹沢慎一郎、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:WSTF(Williams syndrome transcription factor)は移動後の神経堤細胞と心臓の発生に必須である、2005 年度日本分子生物学会、福岡、2005.12.8.
- 35) 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.
- 36) 吉村公宏、北川浩史、竹沢慎一郎、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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 岡田麻衣子、竹沢慎一郎、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 α の機能解析、2006 年度日本農芸化学会、京都、2006.3.27.
- 40) 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.

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

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)

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った (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 (1500rpm×2 分) し、上清液を -80°C 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

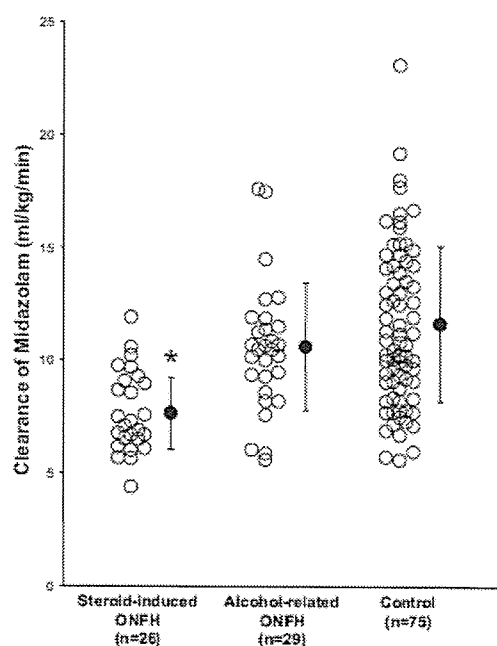


Table I. Characteristics of patients

Characteristics	Steroid-induced ONFH (n = 26)	Alcohol-related ONFH (n = 29)	Control (n = 75)
Sex: male, %	53.8	75.8 *	42.6
Midazolam clearance (ml/kg/min)	7.7 ± 1.8 †	10.5 ± 2.8	11.4 ± 3.5
Age (years old)	44.5 ± 13.7	45.4 ± 13.2	43.4 ± 14.7
Smoker, %	50.0	75.8 *	30.6
Diabetes mellitus, %	0.0	3.4	5.3
Hyperlipidemia, %	7.7	6.9	9.3
AST (IU/l)	25.0 ± 9.8	29.8 ± 12.0	25.7 ± 7.9
ALT (IU/l)	24.0 ± 14.8	32.0 ± 18.6	26.1 ± 14.4
BUN (mg/dl)	14.6 ± 4.9	12.8 ± 2.9	13.8 ± 3.8
Cre (mg/dl)	0.71 ± 0.17	0.73 ± 0.15	0.64 ± 0.15

ONFH indicates osteonecrosis of the femoral head; AST, aspartate aminotransferase;

ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine.

The continuous variables are expressed as mean ± SD.

* p < 0.01 compared with Control. † p < 0.001 compared with Control and Alcohol-related ONFH.

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.2 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)。

