

- ♦ Hamai, S., Miura, H., Higaki, H., Matsuda, S., Shimoto, T., Sasaki, K., Yoshizumi, M., Okazaki, K., Tsukamoto, N. and Iwamoto, Y., 'Kinematic analysis of kneeling in cruciate-retaining and posterior-stabilized total knee arthroplasties'. *J Orthop Res*, 2007.
- ♦ Izumi, T., Oda, Y., Hasegawa, T., Nakanishi, Y., Kawai, A., Sonobe, H., Takahira, T., Kobayashi, C., Yamamoto, H., Tamiya, S., Hirohashi, S., Iwamoto, Y. and Tsuneyoshi, M., 'Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression'. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31 (1):85-94.
- ♦ Jingushi, S., Mizu-uchi, H., Nakashima, Y., Yamamoto, T., Mawatari, T. and Iwamoto, Y., 'Computed tomography-based navigation to determine the socket location in total hip arthroplasty of an osteoarthritis hip with a large leg length discrepancy due to severe acetabular dysplasia'. *J Arthroplasty*, 2007, 22 (7):1074-1078.
- ♦ 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.
- ♦ Li, Y., Tanaka, K., Li, X., Okada, T., Nakamura, T., Takasaki, M., Yamamoto, S., Oda, Y., Tsuneyoshi, M. and Iwamoto, Y., 'Cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, induces apoptosis and inhibits tumor growth in drug-resistant osteosarcoma and Ewing's family tumor cells'. *Int J Cancer*, 2007, 121 (6):1212-1218.
- ♦ Masumoto, K., Shono, T., Takasugi, S., Hotta, N., Fujishima, K. and Iwamoto, Y., 'Age-related differences in muscle activity, stride frequency and heart rate response during walking in water'. *J Electromyogr Kinesiol*, 2007, 17 (5):596-604.
- ♦ Masumoto, K., Takasugi, S., Hotta, N., Fujishima, K. and Iwamoto, Y., 'A comparison of muscle activity and heart rate response during backward and forward walking on an underwater treadmill'. *Gait Posture*, 2007, 25 (2):222-228.
- ♦ Moro-Oka, T.A., Hamai, S., Miura, H., Shimoto, T., Higaki, H., Fregly, B.J., Iwamoto, Y. and Banks, S.A., 'Dynamic activity dependence of in vivo normal knee kinematics'. *J Orthop Res*, 2007.
- ♦ Moro-oka, T.A., Hamai, S., Miura, H., Shimoto, T., Higaki, H., Fregly, B.J., Iwamoto, Y. and Banks, S.A., 'Can magnetic resonance imaging-derived bone models be used for accurate motion measurement with single-plane three-dimensional shape registration?' *J Orthop Res*, 2007, 25 (7):867-872.
- ♦ Nagamine, R., Inoue, S., Miura, H., Matsuda, S. and Iwamoto, Y., 'Femoral shaft bowing influences the correction angle for high tibial osteotomy'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):214-218.
- ♦ Nakamura, T., Tanaka, K., Matsunobu, T., Okada, T., Nakatani, F., Sakimura, R., Hanada, M. and Iwamoto, Y., 'The mechanism of cross-resistance to proteasome inhibitor bortezomib and overcoming resistance in Ewing's family tumor cells'. *Int J Oncol*, 2007, 31 (4):803-811.
- ♦ Nakanishi, T., Sakamoto, A., Iwamoto, Y., Ono, H. and Hidaka, S., 'Insufficiency fractures in the medial tibial condyle with a special emphasis on the radiographic features and differential diagnosis'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):296-299.
- ♦ Oda, Y., Izumi, T., Harimaya, K., Segawa, Y., Ishihara, S., Komune, S., Iwamoto, Y. and Tsuneyoshi, M., 'Pigmented villonodular synovitis with chondroid metaplasia, resembling chondroblastoma of the bone: a report of three cases'. *Mod Pathol*, 2007, 20 (5):545-551.
- ♦ Okazaki, K., Miura, H., Matsuda, S., Yasunaga, T., Nakashima, H., Konishi, K., Iwamoto, Y. and Hashizume, M., 'Assessment of anterolateral rotatory instability in the anterior cruciate ligament-deficient knee using an open magnetic resonance imaging system'. *Am J Sports Med*, 2007, 35 (7):1091-1097.
- ♦ Sakamoto, A., Matono, H., Yoshida, T., Tanaka, K., Matsuda, S., Oda, Y. and Iwamoto, Y., 'Dedifferentiated liposarcoma with leukocytosis. A case report of G-CSF-producing soft-tissue tumors, possible association with undifferentiated liposarcoma lineage'. *World J Surg Oncol*, 2007, 5 (1):131.
- ♦ Sakamoto, A., Oda, Y., Iwamoto, Y. and Tsuneyoshi, M., 'Frequent immunoexpression of TGF-beta1, FGF-2 and

BMP-2 in fibroblast-like cells in osteofibrous dysplasia'. *Oncol Rep*, 2007, 17 (3):531-535.

- ♦ Sakamoto, A., Yoshida, T., Matsuura, S., Tanaka, K., Matsuda, S., Oda, Y., Hori, Y., Yokomizo, A. and Iwamoto, Y., 'Metastasis to the gluteus maximus muscle from renal cell carcinoma with special emphasis on MRI features'. *World J Surg Oncol*, 2007, 5:88.
- ♦ Sakamoto, A., Yoshida, T., Yamamoto, H., Oda, Y., Tsuneyoshi, M. and Iwamoto, Y., 'Congenital pseudarthrosis of the tibia: analysis of the histology and the NF1 gene'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (4):361-365.
- ♦ Sakimura, R., Tanaka, K., Yamamoto, S., Matsunobu, T., Li, X., Hanada, M., Okada, T., Nakamura, T., Li, Y. and Iwamoto, Y., 'The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells'. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (1):275-282.
- ♦ Takahira, T., Oda, Y., Tamiya, S., Higaki, K., Yamamoto, H., Kobayashi, C., Izumi, T., Tateishi, N., Iwamoto, Y. and Tsuneyoshi, M., 'Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts and PDGFB/PDGFRB mRNA expression in dermatofibrosarcoma protuberans'. *Mod Pathol*, 2007, 20 (6):668-675.
- ♦ Tashiro, Y., Miura, H., Matsuda, S., Okazaki, K. and Iwamoto, Y., 'Minimally invasive versus standard approach in total knee arthroplasty'. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 463:144-150.
- ♦ Urabe, K., Itoman, M., Toyama, Y., Yanase, Y., Iwamoto, Y., Ohgushi, H., Ochi, M., Takakura, Y., Hachiya, Y., Matsuzaki, H., Matsusue, Y. and Mori, S., 'Current trends in bone grafting and the issue of banked bone allografts based on the fourth nationwide survey of bone grafting status from 2000 to 2004'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (6):520-525.
- ♦ Yamada, H., Kaibara, N., Okano, S., Maeda, T., Shuto, T., Nakashima, Y., Okazaki, K. and Iwamoto, Y., 'Interleukin-15 selectively expands CD57+ CD28- CD4+ T cells, which are increased in active rheumatoid arthritis'. *Clin Immunol*, 2007, 124 (3):328-335.
- ♦ Yoshida, T., Sakamoto, A., Tanaka, K., Iwamoto, Y., Oda, Y., Izumi, T. and Tsuneyoshi, M., 'Intramuscular diffuse-type giant cell tumor within the hamstring muscle'. *Skeletal Radiol*, 2007, 36 (4):331-333.
- ♦ Yoshida, T., Sakamoto, A., Tanaka, K., Matsuda, S., Oda, Y. and Iwamoto, Y., 'Alternative surgical treatment for giant-cell reparative granuloma in the metacarpal, using phenol and ethanol adjuvant therapy'. *J Hand Surg [Am]*, 2007, 32 (6):887-892.
- ♦ Iwamoto, Y., 'Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma'. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37 (2):79-89.
- ♦ Mawatari T, Miura H, Iwamoto Y, Higaki H. [Assessment of bone quality. Effects of osteoporosis medications on structural and mechanical integrity of bone]. *Clin Calcium* 2008;18:354-63.
- ♦ Hayashi, T., Jingushi, S., Shuto, T., Nakashima, Y., Yamamoto, T. and Iwamoto, Y., 'The accuracy of socket orientation using a pelvic fixation device for total hip arthroplasty with the patient in the lateral decubitus position in comparison to the vacuum bag fixation method'. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2007, 98 (1):19-25.
- ♦ Yamamoto, T., Miyanishi, K., Motomura, G., Nishida, K., Iwamoto, Y. and Sueishi, K., '[Animal models for steroid-induced osteonecrosis]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):879-886.
- ♦ Matsuda, S. and Iwamoto, Y., '[Osteosarcoma and pain]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (10):1614-1617.

