

の発展が期待される。検索した範囲では、いずれも ION 発生機序における新知見であり、新しい ION 発生予防薬として臨床応用が期待される。これらの薬剤によってステロイドによる ION の発生が予防できれば、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

(ウ) 今後の展望について

血管内皮障害に関しては、主に酸化ストレス亢進による血管内皮障害を **アスピリン**、**ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**が改善し、ION 予防薬としての基礎的根拠を示せたので、臨床応用に向けて発展させる。

高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を **C 型ナトリウム利尿剤ペプチド (CNP)**で抑制できたことは、ステロイドパルス療法などの高濃度ステロイド暴露による障害の予防薬として期待されるが、まず骨壊死モデルで骨壊死発生率を抑制できるか検討する。

ステロイドによる酸化ストレスを緩和に **Pentosan** が有効であることを SHRSP/Nagasaki ラットのモデルで示しが、他の家兎などの骨壊死モデルでも確認を要する。

抗酸化剤である **還元型グルタチオン**でステロイド投与家兎モデルとラットのモデルでも骨壊死発生率の抑制ができ、その機序も示されたので、臨床応用のための研究を推進する。NO ドナーである **SNP** にも同様な効果が期待されるので、これに関しても研究を推進する。

脂質代謝障害に関しては、ステロイド投与家兎モデルと SHRSP/Nagasaki ラットで骨頭壊死発生に伴う脂質代謝亢進を確認した。**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**で、脂質代謝改善効果を確認し、**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**では、骨壊死発生頻度抑制効果も示された。これらの薬剤は抗酸化作用もあり、予防薬としての期待が高いので、臨床応用に向けた研究を推進する。

凝固線溶異常に関しては、ワーファリンとスタチンを併用する前向き研究の結果が待たれる。また、SLE 患者でステロイド投与後に可溶性血管内皮プロテイン C 受容体 (EPCR) が増加することの関与については、ION 発生との関連や機序に関しさらなる研究を要する。また、ステロイド投与に伴う PAI-1 増加に関しては、さらなる検討を要する。

骨髄内圧変化に関しては、従来の core

decompression でよいのか、それとも新たな予防方法を要するか検討する。

(エ) 研究内容の効率性について

ステロイドの微小循環への作用に関し、主として血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化に関し研究を行った。それぞれのテーマに関し、サブグループ構成員が、その得意とする手法によって研究を行い、ステロイドによる ION 発生機序に関し、その概要が明らかになりつつある(図1)。各研究者の得意とする手法を駆使することで効率よく実験結果を得ることが出来た。また、班会議によって情報を交換し、相互に補い合い、効率よく研究を推進できた。

今回の研究結果より、ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響が最も強く、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化も関与していると考えられた(図1)。ION 発生予防薬としては、**スタチン(ピタバスタチンやアトルバスタチン)**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**が、抗酸化作用と脂質代謝改善作用を兼ね備え、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果も示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。それらの予防薬によってステロイド使用にともなう ION 発生が予防できれば、患者にとっても福音であるが、医療経済的にも寄与することが大きい。

【結論】

ステロイドの微小循環への作用に関し、主に血管内皮障害(主に酸化ストレス増加による)、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化に関する研究を行った。ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響が最も強く、脂質代謝障害も関与しており、凝固線溶異常や骨髄内圧変化の関与も否定できないと考えられた(図1)。ION 発生予防薬としては、**スタチン(ピタバスタチンやアトルバスタチン)**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**が、抗酸化作用と脂質代謝改善作用を兼ね備え、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果も示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。

C. 動物モデル

(病態)

(担当: 神宮司誠也、山本卓明)

【研究目標】

- 1) ステロイド性大腿骨頭壊死の病因および病態解明
- 2) ステロイド性大腿骨頭壊死の予防方法開発
- 3) 骨頭壊死発生後の病態解明

【方法】

各種動物モデルを用いて、骨頭壊死の病因、病態について検討した。さらに、疾患発生予防を試みた。詳細は結果及び考察に含める。

【結果および考察】

- 1) ステロイド性大腿骨頭壊死の病因および病態解明について

金沢医科大学の中川らは、日本白色家兔に酸化誘発剤を単回投与し、骨壊死が発生するかどうか、そして投与後の壊死発生時期について検討した。単回投与と連日投与で壊死発生率は変わらず、投与から3日目頃までに発生していると推察した。

九州大学の西田らは、ステロイド性骨壊死モデルにおいて、NOの骨壊死発生への影響について検討した。ステロイド剤とNO発生剤を投与した群と、ステロイド剤のみ投与した群を比較した。まだ、n数が少ない段階であるが、今のところ発生頻度に差はみられていない。

大阪大学の高尾らは、ステロイド家兔骨壊死モデルにて、壊死発生過程に、どの程度血流低下が起きているか検討する為、大腿骨近位部の血流をT2*強調 dynamic MRIを用いて評価した。虚血パターンを認めたのは骨髄壊死発生した動物6羽のうち1羽のみであり、ステロイド単独投与による家兔の大腿骨近位部の血流変化は少ないと報告した。

札幌医大の名越らは、Wistar系雄ラットにLPSとステロイドを投与することで、ヒトの大腿骨頭壊死と同様に、大腿骨近位骨端部に壊死を生じることを報告した。

- 2) ステロイド性大腿骨頭壊死の予防方法開発

京都府立医大の石田らは、ステロイド性骨壊死の予防に電磁場刺激が有用であると報告した。骨折治療に利用されている電磁場刺激が、血管新生作用と血管拡張作用があり、骨壊死発生率と重症度の低下を期待して、ステロイド投与後の動物に電磁場刺激を与えた。電磁場刺激を与えなかった群と比べて、骨壊死発生率が有意に低下した。

- 3) 骨頭壊死発生後の病態解明

東京大学の田中栄らは、マウス尾部結紮再還流モ

デルを用いて、阻血から骨細胞壊死にいたる分子メカニズムを解析し、これまでの研究で、p53が関与していることが示唆された。今回、マウス前骨細胞株細胞にp53を強制発現させたところ、アポトーシスが生じた。マウスのモデルで起こっているp53発現誘導も骨細胞アポトーシスに関連することが示唆された。

【本年度における目標の達成度】

それぞれの研究において本年度の目標はほぼ達成したと思われる。

D. 脂質代謝異常の抑制、電磁場刺激 (予防) (担当: 藤岡幹浩、長澤浩平、山路 健)

【研究目的】

動物モデルにおいてスタチンが特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生を抑制することが判明している。スタチンによる予防効果は期待度が高いため、これに関連して前向き臨床研究を行っている。IONはもともと発生数が少ないため患者背景をそろえた前向き臨床研究は困難であり、予防法に関する信頼性の高い臨床研究は国内外に存在しない。アトルバスタチンの壊死予防効果を検証するため、われわれは平成16年度から5年計画でSLE症例を対象として厳密なrandomized controlled trialによる多施設共同前向き臨床研究を行っている。これは国際的にも例を見ない規模のエビデンスレベルの高い前向き臨床試験であり、その学術的意義は高く国際的な評価にも十分に耐える。その他にも抗凝固薬とスタチンの組み合わせの効果の研究、およびステロイド剤増量例に対するスタチンの効果に関する研究を行っている。

また、革新的な予防法として電磁場刺激による壊死予防を研究している。動物実験ではすでに有意な効果が得られている。臨床研究でも効果が確認できれば、ごく早期に臨床応用が可能であり、データ収集を急いでいる。

【研究方法と結果】

1. (藤岡幹浩、京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学)
(山路 健、津田裕士、順天堂大学膠原病内科)
(田中良哉、岡田洋右、産業医科大学第一内科)
(三森経世、野島崇樹、京都大学大学院臨床免疫学)

(竹内 勤、天野宏一、埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科)

(川人 豊、京都府立医科大学大学院生体機能制御学)

(黒田 毅、新潟大学第二内科)

京都府立医科大学、順天堂大学、産業医科大学、京都大学、埼玉医科大学、新潟大学の共同研究として高脂血症治療薬(アトルバスタチン)による大腿骨頭壊死症予防の可能性を検討している。患者背景を統一するため、対象を SLE の初発患者で過去にステロイド治療を受けていないものとしている。厳密な設定で症例を収集しているため症例数が少なく、症例数を集めるために多施設共同研究として blocked randomization を用いた randomized controlled trial の形で行っている。

本年度までに 44 症例の結果が解析できた。研究開始当初はアトルバスタチン投与群で ION 発生が少ない傾向があったが、現時点の集計では投与群 21 例中 4 例、非投与群 23 例中 5 例において ION が発生し、ION の発生率に関するアトルバスタチンの有意な影響は確認できていない。しかし、ION 発生群では有意に血清コレステロールが高値であり、その他の血液検査データからもステロイドの薬理作用が強化している傾向を認めた。

海外の報告ではスタチンに ION の予防効果があるとするものもあるが、対象症例が細かく設定されていないため信頼性が低い。本研究は来年度に最終評価を行う予定であるが、randomized controlled trial の形での厳密な結果が世界で初めて明らかにできる。

2. (山路 健、津田裕士、順天堂大学)

プレドニゾン換算 0.5mg/kg/日以上(ステロイドパルス療法を含む)に増量した SLE 症例をスタチンの投与および非投与で 2 群に分け、ION の発生とステロイドパルス療法や飲酒習慣の有無、脂質代謝異常の変化について検討した。