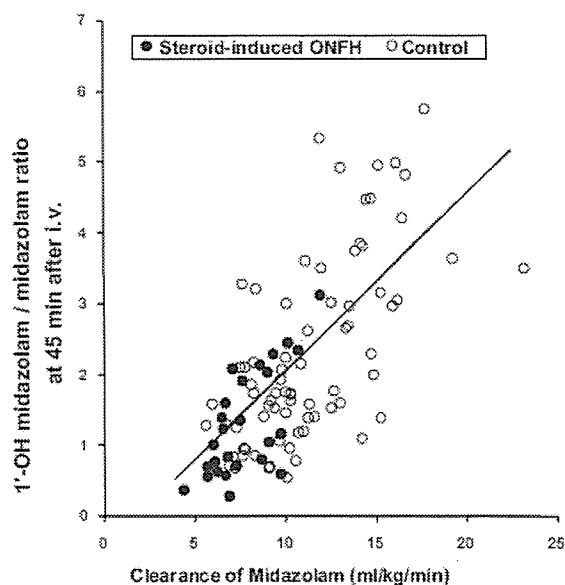
Fig. 2

Table II. Crude and multivariate odds ratios for Steroid-induced ONFH

Characteristics	Distribution of subjects (%)		Crude		Multivariate *	
	Steroid-induced ONFH (n = 26)	Control (n = 75)	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Midazolam clearance (ml/kg/min) per 1 ml/kg/min decrease			1.73 (1.32 - 2.25)	0.000	1.76 (1.32 - 2.34)	0.000
Midazolam clearance † (ml/kg/min)						
9.5 +	5 (19)	50 (67)	1		1	
≤ 9.5	21 (81)	25 (33)	8.40 (2.83 - 24.9)	0.000	9.08 (2.79 - 29.6)	0.000
Sex						
Male	14 (54)	32 (43)	1		1	
Female	12 (46)	43 (57)	0.64 (0.26 - 1.60)	0.326	1.29 (0.38 - 4.38)	0.681
Age (years old)						
per one year	26	75	1.00 (0.97 - 1.04)	0.740	1.00 (0.96 - 1.04)	0.935
Smoking						
no	13 (50)	52 (69)	1		1	
yes	13 (50)	23 (31)	2.26 (0.91 - 5.62)	0.080	3.01 (0.88 - 10.2)	0.078
Diabetes mellitus						
absent	26 (100)	71 (95)				
present	0 (0)	4 (5)				
Hyperlipidemia						
absent	24 (92)	68 (91)	1		1	
present	2 (8)	7 (9)	0.81 (0.16 - 4.16)	0.801	1.15 (0.17 - 7.77)	0.885
AST ‡ (IU/l)						
≤ 40	23 (88)	71 (95)	1		1	
40 +	3 (12)	4 (5)	2.31 (0.48 - 11.1)	0.294	3.30 (0.48 - 22.7)	0.226
ALT ‡ (IU/l)						
≤ 45	24 (92)	69 (92)	1		1	
45 +	2 (8)	6 (8)	0.95 (0.18 - 5.07)	0.960	0.45 (0.06 - 3.44)	0.441
BUN ‡ (mg/dl)						
≤ 18	22 (85)	70 (93)	1		1	
18 +	4 (15)	5 (7)	2.54 (0.62 - 10.3)	0.191	0.99 (0.18 - 5.39)	0.995
Cre ‡ (mg/dl)						
≤ 1.2	26 (100)	75 (100)				
1.2 +	0 (0)	0 (0)				

ONFH indicates osteonecrosis of the femoral head; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; OR, odds ratio.

Cut-off point: † lower tertile in the Control, ‡ normal range.

* For adjustment, all variables were treated as a categorical one.

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.

サブグループリーダー：大園健二(関西労災病院整形外科)

1. 研究目的

(はじめに)特発性大腿骨頭壊死症の診断基準は平成8年に新基準を策定し、病期分類、病型分類は平成13年6月付けにて改訂案を策定、パンフレットを作成頒布し、現在臨床、行政の現場で広く活用されているところである。平成16～18年度は引き続きこれらの診断基準、病期分類、病型分類の妥当性と、股関節機能の予後予測への有用性の検証、鑑別すべき疾患との差異をより明らかにすることを目的に研究が実施され、今後の診断、治療の精度のさらなる向上を図る成果が得られた。

(現在の診断基準・病期分類・病型の解説)

<1> 発性大腿骨頭壊死症診断基準

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

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

<2> 病期分類では Stage2 と 3 の境界が明瞭にされている。すなわち骨頭軟骨下骨折(いわゆる Crescent sign)は圧潰早期の所見であるが、かつては Stage2 に分類されていて国際的分類との整合性を欠いていた。Crescent sign を生じれば Stage3A、圧潰が 3mm 以上と著明になれば Stage3B と判定することで国際分類との整合性を保ちながら臨床的有用性も向上した。

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

Stage2: X線像で帯状硬化像があるが骨頭の圧潰がない時期

Stage3: 骨頭の圧潰があるが関節裂隙は保たれている時期

Stage3A: 骨頭圧潰が 3mm 未満の時期(軟骨下骨折線

Crescent sign を含む)

Stage3B: 骨頭圧潰が 3mm 以上の時期

Stage4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

<3> 病型分類は X線・MRI の両方またはいずれか一方でも判定しうる利便性の高いものとして策定されており、壊死域の局在と臼蓋荷重面との位置関係によって分類する。

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

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

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

TypeC1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

TypeC2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

2. 研究方法

診断基準・病型分類・病期分類の各項目の妥当性を検証するため、診断基準・病型分類・病期分類の各項目に関連して各種症例の研究報告、各項目における課題の検討を継続的、集積的におこなった。その結果 診断基準の妥当性、精度の検証と改訂の可否の検討、追加すべき除外項目の新規策定、病型分類・病期分類についても妥当性、精度の検証および改訂または補足事項の要否などについて検討することとした。またこれら診断基準・病型分類・病期分類に関連して種々の病態に関する臨床研究についても積極的に推進し、疾患の動態に関する理解を深めることとした。

(倫理面への配慮)

臨床研究を行うにあたり患者プライバシーの保護、必要に応じ倫理委員会の承認を受けて臨床研究を行う方針とした。

3. 研究結果および考察

(研究発表)

<病期・病型分類に関する研究>

「特発性大腿骨頭壊死症の健常域について—TypeA、TypeB 単純 X 線像と 45 度屈曲位像の比較—(玉置 聡、渥美 敬ほか、昭和大学藤が丘病院)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症において股関節単純 X 線正面像、杉岡による骨頭側面像で描出できない骨頭前方外側壊死域に対して、股関節 45 度屈曲位像評価の結果が報告された。X 線正面像で病型分類 TypeA、B に分類される症例に対して、股関節 45 度屈曲位像における臼荷重部の健常域について検討している。対象は、股関節 X 線正面像で TypeA、B に病型分類された ION 25 例 33 関節であるが、結論として単純 X 線正面像で壊死域の荷重部にしめる領域が小さな症例でも、股関節 45 度屈曲位像では臼荷重部が広範囲壊死の症例が存在するという。股関節 45 度屈曲位像で広範囲壊死の症例は圧潰が進行しやすいと言え、本撮影法は予後を評価する簡便な方法として示された。