分担研究者:吉村了勇

- ♦ Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, et al. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008;79:631-6.
- ♦ Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Hirata T, Nakajima S, et al. Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2008;13:297-303.

- Wakabayashi Y, Tsujimura A, Matsuda K, Yoshimura N, Kawata M. Appearance of LFA-1 in the initial stage of synaptogenesis of developing hippocampal neurons. *Arch Histol Cytol* 2008;71:23-36.
- Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Nobori S, Kaihara S, Yoshimura N. BK virus-associated nephropathy in a kidney transplant recipient successfully treated with cidofovir, the first case in Japan. *Int J Urol* 2008;15:369-71.
- 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.
- Kaihara, S., Uryuhara, K., Ushigome, H., Nobori, S., Akioka, K., Okamoto, M. and Yoshimura, N., 'Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis after ABO-incompatible living donor liver transplantation under rapid steroid withdrawal protocol'. *Transplantation*, 2007, 83 (10):1408-1409.
- Tedesco-Silva, H., Szakaly, P., Shoker, A., Sommerer, C., Yoshimura, N., Schena, F.P., Cremer, M., Hmissi, A., Mayer, H. and Lang, P., 'FTY720 versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplantation: six-month results of a double-blind study'. *Transplantation*, 2007, 84 (7):885-892.
- Yoshimura, N., Akioka, K., Kaihara, S., Ushigome, H., Nobori, S., Uryuhara, K. and Okamoto, M., '[Organ transplant patients]'. *Nippon Rinsho*, 2007, 65 Suppl 3:542-549.

分担研究者:佛淵孝夫

- Sonohata M, Akiyama T, Fujita I, Asami A, Mawatari M, Hotokebuchi T. Neonate with calcinosis cutis following extravasation of calcium gluconate. *J Orthop Sci* 2008;13:269-72.
- Noda I, Miyaji F, Ando Y, Miyamoto H, Shimazaki T, Yonekura Y, et al. Development of novel thermal sprayed antibacterial coating and evaluation of release properties of silver ions. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008.
- Kitajima, M., Shigematsu, M., Ogawa, K., Sugihara, H. and Hotokebuchi, T., 'Effects of glucocorticoid on adipocyte size in human bone marrow'. *Med Mol Morphol*, 2007, 40 (3):150-156.
- Ogawa, K., Mawatari, M., Komine, M., Shigematsu, M., Kitajima, M., Kukita, A. and Hotokebuchi, T., 'Mature and activated osteoclasts exist in the synovium of rapidly destructive coxarthrosis'. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25 (6):354-360.
- Sonohata, M., Okamoto, T., Shigematsu, M., Mawatari, M. and Hotokebuchi, T., 'Angioleiomyoma overlying the Achilles tendon'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (5):502-504.
- Yada, M., Inoue, Y., Uota, M., Torikai, T., Watari, T., Noda, I. and Hotokebuchi, T., 'Plate, wire, mesh, microsphere, and microtube composed of sodium titanate nanotubes on a titanium metal template'. *Langmuir*, 2007, 23 (5):2815-2823.
- Shigematsu, M. and Hotokebuchi, T., '[Total Hip Arthroplasty after previous proximal femoral osteotomy]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):947-953.

分担研究者:遠藤直人

- Sato T, Ito T, Hirano T, Morita O, Kikuchi R, Endo N, et al. Low back pain in childhood and adolescence: a cross-sectional study in Niigata City. *Eur Spine J* 2008;17:1441-7.
- Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Endo E, Yazawa T, Watanabe K, et al. Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 2008;26:373-8.

- Ohashi M, Ito T, Hirano T, Endo N. Percutaneous intralesional injection of calcitonin and methylprednisolone for treatment of an aneurysmal bone cyst at C-2. *J Neurosurg Pediatrics* 2008;2:365-9.
- Hosaka N, Kimura S, Yamazaki A, Wang X, Denda H, Ito T, et al. Significant correlation between cerebrospinal fluid nitric oxide concentrations and neurologic prognosis in incomplete cervical cord injury. *Eur Spine J* 2008;17:281-6.
- Arai, K., Hoshino, M., Murai, T., Fujisawa, J., Kondo, N., Netsu, T., Sano, H. and Endo, N., 'Proximal femoral fracture in patients with rheumatoid arthritis'. *Mod Rheumatol*, 2007, 17 (4):317-321.
- Ariizumi, T., Ogose, A., Hotta, T., Kawashima, H., Kawachi, S., Kamura, T., Suzuki, M. and Endo, N., 'Cystic teratoma of the diaphragm which mimicked soft tissue lipoma'. *Skeletal Radiol*, 2007, 36 (10):991-994.
- Hosaka, N., Kimura, S., Yamazaki, A., Wang, X., Denda, H., Ito, T., Hirano, T. and Endo, N., 'Significant correlation between cerebrospinal fluid nitric oxide concentrations and neurologic prognosis in incomplete cervical cord injury'. *Eur Spine J*, 2007.
- Hoshino, M., Ogose, A., Kawashima, H., Kudo, N., Hotta, T., Umezumi, H., Tohyama, T., Nakade, K., Beppu, H. and Endo, N., 'Malignant solitary fibrous tumor of the soft tissue: a cytogenetic study'. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 177 (1):55-58.
- Kawashima, H., Ogose, A., Umezumi, H., Hotta, T., Tohyama, T., Tsuchiya, M. and Endo, N., 'Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts with clonal chromosomal aberrations'. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 176 (2):156-160.
- Kudo, N., Hasegawa, K., Ogose, A., Hotta, T., Watanabe, K., Tojo, T., Otsuka, H. and Endo, N., 'Malignant transformation of a lumbar intradural dermoid cyst'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (3):300-302.
- Kudo, N., Ogose, A., Hotta, T., Kawashima, H., Gu, W., Umezumi, H., Toyama, T. and Endo, N., 'Establishment of novel human dedifferentiated chondrosarcoma cell line with osteoblastic differentiation'. *Virchows Arch*, 2007, 451 (3):691-699.
- Ogose, A., Hotta, T., Kawashima, H. and Endo, N., 'A painful large ganglion cyst of the ankle treated by the injection of OK-432'. *Mod Rheumatol*, 2007, 17 (4):341-343.
- Sakuma, M., Endo, N. and Oinuma, T., 'Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture'. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25 (3):147-150.
- Watanabe, K., Hasegawa, K., Hirano, T., Uchiyama, S. and Endo, N., 'Evaluation of postoperative residual spinal deformity and patient outcome in idiopathic scoliosis patients in Japan using the scoliosis research society outcomes instrument'. *Spine*, 2007, 32 (5):550-554.
- Watanabe, K., Lenke, L.G., Bridwell, K.H., Hasegawa, K., Hirano, T., Endo, N., Cheh, G., Kim, Y.J., Hensley, M., Stobbs, G. and Koester, L., 'Cross-cultural comparison of the Scoliosis Research Society Outcomes Instrument between American and Japanese idiopathic scoliosis patients: are there differences?' *Spine*, 2007, 32 (24):2711-2714.
- Yamamoto N, Endo N. [Musculoskeletal Ambulation Disability Symptom Complex (MADS). Medical examination for locomotive organs in school children.]. *Clin Calcium* 2008;18:1616-20.
- Sakuma M, Endo N. [Muscle and bone health as a risk factor of fall among the elderly. Vitamin D for prevention of fall and fracture]. *Clin Calcium* 2008;18:816-20.

分担研究者:田中良哉

- Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 380-388.
- Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T. Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-195.