現在1年以上経過を追うことができたステロイド増量 SLE 症例は 10 例であり、そのうち 3 例に ION の発生を認めた。発生例はスタチン投与群 1 例、非投与群 2 例であり、いずれの症例もステロイド増量後に高い脂質上昇率を認めた。一方スタチン投与群の ION 非発生例では、非投与群に比しステロイド増量後早期の脂質の上昇が抑えられており、スタチンの ION 発生予防効果が期待される。

3. (長澤浩平、佐賀大学)

初発 SLE 症例にステロイド投与開始と同時にワルファリンとスタチンを併用投与し、ION 発生の有無を検討した。また、血清コレステロールや血液凝固能の変化を観察した。

全 21 例中、ION の発生が認められたのは 3 例(14%)にとどまっており、従来の無処置コントロール群の 34%、およびワルファリン単独投与群の 26%に比べると良好な成績を示している。今後の更なる症例の集積が期待される。また、ワルファリンとスタチンを併用することによって、凝固能の亢進と血清コレステロール値の上昇が抑制された。

4. (藤岡幹浩、京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学)

骨折の治療に臨床利用されている電磁場刺激は、血管新生促進作用と血管拡張作用をもつ。ステロイド投与に並行して電磁場刺激を与えることによって、骨内の虚血を抑制して ION を予防する可能性がある。ステロイドを単独投与した家兔を 40 羽、ステロイド投与の前後に電磁場刺激を与えた家兔を 40 羽として両群を比較した。電磁場刺激群ではステロイド投与後の ION 発生率が有意に低下した。個体あたりの ION 発生数、大きさおよび発生部位には影響を認めず、修復を促進する所見もなかった。

【考察】

1. 新規発生数が少ない ION において患者背景を統一するため多施設共同研究を行っている。スタチン単独で有意な壊死抑制効果が認められれば、合併症も少なく入院治療も必要としないため、臨床診療において福音となる可能性がある。最終的に有意差を認めない可能性もあるが、いずれにせよ本研究は厳密な研究デザインで行っているため、国際的な評価に十分に耐えうるエビデンスレベルの高いものとなる。
2. スタチン投与下においても ION 発生群では脂質の上昇度が高いため、スタチンを使用しても脂質のコントロールが不良である場合は ION 発生のリスクが軽減されない可能性が考えられる。臨床治療上で重要な事実である。
3. ワルファリンとスタチンを併用することによって、ION の予防効果が強化することが期待できる。また、ワルファリンとスタチンを併用した場合、ION はステロイド投与開始から 1 年以上経過してから発

生しており、発生が遅くなる傾向を認めた。臨床的に治療法の選択肢を増やせる可能性がある。

4. 電磁場刺激は生体に対する侵襲がなく骨折の治療として既に臨床利用されているため、早期の臨床応用が可能であり、薬剤による予防法と併用しても問題がない。全身状態が不良な患者や臓器移植後など他の予防方法が適用困難な場合でも用いることができ、臨床的に有用である。また、電磁場刺激装置は初期投資が必要であるが、繰り返し使用できることから医療経済的にも価値が高い。今回の研究結果から、電磁場刺激は骨壊死の重症度を低下させる作用は少ないが、IONの発生率を有意に低下させることが判明した。低侵襲なステロイド性IONの予防法として有望である。電磁場刺激が骨壊死発生率を低下させる機序については明らかにできなかったが、電磁場刺激の持つ血管新生促進作用や血管拡張作用がステロイド投与後の骨内虚血を抑制して骨壊死率を低下させたと推察した。

【本年度における目標の達成度】

前向き臨床研究は厳密な study design でデータの蓄積を進めており、症例数は順調に増加している。来年度の最終評価に向けて、本年度の研究目標は達成したと言える。

電磁場刺激の研究では、合併症のない新しい予防法開発の可能性が示された。これまでとは発想の異なる予防方法であり、完成すれば学術的・国際的・社会的にその意義は大きく、本年度の計画以上の成果と考えている。

【来年度における研究予定】

医原性の側面もあるIONは、医療に対する信頼を大きく揺るがす存在である。確実な予防法が確立できれば国民の健康レベルの向上につながり、社会的に大きな意義を持つものとなる。

来年度も高脂血症治療薬によるION発生予防の多施設共同研究を進め、予定通り最終評価を行う予定である。エビデンスレベルの高い結果を国内外に発信できるものと確信している。

電磁場刺激による予防法は、その機序に関する細胞レベルでの解明および臨床症例に対する効果判定を行っていく。

E. 遺伝子解析

(予防)

(担当: 中島滋郎、高橋謙治)

【研究目的】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の誘因別ではステロイド関連が過半数を占めている。この現状を受け、ステロイド投与に関連したIONの発生を予測し、さらに予防することを目標とする。ステロイド作用の発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、ステロイド性ION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の作用発現に関連する遺伝子(群)と大腿骨頭壊死症そのものの発生に関連する遺伝子(群)について検討した。遺伝的因子の検討としてゲノム遺伝子を用いた single nucleotide polymorphism (SNP)解析を、また、その因子が実際に疾患に関連しているかの検討として mRNA レベルおよび蛋白レベルでの解析を行っている。このような研究を通して、IONの疾患感受性の患者個体差を判定する方法を確立する。

【研究方法】

ステロイド代謝に深く関与している肝臓でのCYP3A活性とステロイド性ION発生の関連の解析を高岡が、大腿骨頭壊死症そのものの発生に関連する様々な因子の遺伝子多型とステロイド性ION発生の関連の解析を藤岡と高橋が行った。

(1) ステロイド誘発特発性大腿骨頭壊死症の発生素因についての研究(高岡邦夫)

家兔の肝臓でのステロイド(glucocorticoid)代謝の主要酵素である、CYP3Aの活性と投与ステロイド量と骨壊死発生との関係を明らかにするため、CYP3Aの抑制(Itraconazole)または誘導(Phenobarbital)効果を有する薬剤を家兔に投与した後、異なる量のステロイド剤を投与し骨壊死発生の頻度について検索した。またそれぞれのCYP3A活性抑制剤やCYP3A活性誘導剤投与前および投与後3週目にMidazolam clearance testを行い、CYP3A活性を測定した。

(2) 酸化ストレス関連物質の遺伝子多型とステロイド性ION発生の関連の解析(藤岡幹浩、高橋謙治)

近年、生体内酸化ストレスがIONの病態の一端を担っていると報告された。そこで臨床症例を対象に酸化ストレス関連物質の遺伝子とION発生との関連を解析することでIONのハイリスク患者の同定を試みた。対象は、当院移植内分泌外科の腎移植症例で、ION発生群35例および非発生群123例であった。男性

112 例、女性 46 例で、移植時年齢は 9～64 歳(平均 34 歳)であった。解析候補は虚血性心疾患と関係が報告されている遺伝子の SNPs と酸化ストレス消去系において重要である酵素遺伝子の SNPs で日本人において遺伝子多型の存在が確認されているものとした。今回の研究では eNOS、quinoid dihydropteridine reductase (QDPR) , 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTS)、NADH/NADPH oxidase p22 phox, superoxide dismutase (SOD) および heme oxygenase-1 (HO-1)の SNPs の解析を行った。ゲノタイピングは TaqManPCR 法を用いて行った。Fisher's exact probability test または Chi-square for independence test を用いて ION 発生との関連を調査した。

(倫理面への配慮)

患者および健常人に対して行う研究については、当該施設において倫理委員会およびヒトゲノム研究審査委員会により承認されている。

【研究結果及び考察】

(1) 肝臓での CYP3A 活性とステロイド誘発性 ION 発生の関連の解析

家兔 CYP3A 活性抑制群と対照群で骨壊死発生の頻度がステロイド容量依存性に増加したことから、骨壊死の発生は、過去の臨床研究の結果と同様に、ステロイドの一回投与量に依存することが確認された。CYP3A 活性抑制群は CYP3A 活性誘導群に比べ骨壊死の発生率が有意に高かったことから CYP3A 活性の低下が骨壊死発生の危険因子である可能性が動物実験において確認された。

(2) 酸化ストレス関連物質の遺伝子多型とステロイド性 ION 発生の関連の解析

酸化ストレス関連物質である eNOS、QDPR、PTS、NADH/NADPH oxidase p22 phox、SOD および HO-1 の SNPs の解析を行い、腎移植後 ION の発生群と非発生群間で比較検討したが、ION 発生と関連がある SNP はなかった。

【評価】

1)達成度について

すでに臨床研究で解明していた肝臓 CYP3A 活性と ION 発生の関連について動物実験においても確認することができた。ステロイド性 ION の発生に有意に関連する遺伝子多型を新たに発見することはできなかった。

2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について
各々の研究成果は国内外の学会で発表され、また英文学術雑誌に掲載あるいは投稿中である。遺伝子多型解析および肝臓 CYP3A 活性が ION 発生リスクの予想に応用できれば、近年増加しつつあるステロイド性 ION の予防法の確立に大きく寄与すると考える。

3)今後の展望について

基礎研究としては、ステロイドホルモンの作用、特に骨での作用発現に関与する因子の探求を続ける。現在のところ、ステロイド性 ION の発生と最も関連が強い肝 CYP3A 活性については、動物実験によってさらに簡便かつ安全な検査法の確立を目指す。遺伝子解析については、酸化ストレス関連遺伝子が今回調査した以外にも重要なものが多数存在する。さらに新規の遺伝子多型を検討するとともに、効率よくリスク評価できる組み合わせを検討する。