「特発性大腿骨頭壊死症の病期・病型分類と予後」(大園健二、坂井孝司ほか、国立大阪医療センター)の報告では特発性大腿骨頭壊死症と診断した 167 例について病型分類を行い、病期の進行と治療法との関連を retrospective に極めて詳細に調査したところ、TypeC2 例では TypeC1 例と比べて stage3B、Stage4 に進行し手術にいたる症例が多かったことが示された。また 10 年以上経過しても stage3A で圧潰の進行が停止し、手術を施行していない症例が見られたという。このように Type A、Type B、Type C1、Type C2 では、各々の病型において予後が明確に異なることが検証され、特に Type C1 と Type C2 の分類は予後予測や治療方針決定に際して重要であることが示された。

「大腿骨頭壊死における関節内変化」(神宮司誠也、九州大学)の研究では、現在の ION 病期分類の課題が指摘された。Stage 3A、3B、4 おのおの 37 関節、7 関節、4 関節の臼蓋側および大腿骨頭側の関節軟骨厚さを計測したところ Stage 3A、3B では軟骨厚さは臼蓋、骨頭共に保たれていたが Stage 4 では臼蓋側で軟骨の摩耗が認められ骨頭側の摩耗は顕著でなかったという。臼蓋の骨棘形成は、骨頭のそれと比べ、関節症進展により関与していると考えられ、Stage 分類における、関節症に関する記述を再検討することで Stage3B と 4 の境界線が明確にできる可能性を示した。

< 診断基準に関する報告 >

(平成18年度)「特発性大腿骨頭壊死症 当科紹介例の検討」(坂井孝司、大園健二ら、国立大阪医療セン

ター 整形外科)の報告では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、及び特発性抱大腿骨頭壊死症との診断が困難であった 2 例について検討された。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 と診断された。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、さらなる診断基準の普及の必要性、及び診断困難例に対する病理組織検討の必要性が提示された。

< 鑑別診断を要する疾患 >

RDC

急速破壊型股関節症(Rapidly destructive coxopathy=以下 RDC)は特発性大腿骨頭壊死症と鑑別を要する主要疾患である。「RDC における臼蓋側における早期 MRI 所見:九大、西田ら」の研究(平成16年度)では、RDC 発症後早期に X 線では軽度の関節裂隙狭小化を示すのみであったが、MRI では骨頭および臼蓋外側に T1wI=low、T2wI=high を呈する領域を認め、骨壊死とは明らかに異なる病態を示すことが明らかになった。

また「大腿骨頭圧潰を契機に急速に股関節破壊が進行した症例:九大、山本ら」の研究(平成16年度)ではプレドニン投与歴のある 70 歳女性に軽度の骨頭圧潰、臼底骨折線が生じ 1 ヶ月で RDC 様の急速かつ高度の股関節破壊が生じたことが示された。SIF と RDC の因果関係を論じる上で重要な症例と考えられる。

SIF

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(Subchondral insufficiency fracture of the Femoral Head=以下 SIF)は骨粗鬆症などの骨脆弱性を基盤とする軟骨下骨の破綻による疲労骨折で高齢者に発症しやすいと考えられてきたが、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に格段の検討を要する症例もみられる。「大腿骨頭壊死症と鑑別を要した若年成人の SIF 例の検討:九大、山本ら」の研究(平成16年度)では 29 歳男性例や 23 歳女性例において大腿骨頭に圧潰を生じ大腿骨頭壊死症との鑑別に難渋する事例が存在することが示された。両症例共に軽度の外傷を契機に発症しており病理標本で骨壊死所見を認めず SIF と確定診断された。特発性大腿骨頭壊死症の診断には比較的若年であっても本疾患の存在を念頭に置いて外

傷歴の有無にも留意する必要が示された。「SLE 患者に発生した大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折」(山本卓明、神宮司誠也ほか、九州大学、平成17年度)の研究、「特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下骨折の鑑別を要した 1 例」(小平博之、小林千益ほか、信州大学、平成17年度)の研究では大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)は特発性大腿骨頭壊死症と紛らわしい点が多く慎重に鑑別疾患に含めておく必要があることが示された。また「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、神宮司誠也ほか、九州大学、平成17年度)の研究で SIF や RDC(急速破壊型股関節症)類似の病態も提示され鑑別を要する病態であることが示された。

「Protrusio Acetabuli を来した臼蓋内側部に発生した脆弱性骨折」の症例報告が山本卓明ら(九州大学整形外科、平成18年度)によりなされた。Protrusio Acetabuli を来した、臼蓋内側に発生した脆弱性骨折症例(93歳、男性例)が報告された。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。