- ♦ Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* 2008; 47: 907-913.
- ♦ Yoda A, Toyoshima K, Watanabe Y, Onishi N, Hazaka Y, Tsukuda Y, et al. Arsenic trioxide augments Chk2/p53-mediated apoptosis by inhibiting oncogenic Wip1 phosphatase. *J Biol Chem* 2008;283:18969-79.
- ♦ Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* 2008; 47: 1373-8.
- ♦ Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, Tsunoda T, et al. A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* 2008;17:1790-7.
- ♦ Tanikawa R, Tanikawa T, Okada Y, Nakano K, Hirashima M, Yamauchi A, et al. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-*Src*/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2008;23:278-86.
- ♦ Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008;35:2249-54.
- ♦ Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushita S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;373:286-91.
- ♦ Hirai, F., Nakayamada, S., Okada, Y., Saito, K., Kurose, H., Mogami, A. and Tanaka, Y., 'Small GTPase Rho signaling is involved in beta1 integrin-mediated up-regulation of intercellular adhesion molecule 1 and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on osteoblasts and osteoclast maturation'. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356 (1):279-285.
- ♦ Kishikawa, H., Okada, Y., Kawahara, T., Saito, K. and Tanaka, Y., 'A case of blue rubber bleb nevus syndrome treated by etidronate'. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25 (2):138-141.
- ♦ Mera, T., Fujihara, H., Saito, J., Kawasaki, M., Hashimoto, H., Saito, T., Shibata, M., Onaka, T., Tanaka, Y., Oka, T., Tsuji, S. and Ueta, Y., 'Downregulation of prolactin-releasing peptide gene expression in the hypothalamus and brainstem of diabetic rats'. *Peptides*, 2007, 28 (8):1596-1604.
- ♦ Mine, S., Iida, T., Tabata, T., Okada, Y. and Tanaka, Y., 'Increased esophageal mucosal/submucosal blood flow in patients with gastroesophageal reflux disease: Normalization by treatment with a proton pump inhibitor'. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007.
- ♦ Mizobe, T., Tsukada, J., Higashi, T., Mouri, F., Matsuura, A., Tanikawa, R., Minami, Y., Yoshida, Y. and Tanaka, Y., 'Constitutive association of MyD88 to IRAK in HTLV-I-transformed T cells'. *Exp Hematol*, 2007, 35 (12):1812-1822.
- ♦ Mori, H., Okada, Y. and Tanaka, Y., 'Etidronate for the treatment of progressive tumoral calcinosis in hemodialysis patients'. *Intern Med*, 2007, 46 (17):1485-1486.
- ♦ Nakano, K., Saito, K., Mine, S., Matsushita, S. and Tanaka, Y., 'Engagement of CD44 up-regulates Fas ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death'. *Apoptosis*, 2007, 12 (1):45-54.
- ♦ Nakayamada, S., Saito, K., Nakano, K. and Tanaka, Y., 'Activation signal transduction by beta1 integrin in T cells from patients with systemic lupus erythematosus'. *Arthritis Rheum*, 2007, 56 (5):1559-1568.
- ♦ Sawamukai, N., Saito, K., Yamaoka, K., Nakayamada, S., Ra, C. and Tanaka, Y., 'Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells'. *J Immunol*, 2007, 179 (10):6479-6484.
- ♦ Tabata, T., Mine, S., Okada, Y. and Tanaka, Y., 'Low Molecular Weight Hyaluronan Increases the Uptaking of Oxidized LDL into Monocytes'. *Endocr J*, 2007.
- ♦ Takeuchi, T., Tatsuki, Y., Nogami, Y., Ishiguro, N., Tanaka, Y., Yamanaka, H., Harigai, M., Ryu, J., Inoue, K., Kondo, H., Inokuma, S., Kamatani, N., Ochi, T. and Koike, T., 'Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis'. *Ann Rheum Dis*, 2007.

- ♦ Tanaka, Y., 'Treatment of inflammatory immunologic disease 4. B cell targeting therapy using the anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases'. Intern Med, 2007, 46 (16):1313-1315.
- ♦ Tanaka, Y., Yamamoto, K., Takeuchi, T., Nishimoto, N., Miyasaka, N., Sumida, T., Shima, Y., Takada, K., Matsumoto, I., Saito, K. and Koike, T., 'A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus'. Mod Rheumatol, 2007, 17 (3):191-197.
- ♦ Tanikawa, R., Okada, Y., Tanikawa, T., Nakano, K., Hirashima, M., Yamauchi, A., Hosokawa, R. and Tanaka, Y., 'Interaction of Galectin-9 with Lipid Rafts Induces Osteoblast Proliferation Through the c-Src/ERK Signaling Pathway'. J Bone Miner Res, 2007.
- ♦ Tokunaga, M., Saito, K., Kawabata, D., Imura, Y., Fujii, T., Nakayamada, S., Tsujimura, S., Nawata, M., Iwata, S., Azuma, T., Mimori, T. and Tanaka, Y., 'Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system'. Ann Rheum Dis, 2007, 66 (4):470-475.
- ♦ Tsujimura, S., Saito, K., Nawata, M., Nakayamada, S. and Tanaka, Y., 'Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis'. Ann Rheum Dis, 2007.
- ♦ Yamanaka, H., Tanaka, Y., Sekiguchi, N., Inoue, E., Saito, K., Kameda, H., Iikuni, N., Nawata, M., Amano, K., Shinozaki, M. and Takeuchi, T., 'Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM)'. Mod Rheumatol, 2007, 17 (1):28-32.
- ♦ Yamaoka, K., Saito, K., Hanami, K., Nakayamada, S., Nawata, M., Iwata, S., Azuma, T. and Tanaka, Y., 'A case of life-threatening refractory polychondritis successfully treated with combined intensive immunosuppressive therapy with methotrexate'. Mod Rheumatol, 2007, 17 (2):144-147.
- ♦ Yamaoka, K., Saito, K., Nakayamada, S., Yamamoto, M. and Tanaka, Y., 'Clinical images: Takayasu arteritis diagnosed by positron emission tomography'. Arthritis Rheum, 2007, 56 (7):2466.
- ♦ 田中良哉. ステロイドの抗免疫作用. 日本臨床 2008;66:83-88.
- ♦ 田中良哉. ステロイド薬服用による骨粗鬆症の臨床的重要性. Progress in Medicine 2008;28:933-938.
- ♦ 田中良哉, 岡田洋右. 内皮細胞機能 可溶性 E-セレクトイン, 可溶性 ICAM-1, 可溶性 VCAM-1, 可溶性トロンボモデ
ィリン, フィブリノゲン, vWF 活性. 内分泌・糖尿病科 2008;27:30-34.
- ♦ 齋藤和義, 田中良哉. RA の骨破壊における TNF の役割と抗 TNF 療法の骨破壊抑制効果. リウマチ科
2008;40:112-119.
- ♦ Tanaka, Y., '[Biologics: current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis]'. Nippon Rinsho, 2007, 65
(7):1179-1184.
- ♦ Tanaka, Y. and Okada, Y., '[Bisphosphonates for vascular calcification]'. Clin Calcium, 2007, 17 (3):386-390.
- ♦ Okada, Y., Nawata, M. and Tanaka, Y., '[Efficacy of anti-cytokines therapy and anti-RANKL antibody in RA]'. Clin
Calcium, 2007, 17 (11):1762-1768.
- ♦ Okada, Y., Tanikawa, T., Iida, T. and Tanaka, Y., '[Vascular injury by glucocorticoid; involvement of apoptosis of
endothelial cells]'. Clin Calcium, 2007, 17 (6):872-877.
- ♦ Saito, K. and Tanaka, Y., '[Targeting CD20 in rheumatoid arthritis]'. Nippon Rinsho, 2007, 65 (7):1243-1249.
- ♦ Shimizu, S., Uriu, K., Takagi, I., Mine, S., Tounai, S., Kuriyama, M., Oda, E., Tanaka, A., Tanaka, Y. and Tsukada, J.,
'[Erythropoietin resistant anemia and neutropenia due to copper deficiency during long-term enteral nutrition on
maintained hemodialysis]'. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 2007, 96 (1):138-140.
- ♦ Suzuki, K., Matsuki, A., Saito, K. and Tanaka, Y., '[A case of pulmonary infection with Mycobacterium chelonae in
healthy breast-feeding woman]'. Kekkaku, 2007, 82 (10):759-763.
- ♦ Tanaka, Y. and Okada, Y., '[Progress in therapy and diagnosis: Hypercalcemia due to parathyroid hormone-related
protein producing neoplasms]'. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 2007, 96 (4):669-674.
- ♦ Tanaka, Y., Suzuki, K. and Saito, K., '[Efficacy of tacrolimus for joint destruction in rheumatoid arthritis]'. Clin Calcium,

分担研究者:安永裕司

- ♦ Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Ito Y, Ishikawa M, Adachi N, et al. Transplantation of bone marrow mononuclear cells enables simultaneous treatment with osteotomy for osteonecrosis of the bilateral femoral head. *Med Sci Monit* 2008;14:CS23-30.
- ♦ Yamasaki T, Deie M, Shinomiya R, Yasunaga Y, Yanada S, Ochi M. Transplantation of meniscus regenerated by tissue engineering with a scaffold derived from a rat meniscus and mesenchymal stromal cells derived from rat bone marrow. *Artif Organs* 2008;32:519-24.
- ♦ Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Hamaki T, Deie M, Ochi M. Multiple drillings of the acetabular fossa induce early joint remodeling after rotational acetabular osteotomy for hip dysplasia. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:909-13.
- ♦ Sugioka T, Ochi M, Yasunaga Y, Adachi N, Yanada S. Accumulation of magnetically labeled rat mesenchymal stem cells using an external magnetic force, and their potential for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2008;85:597-604.
- ♦ Matsuo T, Sugita T, Shimose S, Kubo T, Sunagawa T, Yasunaga Y, et al. Rigid bridging of massive femur defect using double vascularized fibula graft with hydroxyapatite. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:941-4.
- ♦ Matsuo T, Sugita T, Shimose S, Kubo T, Ishikawa M, Yasunaga Y, et al. Immunohistochemical expression of promyelocytic leukemia body in soft tissue sarcomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:73.
- ♦ Hachisuka, H., Mochizuki, Y., Yasunaga, Y., Natsu, K., Sharman, P., Shinomiya, R. and Ochi, M., 'Flow cytometric discrimination of mesenchymal progenitor cells from bone marrow-adherent cell populations using CD34/44/45(-) and Sca-1(+) markers'. *J Orthop Sci*, 2007, 12 (2):161-169.
- ♦ Sugioka, T., Ochi, M., Yasunaga, Y., Adachi, N. and Yanada, S., 'Accumulation of magnetically labeled rat mesenchymal stem cells using an external magnetic force, and their potential for bone regeneration'. *J Biomed Mater Res A*, 2007.
- ♦ Yamasaki, T., Yasunaga, Y., Terayama, H., Hamaki, T., Deie, M. and Ochi, M., 'Multiple drillings of the acetabular fossa induce early joint remodeling after rotational acetabular osteotomy for hip dysplasia'. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007.
- ♦ Yasunaga, Y., Ochi, M., Terayama, H., Tanaka, R., Yamasaki, T. and Ishii, Y., 'Rotational acetabular osteotomy for advanced osteoarthritis secondary to dysplasia of the hip. Surgical technique'. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89 Suppl 2 Pt.2:246-255.
- ♦ Yasunaga, Y., Terayama, H., Yamasaki, T., Ishikawa, M. and Ochi, M., '[Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow mononuclear cells]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):910-915.