4)研究内容の効率性について

現在のところ、直接に患者を対象とした検討は主として大阪市立大学整形外科教室および京都府立医科大学運動器機能再生外科学で、それぞれ重複なく分担して行っており、極めて効率的であると考えられる。

【結論】

肝臓 CYP3A 活性が臨床研究と同様に動物実験においても骨壊死の発生に関与していることが示され、今後このモデルを用いて簡便かつ安全な検査法の確立を行う。ステロイド性 ION の発生に関連する遺伝子多型解析では、既報の ABCB1 遺伝子、CBP 遺伝子および ApoB 遺伝子に加え、新たな遺伝子を見出すことはできず、引き続き解析を行う。

F. 診断基準、病型分類、病期分類 (治療) (担当:大園健二、神宮司誠也)

【はじめに】

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準は平成 8 年に新基準が策定され、病期分類、病型分類に関しては平成 13 年 6 月付けにて改訂案が策定され、現在臨床、行政の現場で活用されているところである。平成 19 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、治療の精度の向上を図る上での成果が得られた。

【現在の診断基準・病期分類・病型の解説】

- 1 特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などを除外することとしている(後で詳述)。
- 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 未満の時期
- 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

【研究発表】

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。

「両側の急速破壊型股関節症に認められた骨壊死巣に関する検討」(山本卓明ら、九州大学)の研究では 57 才女性の両側の股関節が、10 ヶ月の間に急速に破壊が進行した。病理組織学的に骨壊死を認めたが、いわゆる典型的な特発性大腿骨頭壊死症の組織像ではなく、象牙質化した骨が壊死に陥っており、変形性股関節症に続発した 2 次性の骨壊死と考えられる。軟骨下の部分が破壊のため消失していたこともあり、骨折の証拠は見出せなかった。最終的な病理組織診断は、変形性股関節症に続発した骨壊死巣を伴った急速破壊型股関節症と考えられた。本症例はステロイド内服歴、アルコール多飲歴はなかった。急速に股関節破壊を来す疾患としては、軟骨融解、結晶沈着、神経性関節症、感染症、薬剤性関節症、関節リウマチの亜型、などがあるが、今回の症例ではこれらの所見はなかった。

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。

「特発性大腿骨頭壊死を疑われた 60 歳以上症例における X 線および MRI 所見の検討」(池村 聡ら、九州大学)の研究では、ION を疑われ九州大学紹介となった患者で、股関節痛発症時 60 歳以上の 23 例 32 股を対象として MRI T1 low intensity band の形状、臨床的背景および X 線所見が検討された。T1 low intensity band の形状は、ION に典型的な、末梢側に凸で比較的滑らかなものが、22 股 (Group A) 認められ、中枢凸で途絶や蛇行しているものが 10 股 (Group B) 認められたという。両側発生例は Group B で優位に少なく、ステロイド・アルコール歴どちらも少ないものが Group B で優位に多かった。X 線に関しては、帯状硬化像・圧潰とも両群で高率に認め、圧潰の進行した症例では両群の鑑別に X 線があまり有用で

ないことが明らかにされた。骨粗鬆症の評価として Singh の Index と脊椎圧迫骨折の有無を調査し、B 群で優位に骨粗鬆症を認め、脊椎圧迫骨折も B 群で優位に多かった。今後、MRI 所見と骨頭の病理組織学的所見を対比させ、ION と SIF の鑑別点をより明らかにしていくことが必要であると結論づけている。

現在までに報告されている、SIF と ION の鑑別ポイントの 1 つに、SIF は高齢女性に多い点がある。今回の調査では両群間で性・年齢に関して有意差は認めなかった。肥満傾向に関しては両群ともに女性で肥満傾向を認め、両群間での有意差は認めなかった。骨粗鬆症に関しては、MRI 上 ION と考えにくい Group B で優位に骨粗鬆傾向を認めた。また SIF での両側発生は極めて稀であると報告されており、今回の調査でも Group A で 14 例中 8 例、B は 9 例中 1 例と B 群で優位に少なかった。ステロイド・アルコール歴に関しても、どちらもなしが Group B で優位に多いという結果であった。

しかし、今回の調査では MRI T1 low intensity band の形状のみで分類を行っているため、病理組織学的所見を対比させると、異なった診断となる可能性がある。今後、MRI 所見と大腿骨頭の病理組織学的所見を対比させる事が必要である。特発性大腿骨頭壊死を疑われ当科紹介となった股関節痛発症時 60 歳以上の 23 症例における、X 線および MRI 所見の検討を行った結果、MRI T1 band 像の形態上、ION と考えにくい症例を 23 例中 9 例 (39.1%) で認めた。圧潰が進行した症例では、SIF と ION の鑑別に X 線はあまり有用ではなかった。

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 T1wl=low、T2wl=high を呈することが特徴である。MRI 所見は骨髓内浮腫を示していることから Bone Marrow Edema Syndrome (BMES) とよばれる。

「一過性大腿骨頭萎縮症の再発と考えられた症例」(池村 聡ら、九州大学)の研究では、49 歳女性、左股関節痛を主訴に当科初診 (1998 年) 例が報告された。X 線上左大腿骨頭から頸部に骨萎縮像、MRI で同部に骨髓浮腫像を認めた。左一過性大腿骨頭萎縮症 (TOH) と診断され、免荷による保存的加療で

症状、画像所見ともに正常化した。2001 年、右股関節痛を認め X 線上、右大腿骨頭に骨萎縮像、MRI で同部に骨髓浮腫像を呈した。右 TOH と診断し、同様の保存的加療で軽快した。2006 年、再び右股関節痛を認め、画像上も前回同様の所見で右 TOH の再発と診断した。RMO (Regional migratory osteoporosis) は 1969 年、Duncan らが膝、足関節、足部に移動した骨萎縮例を報告したのが最初である。股関節に多く発症し、次いで膝、足関節、足部に多く、自然治癒するとされている。大腿骨内側顆から外側顆に骨萎縮が移動したという報告はあるが、同一部位での再発の報告は極めて少ない。TOH の病態はいまだ不明であるが近年、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との関連が示唆されている。本症例においても軟骨下に骨折様所見を MRI 上認めており、また局所の骨密度は著明に低下していた。一過性の病態であるにも関わらず再発したことは、骨粗鬆症を背景にした軟骨下脆弱性骨折を契機に発生した可能性も示唆されるという。

【病態の研究】

「特発性大腿骨頭壊死症における TRAP 陽性細胞の発現様式」(坂井孝司ら、大阪大学)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症 18 例 20 関節を対象に、修復過程 reparative reaction における破骨細胞の分布を調べるため、TRAP 陽性細胞の発現様式を調査された。TRAP 陽性細胞は主に境界領域の正常側に存在し、stage 3A 以後の病期では各々の病期に応じて TRAP 陽性細胞の発現様式の変化が確認された。特発性大腿骨頭壊死症の修復過程において、TRAP 陽性細胞は主に境界領域の正常側に存在し、壊死骨梁、新生骨梁のいずれにも認められたという。Stage 3A 以後の病期では各々の病期に応じて TRAP 陽性細胞の発現様式の変化が確認された。

「特発性大腿骨頭壊死症における reparative reaction の免疫組織学的検討」(坂井孝司ら、大阪大学)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症 15 例 17 関節を対象に、修復過程 reparative reaction における angiogenesis の状態を調べるため、HIF-1 と proangiogenic growth factor である VEGF、FGF-2 の発現様式を免疫染色にて調査された。HIF-1、VEGF、FGF-2 のいずれも境界域に存在し、HIF-1 は主に血管内皮細胞や骨細胞で発現が見られ、VEGF は浮腫組織や血管腔に、FGF-2 は血管壁や

骨髄細胞に発現が見られ、各々の発現している部位は異なっていたという。

HIF-1 は組織の阻血状態の結果生じる細胞内低酸素状態において誘導される特異的転写因子であり、大腿骨頭壊死症の抗 HIF-1 抗体による免疫染色では、修復層において Flk-1 陽性の内皮細胞由来の細胞で陽性となる。内皮細胞でのアポトーシスを引き起こし、高濃度のグルココルチコイドとともに血管損傷を引き起こして骨壊死発生に関連すると考えられている。本研究では主に境界域の壊死域側に存在する細胞に発現が見られた。血管周囲にもみられ、内皮細胞由来の細胞と考えられた。また stage1 の 1 関節では境界域寄りではあるが明らかに壊死域に存在する骨細胞に陽性を示した。虚血に陥った骨細胞で発現しこれに続いてその周囲での血管新生、壊死域側への修復域の拡大が生じる可能性もあると考えられた。

低酸素条件下では HIF-1、HIF-2 が核へ移行して作用し、VEGF-A の転写を誘導する。VEGF は proangiogenic growth factor で、骨細胞を刺激し骨の修復を促進する。FGF-2 は、虚血条件下で VEGF と同等に血管新生を誘導するが、平滑筋細胞による裏打ちは VEGF よりも多く、成熟度の高い血管新生(機能的血管新生)が誘導される。FGF-2 は境界域で、血管壁や骨髄細胞に広く発現が見られた。HIF-1、VEGF、FGF-2 の発現と X 線学的病期との関連は明確ではなかった。本研究では骨壊死が発生してから、ほとんどの例で圧潰をきたして手術の適応となるまで長期間が経過した症例を対象としており、決して早期からの修復反応(reparative reaction)をみているわけではない。圧潰をきたす Stage3A 以後の病期では angiogenesis についてはもはや差がないのかもしれない。早期からの修復反応における HIF-1、VEGF、FGF-2 の発現を検討するため、stage1,2 例での core biopsy による組織や、大腿骨頸部骨折例を対象とした調査が必要である。