TOH (BMES)

一過性大腿骨頭萎縮症(Transient Osteoporosis of the Hip=TOH)は急激な股関節痛の発生をみる原因不明の病態で X 線にて大腿骨頭の輪郭が不鮮明となるほか MRI にて T1w=low、T2w=high を呈することが特徴である。MRI 所見は骨髄内浮腫を示していることから Bone Marrow Edema Syndrome (BMES)ともよばれる。「PET を用いて大腿骨頭内循環動態を測定できた TOH の 2 例:京都府立医大、栗林ら」、「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萎縮症～追加症例の検討」(平田哲朗、藤岡幹浩ほか、京都府立医大、平成17年度)の研究では TOH と ION は初期に類似した画像所見を呈するも治療方針が異なるため早期鑑別が重要であることが強調された。報告では、一過性大腿骨頭萎縮症(transient osteoporosis of the hip: TOH)の病態解明のため、positron emission tomography (PET)を用いて 5 症例について大腿骨頭の血行動態の解析を行ったところ血流量および血管床容積は増加しており増加時期は有症状期に一致していることが示された。TOH は特発性大腿骨頭壊死症と混同されやすい疾患であるが明らかに全く異なる病態であり鑑別疾患に含めておく必要があろう。

<病態に関する研究>

(平成16年度)

「特発性大腿骨頭壊死症の圧潰形態に関する臨床病理学

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

「大腿骨頭壊死症の長期的修復過程:阪大、高尾ら」の研究では、10年以上保存的に経過した24例31関節(ステロイド関連30関節)を対象に単純 X 線画像の経時的変化と最終診察時の MRI 所見(T1 強調画像、T2 強調画像、脂肪抑制画像)を調査した。また5年以上前の MRI が入手しえた17例24関節について T1 強調画像上での病変の大きさの変化を調査した。平均経過観察期間は14.2年。初診時の病期は Stage1 が17関節、Stage2 が9関節、Stage3A が4関節、Stage3B が2関節であった。病型分類では TypeA が6関節、TypeB が13関節、TypeC1 が10関節、TypeC2 が3関節であった。最終診察時、Stage1 が8(17)関節、Stage2 が4(9)関節、Stage3A が11(4)関節、Stage3B が5(2)関節、Stage4 が4(0)関節と進行していた。最終診察時の MRI 所見では無反応性壊死の所見を示す Band Pattern にとどまった例が10関節あり、その他は低信号像を示した。壊死域の消失や拡大を示した症例はみられなかった。発生早期の修復反応の旺盛な時期を経過した症例の多くは、骨頭圧潰の発生がなければその修復反応は10年以上の長期においても壊死・健常部の分界部辺縁で静止している。壊死範囲が局限していれば圧潰は生じずそのまま長期間安定すること、いったん骨頭圧潰が発生しても軽度にとどまり、その進行が停止した場合は修復反応が促進され、長期予後の良好な症例存在することが明らかにされた。今後、骨壊死修復を促進する要因を追求する上で重要な知見と考えられる。

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

(平成17年度)

「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、菅野伸彦ほか、大阪大学)の研究では、非常に稀な inflammatory pseudo-tumor of the lung のステロイド治療後に両側 ONFH を発症した症例について報告された。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、近年 SARS 症例の 5%に認めたとする報告があるが、呼吸器疾患を基礎疾患とするステロイド関連の ION についての文献上の報告は依然少ないのが現状である。

「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、渥美敬ほか、昭和大学藤が丘病院)の研究では、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という。ネフローゼ症候群、SLE、IgA 腎症、シェーグレン症候群、慢性糸球体腎炎、結節性多発性動脈炎などの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 撮像した 14 症例 28 関節を研究対象としている。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 関節に観察され、Grade 2 以上を関節液の増加と判断すると約 60% の症例で関節液が貯留していたという。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ることから、タンポナーデ効果が ION の発生要因の1つであるという仮説が提示された。

「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、上杉彩子ほか、国立大阪医療センター)の報告では、ION の片側発生例の反対側に骨壊死発生をみた稀な症例が提示された。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。報告で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。38 歳の男性でアルコール多飲歴のほか、ビュルガー病に罹患しており、反対側の大腿骨頭壊死の発生にビュルガー病が関与している可能性が指摘された。

「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、菅野伸彦ほか、大阪大学)の研究では、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されている。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られた。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という。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く、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。

「特発性大腿骨頭壊死症における bone marrow edema と臨床症状悪化との関連」(伊藤 浩、平山光久ほか、旭川医科大学)の研究では、早期 ION の 61 例 83 関節を 3~4 ヶ月毎に単純 X 線像で、6 ヶ月~1 年毎に MRI で経過観察している。経過観察期間は平均 5 年(3 ヶ月~14 年)であり 36 関節(43%)で症状が増悪し、Harris Hip score が 70 点未満となるか手術を受けていた。Bone marrow edema は 28 関節(34%)に認められ、うち 27 関節(96%)で症状が増悪していた。Bone marrow edema を認めた例の壊死体積は、認めなかった例と比べ有意に大きく、Bone marrow edema の発生は、症状増悪に最も強く関連する要因であるといえる。