分担研究者:大園健二

- ♦ Minoda Y, Aihara M, Sakawa A, Fukuoka S, Hayakawa K, Ohzono K. Range of Motion of Standard and High-Flexion Cruciate Retaining Total Knee Prostheses. *J Arthroplasty* 2008.
- ♦ Iwana D, Nishii T, Miki H, Sugano N, Sakai T, Ohzono K, et al. Proximal bone remodelling differed between two types of titanium long femoral components after cementless revision arthroplasty. *Int Orthop* 2008;32:431-6.
- ♦ Hayakawa K, Minoda Y, Aihara M, Sakawa A, Ohzono K, Tada K. Acetabular component orientation in intra- and postoperative positions in total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008.
- ♦ Iwana, D., Nishii, T., Miki, H., Sugano, N., Sakai, T., Ohzono, K. and Yoshikawa, H., 'Proximal bone remodelling differed between two types of titanium long femoral components after cementless revision arthroplasty'. *Int Orthop*, 2007.
- ♦ Sakai, T., Ohzono, K., Nakase, T., Lee, S.B., Manaka, T. and Nishihara, S., 'Treatment of periprosthetic femoral

fracture after cementless total hip arthroplasty with Ilizarov external fixation'. J Arthroplasty, 2007, 22 (4):617-620.

- ♦ Kudawara, I., Matsumine, A. and Ohzono, K., 'Analysis of germline and tumor mutations of p53 gene in familial occurrence of soft tissue sarcomas'. J Surg Oncol, 2007, 95 (4):347-350.
- ♦ Ohzono, K., '[Diagnostic criteria, staging system and classification of idiopathic osteonecrosis of the femoral head]'. Clin Calcium, 2007, 17 (6):849-855.

分担研究者:長谷川幸治

- ♦ Hasegawa Y, Yamaguchi J, Kanoh T, Seki T, Kawabe K. Low signal intensity area by magnetic resonance imaging that disappeared after a curved intertrochanteric varus osteotomy for traumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2008;13:265-8.
- ♦ Kanoh T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Ishiguro N, Hamajima N. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with radiographic signs of osteoarthritis of the knee. J Orthop Sci 2008;13:97-100.
- ♦ Seki T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, et al. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2008;13:116-21.
- ♦ Hasegawa, Y., Masui, T., Yamaguchi, J., Kawabe, K. and Suzuki, S., 'Factors leading to osteoarthritis after eccentric rotational acetabular osteotomy'. Clin Orthop Relat Res, 2007, 459:207-215.
- ♦ Hasegawa, Y., Suzuki, S. and Wingstrand, H., 'Risk of mortality following hip fracture in Japan'. J Orthop Sci, 2007, 12 (2):113-117.
- ♦ Masui, T., Hasegawa, Y., Yamaguchi, J., Kanoh, T. and Ishiguro, N., 'Childbirth and sexual activity after eccentric rotational acetabular osteotomy'. Clin Orthop Relat Res, 2007, 459:195-199.
- ♦ Sakai, Y., Matsuyama, Y., Hasegawa, Y., Yoshihara, H., Nakamura, H., Katayama, Y., Imagama, S., Ito, Z., Ishiguro, N. and Hamajima, N., 'Association of gene polymorphisms with intervertebral disc degeneration and vertebral osteophyte formation'. Spine, 2007, 32 (12):1279-1286.
- ♦ Masui, T. and Hasegawa, Y., '[Curved intertrochanteric varus osteotomy]'. Clin Calcium, 2007, 17 (6):931-937.

分担研究者:神宮司誠也

- ♦ Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1054-8.
- ♦ Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Motomura G, Jingushi S, et al. Effects of tacrolimus (FK506) on the development of osteonecrosis in a rabbit model. Immunopharmacol Immunotoxicol 2008;30:79-90.
- ♦ Miyanishi K, Hara T, Hamada T, Maekawa M, Tsurusaki S, Moro-Oka TA, et al. Co-occurrence of subchondral insufficiency fracture of the femoral head and contralateral femoral neck fracture in a rheumatic patient receiving steroid treatment. Mod Rheumatol 2008.
- ♦ Matsushita A, Nakashima Y, Jingushi S, Yamamoto T, Kuraoka A, Iwamoto Y. Effects of the Femoral Offset and the Head Size on the Safe Range of Motion in Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty 2008.
- ♦ Ikemura S, Yamamoto T, Jingushi S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Recurrent Transient Osteoporosis of the Hip. Eur J Radiol Extra. 2008; 66: e65-e69.
- ♦ Yamamoto, T., Nakashima, Y., Shuto, T., Jingushi, S. and Iwamoto, Y., 'Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in younger adults'. Skeletal Radiol, 2007, 36 Suppl 1:S38-42.
- ♦ Ikemura, S., Yamamoto, T., Jingushi, S., Nakashima, Y., Mawatari, T. and Iwamoto, Y., 'Use of a screw and plate system for a transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head'. J Orthop Sci, 2007, 12 (3):260-264.

- Jingushi, S., Mizu-uchi, H., Nakashima, Y., Yamamoto, T., Mawatari, T. and Iwamoto, Y., 'Computed tomography-based navigation to determine the socket location in total hip arthroplasty of an osteoarthritis hip with a large leg length discrepancy due to severe acetabular dysplasia'. J Arthroplasty, 2007, 22 (7):1074-1078.
- Jingushi, S., Mizuno, K., Matsushita, T. and Itoman, M., 'Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures'. J Orthop Sci, 2007, 12 (1):35-41.
- Kawaguchi, H., Jingushi, S., Izumi, T., Fukunaga, M., Matsushita, T., Nakamura, T., Mizuno, K., Nakamura, T. and Nakamura, K., 'Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair: a dose-escalation prospective trial on patients with osteotomy'. J Orthop Res, 2007, 25 (4):480-487.
- Hayashi, T., Jingushi, S., Shuto, T., Nakashima, Y., Yamamoto, T. and Iwamoto, Y., 'The accuracy of socket orientation using a pelvic fixation device for total hip arthroplasty with the patient in the lateral decubitus position in comparison to the vacuum bag fixation method'. Fukuoka Igaku Zasshi, 2007, 98 (1):19-25.

分担研究者:小林千益

- Saito, N., Tensyo, K., Horiuchi, H., Aoki, K., Kobayashi, S., Kato, H. and Kosho, T., 'Brothers with genu recurvatum'. Knee, 2007, 14 (6):500-501.
- 小林千益, 吉村康夫, 小平博之, 天正恵治, 三澤弘道, 野村隆洋. 内側型膝関節疾患に対する高位脛骨骨切り術の術後成績とその影響因子. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2008;51:871-2.
- 小林千益, 斎藤直人, 堀内博志, 天正恵治, 小平博之, 安田岳. 人工股関節再置換術で impaction 同種骨移植により再建した Charnley 大腿骨コンポーネントの長期成績. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2008;51:371-2.
- 野村博紀, 百瀬敏充, 中川浩之, 林正徳, 小林千益. 初回人工膝関節置換術後の退院時膝屈曲角度獲得日数の従来法と MIS 法の比較. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2008;51:899-900.
- 立花新太郎, 富士武史, 赤木将男, 阿部靖之, 池田登, 石井政次ほか. 日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 日本整形外科学会雑誌 2008;82:683-6.
- 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 2007;17:939-46.
- 小林千益, 白木正孝, 高岡邦夫. 【ビタミン K と骨】骨粗鬆症治療におけるビタミン K 併用療法の現状. Clinical Calcium 2007;17:1731-7.