【今後の課題】

- 1) 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。しかしながら特発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ー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、明らかに特発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 像は1項目 = 2項目相当とすることを提唱する正当性の検証を行う必要がある。しかしながら大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)においても形態はやや異なるものの Band 像類似の MRI 所見が認められることが報告されており、Band 像が明瞭に「下方凸」かつ「関節面から関節面に連続している」などの条件を付ける必要性があろう。それでも画像診断の inter-observer variance も生じうる。このような現状では病理検査 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ればこそ高い感度・特異度を有していることも認識し、今後さらに慎重に討議を継続する必要があるだろう。この課題に関しては今後の継続的な研究および議論が必須である。

診断基準の除外項目規定では現在のところ、腫瘍および腫瘍性疾患、骨端異形成症、外傷(大腿骨頸部骨折、外傷性股関節脱臼、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、小児に発生するペルテス病は除外するとされている。また鑑別を要する疾患として一過性大腿骨頭萎縮症(TOH または BMES)、急速破壊型股関節症(RDC)、骨腫瘍、骨系統疾患、脊椎骨端骨幹端異形成症(spondyloepimetaphyseal dysplasia)と記載されている。除外項目は現在の診断基準で排除できない可能性がある疾患の場合であり、鑑別項目は本来現在の診断基準に当てはまらない疾患が対象となる。上記の臨床調査個人票記載例はやや混

乱がみられ訂正を検討する。

なお、これらの項目に記載されていないものに大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)がある。本疾患の特異性・独自性は症例の蓄積、臨床的特徴の精査の結果、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の鑑別項目に追加明記すべき疾患であると提言する。

- 2) 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。
- 3) 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めざましく向上した。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圧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 とは最終病期なので、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。渥美らは Stage4

においても回転骨切り術で再建しえた症例を報告しているが、その術前所見は Stage3B の後期の骨頭圧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た例ともいえる。Stage4 とは従来 Stage3B の後期の初期の関節症性変化が生じたものとし、末期関節症に達したものを新たに Stage5 と定義するほうが現場の混乱は少なくなるのではないかと考えられる。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 の区分と新たに Stage5 を定義するか否かなどに関して、まず研究班内での議論とコンセンサス形成を図る必要がある。

H. 人工股関節置換術 (治療)

(担当:小林千益、松本忠美)

【研究目的】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックが polished 加工ではなく、oscillation 角が 50° 前後で、osteolysis や骨頭の近位移動などが問題となっていた。新世代の Bipolar 人工骨頭は、細い(径が約 10mm)polished neck で oscillation 角が 70° 前後以上となっており、1996 年頃より使用されてきている。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、Thrust Plate や新世代の表面置換術(SR)やなども出てきている。これらも含めて、ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

【研究方法】

ION 調査研究班として ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムを整備し、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

【研究対象】 現在も用いられている THA や Bipolar 人工骨頭の新世代のインプラントが使用可能になりだした 1996 年 1 月初め以降に、ION 調査研究班所属整形外科で行った ION に対する初回人工

物置換術を対象とした。人工物置換術とは、人工物による関節の部分もしくは全置換術であり、THA、人工骨頭置換術、SR などを含む。ION に続発した2次性股関節症に対する手術も含み、関節温存後の人工物置換術も含む。破綻した人工物置換術に対する手術(人工物再置換術は除外)や、関節切除後(Girdlestone)後の手術は除外する。

【調査方法と調査項目】 毎年 12 月末～翌年1月中旬に、報告書の表1に示す項目をそこに示す手順に従って各施設で調査し、結果を「各施設の ION に対する初回人工物置換術のエクセルファイル」に入力し提出していただく。

調査項目は、**患者背景、手術関連、術後経過**の3セクションからなる。前2者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を含む。術後経過のセクションでは、人工物置換術で最も問題となっている**術後脱臼**と、再手術を要する**臨床的破綻**について調べる。**術後脱臼**に関しては、その有無と、生じた場合は単回か反復性(2回以上)かを調査する。**臨床的破綻**とは経過観察中に再手術を要すると判断した場合であり、その判定日、判定理由(破綻内容)、再手術の施行の有無、再手術施行日、再手術施行内容(人工物を再置換した場合は、置換した部品を入力)、臨床的破綻にも関わらず再手術未施行の場合はその理由を入力する。

(倫理面への配慮)

本研究は既存資料のみを使用する観察研究であるが、個人情報保護等に十分配慮する。患者氏名や施設内 ID など、個人が特定できる項目は削除し、代わり登録順の「**症例番号**」をつけ、前記エクセルファイルで調査結果を提出していただく。なお、「**症例番号**」と「**各施設内患者 ID 番号**」の**対照表**は各施設で保管する。従って、登録された情報には個人を特定するデータは含まれない。本研究は、代表して信州大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施する。

【研究結果及び考察】

【2006 年末までの手術例の調査結果】2006 年末までの手術例の調査では、ION 調査研究班参加整形外科 24 施設の過去 11 年間(1996 年 1 月～2006 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 1661 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 54%を占め、手術時年齢が平均 49 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 56%、アルコール多飲が 28%で、ION の病期は 3 が 54%、4 が 43%で

あった。手術関連では、後側方進入法が 81%で、手術の種類としては THA が 74%、BP が 22%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 3.4 年(0～11 年)で、術後脱臼は 4.6%(単回 2.3%、反復性 2.3%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.2%であり、その 72%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

【術後脱臼の危険因子】術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 6.2%、BP で 0.3%、SR で 0%)、THA 群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢、ION 病期、手術進入法、骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。年齢で3分した場合、58 歳以上の郡が、44 歳以下の群に比べ Odds 比 2.0 と高リスクであった。ION 病期が 1～3 の群は、4 の群に比べ Odds 比 1.72 と高リスクであった。後側方進入法は、前外側進入法と比べ Odds 比 7.44 と脱臼し易かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、それより小さなものと比べ Odds 比 0.11 と脱臼予防効果があった。なお、骨頭径 22、26、28mm の間には脱臼率の有意な差がなかった。

【耐用性に関する危険因子】感染を生じた 5 関節を除いた 1656 関節について、臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多変量生存率解析を行った。股関節手術の既往は、初回手術と比べハザード比 2.95 と臨床的破綻のリスクが高かった。手術の種類は、SR が THA と比べハザード比 23.3 とハイリスクであった。臼蓋摺動面材質に関し、ABS ソケットのアルミナがポリエチレンと比べハザード比 4.5 とリスクが高かった。さらに、HA(ハイドロキシアパタイト)のみを表面被覆したステム(Omniflex-M)は、porous-coating のものと比べハザード比 7.3 とリスクが高かった。

【本登録監視システムの意義】このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去 11 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 1367 人 1661 関節の情報が得られ、最近の ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が

多いだけに社会的意義も大きい。

【評価】

1) 達成度について

ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、過去 11 年までさかのぼって調査を行い、24 施設の初回人工物置換術 1661 関節の情報が得られた。ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子を明らかにでき、当初の目的をほぼ達成できたと考え

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の調査対象は 1661 関節と、ION に対する人工物置換術に関する調査研究としては、検索した範囲では報告がなく、国際的にも類を見ない大規模な調査研究と言える。

変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録監視システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

今回整備した ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムは、前述のような成果を挙げ、学術的・国際的・社会的意義が大きいので、今後も ION 調査研究班として継続していく予定である。その際、今回問題点として同定された THA の脱臼、再手術を要する非感染性破綻の問題と、それらの危険因子については特に注意深く監視していく予定である。

4) 研究内容の効率性について

ION に対する人工物置換術では、新しいインプラントが次から次へと開発され使用されてきている。これらも含めて、ION に対する人工物置換術の実態を把握し、問題点とその危険因子を同定するために、ION 調査研究班としての ION に対する人工物置換術の登録監視システムは、有効かつ効率のよい調査方法である。本登録監視システムの整備に際しては、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定した。研究対象は、現在も用いられているインプラントが使用されだした 1996 年 1 月初め以降に限定した。それらの結果、効率よく必要な情報が得られた。

【結論】

本研究によって、ION 調査研究班参加整形外科での ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査で、過去 11 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 1661 関節の情報が得られ、最近の ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。

ION に対する人工物置換術は、一般の THA の対象者(股関節症が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均 49 歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与例が過半数を占め、アルコール多飲が約 3 割を占めた。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で MIS 10%、手術の種類で表面置換術 4%、股臼コンポーネント摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 29%、アルミナ 10%、CoCr7%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 46%など)。

平均 3.4 年(最長 11 年)の術後経過観察で、脱臼(4.6%)と再手術を要する臨床的破綻(3.2%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。THA 脱臼には、58 歳以上の年齢(44 歳以下と比べ Odds 比 2.0)、ION 病期 1~3(病期 4 と比べ Odds 比 1.72)、後側方進入法(前外側進入法と比べた Odds 比 7.44)が危険因子となっており、人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭には脱臼予防効果(それより小さいものと比べ Odds 比 0.11)があった。検索した範囲では、THA 脱臼予防に必要な人工骨頭径を臨床的統計学的にはじめて示せた。