(平成18年度)

「特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋形成不全」(神宮司誠也ほか、九州大学整形外科)の研究では大腿骨頭壊死症股関節に臼蓋形成不全があれば圧潰発生や術後成績に影響を与える可能性があるとしている。術前圧潰が認められる、特発性大腿骨頭壊死症手術症例において、臼蓋形成不全の程度と頻度について調査された。1998~2001 年に当科にて行われた THA 以外の初回手術症例における術前両股関節正面前後像単純 X 線写真にて Sharp 角、臼蓋傾斜角、AHI、CE 角を計測し、これまでに報告された股関節標準値と比較された。対象症例において、これらの指標が標準値より有意に臼蓋形成不全や骨頭被覆が減少している傾向が認められ、圧潰発生との関連性が示唆された。

「3D-MR image registration 法を用いたステロイド関連、アルコール関連膝骨頭壊死症の経時的評価」の研究(高尾 正樹ほか、大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)では、stage1 の大腿骨頭壊死症症例のうち、ステロイド投与開始後 1 年以内の発生早期と考えられる症例で MRI 上壊死領域が縮小することがあることを、画像同士を 3 次元的に重ね合わせる image registration 法を用い示した。このような現象が他部位に発生した骨壊死においても認められるかどうか明らかにするため、膝関節周囲のステロイド関連、アルコール関連骨頭壊死症を対象に1年以上の間隔で 3D-MRI を撮影し、image registration 法にて画像同士を重ね合わせ壊死領

域の大きさの変化を評価した。結果 18 例 30 膝中 8 例 15 膝に壊死領域の縮小を認めた。

(考察)

診断基準・病期・病型分類に関する課題に関してはいくつかの課題が明らかとなった。

<病型分類>

病型分類については TypeA、TypeB、TypeC1、TypeC2 の4分類は関係学会等において十分周知がはかられた結果、臨床研究の分野で十分機能しているものと認められる。しかしながら本病型分類は大腿骨頭の壊死領域と臼蓋との相対的な位置関係で分類しているため、日本人女性に比較的多く認められるところの臼蓋形成不全、亜脱臼またはその傾向が合併した場合などには、本来 TypeB と判定される骨壊死症例でも TypeC 群に分類されることが少なくない。一方で大腿骨頭に占める骨壊死領域の MRI による2次元計測(壊死面積測定)、3次元計測(壊死体積測定)のような絶対値と予後との関連が調査されている一方で、本分類は臨床の利便性を考慮してのことではあるものの相対値に基づく分類なのである。広く普及して実用性も認められていることから本分類の改訂を要するか否かはなお十分慎重な検討が必要であるが、本分類のこうした特性についてはなお周知を図ることとする。病型分類は標準的なレントゲン所見や MRI 所見から簡便に分類するものであるため、境界線にある症例の病型判定には一定の限界もある。臨床の場にあっては様々な補助的診断法を推奨して、より精密な予後予測や治療方針の決定に臨む必要があるだろう。しかしすべて複雑な分類体系とするのはかえって混乱を招くので、現在の病型分類を用いた継続的な運用と検討が望まれるところである。

<病期分類>

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

拠となりうる病期分類の改善または解釈上の基準が議論されるべきであり、Stage3B と Stage4 の区分に関して、まず研究班内でのコンセンサス形成を図るための議論がおこなわれてきた。その結果、病期分類では stage 3A、3B の区分が予後の相違や治療方針を決定する上で非常に有用であることが確かめられつつある。その一方で stage 3B と stage 4 の境界線が曖昧な点には否めないところである。今後治療方針決定にも有用となるような明確な区分方法を提案する必要がある。神宮司らのいう「関節裂隙狭小化+明らかな臼蓋側の骨棘形成」の所見を以って Stage 4 と判定する方法も検討されている。

<診断基準>

現在の診断基準は感度、特異度ともに99%であることが検証された精度の高い基準と言える。しかしながら特異性大腿骨頭壊死症の Stage1 においては MRI 所見の T1 強調画像において低信号の Band に囲まれた高信号の壊死域所見(骨頭内帯状低信号域、いわゆる Band 像)が特異的所見であることが明らかとなっているにも関わらず、X 線はもちろんのこと骨シンチグラフィでも異常所見を呈さず侵襲的な骨生検を施行しないかぎり他の4項目所見を満たすことが出来ない症例があり、「2項目以上」という条件に適合せず確定診断と認定されない場合がある。MRI にて典型的 Band 像を呈し、膠原病などの基礎疾患やステロイド投与歴などの背景も有して、明らかに特異性大腿骨頭壊死症の早期例(Stage1)と診断可能であるにも関わらず「2項目以上」という条件が本疾患の確定診断を阻んでいるのである。ION の予防が重要であることはさることながら、それ以上に Stage1 の ION に対する早期治療法の開発の重要性は論を待たない。したがって今後一定の条件を加味した上で「典型的な Band 像」1項目を以って2項目相当とすること、すなわち確定診断とすることが検討された。しかしながら ION と紛らわしい band 像を有する ION 以外の症例も報告されており、現状では病理検査1項目(骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死像)だけでは確定診断としていない厳密な診断基準であるということも認識し、今後さらに慎重に討議を継続する必要があるとの結論に達している。この課題に関しては今後の継続的な研究が必須である。