分担研究者:菅野伸彦

- Umeda N, Miki H, Nishii T, Yoshikawa H, Sugano N. Progression of osteoarthritis of the knee after unilateral total hip arthroplasty: minimum 10-year follow-up study. Arch Orthop Trauma Surg 2008.
- Takao M, Sugano N, Nishii T, Sakai T, Nakamura N, Yoshikawa H. Different magnetic resonance imaging features in two types of nontraumatic rabbit osteonecrosis models. Magn Reson Imaging 2008.
- Sakai T, Sugano N, Nishii T, Hananouchi T, Yoshikawa H. Extent of osteonecrosis on MRI predicts humeral head collapse. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1074-80.
- Nakamoto M, Otomaru I, Takao M, Sugano N, Kagiya Y, Yoshikawa H, et al. Construction of a statistical surgical plan atlas for automated 3D planning of femoral component in total hip arthroplasty. Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv 2008;11:718-25.
- Li W, Sakai T, Nishii T, Nakamura N, Takao M, Yoshikawa H, et al. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1alpha, VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Res 2008.
- Koyama T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Takao M, Sato Y, et al. MRI-based surgical simulation of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. J Orthop Res 2008.

- Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Miki H, Yamamura M, Yonenobu K, et al. Hip motion analysis using multi phase (virtual and physical) simulation of the patient-specific hip joint dynamics. *Stud Health Technol Inform* 2008;132:339-44.
- Maeda Y, Sugano N, Saito M, Yonenobu K, Sakuma I, Nakajima Y, et al. Robot-assisted femoral fracture reduction: preliminary study in patients and healthy volunteers. *Comput Aided Surg* 2008;13:148-56.
- Joung S, Kamon H, Liao H, Iwaki J, Nakazawa T, Mitsuishi M, et al. A robot assisted hip fracture reduction with a navigation system. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2008;11:501-8.
- Iwana D, Nishii T, Miki H, Sugano N, Sakai T, Ohzono K, et al. Proximal bone remodelling differed between two types of titanium long femoral components after cementless revision arthroplasty. *Int Orthop* 2008;32:431-6.
- Hayaishi Y, Miki H, Yoshikawa H, Sugano N. Phase transformation of a new generation yttria-stabilized zirconia femoral head after total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol* 2008.
- Hananouchi T, Nakamura N, Kakimoto A, Yohsikawa H, Sugano N. CT-based planning of a single-radius femoral component in total knee arthroplasty using the ROBODOC system. *Comput Aided Surg* 2008;13:23-9.
- Hananouchi, T., Sugano, N., Nakamura, N., Nishii, T., Miki, H., Yamamura, M. and Yoshikawa, H., 'Preoperative templating of femoral components on plain X-rays. Rotational evaluation with synthetic X-rays on ORTHODOC'. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007, 127 (5):381-385.
- Hananouchi, T., Sugano, N., Nishii, T., Nakamura, N., Miki, H., Kakimoto, A., Yamamura, M. and Yoshikawa, H., 'Effect of robotic milling on periprosthetic bone remodeling'. *J Orthop Res*, 2007, 25 (8):1062-1069.
- Hananouchi, T., Sugano, N., Takashina, M., Nishii, T. and Yoshikawa, H., 'Suctioning prevents emboli during insertion of acetabular components without holes'. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 457:150-155.
- Iwana, D., Nishii, T., Miki, H., Sugano, N., Sakai, T., Ohzono, K. and Yoshikawa, H., 'Proximal bone remodelling differed between two types of titanium long femoral components after cementless revision arthroplasty'. *Int Orthop*, 2007.
- Miki, H., Yamanashi, W., Nishii, T., Sato, Y., Yoshikawa, H. and Sugano, N., 'Anatomic hip range of motion after implantation during total hip arthroplasty as measured by a navigation system'. *J Arthroplasty*, 2007, 22 (7):946-952.
- Nakajima, Y., Tashiro, T., Sugano, N., Yonenobu, K., Koyama, T., Maeda, Y., Tamura, Y., Saito, M., Tamura, S., Mitsuishi, M., Sugita, N., Sakuma, I., Ochi, T. and Matsumoto, Y., 'Fluoroscopic bone fragment tracking for surgical navigation in femur fracture reduction by incorporating optical tracking of hip joint rotation center'. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007, 54 (9):1703-1706.
- Nishii, T., Sugano, N., Miki, H., Takao, M., Koyama, T. and Yoshikawa, H., 'Five-year results of metal-on-metal resurfacing arthroplasty in Asian patients'. *J Arthroplasty*, 2007, 22 (2):176-183.
- Otake, Y., Suzuki, N., Hattori, A., Miki, H., Yamamura, M., Yonenobu, K., Ochi, T. and Sugano, N., 'System for intraoperative evaluation of soft-tissue-generated forces during total hip arthroplasty by measurement of the pressure distribution in artificial joints'. *Comput Aided Surg*, 2007, 12 (1):53-59.
- Sugano, N., Nishii, T., Miki, H., Yoshikawa, H., Sato, Y. and Tamura, S., 'Mid-term results of cementless total hip replacement using a ceramic-on-ceramic bearing with and without computer navigation'. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89 (4):455-460.
- Takashina, M., Ueyama, H., Sugano, N., Nakata, S. and Mashimo, T., 'Incidence of embolic events during acetabular prosthesis insertion in total hip arthroplasty, and effect of intramedullary decompression in preventing embolism: higher risk of embolism with one-piece type prosthesis'. *J Anesth*, 2007, 21 (4):459-466.
- Yamamura, M., Miki, H., Nakamura, N., Murai, M., Yoshikawa, H. and Sugano, N., 'Open-configuration MRI study of femoro-acetabular impingement'. *J Orthop Res*, 2007, 25 (12):1582-1588.
- Sugano, N. and Koyama, T., '[MRI-based surgical simulation of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis

of the femoral head]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (6):917-922.

分担研究者:田中 栄

- Yamashita T, Kobayashi Y, Mizoguchi T, Yamaki M, Miura T, Tanaka S, et al. MKK6-p38 MAPK signaling pathway enhances survival but not bone-resorbing activity of osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;365:252-7.
- Oshima Y, Akiyama T, Hikita A, Iwasawa M, Nagase Y, Nakamura M, et al. Pivotal role of Bcl-2 family proteins in the regulation of chondrocyte apoptosis. *J Biol Chem* 2008;283:26499-508.
- Okuma-Yoshioka C, Seto H, Kadono Y, Hikita A, Oshima Y, Kurosawa H, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits chondrogenic differentiation of synovial fibroblasts through p38 mitogen activating protein kinase pathways. *Mod Rheumatol* 2008;18:366-78.
- Okuma C, Kaketa T, Hikita A, Matsuda K, Nakamura M, Nagase Y, et al. Potential involvement of p53 in ischemia/reperfusion-induced osteonecrosis. *J Bone Miner Metab* 2008;26:576-85.
- Hoshikawa S, Ogata T, Fujiwara S, Nakamura K, Tanaka S. A novel function of RING finger protein 10 in transcriptional regulation of the myelin-associated glycoprotein gene and myelin formation in Schwann cells. *PLoS ONE* 2008;3:e3464.
- Chang EJ, Ha J, Oerlemans F, Lee YJ, Lee SW, Ryu J, et al. Brain-type creatine kinase has a crucial role in osteoclast-mediated bone resorption. *Nat Med* 2008;14:966-72.
- Ajima R, Akiyama T, Usui M, Yoneda M, Yoshida Y, Nakamura T, et al. Osteoporotic bone formation in mice lacking tob2; involvement of Tob2 in RANK ligand expression and osteoclasts differentiation. *FEBS Lett* 2008;582:1313-8.
- Yamashita, T., Kobayashi, Y., Mizoguchi, T., Yamaki, M., Miura, T., Tanaka, S., Udagawa, N. and Takahashi, N., 'MKK6-p38 MAPK signaling pathway enhances survival but not bone-resorbing activity of osteoclasts'. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 365 (2):252-257.
- Hikita, A. and Tanaka, S., 'Ectodomain shedding of receptor activator of NF-kappaB ligand'. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 602:15-21.
- Kawamura, N., Kugimiya, F., Oshima, Y., Ohba, S., Ikeda, T., Saito, T., Shinoda, Y., Kawasaki, Y., Ogata, N., Hoshi, K., Akiyama, T., Chen, W.S., Hay, N., Tobe, K., Kadowaki, T., Azuma, Y., Tanaka, S., Nakamura, K., Chung, U.I. and Kawaguchi, H., 'Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling'. *PLoS ONE*, 2007, 2 (10):e1058.
- Kono, S.J., Oshima, Y., Hoshi, K., Bonewald, L.F., Oda, H., Nakamura, K., Kawaguchi, H. and Tanaka, S., 'Erk pathways negatively regulate matrix mineralization'. *Bone*, 2007, 40 (1):68-74.
- Suematsu, A., Tajiri, Y., Nakashima, T., Taka, J., Ochi, S., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka, S. and Takayanagi, H., 'Scientific basis for the efficacy of combined use of antirheumatic drugs against bone destruction in rheumatoid arthritis'. *Mod Rheumatol*, 2007, 17 (1):17-23.
- Tanaka, S., 'Signaling axis in osteoclast biology and therapeutic targeting in the RANKL/RANK/OPG system'. *Am J Nephrol*, 2007, 27 (5):466-478.
- Wakeyama, H., Akiyama, T., Nakamura, K. and Tanaka, S., 'Posttranslational regulation of Bim by Caspase-3 in the osteoclast'. *Ann N Y Acad Sci*, 2007.
- Wakeyama, H., Akiyama, T., Takahashi, K., Amano, H., Kadono, Y., Nakamura, M., Oshima, Y., Itabe, H., Nakayama, K.I., Nakayama, K., Nakamura, K. and Tanaka, S., 'Negative feedback loop in the Bim-caspase-3 axis regulating apoptosis and activity of osteoclasts'. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (10):1631-1639.
- Yang, C.S., Lee, J.S., Song, C.H., Hur, G.M., Lee, S.J., Tanaka, S., Akira, S., Paik, T.H. and Jo, E.K., 'Protein kinase C zeta plays an essential role for Mycobacterium tuberculosis-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes/macrophages via Toll-like receptor 2'. *Cell Microbiol*, 2007, 9 (2):382-396.
- Tanaka, S., '[RANKL as a target molecule for treatment of joint destruction]'. *Clin Calcium*, 2007, 17 (4):586-592.