臨床的非感染性破綻には、股関節手術の既往(初回手術と比べたハザード比 2.95)、表面置換術(THA と比べたハザード比 23.3)、臼蓋摺動面がアルミナの ABS ソケット(ポリエチレンソケットと比べたハザード比 4.5)、HA のみを表面被覆したステム(Omniflex-M、porous-coating のステムと比べたハザード比 7.3)のリスクが高かった。検索した範囲では、表面置換術の耐用性が劣ることを臨床的統計学的にはじめて示せた。これらの危険因子に関しては、今後とも注意を要する。

本調査結果は、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群である ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視行っていく予定である。

1. コンピューター手術支援、シミュレーション

(治療)

(担当:菅野伸彦)

【研究目的】

特発性大腿骨頭壊死症の確実な診断法と機能回復・再生を目指した合理的な治療法を確立して患者の QOL 向上を図ることが全体研究の目的である。合理的な治療法の確立のためには治療の標準化が重要である。さらに、早期診断により見いだされた病変に対する低侵襲治療法の開発も必要である。そこで、本サブグループの研究目的は、治療の標準化のために特発性大腿骨頭壊死症の MR 画像評価の標準化をはかり、コンピュータ手術シミュレーションによる適切な手術法の決定方法や、手術を安全で正確に行うためのコンピュータ手術支援システムを開発することで、3 次元的な骨壊死病変の位置と大きさの評価から骨切り術や人工関節における手術計画にコンピュータシミュレーションを導入し、この 3 次元的に立案した治療計画を実際に行うことができる手術ナビゲーション法を確立することである。

【研究方法】

平成 16 年度に 3D-SPGR 法から大腿骨頭壊死症の転子間骨頭回転骨切り術のシミュレーションを行う手法を考案し、平成 17 年度に Type C1 および C2 の症例で大腿骨頭回転骨切り術のシミュレーションを行なった。その解析結果から、頸部骨切り面のデザインの検討を行い、脚短縮の生じにくい骨切りデザインを考案し、大転子切離や腸腰筋切離をしないでよい前方および後側方進入による骨切り術を手術ナビゲーション下に施行し、経過を評価した。平成 18 年度は、MR 画像から表面モデルを作成して行う骨切りシミュレーションが解析時間が長いのが欠点であったので、表面モデルを作成しなくてもシミュレートできる MPR 画像を用いた方法を考案し、表面置換型人工股関節全置換術 (RHA) で骨頭壊死部の大きさと設

置位置の比較を行った。本年度は、MPR 画像を用いた方法で、骨切りシミュレーションが表面モデル法と同等に可能で、時間も短縮できるかを検討した。DICOM 画像描画ソフトウェアとして、Aze 社の Virtual PlaceTM を用いた。大腿骨頭壊死症の三次元 MR 画像としては、三次元 spoiled gradient-echo recalled (3D SPGR) MRI の画像を用いた。DICOM 画像描画ソフトウェア上にて、まず水平断面で頸部軸に沿った直交断面を作成し大腿骨頭部中心を通る冠状斜断面を描出する。次に骨頭頸部軸に垂直な断面を作成し、頸部軸を中心に任意の角度で回転させた断面を作成する。この時点で頸部軸に任意の角度に回転させた断面像ができるが内反を加える場合は頸部軸の角度を変更する。この段階での断面は頸部軸を通る断面であり、骨頭中心周りに大腿骨頭部前捻角を戻して冠状断面を再構成する。最後に回転前後の画像を重ねあわせ、回転前後の班会議病型分類の変化や、臼蓋荷重部に占める骨頭健常部の割合(荷重部健常率)を評価する。

【研究結果及び考察】

今回の MPR 画像を用いた骨切り術シミュレーションは、MR 画像を切り分けて作成した三次元モデルを用いて骨頭回転骨切り術シミュレーションを行なう平成 17 年度報告の方法と同様に、任意の回転角度にて術後に予定される荷重部健常率を定量評価することが可能であった。三次元 MR 画像の切り分け(セグメンテーション)によって三次元モデルを抽出した後で骨頭回転骨切り術シミュレーションを行なう方法では、手術シミュレーションを可視化できるという利点がある。一方、この三次元画像の切り分け作業に膨大な労力と時間が費やされ、数日間も要するという欠点があった。今回考案した、MPR 画像描画ソフトによる方法では、この切り分け作業が不要であるため、作業時間が概ね 1 時間以内と、大幅に短縮され、骨頭回転骨切り術シミュレーションを簡便に行なうことができた。

本方法では MRI 座標軸を基準にしているため、骨盤、股関節ともに中間位で撮影されている場合は問題ないが、そうでない場合はあらたに座標軸設定を補正しなおす必要がある。MRI は FOV が限られているため、骨盤座標や大腿骨座標の設定補正が容易ではなく、CT data と融合するなどの補助追加処理を必要とする場合があることは、今後の改善点である。

【評価】

1) 達成度について

3次元MR画像から、大腿骨頭壊死症に対する骨切り術のシミュレーションを簡便化し、手術適応決定に役立たせる方法を考案できた。以上より、当初の目標は達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MR画像からの手術シミュレーション法も他になく、表面モデルを用いた骨切りシミュレーション法は既に国際学術雑誌に出版されている。今回、更にMR画像による骨切りシミュレーション法を簡便化できたことは、どこの施設でも使用しやすくなり、手術適応決定に役立たせやすい環境になったと思われる。このようなコンピュータ支援手術技術が大腿骨頭壊死症の治療の標準化に寄与する可能性を示せたことは社会的にも意義深いと思われる。

3) 今後の展望について

今回のMPR画像でのシミュレーション法には市販のソフトを使用しており、更に今後はフリーソフトでのシミュレーション法を開発していく予定である。

4) 研究内容の効率性について

Image Registration、MR画像による手術シミュレーション、手術ナビゲーションは、一連のコンピュータ手術支援技術であり、研究内容の効率は高いと思われる。

【結論】

特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化において、コンピュータ手術支援およびシミュレーションの利便性を向上させることができた。

J. 再生医療

(治療)

(担当:安永裕司)

【研究目的】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は青壮年期に発症することが多いため、可能な限り関節温存に努力すべきである。本邦では大腿骨頭回転骨切り術、内反骨切り術、血管柄付き腸骨移植術などが主に行われてきたが、両側罹患例では長期の療養期間を要するために、青壮年期の患者では治療方針の決定に難渋することが多い。

そこで、特発性大腿骨頭壊死症(ION)により発生した骨壊死領域への血管・骨再生を目的として2005年7月より骨髓単核球(単核球)移植を導入し、低侵

襲な治療法として本法の有用性を報告してきた。単核球移植の手術適応として、両側例で片側の骨切り術や人工関節置換術と同時に、反対側に骨頭圧潰を認めない症例に対し本法を試みてきた。また一部の症例において、重篤な既往症のために従来手術治療が困難な場合にも本法を行った。本年度の研究は、これまでに行った単核球移植の短期成績について評価し、骨髓・単核球分画中の細胞数及び細胞のcharacterについて調査し治療効果との関連について検討することを目標とした。

【研究方法】

1) 対象

IONに対し単核球移植を行った症例のうち術後6ヵ月以上経過した20例28関節を対象とした。症例の内訳は、女性8例、男性12例、平均手術時年齢は41才(17~64才)、病因はステロイド性12例、アルコール性6例、狭義の特発性2例であった。術前病期はStage1が2関節、Stage2が22関節、Stage3Aが4関節、術前病型はTypeBが2関節、TypeC-1が10関節、TypeC-2が16関節であった。渥美らの方法に準じたMRIによる平均壊死体積率は25%(3~48%)であり、発症から手術までの平均期間は9ヵ月(2~33ヵ月)、平均経過観察期間は16ヵ月(6~28ヵ月)であった。また反対股には骨切り術を8関節に、THAを3関節に、人工骨頭置換術を1関節に同時に行い、血管柄付腸骨移植を1関節に細胞移植前1ヵ月時に行っている。

2) 手術法

手術開始時に腸骨稜より骨髓液を約700ml採取し、フィルターにて濾過した後に細胞遠心分離装置(Spectra, Gambro)を用いて骨髓液より単核球を含む分画液(約30~40ml)を抽出した。分画液中の総単核球数は約 2×10^9 個であった。移植の足場材料として連通気孔を有するhydroxyapatite: Neobone(interconnected porous calcium hydroxyapatite: IHA)を用い、分画液をIHAに浸潤させて移植に使用した。

手術は、大転子遠位から大腿骨頭の壊死領域に向けて軟骨下骨の直下までイメージ下に6~10mm径でドリリングを2カ所に行い、単核球分画液を浸潤させた円柱状のIHAを骨孔よりに挿入し、骨壊死部へ移植した。

3) 評価法

臨床評価は日整会股関節機能判定基準(以下 JOA score)を、X 線学的評価として骨頭圧潰の進行、骨壊死部の骨陰影の増強、壊死体積率の変化、及び骨壊死部の骨吸収の有無の項目について評価した。また術後の骨頭圧潰の進行と他の因子との関連についても調査した。更に骨髓液より分離した単核球分画における総単核球数、CD34 陽性細胞数、及び CD34 陽性細胞数と性別・誘因・年齢・壊死体積率・壊死領域の骨陰影の増強開始時期との関連について調査した。