<診断基準の除外項目>

診断基準に付記された除外項目は現在のところ、「腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症は除外する」とされている。しかし研究報告にもあるように本疾患と混同される恐れのある類似疾患が存在する。それらは急速破壊型股関節症(RDC)、一過性大腿骨頭萎縮症(TOH または BMES)、そし

て大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)などである。それぞれの疾患の特異性・独自性は各疾患症例の十分な症例数の蓄積、臨床的特徴、特異な画像的所見の精査の結果、十二分に検討され ION との差異は極めて明確にされたというべきであり、今後、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別のため除外項目に追加明記すべき疾患であると提言する。

ION 発生に関わる様々な基礎疾患についても症例報告を蓄積しており、MRI の診断技術の進歩とともに詳細な病態も明らかにされつつあり、今後の研究発展が期待される場所である。

4. 評価

1) 達成度について

診断基準、病型分類、病期分類の有用性と改訂の必要な課題について十分な臨床データが継続的に集積され、当初の要請基準はある一定レベルまで達成されたものとする。しかしながら、これらの診断基準、分類基準の医学的な「高品質」を維持するためには今後も継続的な臨床研究が必須である。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

報告された研究結果については国内、海外の関係主要学会等においても報告され、国内、海外の著名誌に論文掲載されたものも多い。今回の研究成果は学術的にも国内のみならず国際的にも高い評価を得ているものと認められる。またこれらの研究結果から当研究班の策定してきた本疾患の診断基準、病期、病型分類が高い信頼性を有することが明らかとなったことは日常診療において本疾患を有する患者群の適正な診断、適正な予後判定、適正な治療法の選択に十二分に貢献していることは明らかで高い社会的意義を有する成果と考えられる。しかし本難病に対するより精度の高い診療を目指すとき、なお改定すべき課題も明らかとなっているので、さらなる研究計画の継続が望まれるところである。

3) 今後の展望について

いまだ整形外科分野の中にあっても ION 専門家と一般整形外科医師の間には診断基準や病期・病型分類に関するコンセンサスの不一致があり、病態の捉え方にも理解の不一致が存在する。これを解決するためには一般医家への啓蒙のますますの促進のみならず、一般医家にも理解しやすい診断基準・病期病型分類の解説マニュアル作成や、必要に応じた修正が必要となろう。

4) 研究内容の効率性について

膨大な症例の臨床データの継続的な蓄積は本診断基準、病期・病型分類の重要な根幹をなしていることは論を待たない。いずれの臨床データも各項目毎に登録整理され確定診断、病型分類に基づく予後予測、そして診療方針決定のうえの重要なエビデンスとなっているのである。各研究機関に投入された研究資金に対し、きわめて有用性の高い臨床成果を数多く得ており、本疾患患者にもたらした恩恵もまた計り知れないといっても過言ではなく、良好な効率性のみならず質の高い研究を維持しつつあるといえよう。

5. 結論

本研究班の〈治療 I: 診断基準・病期病型分類〉サブグループは国際的にも一定の評価を受けうる ION 診断基準・病期・病型分類を策定し、数多くの臨床例の検討から、その有用性を裏付けてきた。したがって本研究の達成度は高いレベルにあるといえるがいまだなお100%の達成度とは言えない。その理由は、研究成果に前述したように、なお存在する本診断基準、病期・病型分類の種々の課題である。具体的には診断基準における MRI 所見の取り扱い(特異的 Band 像 1項目を以って確定診断しうるか?)、病期に関しては Stage III B と Stage IV の境界線の定義をどうするか?、病型分類における種々の補助的診断法をどのように位置づけるのかなどである。今後さらに臨床研究を継続し、これらの課題に対する解決策としての診断基準、病期・病型分類の修正もしくは改訂を推し進めることにより、きわめて完成度の高い国際的にも十分通用するような診断基準、病期・病型分類を策定することが望まれる。

大腿骨頭壊死における関節内変化

神宮司誠也（九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野）

大腿骨頭壊死症では圧潰が起こると多くの場合進行し、骨頭変形や亜脱臼による関節整合性や安定性が不良となり、関節症変化を起こしてくる。特に病期の早い時期における治療の目的は、関節症変化にいたる疾患進行の予防であるが、関節軟骨を含めた関節内の病変に関する報告は少ない。以前、関節液の軟骨病態マーカーについて報告し、比較的早い時期から著明な上昇が見られることを報告した。今回、関節造影所見や肉眼的所見などから関節軟骨の厚さや骨頭骨棘形成などの関節内変化について調べてみた。骨頭圧潰後ステージが進行したり、時間が経過したりしても、荷重部関節軟骨、とくに骨頭側のそれはよく残っていた。通常の変形性股関節症と異なり、関節裂隙狭小化は関節症変化の指標になりにくいと思われた。関節液貯留は圧潰後早期の症例でも頻繁に認められ、必ずしも関節症変化を反映していないと思われた。骨頭後方骨棘は、軟骨棘を含めると、圧潰後ほとんどの症例で肉眼的に観察され、ステージ進行に伴い成長する傾向があった。少なくとも早期の骨頭後方骨棘は関節軟骨変性に続いて起こってくる、通常の変形性股関節症とは、その機序が異なると思われた。大腿骨頭壊死における関節内変化は、通常の変形性股関節症におけるそれと異なる点が多いと考えられた。現在の特発性大腿骨頭壊死症病期分類における、関節症に関する記述は、一般の変形性股関節症と同様に関節裂隙狭小化を指標とし、骨頭にできる骨棘と臼蓋にできるそれを同等に扱っており、本研究の結果より見直しが必要ではないかと思われた。

1. 研究目的

骨壊死が病態である為に大腿骨頭壊死についての研究の対象は骨組織がほとんどで、関節内変化についてはあまり注目されていない。しかしながら、大腿骨頭壊死で圧潰が起こると多くの場合進行し、関節症変化を呈してくる。病態理解や治療方法検討の為に、骨組織だけではなく、関節内における変化についても調べる必要がある。

以前より圧潰が進行しても関節軟骨はよく保たれていると言われてきた¹⁾。一方、関節液における軟骨病態マーカー濃度が骨頭圧潰後の早い時期から上昇し、早い時期より関節軟骨に変化が起こっていることが示唆されることを以前報告した²⁾。軟骨病態マーカーの中には通常の変形性関節症よりはるかに高い値を示すものもあり、圧潰部軟骨で基質蛋白産生がむしろ上昇していることを示唆するデータもみられた。大腿骨頭壊死において圧潰後におこる2次性関節症は通常の変形性股関節症とは異なる様相を呈している可能性がある。今回、関節軟骨厚さ、関節液貯

留、および骨頭後方骨棘形成などの関節内変化について検討してみた。

2. 研究方法と結果

1. 荷重部関節軟骨厚さ

股関節造影後の正中位前後像写真にて荷重部関節軟骨厚さを測定した。3箇所にて計測し、臼蓋外縁から涙痕までの距離にて、その平均値を臼蓋縁から涙痕までの距離にて標準化した。対象関節内訳はステージ3A:37関節、3B:7関節、4:4関節であった。臼蓋側関節軟骨厚さは臼蓋側ではステージ4にて減少していたが、骨頭側はステージ4を含めてステージ間に差は認められなかった。症状発症を圧潰発生として、圧潰後月数との関係についても検討した。臼蓋側では特に関連性は認められなかったが、骨頭側では時間の経過に伴って軽度ながら減少していた。

2. 股関節液貯留

1992年1月から1993年6月までに行われた大腿骨頭回転骨切り術あるいは人工関節置換術は47関

節あり、内、術中関節包穿刺による関節液採取を試みた39関節において調査した。ステージは3A:14例、3B:19例、4:6例であった。半数以上の症例にて1ml以上採取できていた。どのステージの関節でも、1ml以上採取できた関節が半分以上あった。

3. 大腿骨頭後方骨棘形成

同時期に回転骨切り術中に撮影された、大腿骨頭後方の写真において、後方骨棘(軟骨棘)の有無について肉眼的に検討した。形成の程度を、全く認められないもの、わずかに軟骨組織の膨隆が認められるもの、明らかな骨棘が認められるもの、軟骨下骨が露出し明らかに骨性隆起が認められるものまで4段階に分けた。全例で軟骨性あるいは骨性隆起が後方に認められ、その程度はステージが進行するにつれ大きくなっている傾向があった。

3. 考察

骨頭圧潰後ステージが進行したり、時間が経過したりしても、荷重部関節軟骨、とくに骨頭側のそれはよく保たれていた。大腿骨頭壊死症における関節症変化は、荷重部の圧潰部ではなく、その周囲から始まっていることが多い²⁾。大腿骨頭壊死症では関節裂隙が保たれているからといって関節症変化が起こっていないわけではない。関節裂隙狭小化は関節症変化の指標とはなりにくいと考えられる。

関節液貯留は圧潰後ステージの早い時期の症例でも頻繁に認められ、必ずしも関節症変化を反映していない可能性がある。さらに骨頭後方骨棘は圧潰後ほとんどの症例で肉眼的に観察された。多くの場合圧潰をきたした骨頭は上前方に亜脱臼し、後方の隙間を埋めるかのように骨頭骨棘形成が認められる。これは骨頭圧潰を伴う大腿骨頭壊死症において特有な変化であると思われる。一方、臼蓋にみられる骨棘形成はステージが進行してから認められることが多く、変形性関節症の進展により関連性が高いものと思われる。