分担研究者:山路 健

- ♦ Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2008;12:298-305.
- ♦ Yamaji, K., Yasuda, M., Yang, K.S., Kanai, Y., Yamaji, C., Kawanishi, T., Toumyo, M., Funabiki, K., Tsuda, H. and Takasaki, Y., 'A case of very-late-onset systemic lupus erythematosus'. *Mod Rheumatol*, 2007, 17 (5):441-444.

分担研究者:藤岡幹浩

- ♦ Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, et al. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008;79:631-6.
- ♦ Ishida M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Kubo T. Electromagnetic fields: a novel prophylaxis for steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1068-73.
- ♦ Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Hirata T, Nakajima S, et al. Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2008;13:297-303.
- ♦ Sakao K, Takahashi KA, Mazda O, Arai Y, Tonomura H, Inoue A, et al. Enhanced expression of interleukin-6, matrix metalloproteinase-13, and receptor activator of NF-kappaB ligand in cells derived from osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Sci* 2008;13:202-10.
- ♦ 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.
- ♦ 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.
- ♦ 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.

疫学調査サブグループ平成19～20年度総括報告書

サブグループリーダー：廣田良夫、福島若葉(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー

1. 研究目的

新たな多施設共同症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき関連要因を明確化するため、過去の論文の系統的レビューを行った。

2. 研究方法

2007年6月29日時点でPubMedに登録されていた論文から検索を行った。Keywordは、[osteonecrosis AND femoral head AND (epidemiology OR risk OR characteristic)]とし、Englishで制限した。期間の制限は行わなかった。検索された論文のうち、TitleおよびAbstractから考慮すべきものを選定した。

今回は、1)総てのION、あるいは非ステロイド性IONの関連要因を検討したもの:51編、2)ステロイド性IONに限定して関連要因を検討したもの:35編をレビューの対象とした。(倫理面への配慮)既存の文献に基づく検討のため、特に必要ない。

3. 研究結果及び考察

1)総てのION、あるいは非ステロイド性IONの関連要因を検討したもの(51編)

環境要因として、飲酒、喫煙、職業上のエネルギー消費量あるいは活動強度について、ION発生と正の関連が報告されていた。肝疾患の既往については正の関連、肥満については負の関連を示唆するものが散見された。バイオマーカーでは、ION患者でapolipoprotein B/A1比が高値の者が多いという報告や、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群、HIV抗体陽性とIONの関連を示唆する報告があった。遺伝子では、PON1、HIF1、eNOS、factor V Leiden、Prothrombin 20210Aの多型との関連が散見された。症例報告では、慢性気管支炎に対し長期にわたりステロイド吸入を行っていた患者に合併した大腿骨頭壊死症が1例報告されていた。

2)ステロイド性IONに限定して関連要因を検討したもの(38編)

報告の多くは、膠原病(SLEなど)や腎移植患者を対象としていた。臨床情報として、ステロイド剤の投与量・投与法に着目し

た研究が多く、1日投与量、累積投与量、パルス療法有りについて正の関連が報告されていた。遺伝子関連では、ABCB1及びapolipoprotein Bの多型との関連が示唆されていた。また、ステロイドにスタチンを併用投与することによりIONの発生が低下することを示唆する報告もあった。症例報告のうち、慢性の顔面湿疹に関する論文では、2年10ヵ月の長期にわたり局所ステロイドを使用した患者に大腿骨頭壊死が発生していた。

4. 評価

1)達成度について

新たな症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき関連要因の概要を把握することができた。従って、目標は達成できた。

2)研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

本検討は、系統的な手順に沿って過去の知見を評価したものである。検討すべき関連要因と判断された変数は、同時に、交絡要因として考慮すべき変数でもある。従って、今回の検討結果は、新たな疫学研究計画の学術的な質を高めるために必須の情報である。

また、レビュー結果単独としても、過去の知見を網羅的に記述した資料として意義深いと考えられる。

3)今後の展望について

検討すべき関連要因を網羅した、疫学情報・臨床情報の収集フォームを作成し、多施設共同症例・対照研究の計画立案を進める。

4)研究内容の効率性について

今回のレビューは最近の知見も反映しているため、新たな研究計画の基盤として効率性が高い結果である。

5. 結論

新たな多施設共同症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき要因を明確化するため、過去の論文の系統的レビューを行った。2年間にわたるレビューにより、関連要因の概要を把握することができた。これらの結果に基づき、研究計画の立案お

よび疫学情報・臨床情報の収集フォームの作成を進める。

特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究(計画)

1. 研究目的

わが国における ION の発生要因は、本研究班が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により、系統的に解明されてきた。一方、ION 症例のうち、ステロイド全身投与歴およびアルコール多飲歴の両者を有しない、いわゆる「狭義の ION」と考えられる症例は 10%程度存在する。しかし、現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について十分な論拠が蓄積されていない。

今回、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することを目的とし、新たな多施設共同症例・対照研究の計画を立案する。

2 研究方法

研究班として過去に実施してきた多施設共同症例・対照研究の手法を踏襲した上で、既述の系統的レビューにより情報収集すべきと判断した要因を網羅すべく、研究計画を作成した。(倫理面への配慮)現時点では計画段階のため、特に必要ない。

3 研究結果及び考察

研究計画(案)の概要を示す。

- ・ 研究参加施設: 本研究班の班員が所属し、本研究への参加に同意した施設。
- ・ 症例: 参加施設の整形外科を初診した患者で、本研究班の診断基準により、初めて ION と確定診断された 20~74 歳の日本人。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前 1 ヶ月以内の者。
- ・ 対照: 病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。症例の初診日以降、同一施設を受診した日本人患者のうち、各症例に対し、性、年齢(5 歳階級)が対応する 2 例を選出する。1 例は整形外科の患者から、もう 1 例は他科(総合診療科、内科など)の患者から選出。
- ・ 登録数: 1 施設あたり年間 2 セット(2 症例・4 対照)を、前向きに継続して登録。
- ・ 情報収集

生活習慣・既往歴: 系統的レビュー結果に基づき、過去に報告されている関連要因を網羅した自

記式質問票により収集

食習慣: すでに妥当性が検証されている、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(DHQ)」により収集

臨床情報: 初診時の血液検査所見

保存用血清・血漿中のバイオマーカー

4 評価

1) 達成度について

新たな症例・対照研究の実施にむけて研究計画を立案した。従って、目標は達成できた。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

今回計画している研究により、いわゆる「狭義の ION」に関する要因解明の一端に資すると期待される。また、ION 発生のメカニズムとしては、ステロイド投与に伴う酸化ストレスや脂質代謝異常の他、凝固能異常の関与が示唆されている。従って、抗酸化物質、脂質、ビタミン K 等、食習慣の観点からも検証すべき仮説は多い。しかし過去の文献の系統的レビューでは、ION と食習慣の関連についての報告はないため、国際的にも新たな知見を得ることができる。

3) 今後の展望について

平成 20 年 10 月 4 日に開催された班会議では、対照を他科患者から登録する際に生じうる困難性への対処法、血清・血漿採取に関する必要性・測定項目の明確化、等について班員より意見が出された。今後、指摘された点を含め、より実行可能性の高い研究計画の立案に向けて改訂を行う。今年度内に計画を完成し、次年度は各参加施設での倫理審査申請および登録開始を目指す。