【研究結果および考察】

単核球移植の臨床評価では、JOA score が術前 65 点から術後 76 点へと改善していた。X 線学的評価では、骨頭圧潰は 20 関節(71%)で進行を認めず、2mm 未満の進行を 5 関節に、2mm 以上の進行を 3 関節に認めた。骨頭内の修復層の骨陰影増強を 26 関節(93%)に認め、3~6 ヶ月頃より増強する傾向にあった。壊死体積率は全例とも経時的な減少を認め、特に術後 6~12 ヶ月頃にかけて著明な減少傾向にあった。また術後経過中に骨壊死部の骨吸収像を 10 関節(36%)に認め、術後 1~4 ヶ月より出現していた。また術後の骨頭圧潰の進行と有意な関連のある因子として、手術時年齢($P=0.04$)と術前病型($P<0.01$)があげられた。

単核球分画の評価では、平均総単核球数は 1.8×10^9 個($0.4 \sim 3.6 \times 10^9$ 個)であり、うち CD34 陽性細胞の平均含有率は 0.42%(0.14~0.81%)で、CD34 陽性細胞の平均細胞数は 7×10^6 個($0.08 \sim 2.3 \times 10^8$ 個)であった。また CD34 陽性細胞数と他の因子との関連を調査したが、性別において男性に細胞数が多い傾向を認めた以外に、病因・年齢・壊死体積率・壊死領域の骨陰影の増強時期に明らかな相関を認めなかった。

ION に対する単核球移植の有用性について Hernigou らは単核球が骨芽細胞やその前駆細胞を供給しうることを、Gangji らは単核球が血管内皮前駆細胞や間葉系幹細胞の供給や血管新生因子の分泌に関与することを述べている。当科で行ったフローサイトメーターによる単核球分画液の質的評価でも、末梢血や骨髓液と比較して分画液中に血管内皮前駆細胞を含む CD34 陽性細胞が多く存在することを確認している。Tateishi- Yuyama らは末梢動脈疾患による虚血肢への単核球移植について報告しており、

CD34 陽性細胞の 18%に血管内皮系細胞の特徴を有するが、CD34 陰性細胞中に bFGF・VEGF・angiopoietin-1 の mRNA 発現を認めており、血管新生には CD34 陽性細胞だけでなく CD34 陰性細胞の関与も考えられると述べている。当科でも単核球と CD34 陽性細胞の比較に関する実験的研究を行い、単核球・CD 陽性細胞・CD 陰性細胞を家兎大腿骨に移植して血管形成及び骨形成を比較しており、CD34 陽性群と単核球群では CD34 陰性群に比し有意に血管新生や骨形成の増加を認めている。今回の調査では、単核球数と壊死領域の骨陰影の増強開始時期に明らかな関連が認められなかったことから、壊死領域周囲の骨陰影の増強は移植された単核球の血管内皮系細胞への分化のみでなく、単核球分画中に有する血管増殖因子も作用しているものと考えられた。

単核球移植の際の工夫として、より多くの細胞を骨壊死領域に留めるために、scaffold として骨伝導能に優れ気孔間連通構造により細胞活性の維持が可能な IHA を併用し、特に骨壊死の外側縁や壊死の深い領域を狙った移植を行い骨頭圧潰の防止を目指してきた。今回の研究結果から、単核球移植後早期に骨壊死領域における骨吸収が生じるとともに、徐々に修復層の骨陰影の増強が認められるようになり骨修復の過程を辿ることが考えられた。しかし骨吸収による骨壊死部の脆弱性が生じるために骨頭圧潰の進行する可能性が危惧され、また細胞移植時に作成する骨孔の大きさによっても荷重部の脆弱性が助長される。このため、骨孔は最細の IHA を用いてできる限り縮小し、後療法として部分免荷による慎重な経過観察を行うとともに、骨吸収の発生期間に応じて圧潰予防効果を期待し alendronate の服用などの対策を講じることが、本法の成績向上に繋がると考えられる。

【評価】

1) 達成度

自己骨髓単核球移植を行い、平均経過観察期間 16 ヶ月の 20 例 28 関節の成績を検討することができた。壊死部の圧潰が防止されている症例は現在 28 関節中 20 関節であるが、Type C2 においても術後早期から骨形成を認める例もあり、本術式の有効性を示すことができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について 青壮年期に発症することが多い ION に対する低侵

襲で有効な治療法の開発は、患者の療養期間ならびに QOL の早期回復の観点から、また学術的ならびに社会的にも極めて意義が大きい。

3) 今後の展望

骨頭圧壊が生じた 8 関節について、圧壊発生の部位やその進行過程の検討および HA の挿入部位の検討を行いたい。また、骨頭圧壊群と非圧壊群で比較検討を行うことで本術式の手術適応を明らかにしたい。

4) 研究内容の効率性

本術式に使用する骨髄単核球は患者自身の細胞であり、免疫反応や感染伝播の危険性はほとんどない。また、骨髄液を 700ml 採取するが、単核球を分離した残りの骨髄液は返血するために患者の負担もほとんどない。単核球分離のための費用も分離装置回路セットは約 3 万円である(本研究では研究費補助金で賄っており、患者への負担はない)。

【結論】

自己骨髄単核球移植は、ION に対する低侵襲で有効な治療法となる可能性がある。

K. 研究成果の普及

(ガイドライン)

(担当:久保俊一)

「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」においては、日本国民の健康と安全を守るという大きな理念に向けて、多くの研究項目において十分な成果が挙げられつつある。これらの成果は基礎研究としての先進性を確保しつつ、画期的な予防や治療を可能にすることが予想され、国内はもとより国際的な評価にも耐えうる研究である。この研究成果を広く普及させることは医療従事者、行政および国民のすべてが最適な医療を選択できるための情報提供を推進する。

当研究班ではすでに平成 16 年度に「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を作成し、全国の医療機関に配布活動を行って情報を公開した。Evidence based medicine の概念に基づいてこのガイドラインに新しい知見を加えて改訂を行い、研究成果の普及に努める必要がある。up to date な知見を盛り込んで、実際の臨床の場での診断、治療の指針となるように全国の医療機関に配布して情報を公開するべく、準備を進めている。

研究成果の刊行に関する一覧

主任研究者:久保俊一

- Ishida, M., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Arai, Y., and Kubo, T., 'Electromagnetic Fields: A Novel Prophylaxis for Steroid-induced Osteonecrosis'. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, (in press) .
- Hirata, T., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Arai, Y., Asano, T., Ishida, M., Kuribayashi, M., Akioka, K., Okamoto, M., Yoshimura, N., Satomi, Y., Nishino, H., Fukushima, W., Hirota, Y., Nakajima, S., Kato, S. and Kubo, T., 'ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):199-206.
- Hirata, T., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Asano, T., Ishida, M., Akioka, K., Okamoto, M., Yoshimura, N., Satomi, Y., Nishino, H., Hirota, Y., Nakajima, S., Kato, S. and Kubo, T., 'Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant'. *J Rheumatol*, 2007, 34 (3):516-522.
- Tamura, K., Nakajima, S., Hirota, Y., Takahashi, K.A., Fujioka, M., Kubo, T., Iwatani, Y. and Ozono, K., 'Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-induced osteonecrosis after kidney transplantation'. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25 (5):320-325.
- Hirata, M., Sakuma, K., Okajima, S., Fujiwara, H., Inashima, S., Yasuhara, M. and Kubo, T., 'Increased expression of neuregulin-1 in differentiating muscle satellite cells and in motoneurons during muscle regeneration'. *Acta Neuropathol*, 2007, 113 (4):451-459.
- Kajikawa, Y., Morihara, T., Watanabe, N., Sakamoto, H., Matsuda, K., Kobayashi, M., Oshima, Y., Yoshida, A., Kawata, M. and Kubo, T., 'GFP chimeric models exhibited a biphasic pattern of mesenchymal cell invasion in tendon healing'. *J Cell Physiol*, 2007, 210 (3):684-691.
- Maki, M., Miyazaki, H., Nakajima, K., Yamane, J., Niisato, N., Morihara, T., Kubo, T. and Marunaka, Y., 'Chloride-dependent acceleration of cell cycle via modulation of Rb and cdc2 in osteoblastic cells'. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361 (4):1038-1043.
- Matsui, T.A., Murata, H., Sakabe, T., Sowa, Y., Horie, N., Nakanishi, R., Sakai, T. and Kubo, T., 'Sulforaphane induces cell cycle arrest and apoptosis in murine osteosarcoma cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo'. *Oncol Rep*, 2007, 18 (5):1263-1268.
- Matsui, T.A., Sowa, Y., Murata, H., Takagi, K., Nakanishi, R., Aoki, S., Yoshikawa, M., Kobayashi, M., Sakabe, T., Kubo, T. and Sakai, T., 'The plant alkaloid cryptolepine induces p21WAF1/CIP1 and cell cycle arrest in a human osteosarcoma cell line'. *Int J Oncol*, 2007, 31 (4):915-922.
- Mio, F., Chiba, K., Hirose, Y., Kawaguchi, Y., Mikami, Y., Oya, T., Mori, M., Kamata, M., Matsumoto, M., Ozaki, K., Tanaka, T., Takahashi, A., Kubo, T., Kimura, T., Toyama, Y. and Ikegawa, S., 'A functional polymorphism in COL11A1, which encodes the alpha 1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation'. *Am J Hum Genet*, 2007, 81 (6):1271-1277.
- Miyamoto, Y., Mabuchi, A., Shi, D., Kubo, T., Takatori, Y., Saito, S., Fujioka, M., Sudo, A., Uchida, A., Yamamoto, S., Ozaki, K., Takigawa, M., Tanaka, T., Nakamura, Y., Jiang, Q. and Ikegawa, S., 'A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis'. *Nat Genet*, 2007, 39 (4):529-533.
- Murata, H., Matsui, T., Horie, N., Sakabe, T., Konishi, E. and Kubo, T., 'Angioleiomyoma with calcification of the heel: report of two cases'. *Foot Ankle Int*, 2007, 28 (9):1021-1025.
- Nagae, M., Ikeda, T., Mikami, Y., Hase, H., Ozawa, H., Matsuda, K., Sakamoto, H., Tabata, Y., Kawata, M. and Kubo, T., 'Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres'. *Tissue Eng*, 2007, 13 (1):147-158.
- Oshima, Y., Matsuda, K., Yoshida, A., Watanabe, N., Kawata, M. and Kubo, T., 'Localization of Estrogen Receptors