現在の病期分類において、ステージ3と4に関節症変化に関する記述がある。例えば、ステージ3の定義として『骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期』とあり、通常の変形性股関節症と同様に関節裂隙の程度を関節症変化の指標としている。これまで言われているように¹⁾、また今回の結果からも、荷重部関節裂隙はステージが進行しても保たれていることが多く、ステージ3の時期を広く評価する恐れがある。

さらに、『骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい』という但し書きがついており、骨頭の骨棘形成と臼蓋の骨棘形成を同義に評価している。臼蓋の骨棘形成は、骨頭のそれと比べ、関節症進展により関与していることが考えられ、ステージ評価が適切に行われていない可能性がある。ステージ分類における、これらの関節症に関する表記に再検討が必要ではないかと思われる。

4. 結論

大腿骨頭壊死症における関節内変化は、通常の変形性股関節症におけるそれと異なる点が多かった。通常の変形性股関節症に準じた表現を含む、現在のION病期分類での関節症変化に関する表記は再検討を要すると思われた

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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. D'Aubigne RM, Postel M, Mazabraud A, Massias P, Gueguen J. Idiopathic necrosis of the femoral head in adults. J Bone Joint Surg 1965; 47B: 612-633.
2. Jinguishi S, Lohmander LS, Shinmen M, Hoerrner LA, Lark MW, Sugioka Y, Iwamoto Y. Markers of joint tissue turnover in joint fluids from hips with osteonecrosis of the femoral head. 2000; 18: 728-733.

特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋形成不全

神宮司誠也、岡本健太郎、首藤敏秀、山本卓明、中島康晴、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院整形外科)

大腿骨頭壊死症股関節に臼蓋形成不全があれば圧潰発生や術後成績に影響を与える可能性がある。術前圧潰が認められる、特発性大腿骨頭壊死症手術症例において、臼蓋形成不全の程度と頻度について調査してみた。1998～2001年に当科にて行われたTHA以外の初回手術症例における術前両股関節正面前後像単純X線写真にてSharp角、臼蓋傾斜角、AHI、CE角を計測し、これまでに報告された股関節標準値と比較した。対象症例において、これらの指標が標準値より有意に臼蓋形成不全や骨頭被覆が減少している傾向が認められ、圧潰発生との関連性が示唆された。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死における圧潰発生は主に大腿骨頭における壊死の範囲や部位によるが、臼蓋形成不全があれば寛骨臼側要因となる可能性がある。日本人における変形性股関節症で臼蓋形成不全による2次性が多いことが良く知られており、本邦における大腿骨頭壊死症における発症に特に関与していることも考えられる。そこで、特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋形成不全の程度と頻度について調べてみた。圧潰発生した症例について臼蓋形成不全の程度を調査し、これまでに報告されている股関節標準値と比較した。

2. 研究方法

対象は1998年から2001年にかけて当科にて初回手術を施行された86例105関節である。骨頭圧潰は手術適応の必要条件としているので全例圧潰を起こした症例となっている。THAの適応となった症例では関節症変化が進行しており臼蓋の正確な評価が困難と考えられる為、対象から除外した。女性38関節、男性67関節。手術時平均年齢は41(16-80)歳。手術時のStage分類は3Aが85関節、3Bが17関節、4が1関節であった。

術前両股関節正面単純X線写真にて臼蓋形成不全や骨頭被覆に関する指標計測した。即ちSharp角、臼蓋傾斜角、CE角、AHIを測定した。標準値データとしては藤井ら¹⁾(1994年)の報告したデータを用いた。それらは腰痛を主訴とした外来受診患者の両股関節単純X線写真から計測したもので、18-60歳の754例であった。独

立2標本の平均値の差の検定により有意差検定を行った。臼蓋形成不全の本報告における定義はSharp角45度以上、臼蓋傾斜角15度以上、AHI70未満、CE角15度未満とした。

3. 研究結果

女性では平均Sharp角43.3度、臼蓋傾斜角8.1度、AHI72.5、CE角22.4度であり標準値と比較してSharp角、AHI、CE角で有意に臼蓋形成不全もしくは骨頭被覆の減少が認められた。男性でも平均Sharp角40.7度、臼蓋傾斜角6.2度、AHI77.1、CE角27.4度であり標準値と比較してSharp角、AHI、CE角で有意に臼蓋形成不全もしくは骨頭被覆の減少が認められた(表1)。

次に年齢の影響を除くために、年代別に比較した(表2)。女性では、Sharp角は20歳代および40歳代で、AHIは各年代で、CE角は20歳代と40歳代でそれぞれ有意差が認められた。男性では、Sharp角は30歳代および40歳代で、臼蓋傾斜角は30歳代で、AHIは各年代で、CE角は20歳代と30歳代にて有意差が認められた。男性で6～21%程度、女性で16～42%程度の症例に臼蓋形成不全が認められた(表3)。