4) 研究内容の効率性について

既述の系統的レビュー結果を踏まえ、過去に報告されている関連要因を網羅した情報収集を計画していることから、効率的かつ妥当な研究計画を立案できていると考える。

5. 結論

ステロイド・アルコール以外の要因も含め、ION の関連要因を幅広く調査することを目的とし、新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今後、より実行可能性の高い研究計画の立案に向けて改訂を行い、次年度の登録開始を目指す。

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因

- 多施設共同症例・対照研究 -

1. 研究目的

多施設共同症例・対照研究の手法により、ION の発生要因を明らかにする。今回の主たる目的は、「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出することである。

2 研究方法

定点モニタリングシステムに登録された ION の新患患者のうち、2002 年 1 月以降に初診し、過去 1 年以内に初めて ION と確定診断された者を症例とした。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者 5 例までとした。

(倫理面への配慮)「疫学研究に関する倫理指針」に則り、参加拒否を可能とする必要があるため、意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。なお、本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3 研究結果及び考察

欠損情報の補完を終えた後、症例 73 例、対照 250 例を解析対象とした多変量解析を行った。その結果、ステロイド全身投与歴を有する者の OR は 31.2 (95%CI: 7.93-122.7)と著明な上昇を認め、また、肝障害の既往で、OR=4.03 (95%CI: 1.10-14.8)と有意なリスクの上昇を認め、

本研究の結果、ステロイド非投与に対する投与のインパクトが初めて推定された。また、肝障害の既往が ION のリスクファクターであることが示唆された。

4. 評価

1)達成度について

欠損情報の補完を終えたデータにて最終解析を行い、本研究の主たる目的である「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を推定しえた。従って、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

本研究は、疫学原理に則った質の高いデザインで実施されている。また、SLE 患者あるいは腎移植患者などを対象にステロイドの投与方法・投与量を検討した結果は数多く存在するが、「ステロイド非投与に対する投与のインパクト」を明らかにした研究は国際的にも初めてである。従って、本研究結果は、学術的に十分な価値を有するものである。

3)今後の展望について

喫煙、飲酒などの要因毎に、カテゴリー分けや調整因子を検討し、更に詳細な解析を進める。

4)研究内容の効率性について

本研究班で運営している定点モニタリングシステムに登録された ION 新患患者を症例としていること、また、対照も同一機関の整形外科から登録していることから、非常に高い効率で研究を実施できた。

5. 結論

ステロイド投与・非投与にかかわらず、すべての ION を対象とした症例・対照研究において、「ステロイド非投与に対する投与のインパクト」が初めて推定された。また、肝障害の既往が ION のリスクファクターであることが示唆された。

定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 17 年～19 年の集計結果

1. 研究目的

定点モニタリングシステムに登録された新患・手術データベースをもとに、ION の基本特性を明らかにする。

2 研究方法

平成 17 年 1 月 1 日～平成 19 年 12 月 31 日に報告された症例(新患:614 人 1,004 関節、手術:488 人 511 関節)について集計を行い、臨床疫学特性を検討した。

(倫理面への配慮)本システムの運営については、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

3 研究結果及び考察

1)男女比は約 6:4 であった。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」が 48～55%と最多であり、「アルコール多飲歴あり」が 28～35%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 53～59%であった。確定診断時年齢は 30～50 代の割合が多く、30 代にピークを認めた。ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が最多であった。確定診断時の病型は Type C-2 が最も多く、病期は Stage 2～3B の割合が多かった。

2)男性の割合は 54～69%であり、誘因の分布は新患と同様であった。手術施行時の年齢分布は、30～50 代の割合が多く、40～50 代にピークを認めた。術直前の病型は Type C-2 が約 80%

を占め、病期は Stage 3A~4 の割合が多かった。術式の内訳は骨切り術が 25~29%、人工骨頭・人工関節置換術は約 60%であった。

以上の特性は、おおむね過去の集計結果あるいは 2005 年に実施の全国疫学調査結果と似通っていた。

4. 評価

1) 達成度について

定点モニタリングシステムに蓄積されたデータの集計を経年的に継続できた。従って、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

定点モニタリングシステムは 1997 年に開始され、すでに 10 年以上継続しているプロジェクトである。難病患者を対象としたデータベースで、長期間継続できているシステムは大変貴重であり、学術的・社会的意義は大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

今後も本システムを継続し、臨床疫学特性を経年的に把握する。

4) 研究内容の効率性について

本システムの最大の長所は、全国調査のような多大な労力を要することなく、ION の臨床疫学特性を継続的に調査可能などところにある。また、ION 定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約 40% をカバーしていると考えられており、その効率の良さは過去の報告書に詳述の通りである。

5. 結論

ION 定点モニタリングシステムに平成 17 年~19 年にかけて報告された新患・手術症例について、臨床疫学特性を検討した。その結果は、おおむね過去の集計結果あるいは 2005 年に実施の全国疫学調査結果と似通っていた。今後も本システムを継続し、臨床疫学特性を経年的に把握する。

定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 新患患者についての 10 年間の集計

1. 研究目的

ION 定点モニタリングシステムは、2008 年 9 月 30 日現在、新患 2,237 症例、手術 1,658 症例の情報を蓄積した大規模データベースとなっている。本システムのデータを活用し、新患症例

の情報について 10 年間の集計を行うとともに、5 年毎の経年変化を検討する。

2. 研究方法

2008 年 9 月 30 日現在、データベースに蓄積された新患症例のうち、1,754 人を解析対象とした。経年変化は前半 5 年間(1997~2001 年)と後半 5 年間(2002~2006 年)で評価した。また、総ての施設からの報告症例を対象とした検討に加え、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設からの報告症例に限定した集計も行った。

(倫理面への配慮)本システムの運営およびそのデータの活用については、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果及び考察

男性の割合は約 60%であった。確定診断時年齢は、10 年間全体で見ると 30~40 代にピークを認めた。男性ではほぼ同様の分布であったが、女性では 20~50 代にかけて幅広いピークを認めた。ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が 23%と最も多かった。以上の特性については経年変化を認めず、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも変わらなかった。

誘因についてみると、10 年間全体ではステロイド全身投与歴あり(ステロイド性):50%、アルコール多飲歴あり(アルコール性):34%、両方あり:5%、両方なし:11%であった。前半 5 年間と比較すると、後半 5 年間ではアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた。このような傾向は女性でより顕著であり($P=0.013$)、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも認められた。なお、本検討は記述疫学であるため、誘因の分布に関する経年変化について、「アルコール性 ION が女性で増加している」と直ちに解釈できるものではない。今後も本システムを継続し、評価してゆくことが肝要である。

4. 評価

1) 達成度について

システム開始以降に蓄積された新患データについて、10 年間のまとめを行うことができた。従って、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

今回の検討により、稀な疾患であっても、データベース構築システムを継続することにより、基本特性の把握のみならず経年

変化の検討も可能と考えられた。

また、定点モニタリングシステムは1997年に開始され、すでに10年以上継続しているプロジェクトである。難病患者を対象としたこのような大規模データベースは、国内はもちろん、海外でも類をみない。また、IONの記述疫学に関する知見は国際的にも少ないため、十分な学術的意義がある。

3) 今後の展望について

次年度は、手術症例の基本特性について10年間のまとめを行うとともに、経年変化を検討する。

4) 研究内容の効率性について

本システムの最大の長所は、全国調査のような多大な労力を要することなく、IONの臨床疫学特性を継続的に調査可能なところにある。また、ION定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約40%をカバーしていると考えられており、その効率の良さは過去の報告書に詳述の通りである。

5. 結論

ION定点モニタリングシステムに蓄積された新患症例のデータに基づき、10年間の集計を行うとともに経年変化を検討した。性、確定診断時年齢、ステロイド全身投与の対象疾患については、前半5年間と後半5年間で統計学的に有意な変化を認めなかった。誘因の分布について認められた経年変化については、今後も本システムを継続し、評価してゆくことが肝要である。

(病態) 臓器移植後大腿骨頭壊死症サブグループ平成19～20年度総括報告書

サブグループリーダー：長谷川幸治(名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学)

臓器移植術の普及に伴って晩期合併症の一つである大腿骨頭壊死症の発症が増加している。しかし大腿骨頭壊死症が発症すると股関節機能が破壊され、日常生活動作(ADL)の著明な障害だけでなく、生活の質(QOL)も著しく障害されることになる。以前より腎移植や骨髄移植などでも約10-20%が骨頭壊死を発生することを明らかにしてきた。すなわちステロイドの大量投与が危険因子であることを解明した。この成果に基づいて臓器移植後に、プロトコルを変更して、少ないステロイド投与を行えば大腿骨頭壊死発症の発症を低減できる可能性があることが判明した。