- alpha and beta in the Articular Surface of the Rat Femur'. *Acta Histochem Cytochem*, 2007, 40 (1):27-34.
- Saito, M., Mazda, O., Takahashi, K.A., Arai, Y., Kishida, T., Shin-Ya, M., Inoue, A., Tonomura, H., Sakao, K., Morihara, T., Imanishi, J., Kawata, M. and Kubo, T., 'Sonoporation mediated transduction of pDNA/siRNA into joint synovium in vivo'. *J Orthop Res*, 2007, 25 (10):1308-1316.
 - Saito, M., Tsuji, Y., Murata, H., Kanemitsu, K., Makinodan, A., Ikeda, T., Konishi, E. and Kubo, T., 'Hibernoma of the right back'. *Orthopedics*, 2007, 30 (6):495-496.
 - Sakabe, T., Murata, H., Tokumoto, Y., Koto, K., Matsui, T., Horie, N. and Kubo, T., 'Soft tissue mass of the thigh: presentation'. *Skeletal Radiol*, 2007, 36 (12):1177.
 - Sakabe, T., Murata, H., Tokumoto, Y., Koto, K., Matsui, T., Horie, N. and Kubo, T., 'Soft tissue mass of the thigh: diagnosis and discussion'. *Skeletal Radiol*, 2007, 36 (12):1179-1180.
 - Takahashi, K.A., Saito, M., Inoue, S., Arai, Y., Kim, W.C. and Kubo, T., 'Slipped capital femoral epiphysis first occurring in early childhood with subsequent development on the other side in later childhood'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (4):395-397.
 - Tonomura, H., Takahashi, K.A., Mazda, O., Arai, Y., Shin-Ya, M., Inoue, A., Honjo, K., Hojo, T., Imanishi, J. and Kubo, T., 'Effects of heat stimulation via microwave applicator on cartilage matrix gene and HSP70 expression in the rabbit knee joint'. *J Orthop Res*, 2007.
 - Kobayashi, S., Kubo, T. and Takaoka, K., '[Hemiarthroplasty and total hip arthroplasty for idiopathic osteonecrosis of the femoral head]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):939-946.
 - 久保俊一:特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療を目指して 巻頭言 医薬ジャーナル社, *Clin Calcium*, 17 (6):841, 2007.
 - 久保俊一:ステロイド性大腿骨頭壊死症の最新情報, 日整会誌, 81:367-372, 2007.
 - 久保俊一, 上島圭一郎:特発性大腿骨頭壊死症, よくわかる病態生理 10 運動器疾患(松尾 理監修, 久保俊一編集), 128-131, 日本医事新報社, 東京, 2007.12.16.
 - 久保俊一, 藤岡幹浩, 石田雅史:特集 大腿骨頭壊死症 ~疫学 病態から治療まで~ Review ステロイド性大腿骨頭壊死症の臨床病態, *Clin Calcium*, 17: 856-862, 2007.
 - 藤岡幹浩, 新井祐志, 栗林正明, 中島滋郎, 久保俊一:特集 大腿骨頭壊死症 ~疫学 病態から治療まで~ Topics 大腿骨頭壊死症の遺伝子解析, *Clin Calcium*, 17: 894-900, 2007.
 - 藤岡幹浩, 久保俊一:股関節の痛み, NEW MOOK 整形外科 No.20(越智隆弘, 菊池臣一編), 208-215, 金原出版, 東京, 2007. 1. 31.
 - 藤岡幹浩, 久保俊一:大腿骨頭壊死症・一過性大腿骨頭骨萎縮症の MRI 診断, 図解よくわかる整形外科 MRI 診断実践マニュアル(伊藤博元編), 168-179, 全日本病院出版会, 東京, 2007. 3. 1.
 - 藤岡幹浩:説明できる整形外科疾患 患者はココがわからない!! 大腿骨頭壊死症, 整外看, 12: 393-400, 2007.
 - 上島圭一郎, 藤岡幹浩, 高橋謙治, 井上重洋, 今井寛, 久保俊一:Lord 型 Mark I, Mark II 人工股関節の長期成績, 整・災外, 50:1233-1238, 2007.

分担研究者:高岡邦夫

- Masada, T., Iwakiri, K., Oda, Y., Kaneshiro, Y., Iwaki, H., Ohashi, H. and Takaoka, K., 'Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model'. *J Orthop Res*, 2007.
- Fujita, T., Orimo, H., Inoue, T., Kaneda, K., Sakurai, M., Morita, R., Yamamoto, K., Sugioka, Y., Inoue, A., Takaoka, K., Yamamoto, I., Hoshino, Y. and Kawaguchi, H., 'Clinical effect of bisphosphonate and vitamin D on osteoporosis: reappraisal of a multicenter double-blind clinical trial comparing etidronate and alfacalcidol'. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25 (2):130-137.

- Hashimoto, Y., Yoshida, G., Toyoda, H. and Takaoka, K., 'Generation of tendon-to-bone interface "entheses" with use of recombinant BMP-2 in a rabbit model'. *J Orthop Res*, 2007, 25 (11):1415-1424.
- Hayashi, M., Nimura, K., Kashiwagi, K., Harada, T., Takaoka, K., Kato, H., Tamai, K. and Kaneda, Y., 'Comparative roles of Twist-1 and Id1 in transcriptional regulation by BMP signaling'. *J Cell Sci*, 2007, 120 (Pt 8):1350-1357.
- Hoshino, M., Egi, T., Terai, H., Namikawa, T. and Takaoka, K., 'Regenerative repair of long intercalated rib defects using porous cylinders of beta-tricalcium phosphate: an experimental study in a canine model'. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119 (5):1431-1439.
- Hoshino, M., Namikawa, T., Kato, M., Terai, H., Taguchi, S. and Takaoka, K., 'Repair of bone defects in revision hip arthroplasty by implantation of a new bone-inducing material comprised of recombinant human BMP-2, Beta-TCP powder, and a biodegradable polymer: an experimental study in dogs'. *J Orthop Res*, 2007, 25 (8):1042-1051.
- Imai, Y., Kitano, T., Nakagawa, K. and Takaoka, K., 'Calcaneal apophyseal avulsion fracture'. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007, 127 (5):331-333.
- Iwakiri, K., Iwaki, H., Kobayashi, A., Minoda, Y., Kagiya, H., Kadoya, Y. and Takaoka, K., 'Characteristics of Hylamer polyethylene particles isolated from peri-prosthetic tissues of failed cemented total hip arthroplasties'. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007.
- Minoda, Y., Kobayashi, A., Iwaki, H., Sugama, R., Iwakiri, K., Kadoya, Y., Ohashi, H. and Takaoka, K., 'Sagittal alignment of the lower extremity while standing in Japanese male'. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007.
- Nakagawa, K., Imai, Y., Ohta, Y. and Takaoka, K., 'Prostaglandin E2 EP4 agonist (ONO-4819) accelerates BMP-induced osteoblastic differentiation'. *Bone*, 2007, 41 (4):543-548.
- Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., Harada, Y., Azuma, Y., Krust, A., Yamamoto, Y., Nishina, H., Takeda, S., Takayanagi, H., Metzger, D., Kanno, J., Takaoka, K., Martin, T.J., Chambon, P. and Kato, S., 'Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts'. *Cell*, 2007, 130 (5):811-823.
- Namikawa, T., Terai, H., Hoshino, M., Kato, M., Toyoda, H., Yano, K., Nakamura, H. and Takaoka, K., 'Enhancing effects of a prostaglandin EP4 receptor agonist on recombinant human bone morphogenetic protein-2 mediated spine fusion in a rabbit model'. *Spine*, 2007, 32 (21):2294-2299.
- Taguchi, S., Namikawa, T., Ieguchi, M. and Takaoka, K., 'Reconstruction of bone defects using rhBMP-2-coated devitalized bone'. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 461:162-169.
- Kaneshiro, Y. and Takaoka, K., '[Hepatic CYP3A activity in association with development of osteonecrosis of the femoral head]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):902-909.
- Kobayashi, S., Kubo, T. and Takaoka, K., '[Hemiarthroplasty and total hip arthroplasty for idiopathic osteonecrosis of the femoral head]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):939-946.
- Kobayashi, S., Shiraki, M. and Takaoka, K., '[Concurrent treatment of osteoporosis including vitamin K]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (11):1731-1737.
- 小林千益,久保俊一,高岡邦夫: [大腿骨頭壊死症 疫学・病態から治療まで] 人工骨頭および人工股関節置換術の適応. *Clinical Calcium*. 17(6): 939-946, 2007.
- 金城養典,高岡邦夫: [大腿骨頭壊死症 疫学・病態から治療まで] 大腿骨頭壊死症の発生と肝 CYP3A 活性. *Clinical Calcium*. 17(6): 902-909, 2007.