大腿骨頭壊死症の病態についてはいまだ明らかではないが、凝固・線溶系、脂質代謝の異常の関与が報告されている。移植患者が多い腎臓、肝臓、骨髄移植患者に対する骨頭壊死危険因子を同定し、その予防法・治療法を確立する必要がある。臓器移植グループでは臓器移植により発生する骨頭壊死の病態解析を進めるために臓器移植後の骨頭壊死症の研究をおこなった。腎移植、肝移植、骨髄移植の大腿骨頭壊死症を検討するための患者登録プロトコルを作成して予備調査した。腎移植における骨頭壊死発生の危険因子は同定できほぼ計画通りの目標を達成できた。肝移植はさらに症例を蓄積しても骨頭壊死発生は見られなかった。骨髄移植では臍帯血移植、幹細胞輸血などなどの治療法が変更と治療プロトコルが変更され、骨頭壊死症の発症例が減少したために症例登録が困難であった。

腎移植の20年間の大腿骨頭壊死症の研究ではステロイドの使用量は年度ごとに減少し、最近の腎移植後のプロトコルでは新規の大腿骨頭壊死症の発症がないこともわかった。大腿骨頭壊死症と鑑別すべき疾患である肝移植術後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が報告された。

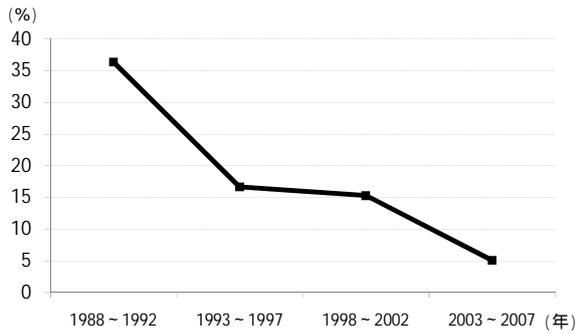
臓器移植後の大腿骨頭壊死症の病態を解明するために症例の収集を今後も積極的に行う必要がある。

1. 腎移植後大腿骨頭壊死

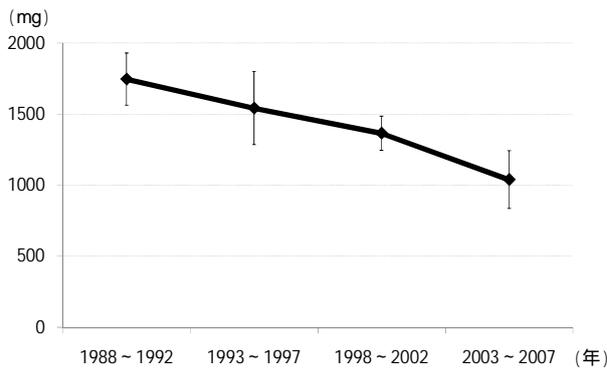
京都府立医科大学(後藤・他)から腎移植後大腿骨頭壊死症発生率の最近20年間の動向の検討がなされた。本研究では1988年から2007年の20年間のION発生率およびステロイド投与量を調査した。ION発生率は低下しており、ステロイド投与量も減少していた。また、最近使用されているステロイド投与プロトコルの症例では発生例はなかった。ステロイド投与量の減少が発生率の低下に反映された可能性があると考えている。研究対象は1988年1月から2007年12月までに京都府立医大付属病院移植外科で腎移植を施行された424例のうち、追跡可能であった297例(追跡率70.0%)である。男性が189例で女性が98例、移植時年齢は4～65(平均37.3)歳であった。ION発生の有無はMRIで判断した。ION発生率および術後8週間のステロイド投与量を調査した。発生率と投与量を5年毎の4期間に区切って調査した。また、現在までに使用されたステロイド投与プロトコルは4種類であり、プロトコル別の発生率および術後8

週間の投与量も調査した。

調査結果 1988年から5年毎の発生率は36.4%、16.7%、15.3%、5.1%で最近5年間での減少が著明であった(図1)。それぞれの期間における1例あたりの術後8週間の投与量は1747.3mg、1542.3mg、1376.3mg、1039.7mgであった(図2)。プロトコルの変更とともに投与量は減少しており、現在までに使用された4つのプロトコルをlarge、middle、small、very smallとした。プロトコル別の発生率は31.3%、15.8%、9.6%、0%で、very smallでの発生例はなかった。プロトコル別の1例あたりの投与量は1800.4mg、1380.1mg、1178.7mg、891.8mgであった。



(図1) 5年毎のION発生率



(図2) 5年毎のステロイド投与量

2. 肝移植後の骨頭壊死

大腿骨頭壊死症と鑑別すべき疾患である肝移植術後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折を九州大学(岩崎・他)らが報告した。

症例は53歳女性で、肝移植後7週から右股関節部痛のため歩行困難となった。股関節単純X線にて骨頭上外側に軽度の圧潰像を認めた。MRIT1強調画像にて、骨頭軟骨下に途絶・蛇行した中枢凸のバンド像を認めた。また造影MRIにてバンドとその中枢部に造影効果を認めた。以上より大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)と考え、保存的加療を行った。現在は症状消失し骨頭の圧潰進行も認めていない。

肝移植後の骨折の発生頻度は、移植から1年以内が30%、8年以内が46%と報告している。慢性肝障害と肝移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性のため、骨折の頻度は高い。SIFについては報告例が少なく、発生頻度は明らかではない。一方で、肝移植後の大腿骨頭壊死症の発生頻度は2～8%と報告されている。わが国では明らかな骨頭壊死は報告されていない。

肝移植後患者においては、慢性肝障害と移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性があり、肝移植

後の股関節痛については大腿骨頭壊死症に加えてSIFも考慮すべきである。両者の鑑別にはMRI T1におけるバンド像の形状と、造影MRIでの造影効果の有無が有用である。すなわち、大腿骨頭壊死ではバンド像は末梢凸で滑らかであるが、SIFでは中枢凸で途絶や蛇行を認める。また大腿骨頭壊死ではバンドの中枢に造影効果を認めないが、SIFではバンドの中枢に造影効果を認める。

3. 考察

腎移植後骨頭壊死症の検討では、5年毎およびプロトコル別でのION発生率は低下しており、ステロイド投与量も減少している。併用免疫抑制剤や症例の背景因子を含めた多変量解析が必要であるが、ステロイド投与量の減少が発生率の低下に反映された可能性があると考えている。

4. 結論

臓器移植後の骨頭壊死の頻度とステロイド投与量を検討した。腎移植におけるION発生率、ステロイド投与量の長期調査で、発生率は減少した。とくにvery smallの症例では発生例がなかった。肝移植後および骨髄移植後のION症例が少なく、危険因子の同定はできなかった。

5. 評価

1)達成度について

腎移植における骨壊死発生の危険因子は同定でき、計画通りの目標を達成できた。肝移植はさらに症例を蓄積しても骨壊死発生はみられなかった。骨髄移植は臍帯血移植、幹細胞輸血など治療体系が変化したため、症例収集ができなかった。改めて症例の収集を予定している。

2)研究成果の学術的・国際・的社会的意義について

わが国でも臓器移植の発展により腎臓、肝臓、心臓や骨髄の同種移植方法が確立されつつある。症例が増加するにつれて晩期合併症の一つである骨頭壊死が問題となっている。大腿骨頭に壊死が起ると多くは骨頭の破壊につながり、股関節機能が高度となる。その発生頻度は10-20%にも及ぶ。臓器移植で元の臓器の機能が改善しても、股関節の障害によって移動能力は著しく障害されQOLの低下も著明となる。研究班では臓器移植をおこなっている泌

泌尿科、移植外科、肝臓外科、心臓外科、血液内科などと長期間連携して骨頭壊死の病態解明・危険因子の同定と骨頭壊死発生に対する予防方法を提言してきた。日本のみならず全世界へ向けて情報を発信できている。

3)今後の展望について

腎移植で示されたように過去 20 年間の治療成績は確実な改善が見られる。ステロイド投与量の低下とともに骨頭壊死の頻度が有意に低下した。移植患者に対する大腿骨頭壊死の危険因子を同定し、その予防法・治療法を確立することで移植患者のさらなる ADL、QOL の向上をはかることが可能である。臓器移植の病因病態を研究するために腎臓、肝臓、骨髄の臓器移植にともなう骨壊死の発生頻度、危険因子の同定を継続して行う予定である。また臓器移植に対する保存療法、手術療法の治療成績、問題点についても検討する。ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝的多型解析から今後の展望 ION の発生をステロイド投与前から予測するためには、今後もさらに ION 発生と関連のある遺伝子多型を明らかにしていく必要がある。肝移植が腎移植や骨髄移植との骨壊死発生頻度の差があるのかは不明である。この観点に注目したほかの臓器移植と比較して調査研究が病態解明に有用と考えている。