分担研究者:廣田良夫

- Tamura, K., Nakajima, S., Hirota, Y., Takahashi, K.A., Fujioka, M., Kubo, T., Iwatani, Y. and Ozono, K., 'Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-induced

- osteonecrosis after kidney transplantation'. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25 (5):320-325.
- Hirata, T., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Arai, Y., Asano, T., Ishida, M., Kuribayashi, M., Akioka, K., Okamoto, M., Yoshimura, N., Satomi, Y., Nishino, H., Fukushima, W., Hirota, Y., Nakajima, S., Kato, S. and Kubo, T., 'ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):199-206.
 - Hirata, T., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Asano, T., Ishida, M., Akioka, K., Okamoto, M., Yoshimura, N., Satomi, Y., Nishino, H., Hirota, Y., Nakajima, S., Kato, S. and Kubo, T., 'Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant'. *J Rheumatol*, 2007, 34 (3):516-522.
 - Fukui, M., Chiba, K., Kawakami, M., Kikuchi, S., Konno, S., Miyamoto, M., Seichi, A., Shimamura, T., Shirado, O., Taguchi, T., Takahashi, K., Takeshita, K., Tani, T., Toyama, Y., Wada, E., Yonenobu, K., Tanaka, T. and Hirota, Y., 'An outcome measure for patients with cervical myelopathy: Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 1'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):227-240.
 - Fukui, M., Chiba, K., Kawakami, M., Kikuchi, S., Konno, S., Miyamoto, M., Seichi, A., Shimamura, T., Shirado, O., Taguchi, T., Takahashi, K., Takeshita, K., Tani, T., Toyama, Y., Wada, E., Yonenobu, K., Tanaka, T. and Hirota, Y., 'Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 2. Endorsement of the alternative item'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):241-248.
 - Fukui, M., Chiba, K., Kawakami, M., Kikuchi, S., Konno, S., Miyamoto, M., Seichi, A., Shimamura, T., Shirado, O., Taguchi, T., Takahashi, K., Takeshita, K., Tani, T., Toyama, Y., Wada, E., Yonenobu, K., Tanaka, T. and Hirota, Y., 'JOA Back Pain Evaluation Questionnaire: initial report'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (5):443-450.
 - Fukui, M., Chiba, K., Kawakami, M., Kikuchi, S., Konno, S., Miyamoto, M., Seichi, A., Shimamura, T., Shirado, O., Taguchi, T., Takahashi, K., Takeshita, K., Tani, T., Toyama, Y., Yonenobu, K., Wada, E., Tanaka, T. and Hirota, Y., 'Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire: part 3. Determination of reliability'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (4):321-326.
 - Fukui, M., Chiba, K., Kawakami, M., Kikuchi, S., Konno, S., Miyamoto, M., Seichi, A., Shimamura, T., Shirado, O., Taguchi, T., Takahashi, K., Takeshita, K., Tani, T., Toyama, Y., Yonenobu, K., Wada, E., Tanaka, T. and Hirota, Y., 'Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire. Part 2. Verification of its reliability : The Subcommittee on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (6):526-532.
 - Irie, S., Fujieda, M., Ito, K., Ishibashi, M., Takamizawa, T., Ishikawa, T., Takasaki, Y., Shindo, S., Yokoyama, T., Yamashita, Y., Shibao, K., Koyanagi, H., Maeda, A. and Hirota, Y., '[Immunogenicity of trivalent-inactivated influenza vaccine among children less than 4 years old]'. *Kansenshogaku Zasshi*, 2007, 81 (3):284-290.
 - Kondo, K., Hirota, Y., Kawamura, H., Miura, H., Takasugi, S., Sugioka, Y., Inoue, H., Kurosaka, M. and Iwamoto, Y., 'Factors associated with pain and functional limitation in Japanese male patients with knee osteoarthritis'. *Rheumatol Int*, 2007, 27 (12):1135-1142.
 - Miyake, Y., Ohya, Y., Tanaka, K., Yokoyama, T., Sasaki, S., Fukushima, W., Ohfuji, S., Saito, K., Kiyohara, C. and Hirota, Y., 'Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study'. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18 (5):425-432.
 - Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Ohya, Y., Miyamoto, S., Matsunaga, I., Yoshida, T., Hirota, Y. and Oda, H., 'Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the Osaka Maternal and Child Health Study'. *J Am Coll Nutr*, 2007, 26 (3):279-287.
 - Ohfuji, S., Fujieda, M., Fukushima, W., Maeda, A. and Hirota, Y., '[Target groups for influenza vaccination]'. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, 2007, 54 (6):361-367.
 - Fukushima, W., Ohfuji, S. and Hirota, Y., '[Epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan]'. *Clin*

Calcium, 2007, 17 (6):843-848.

- ・ 福島若葉、大藤さとこ、廣田良夫:特発性大腿骨頭壊死症の疫学. Clinical Calcium. 17(6) : 843-848, 2007.

分担研究者:進藤裕幸

- ・ Murata, M., Kumagai, K., Miyata, N., Osaki, M. and Shindo, H., 'Osteonecrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: effect of glucocorticoid'. J Orthop Sci, 2007, 12 (3):289-295.
- ・ Abe, K., Kumagai, K., Hayashi, T., Kinoshita, N., Shindo, H., Uetani, M. and Ishida, T., 'High-grade surface osteosarcoma of the hand'. Skeletal Radiol, 2007, 36 (9):869-873.
- ・ Adachi, K., Tsurumoto, T., Yonekura, A., Nishimura, S., Kajiyama, S., Hirakata, Y. and Shindo, H., 'New quantitative image analysis of staphylococcal biofilms on the surfaces of nontranslucent metallic biomaterials'. J Orthop Sci, 2007, 12 (2):178-184.
- ・ Inokuchi, S., Matsusaka, N., Hayashi, T. and Shindo, H., 'Feasibility and effectiveness of a nurse-led community exercise programme for prevention of falls among frail elderly people: a multi-centre controlled trial'. J Rehabil Med, 2007, 39 (6):479-485.
- ・ Matsumoto, T., Tsurumoto, T., Baba, H., Osaki, M., Enomoto, H., Yonekura, A., Shindo, H. and Miyata, T., 'Measurement of advanced glycation endproducts in skin of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and dialysis-related spondyloarthropathy using non-invasive methods'. Rheumatol Int, 2007, 28 (2):157-160.
- ・ Miyamoto, C., Matsumoto, T., Sakimura, K. and Shindo, H., 'Osteogenic protein-1 with transforming growth factor-beta1: potent inducer of chondrogenesis of synovial mesenchymal stem cells in vitro'. J Orthop Sci, 2007, 12 (6):555-561.
- ・ Okano, K., Enomoto, H., Osaki, M. and Shindo, H., 'Rotational acetabular osteotomy with excision of the capital drop for advanced osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip'. Arch Orthop Trauma Surg, 2007.
- ・ 岡野邦彦, 高原智洋, 榎本寛, 尾崎誠, 進藤裕幸:【人工股関節置換術;Charnley を超えたか?】 Charnley 型人工股関節全置換術の長期成績. 整形・災害外科. 50(11): 1221-1225, 2007.
- ・ 依田周, 榎本寛, 岡野邦彦, 尾崎誠, 松林昌平, 進藤裕幸:股関節手術後の深部静脈血栓症、肺血栓症の発生について. 整形外科と災害外科. 56(3):346-351, 2007.

分担研究者:長澤浩平

- ・ Haruta, Y., Koarada, S., Tada, Y., Mitamura, M., Ohta, A., Fukuoka, M., Hayashi, S. and Nagasawa, K., 'High expression of Toll-like receptor 4 on CD14+ monocytes in acute infectious diseases'. Scand J Infect Dis, 2007, 39 (6-7):577-583.
- ・ Horiuchi, T., Kiyohara, C., Tsukamoto, H., Sawabe, T., Furugo, I., Yoshizawa, S., Ueda, A., Tada, Y., Nakamura, T., Kimoto, Y., Mitoma, H., Harashima, S., Yoshizawa, S., Shimoda, T., Okamura, S., Nagasawa, K. and Harada, M., 'A functional M196R polymorphism of tumour necrosis factor receptor type 2 is associated with systemic lupus erythematosus: a case-control study and a meta-analysis'. Ann Rheum Dis, 2007, 66 (3):320-324.
- ・ Mitamura, M., Fukuoka, M., Haruta, Y., Koarada, S., Tada, Y. and Nagasawa, K., '[A case of visceral larva migrans due to Toxocara canis showing varied manifestations]'. Kansenshogaku Zasshi, 2007, 81 (3):305-308.
- ・ 長澤浩平:成人発症スチル病. 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集:今日の治療指針 592-593, 医学書院 東京 2007.
- ・ 長澤浩平:全身性エリテマトーデス. 泉孝英 編集:ガイドライン外来診療 433-435, 2007.
- ・ 長澤浩平:全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発筋炎/皮膚筋炎、混合性結合組織病. 木本雅夫、他編集: