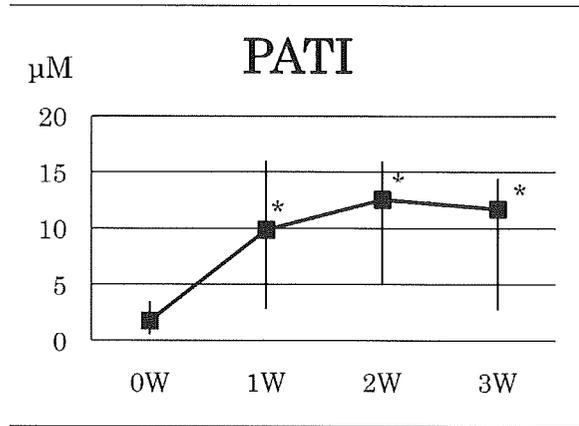
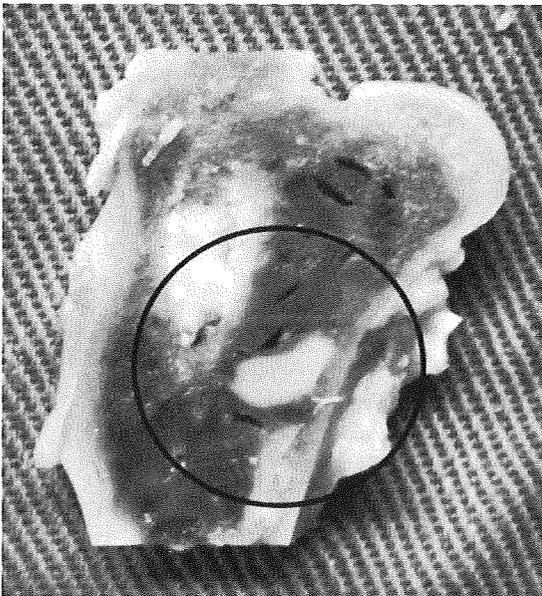


図 1 Platelet aggregation threshold index(PATI)



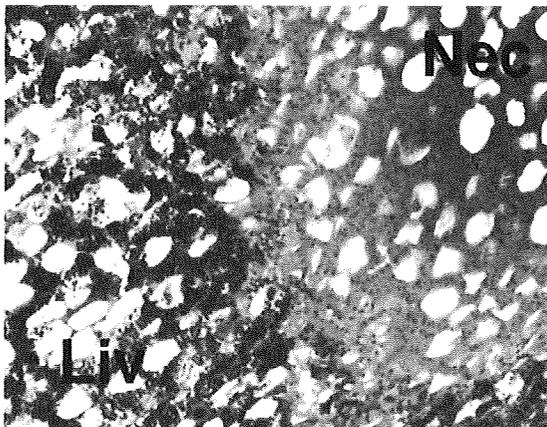
* 0Wと比較して p<0.05

図 2 骨壊死肉眼所見



大腿骨骨幹端部骨髓内に骨皮質に接した白色病変を認める。

図 3 骨壊死病理組織



HE 染色 ×100

4. 考察

抗血小板薬クロピドグレルは、アスピリン以上、チクロピジンと同等の心血管イベント抑制効果が認められるが、チクロピジンに認められるような無顆粒球症、重症出血などの重篤な副作用が少ないと報告されている^{3,4)}。また、抗血小板薬は頻回の調節や相互作用への注意が必要な抗凝固薬と比較し、臨床的には使用しやすいという利点がある。

本実験では、約 70%の骨壊死発生率が期待される家兎骨壊死モデルに対して、クロピドグレルを投与することで、血小板凝集能は有意に抑制され、骨壊死発生率は 40%であった。抗血小板薬によるステロイド性骨壊死発生予防効果が示唆された。

しかし、本実験では比較するコントロール群を設定しておらず、対象数も少ない。さらなる追加実験が必要と考えられる。

5. 結論

抗血小板薬によるステロイド性骨壊死発生予防効果が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct;50(10):3387-91.
- 2) Yamamoto T, Irisa T, Sugioka Y, Sueishi K. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow

tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):2055-64.

- 3) Miyanishi K, Yamamoto T, Irida T, Motomura G, Jingushi S, Sueishi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):332-6
- 4) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- 5) Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):624-9.

ステロイド誘発大腿骨頭壊死ラットモデル作製

岡崎俊一郎

(札幌医科大学 法医学 兼任 整形外科)

名越 智

(札幌医科大学 整形外科)

松本博志

(札幌医科大学 法医学)

ステロイド誘発大腿骨頭壊死症はステロイド剤使用の影響として発生し、SLE での報告が多く認められる。SLE の病態は多臓器障害と免疫異常を特徴とした全身性炎症性疾患である。炎症とステロイドに着目し、病態を反映した動物モデル作製を試みた。wistar ラットを用い、Toll-like receptor 4 のリガンドである lipopolysaccharide 投与により炎症を惹起した後、メチルプレドニゾロンの投与を行った。病理組織学的に骨壊死は大腿骨頭に認めた。脂質代謝異常、血性炎症性サイトカイン発現の異常を認め、壊死発生に Toll-like receptor 4 signaling pathway の関与が示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) はステロイド性、アルコール性、狭義の特発性に分類され、ステロイド性が約半数を占めている^{1, 2)}。また、ステロイド性のうち、その約 30% は SLE に続発している。さまざまな臨床的、基礎的研究がすすめられ、多くの成果が報告されているが、その発生機序はいまだ明らかとなっていない。発生機序解明には動物モデルが重要な役割を果たすと考えられ、過去に様々なモデルが報告されている^{3, 4)}。しかしながら、発生部位が異なるなど、ステロイド誘発大腿骨頭壊死モデルの報告はなされていない。

SLE の病態が多臓器障害と免疫異常を特徴とした全身性炎症性疾患であることに着目し、炎症を基盤としたステロイド誘発大腿骨頭壊死動物モデルの作製を試み、その発生機序と臓器障害の関連を検討した。

2. 研究方法

Wistar 系雄性ラット 10 週齢 (Sankyo Labo, Japan) に対し、炎症状態を引き起こすため、Toll-like receptor 4 のリガンドである Lipopolysaccharide (LPS) 2.0 mg/kg を尾静脈より 24 時間間隔で 2 回静注。さらに、Methylprednisolone 20 mg/kg を 24 時間間隔で 3 回筋注を行った。最終処置後 1, 2, 3, 4 週後に

屠殺を行った。肝臓および大腿骨を採取し、10 % ホルマリン固定を行った。下大静脈より採血を行い、血漿分離を行った。評価項目として、①ラット体重測定 ②血中トリグリセリド値および総コレステロール値測定: E-test (Wako, Japan) ③血中炎症性サイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α) 濃度測定: Bio-plex rat Cytokine 9-plex A panel kit (Bio-Rad, USA) ④肝臓炎症性サイトカイン mRNA (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, COX-2, iNOS, I κ B, TNF- α) 発現定量: 肝臓より mRNA を抽出後、Real-Time RT-PCR にて定量した。CypA を内部標準とした。⑤肝臓病理組織像: H-E 染色を行った。⑥大腿骨病理組織像: 10 %ホルマリン固定を行った。さらに 25 % 蟻酸で脱灰後、H-E 染色を行った。

3. 研究結果

ラットの体重は薬物投与開始後 2 週間にわたり減少し、その後回復した (Fig 1)。血中トリグリセリド濃度は 2, 3 週において有意に低値を示した。また、血中総コレステロール値は 1 週で有意に高値を示し、4 週で有意に低値を示した (Fig 2)。これらのことより、LPS およびステロイド投与により、脂質代謝異常が起こったことが示唆された。血中炎症性サイトカイン濃度は、IL-1 α を除き 1 週で

有意に上昇していた (Fig 3)。IL-4 濃度は検出感度以下であった。肝臓での炎症性サイトカイン mRNA 発現は IL-1 β mRNA 発現が 1 週および 4 週で有意に上昇していた。IL-1 α , COX-2, iNOS mRNA 発現は認めなかった (Fig 4)。これらの結果より、LPS およびステロイド投与により、Toll-like receptor 4 signalling pathway を介した pro-inflammatory response を活性化したと考えられた。

病理組織学的な骨壊死を骨梁内骨細胞の核の空胞化もしくは核の濃染を認め、その周囲の骨髄細胞の壊死を伴うものと定義した。病理組織像ではいずれも大腿骨頭に骨壊死を認めた。1 週での病理組織像は骨梁内に核の空胞化を認め、骨髄細胞および脂肪細胞の減少を認め、cell debris の充満を認めた (Fig 5 A, B)。2 週では同様に核の空胞化および骨髄細胞および脂肪細胞の減少を認めたが、細胞形態は比較的保たれていた (Fig 5 C, D)。3 週でも核の空胞化を認めたが、骨髄細胞および脂肪細胞は消失し、線維性組織が充満していた (Fig 5 E, F)。4 週においても核の空胞化を認め、周囲には瘢痕組織で充満していた (Fig 5 G, H)。これらの所見はヒト特発性大腿骨頭壊死症患者の病理組織像と類似していると考えられた。肝臓の病理組織像では、いずれの週数においても、脂肪細胞の侵潤を認め、脂肪肝を呈していた (Fig 6 A, B, C, D, E)。

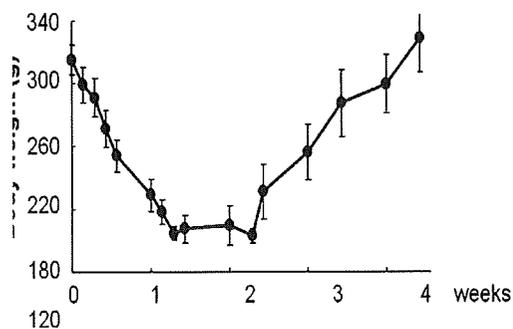


Fig 1 体重の推移

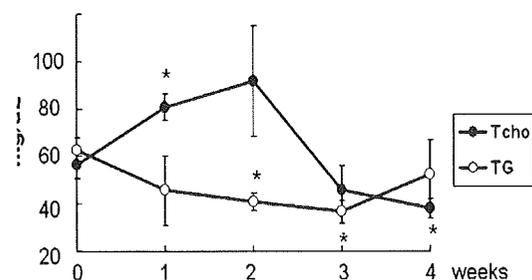


Fig 2 血中総コレステロール濃度およびトリグリセリド濃度

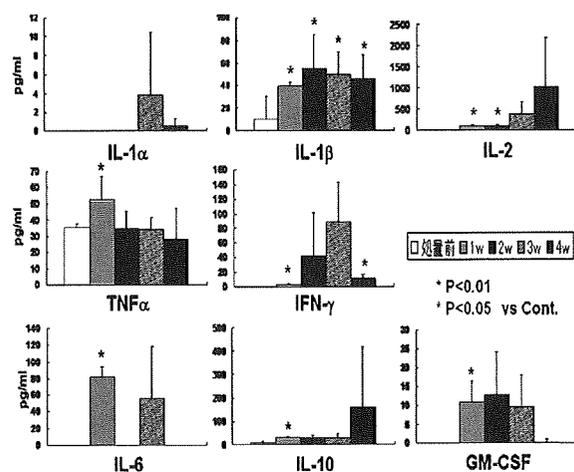


Fig 3 血中炎症性サイトカイン濃度

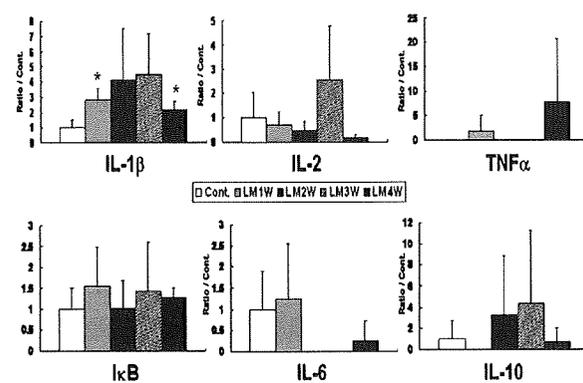


Fig 4 肝臓炎症性サイトカイン mRNA 発現

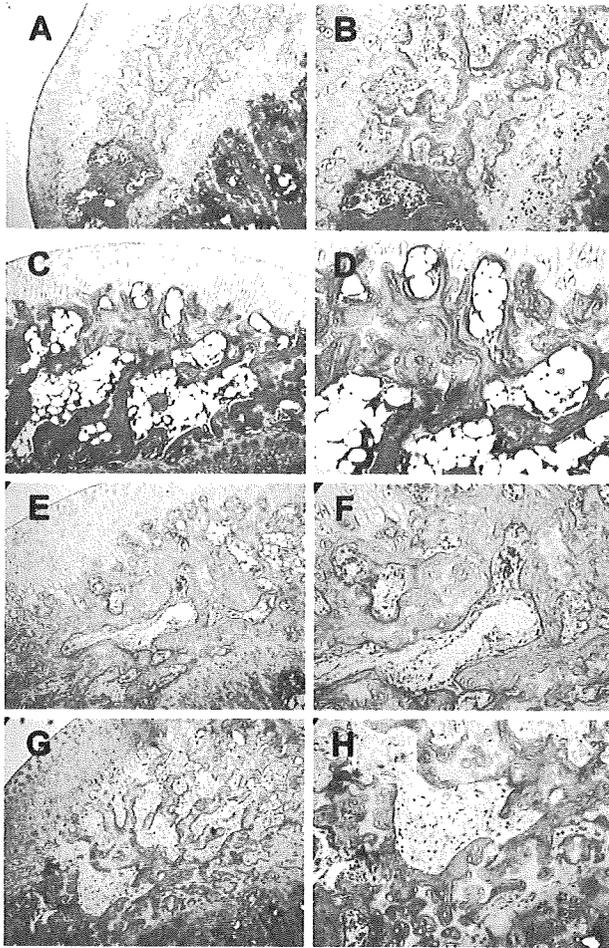


Fig 5 大腿骨頭組織像 H-E 染色 1週(A, B)、2週(C, D)、3週(E, F)、4週(G, H) x100 (A, C, E, G) x200 (B, D, F, H)

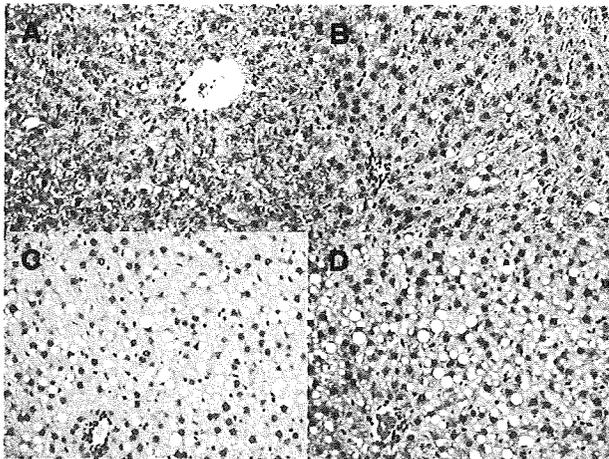


Fig 6 肝臓組織像 H-E 染色 x200 1週(A)、2週(B)、3週(C)、4週(D)

4. 考察

本研究において、LPS 投与による炎症を基盤としたステロイド誘発性大腿骨頭壊死の発生を認めた。本モデルでは炎症を基盤としていること、脂質代謝異常

を伴うこと、壊死の発生を骨端に認めるなど、ヒトでの発生例との類似点を認めた(Fig 2, Fig 5)。ただし、ラットの骨端線は終生閉鎖しないこと、病理組織学的に圧潰像を認めていないなど、相違点も認められる^{4, 5)}。

LPSはTLR-4 signaling pathway を介して自然免疫機構を活性化し、この機構が自己免疫疾患の病態に関与することが知られている⁶⁾。また、アルコール誘発性大腿骨頭壊死症患者の多くはアルコール長期摂取者に認められ、肝障害の合併を多く認める。アルコール長期摂取によって血中LPS濃度が上昇し、炎症性サイトカインが放出されることでアルコール性肝障害が発生するとされている^{7, 8)}。

ステロイドおよびアルコール誘発性大腿骨頭壊死症の発生に toll-like receptor 4 signaling pathway が関与していると考えられ、特発性大腿骨頭壊死症の機序解明のため今後さらなる解析を進める必要が考えられた。

5. 結論

自然免疫機構を活性化する toll-like receptor 4 のリガンドであるLPS投与後、ステロイドを投与することによってラットに大腿骨頭壊死症の発生を認めた。特発性大腿骨頭壊死症の発生に toll-like receptor 4 の関与が考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S et al. Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signaling pathway. *Rheumatology* 2009; 48: 227-232.

2. 学会発表

- 1) Okazaki S, Matsumoto H, Nagoya S. Experimental rat model of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. 15th ARCO. Yokohama, Japan. 2009.11.18

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. Arch Intern Med 1978;138:750-4.
- 2) Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. J Bone Joint Surg Am 2006;88:1117-32.
- 3) Yamamoto T, Hirano K, Tsutsui H. Corticosteroid enhances the experimental induction of osteonecrosis in rabbits with Schwartzman reaction. Clin Orthop Relat Res 1995;316:235-43.
- 4) Ichiseki T, Ueda Y, Katsuda S. Oxidative stress by glutathione depletion induces osteonecrosis in rats. Rheumatology 2006;45:287-90.
- 5) Hirano T, Iwasaki K, Oda J et al. Osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rats. Relation to ossific nuclei during growth. Acta Orthop Scand 1992;63:37-40.
- 6) Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling. Nat Rev Immunol 2004;4:499-511.
- 7) Enomoto N, Yamashina S, Kono H et al. Development of a new, simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of Kupffer cells. Hepatology 1999;29:1680-9.
- 8) Bode JC, Bode C, Heidelbach R et al. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. Hepatogastroenterology 1984;31:30-4.

アルコール投与家兎における脂質の変化についての検討

池村 聡、山本卓明、岩崎賢優、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

日本白色家兎を3群に分け、日本酒および生理食塩水を経胃的に4週間投与した。投与開始後6週で犠牲死とし骨髄脂肪細胞径、骨壊死発生の有無、および血液検査結果の検討を行った結果、Group B(日本酒高容量投与群)の骨髄脂肪細胞径は、Group C(生理食塩水投与群)に比し有意に大きかった。血液学的には、Group A(日本酒低容量投与群)、Group Bの中性脂肪及び遊離脂肪酸の値が、Group Cより有意に高かった。一方、骨壊死発生家兎は認めなかった。本研究結果から、アルコール投与家兎モデルでも、ステロイド性と同様に投与後早期から脂質代謝異常を認める事が分かった。本研究結果は、アルコール性骨壊死の病因解明に有用な情報となり得ると考えられた。

1. 研究目的

アルコール性大腿骨頭壊死症の発生機序は不明である。ステロイド性骨壊死の研究では、ステロイド投与後早期から脂質代謝異常や凝固能亢進が認められる事が報告されている^{1,2)}。本研究では、家兎にアルコールを投与して、形態学的及び血液生化学的脂質動態について検討を行った。

2. 研究方法

15羽の雄日本白色家兎をランダムに3群に分けた。15ml/kgの日本酒投与群4羽(Group A)、30ml/kgの日本酒投与群5羽(Group B)、30ml/kgの生食投与群6羽(Group C)とし、投与方法は専用ネラトンチューブを用いて経胃的に行い、1日1回4週間継続した。アルコール投与開始後6週で犠牲死とし、摘出した大腿骨および上腕骨の近位骨幹端部からランダムに選択した4部位(1部位=4 X 10⁻⁸ m²)における100の骨髄脂肪細胞長径をNIH image freewareを用いて測定した³⁾。また、骨壊死発生の有無についても検討した¹⁾。採血は、アルコール投与開始前(0週)から6週まで毎週1回行い、Group A、Bに関しては、血中アルコール濃度の測定を行った。

(倫理面への配慮)

本実験は、九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設倫理委員会の承認を得て行われた。

3. 研究結果

骨髄脂肪細胞径は、Group A: 49.4 ± 6.4 μm、Group B: 53.5 ± 9.2 μm、Group C: 44.0 ± 5.8 μmであり、Group BはGroup Cに比し、有意に骨髄脂肪細胞径が大きかった(図1)。血中アルコール濃度は、Group A: 100~150mg/dl、Group B: 290~330mg/dlであった。血液学的には、Group A、Bの中性脂肪及び遊離脂肪酸の値が、Group Cより有意に高かった(図2)。一方、骨壊死発生家兎は認めなかった。

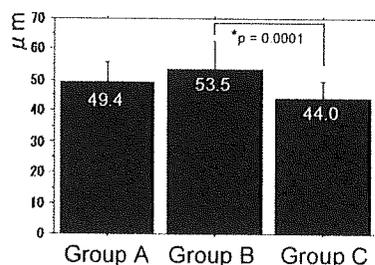


図1 骨髄脂肪細胞径。*one-way analysis of variance (ANOVA) with Scedge's post-hoc test

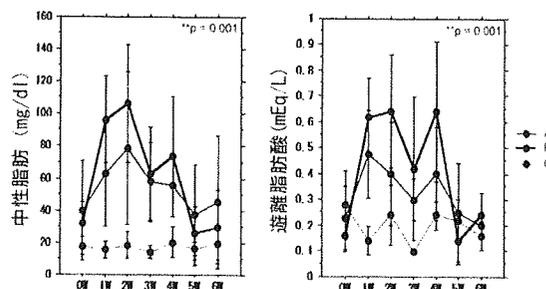


図2 血液検査結果。**repeated measures ANOVA

4. 考察

アルコール投与動物モデルでは、ラットに 12%濃度のアルコールを 40 週間投与した結果、骨髓内圧上昇と脂肪細胞増加を認めたという報告⁴⁾や、家兎に 45%濃度のアルコールを6カ月投与した結果、骨髓脂肪細胞の肥大および増殖と血液学的脂質代謝異常を認めたという報告⁵⁾がある。本研究結果より、形態学および血液学的脂質代謝異常はアルコール投与後早期から認められる事が分かった。

アルコール投与動物モデルにおける至適血中アルコール濃度は 100~200mg/dl であり、400mg/dl を超えると致死的であると報告されている⁶⁾。本研究結果から高い血中アルコール濃度が維持出来ていたと考えられる。また、過去の疫学研究は、飲酒量に比例して骨壊死発生リスクが増大する(エタノール換算: 400ml/w で 3.3 倍、400~1000ml/w で 9.8 倍、1000ml/w 以上で 17.9 倍)と報告している⁷⁾。本研究で投与したアルコール量を人に換算(体重換算)すると、Group A で 800ml/w、Group B で 1600ml/w と十分量のアルコールが投与出来ていた。それにも関わらず骨壊死発生家兎を認めなかった原因として、過去のステロイド性家兎骨壊死モデルの研究報告と比較してみると、ステロイド投与モデルの形態学的、血液学的脂質代謝異常は、アルコール投与モデルに比し劇的であることが分かった^{2,3)}。今後検討すべき点として、アルコール種、投与方法、個体差、実験動物などが考えられる。

5. 結論

高容量アルコール投与群の骨髓脂肪細胞径は、コントロール群に比し有意に大きかった。アルコール投与後早期より形態学的、血液学的脂質代謝異常が認められた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology Oxford*. (in press)
- 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. MRI evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older: the differentiation of

subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. (in press)

- 3) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. A histopathological evaluation of a concave-shaped low-intensity band on T1-weighted MR images in a subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Skeletal Radiol*. 2010;39:185-188.
- 4) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. The radiological outcome analyses of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. (in press)
2. 学会発表
 - 1) Ikemura S, Yamamoto T, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis in patients under 20 years of age. The AAOS 2009 Annual Meeting. February 25-28, 2009, Las Vegas, Nevada, USA.
 - 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. The radiological and histopathological evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older. The 15th International Symposium on Bone Circulation (ARCO2009). November 17-19, 2009, Yokohama, Japan.
 - 3) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender Difference in the Development of Steroid-induced Osteonecrosis in Rabbits. The 15th International Symposium on Bone Circulation (ARCO2009). November 17-19, 2009, Yokohama, Japan.
 - 4) 池村聡、山本卓明、本村悟朗、馬渡太郎、中島康晴、岩本幸英:60歳以上で特発性大腿骨頭壊死症を疑われた症例の画像および病理組織学的所見の検討、第82回日本整形外科学会学術総会・福岡、5.14-17. 2009.
 - 5) 池村聡、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、本村

悟朗、岩崎賢優、岩本幸英:大腿骨頭壊死症に対する単純および造影MRI所見の比較検討、第82回日本整形外科学会学術総会.福岡、5.14-17. 2009.

- 6) 池村聡、山本卓明、西田顕二郎、本村悟朗、岩本幸英:ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるNOに関する性差の検討、第36回日本股関節学会.京都、10.30-31. 2009.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Yamamoto T, et al. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2055-2064.
- 2) Motomura G, et al. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3387-3391.
- 3) Miyanishi K, et al. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone.* 2002;30:185-190.
- 4) Solomon L. Mechanisms of idiopathic osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 1985;16:655-667.
- 5) Wang Y, et al. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;410:213-224.
- 6) Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:2077-2090.
- 7) Matsuo K, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;234:115-223.

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準・病期・病型分類における課題

大園健二、花之内健仁
(関西労災病院 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症における診断基準および病期・病型分類について、現在の臨床の場で使用する上での課題について提起し、より正確な診断および分類についてはそれに基づく治療ができるような指標を確立するための提案を行った。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(以下ION)の診断基準と病期・病型分類は臨床面および研究面で広く使用される有用性の極めて高いもの¹⁾ではあるが、現在使用するにあたりいくつかの課題が提起されう。本報告では、浮かびあがったいくつかの課題について説明し、その課題に対する解決案を提供した。

2. 研究方法

本報告では下記3点についての課題を提起した。

1)「診断基準の確定診断の際に、早期診断のためにMRI画像によるband像のみの陽性で確定としてよいか」診断基準は通常5項目(1)X線所見:骨頭圧潰またはCrescent sign、2)X線所見:骨頭内の帯状硬化像、3)骨シンチグラフィ: cold in hot 像、4)骨生検標本:修復反応を伴う骨壊死像、5)MRI:T1強調像/骨頭内帯状低信号域(band像))中2項目で確定診断とする。画像技術の普及に伴い多くの施設でMRI画像を取得できる機会が多くなり、このためIONを疑った際にまずMRI画像を撮像する機会が多くなっていると推測する。早期IONの場合は単純X線では診断できない可能性があり、上記5項目中1項目のみでIONを診断しうる可能性が今後も増加すると予想される。これについて1項目で診断しうるか検討を行った。

2)「診断基準における除外診断と鑑別診断の混在に對しての整理」診断基準に基づく“特発性大腿骨頭壊死症 臨床調査個人票”において“除外診断”と“鑑別診断”という項目があり、除外診断については7つの疾患(1.腫瘍および腫瘍類似疾患、2.骨端異形成症、3.

外傷(頸部骨折・外傷性脱臼)、4.大腿骨頭すべり症、5.骨盤部放射線照射、6.減圧症に合併する大腿骨頭壊死、7.小児に発生するペルテス病)を除外できないと、また鑑別診断については5つの疾患(1.一過性大腿骨頭萎縮(TOH, BMES)、2.急速破壊型股関節症(RDC)、3.骨腫瘍、4.骨系統疾患、5.脊椎骨端骨幹端異形成症(SED))を鑑別できないとIONと確定診断できない。除外診断と鑑別診断に重複する項目が存在する。さらに最近になり、IONに類似し鑑別を要する疾患として“大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折”も学会等で注目されるようになってきている。以上のことから除外項目を整理する必要があると考え、その検討を行った。

3)「病期分類におけるStage3BとStage4の区別」病期分類は治療方針を決定する上で重要な分類である。しかしIONによって引き起こされる関節症変化の状態によっては、Stage3BとStage4の2つの分類が煩雑になる可能性がある。関節裂隙が狭小化しているか否かと、骨棘を形成する程度によって判別が難しいということにある。この点を解決するための検討を行った。

3. 研究結果

1) MRI画像によるBand像のみで確定診断としてよいが、表1のような条件を付けること、また図1に示すようにBand像とは認めない例を呈示することで、他疾患をIONと誤診しないような注意が必要であることが渉猟した症例から示唆された。

MRI 1項目＝確定診断

- Stage 1 & 2 のみ
- 疼痛の無い時期のみ
- T1強調で均一な高信号の中のBand像
- T2強調、脂肪抑制でBand内の高信号域なし
- T2強調、脂肪抑制で骨髄浮腫像なし
- 関節面から関節面に連続していること
- 遠位に向かっておおむね凸の形状
- 誘因の無い症例は除外

表1 MRI画像のBand像で確定診断する際の注意すべき点

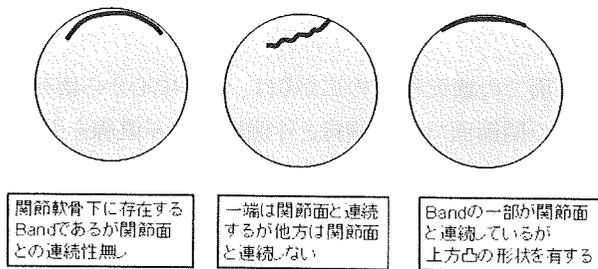


図1 ION 特異的な Band 像として認めないもの

2) 除外項目として、腫瘍・腫瘍性疾患および骨端異形成症の他に、RDC、SIF、TOH (BMES) を含めて検討し、ION を疑った症例でこれらが除外できた場合、確定診断しうることを示唆した。

3) 現行の Stage4「Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期」を、「明らかな骨棘形成、臼蓋荷重部硬化など初期～進行期の関節症性変化が出現する時期(関節裂隙狭小するも残存)」とすれば分類選別しがたい症例が少なくなりうることを示唆した。

4. 考察・結論

特発性大腿骨頭壊死症における診断基準および病期・病型分類について、現在の臨床の場で使用する上での課題について提起し、より正確な診断および分類についてはそれに基づく治療ができるような指標を確立するための提案を行った。研究班全体一致に向けてのさらなる検討が必要である。

5. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

7. 参考文献

- 1) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S.: Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone and Joint Surg. 81-B: 590-595, 1999

MRI 撮影肢位による壊死領域の変化の検討

高尾正樹、西井孝、坂井孝司、吉川秀樹、菅野伸彦(大阪大学大学院医学研究科 整形外科)
中村宣雄(協和会病院 整形外科)

大腿骨頭壊死症の自然経過や治療効果を評価する際に MRI が用いられるが、文献上 MRI 画像のスライス位置のばらつきが散見される。画像による経時評価を行う際、撮影肢位を一定とし、それによりスライス位置の再現性を高めることが重要であると考えられるが、撮影肢位が、どの程度骨壊死の経時評価に影響を与えるかは明らかではない。今回 3D-MRI を用いて撮影肢位による壊死領域評価の影響の受けやすさを、股関節可動方向、可動量、壊死の大きさ等で検討したので報告する。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症の自然経過や治療効果を評価する際に MRI が用いられるが、最近の高解像度の MRI を用いた文献でも MRI 画像のスライス位置のばらつきが散見される¹⁻³⁾。MRI 画像による経時評価を行う際、撮影肢位を一定とし、それによりスライス位置の再現性を高めることが重要であると考えられるが、撮影肢位がどの程度骨壊死の経時評価に影響を与えるかは明らかではない。本研究の目的は撮影肢位により MRI 正中冠状断像での壊死領域の広がりの評価、班会議病型分類がどの程度影響を受けるかを検討することである。

2. 研究方法

対象は特発性大腿骨頭壊死症 24 例である。診断目的で撮影された 3D-MRI の Database から、骨髄浮腫像は認めず壊死領域の辺縁の描出が良好である症例を選択した。班会議病型分類で Type A が 6 関節、Type B が 6 関節、Type C1 が 6 関節、Type C2 が 6 関節であった⁴⁾。3D-MRI Data を DICOM 形式で 3 次元 Viewer (3D テンプレート、JMM) に読み込み、画像解析を行った。骨頭を球近似することで骨頭中心を求め、正中冠状断像を再構成した。股関節を屈曲、伸展、内旋、外旋方向に動かした場合の正中冠状断像を、骨頭中心を回転中心として断層像を回転させることでシミュレーションした。それぞれ 10 度刻みで 0-30 度まで移動させた。それぞれ正中冠状断像での壊死領域の広がり、Type 分類を評価した。関

節面での壊死領域の広がり、骨頭中心から壊死領域の関節面での内側縁と外側縁を結ぶ直線を引き、それらのなす角度として求めた(図 1)。Type 分類は定義にしたがい評価した。それぞれの可動方向、可動量において壊死領域が 10 度以上変化した症例の割合と Type 分類が変化した症例の割合を求めた。

評価項目(1) 関節面の壊死領域の広がり

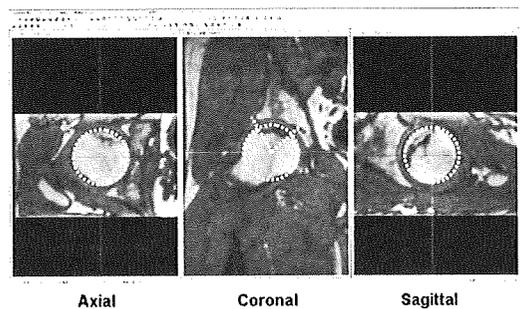


図 1

3. 研究結果

関節面での壊死領域の広がり、屈曲伸展方向の運動では、屈曲 10 度でも 50% の症例に、伸展 10 度でも 46% の症例に 10 度以上の変化を認めた。屈曲すると大きく評価され、伸展すると小さく評価される傾向を認めた(図 2)。内外旋運動では、内旋 10 度でも 46% の症例、外旋 10 度でも 17% の症例に 10 度以上の変化を認めた。内旋と外旋で拡大縮小の一定の傾向はなかった。(図 3)

Type 分類は、屈曲伸展方向の運動では、屈曲 10 度で 29%、伸展 10 度で 13%の症例に Type 分類の変化を認め、屈曲すると Type が大きく、伸展すると小さく評価される傾向を認めた(図 4)。内外旋運動では、内旋 10 度で 13%、外旋 10 度で 17%に Type 分類の変化を認めた。外旋で Type 分類が大きくなる傾向を認めた(図 5)。

壊死領域の大きさの変化

屈曲伸展

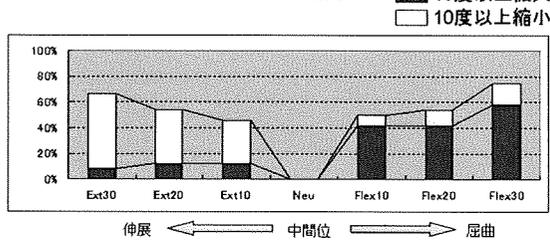


図 2

壊死領域の大きさの変化

内外旋

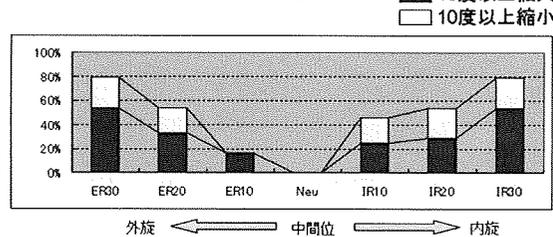


図 3

4. 考察

約半数の症例で、10 度の屈曲、伸展、内旋、外旋運動のいずれかで 10 度以上の壊死の広がりの変化を認めた。時間間隔をあけて MRI 撮影する場合、10 度以内の撮影肢位のコントロールは困難であると考えられ、壊死領域の変化の正確な評価には、体積計測か画像をコンピュータにて重ね合わせるイメージレジストレーション法を用いる必要があると考えられた^{5, 6)}。

Type 分類では約 1/3 の症例で、10 度の屈曲、伸

Type分類の変化

屈曲伸展

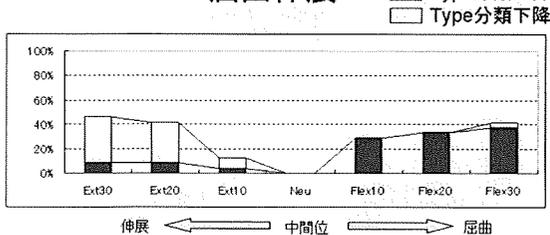


図 4

展、内旋、外旋運動のいずれかで Type 判定が変わっていた。疼痛のため撮影肢位に制限があるような症例では Type 分類の判定には注意を要すると考えられた。

Type分類の変化

内外旋

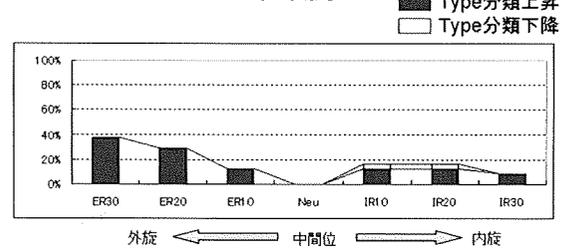


図 5

5. 結論

MRI 正中冠状断像での壊死領域の広がり进行评估する際、10 度の撮影肢位の変化でも、約半数の症例で有意な変化を認めていた。Type 分類でも約 1/3 の症例でその判定が変わっていた。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

1) 学会発表

なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. J Bone Joint Surg Am. 2004;86-A:1153-60.

- 2) Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:2380-7.
- 3) Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Lee MS, Chan YS, Wang JW, Ko JY. Treatment of osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128:901-8.
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2002;7:601-5.
- 5) Takao M, Sugano N, Nishii T, Tanaka H, Masumoto J, Miki H, Sato Y, Tamura S, Yoshikawa H. Application of three-dimensional magnetic resonance image registration for monitoring hip joint diseases. *Magn Reson Imaging.* 2005;23:665-70.
- 6) Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Sato Y, Tamura S, Yoshikawa H. Longitudinal quantitative evaluation of lesion size change in femoral head osteonecrosis using three-dimensional magnetic resonance imaging and image registration. *J Orthop Res.* 2006;24:1231-9.



Figure 1 shows the femoral head MRI images. The top image is the original MRI image, and the bottom image is the MRI image after registration. The registration process is used to compare the lesion size change in femoral head osteonecrosis using three-dimensional magnetic resonance imaging and image registration.



大腿骨頭壊死症の病期分類の課題

菅野伸彦、西井 孝、坂井孝司、高尾正樹
中村宣雄

(大阪大学大学院 整形外科)
(協和会病院 人工関節センター)

大腿骨頭壊死症の病期分類や病型分類は、数多く存在し、診断および治療に大きく影響するが、文献的に使用されている分類に未だ統一性はない。当研究班でも1987年にX線学的病型および病期分類が提案され、4病期であったが、2001年に国際的整合性も鑑みて変更された。その国際的浸透度を含めて、現在の病期分類の課題を検討するため、各種病期分類の国際的文献での引用頻度を調査した。PubMedを使ってosteonecrosis of the femoral headで検索した2009年の英文論文で、人での治療を扱った30編を評価した。Arlet分類(1編)、Marcus分類(1編)、Steinberg分類(5編)、Ficat分類(11編)、2001年改訂班会議分類(3編)、ARCO1992年版(1編)、ARCO1993年版(8編)、ARCO1995年版(1編)の8種類が使用されていた。病期分類の単純性と関節温存治療において2001年改訂班会議分類が優れており、骨壊死の荷重部に対する位置と大きさ、圧潰程度の定量的評価が可能という観点からは、ARCO1993年版を併用した臨床研究を更に国際誌に掲載することにより、本研究班の分類の認知度向上には重要と考えられる。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症の病期分類は、Arlet および Ficat らにより4病期が提案された¹⁾。Stage 1は、X線学的に異常のない時期、Stage 2はX線学的に異常所見があるものの骨頭の圧潰のない時期、Stage 3は骨頭圧潰を認める時期、Stage 4は関節症性変化を認める時期とし、大腿骨頭壊死症の原因が骨髄圧上昇によるコンパートメント理論を提唱していることもあり、すべての病期で関節痛を認めるとした。一方、1973年にMarcusは、骨頭圧潰の始まりであるCrescent signが生じることによって関節痛が発症するとして、それまではSilent hipと称してX線学的には斑点状硬化像を認めるStage 1、帯状硬化像を認めるStage 2、Crescent signはあるものの骨頭圧潰のないStage 3、骨頭外側に陥没を認めるStage 4、骨頭扁平化を認めるStage 5、関節症性変化を認めるStage 6に分類した²⁾。そこでFicatは、片側大腿骨頭壊死症の反対側で、症状がなくX線学的に正常な骨頭をStage 0と分類を変更し、Stage 0もいずれ発症する骨頭壊死症として、さらにCrescent signはTransition Stageとして2でも3でもない時期とした³⁾。Steinbergは、より科学的に評価するために、Stage 0からStage VIまで7つの病期を提案した⁴⁾。いかなる画像検査でも診断できず、組織学的にのみ診断可能なStage 0、X線学的に正

常で骨シンチグラムで診断できるStage I、X線学的に硬化像や囊腫像を認めるが圧潰のないStage II、Crescent signを認めるが骨頭変形の無いStage III、骨頭圧潰があるものの関節症性変化のないStage IV、軽度の関節症変化のあるStage V、関節症の進行したStage VIとした。更に定量的評価のために、Stage IIからStage IVでは、壊死領域のサイズや圧潰の程度、関節症性変化の程度をA(mild)、B(moderate)、C(severe)とサブクラスに分類をしている。本邦では、骨髄静脈造影所見に基づいた加藤らの病期分類が、本研究班でしばしば用いられていたが⁵⁾、1987年に病型、病期分類が制定され、日本では特定疾患診断書などで広く普及するにいたった⁶⁾。Ficatの4病期に準じているが、病期IはX線学的に異常のない時期で、病期IIでは、大腿骨頭の2mm以内の圧潰までを初期として含めており、Ficatの病期と異なる。これは、圧潰の程度が軽度で、自然経過あるいは骨切り術などでそのまま圧潰が進行しなければ、機能障害は少ないという概念に基づいている。病期IIIは骨頭圧潰が進行した時期で、病期IVは関節症変化がみられる時期とし、病期IIは骨切り術など骨頭温存治療、病期IIIはパイポーラ人工骨頭、病期IVは人工股関節全置換術というガイドラインともなっていた。その後、Association Research Circulation Osseous (ARCO)という骨循環研

究の国際学会で大腿骨頭壊死症の国際分類を1991年より提案し⁷⁻⁹⁾、1993年まで3回改訂している。1991年版(表1)では、Steinberg分類と同じで、病期は0からVIの7つであった⁷⁾。1992年版(表2)では本研究班の昭和61年度の病型分類を参考にType 1A, 2A, 3A, 1B, 2B, 3B, 1C, 2C, 3Cを取り入れたものであったが⁸⁾、1993年版(表3)には、MRIでは、Type1, 2, 3もLocationとしてA, B, Cの3種類になることから¹⁰⁾、Location A, B, Cをとりいれ、また病期も0から4の5つに簡素化した。本研究班の病期病型分類もMRIを組み込み、国際的標準化を目指して2001年に改訂されARCO1993年版とかなり整合している¹¹⁾。MRIでも診断できず、組織学的にのみ骨壊死の診断が可能なStage 0を採用しようとしたが、高岡班長から実際の存在が大腿骨頸部骨折後の骨壊死以外では証明されていないということで記載されず、X線では異常所見がなく、MRIおよび骨シンチグラムで診断可能なStage 1、X線学的にCrescent signを含めた骨頭圧潰を認めず、帯状硬化像などの所見を認めるStage 2、Stage 3はARCO1993年版と同様だが骨頭圧潰が3mm未満のStage 3Aと3mm以上のStage 3Bに細分し、関節裂隙狭小化などの関節症性変化を生じた病期をStage 4とした。その後、日本からの国際誌への大腿骨頭壊死症に関する論文投稿で、本研究班の病期病型分類を引用しても認知してもらえない場合があるとのことで、大腿骨頭壊死症の病期分類として現在のどのような基準が多く使用されているかを調査し、本研究班の病期分類を汎用性の高いものに国際誌に引用しても支障がないようにする改善点があるかを検討する目的で2009年の大腿骨頭壊死症に関する論文の調査をした。

2. 研究方法

PubMedを使ってosteonecrosis of the femoral headをkey wordに検索し、2009年以降にはin pressを含めて211件が検出された。このうち、英文論文で、人の大腿骨頭壊死症の治療成績を扱った30編を調査対象とした。論文に採用されている病期分類を抽出し、複数引用している場合は複数記載とした。

3. 研究結果

30編の調査論文の筆頭著者、治療法、学術誌名、使用された病期分類の一覧を表4に示す¹²⁻⁴¹⁾。Ficat分類が最も多く11編に引用されており、ARCO1993年版が8編、Steinberg分類が5編、本研究班2001年版(JIC-2)

が3編、ArletはARCO1993年版と併記で1編、Marcus分類が1編、ARCO1992年版が1編、ARCO1995年提案⁴²⁾が1編であった。ARCO1995年提案はStulbergがEditorial commentで記載したのみで、本人自身の2009年の論文でも引用しておらず、ARCOの公認の分類ではない。JIC-2は日本からの論文のみに引用されており、治療以外の2編^{43,44)}に引用され合計5編に掲載されているが、実際海外からの報告で引用されても使用されるまでには至っていない。治療法は、Core decompression3編、それに骨髄移植をしたもの2編、血管柄移植1編、骨移植をしたもの6編、cage挿入2編、Tantalum rod挿入1編、セメント充填1編、骨切り術4編、ショックウェーブ2編、アレンドロ酸投与1編、パルス電磁場1編、表面置換を含む人工股関節6編であった。

4. 考察

今回の調査で、大腿骨頭壊死症に対する様々な治療法が報告されており、治療法と病期分類の選択に関する特定の関連は見いだせなかった。大腿骨頭壊死症は発生時期が捉えられないこと、進行速度が症例ごとに異なることから、時計の代用とはなりにくく、病勢の悪化もしくは改善を評価するため、特に関節温存手術では重要である。一方で、病期と臨床症状や機能スコアが必ずしも一致しないことから、QOL評価も同時に行わないと、治療法の評価としては不十分である。壊死(病状)の進行や回復が正確に評価できるために、細分化した病期がよい半面、臨床的には簡単で使用しやすいものが求められる。人工関節では、もはや海外では人工骨頭は用いられることはほとんどないこと、人工股関節全置換術は病期によって成績に大きな影響を生じないことから、どの病期分類でも大差がないかもしれない。一方で一部の関節温存治療では、大腿骨頭壊死ではない圧潰のない股関節痛をとまなう股関節に治療がされる可能性のあるArletやFicatの分類は、都合がよいこともある。本研究班の2001年改訂病期分類では、簡素でありながら確実に診断された大腿骨頭壊死症の関節温存治療の評価にも優れており、更に、骨壊死の荷重部に対する位置と大きさ、圧潰の定量評価も行うARCO1993年版分類を併用することで、より正確な治療評価が可能である。

5. 結論

病期分類の単純性と関節温存治療において2001年

改訂班会議分類が優れており、骨壊死の荷重部に対する位置と大きさ、圧潰程度の定量的評価が可能という観点からは、ARCO1993年版を併用した臨床研究を更に国際誌で掲載することにより、本研究班の分類の認知度向上には重要と考えられる。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Arlet J, Ficat P, Sebbag D. The use of measurement of intramedullary pressure in the greater trochanter in man, particularly in the diagnosis of osteonecrosis of the femoral head. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1968 May;35(5):250-6.
- 2) Marcus ND, Enneking WF, Massam RA. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 1973 Oct;55(7):1351-66.
- 3) Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985 Jan;67(1):3-9.
- 4) 加藤哲也, 他. 中部整災誌 1975, 18:385-388.
- 5) 小野啓郎. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 61 年度研究報告書. 病期分類. 1987:330.
- 6) Steinberg ME, Brighton CT, Steinberg DR, Tooze SE, Hayken GD. Treatment of avascular necrosis of the femoral head by a combination of bone grafting, decompression, and electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Jun;(186):137-53.
- 7) Gardeniers JWM. ARCO committee on terminology and staging (report from the Nijmegen meeting). *ARCO*

News Letter. 1991;3:153-9.

- 8) Gardeniers JWM. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO committee on terminology and classification. *ARCO News Letter.* 1992;4:41-6.
- 9) Gardeniers JWM. Report of the committee of staging and nomenclature. *ARCO News Letter.* 1993;5:79-82.
- 10) Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Aug;(305):190-9.
- 11) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2002;7(5):601-5.
- 12) Zhao D, Wang B, Guo L, Yang L, Tian F. Will a Vascularized Greater Trochanter Graft Preserve the Necrotic Femoral Head? *Clin Orthop Relat Res.* In press.
- 13) Yang S, Wu X, Xu W, Ye S, Liu X, Liu X. Structural Augmentation with Biomaterial-Loaded Allograft Threaded Cage for the Treatment of Femoral Head Osteonecrosis. *J Arthroplasty.* In press.
- 14) Hiranuma Y, Atsumi T, Kajiwara T, Tamaoki S, Asakura Y. Evaluation of instability after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):535-42.
- 15) Mukisi-Mukaza M, Manicom O, Alexis C, Bashoun K, Donkerwolcke M, Burny F. Treatment of Sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: a prospective case-control study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009 Nov;95(7):498-504.
- 16) Chen CC, Lin CL, Chen WC, Shih HN, Ueng SW, Lee MS. Vascularized iliac bone-grafting for osteonecrosis with segmental collapse of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Oct;91(10):2390-4.
- 17) Lowrie AG, Rao K, Nanu A, Erdmann MW. Reversed flow lateral circumflex femoral vessels as recipients for free fibular grafting in treatment of femoral head osteonecrosis. *Microsurgery.* 2009 Sep 29;30(1):19-23.
- 18) Kim YH, Choi Y, Kim JS. Cementless total hip arthroplasty with ceramic-on-ceramic bearing in

patients younger than 45 years with femoral-head osteonecrosis. *Int Orthop*. In press.

19) Wang CJ, Ko JY, Chan YS, Lee MS, Chen JM, Wang FS, Yang KD, Huang CC. Extracorporeal shockwave for hip necrosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009 Oct;18(12):1082-6.

20) Sun Y, Zhang CQ, Chen SB, Sheng JG, Jin DX, Zeng BF. Treatment of femoral head osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus by free vascularised fibular grafting. *Lupus*. 2009 Oct;18(12):1061-5.

21) Amstutz HC, Le Duff MJ. Hip Resurfacing Results for Osteonecrosis Are as Good as for Other Etiologies at 2 to 12 Years. *Clin Orthop Relat Res*. Inpress.

22) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop*. 2009 Jan;43(1):40-5.

23) Babhulkar S. Osteonecrosis of femoral head: Treatment by core decompression and vascular pedicle grafting. *Indian J Orthop*. 2009 Jan;43(1):27-35.

24) Leo M, Milena F, Ruggero C, Stefania S, Giancarlo T. Biophysical stimulation in osteonecrosis of the femoral head. *Indian J Orthop*. 2009 Jan;43(1):17-21.

25) Gaskill TR, Urbaniak JR, Aldridge JM 3rd. Free vascularized fibular transfer for femoral head osteonecrosis: donor and graft site morbidity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Aug;91(8):1861-7.

26) Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Aug;91(8):1013-8.

27) Yuan B, Taunton MJ, Trousdale RT. Total hip arthroplasty for alcoholic osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedics*. 2009 Jun;32(6):400.

28) Wang BL, Sun W, Shi ZC, Zhang NF, Yue DB, Guo WS, Xu SQ, Lou JN, Li ZR. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. *Arch Orthop Trauma Surg*. In press.

29) Stulberg BN, Fitts SM, Zadzilka JD, Trier K. Resurfacing arthroplasty for patients with osteonecrosis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2009;67(2):138-41.

30) Zhao FC, Li ZR, Zhang NF, Wang BL, Sun W, Cheng LM, Liu ZH. Lesion size changes in

osteonecrosis of the femoral head: a long-term prospective study using MRI. *Int Orthop*. In press.

31) Wang BL, Sun W, Shi ZC, Zhang NF, Yue DB, Guo WS, Shi SH, Li ZR. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using bone impaction grafting through a femoral neck window. *Int Orthop*. In press.

32) Lee YK, Ha YC, Kim KC, Yoo JJ, Koo KH. Total hip arthroplasty after previous transtrochanteric anterior rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 2009 Dec;24(8):1205-9.

33) Atsumi T, Kajiwara T, Tamaoki S, Maeda A, Nakanishi R. Respherical contour with medial collapsed femoral head necrosis after high-degree posterior rotational osteotomy in young patients with extensive necrosis. *Orthop Clin North Am*. 2009 Apr;40(2):267-74.

34) Ikemura S, Yamamoto T, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head in patients 20 years or younger. *J Pediatr Orthop*. 2009 Apr-May;29(3):219-23.

35) Varitimidis SE, Dimitroulias AP, Karachalios TS, Dailiana ZH, Malizos KN. Outcome after tantalum rod implantation for treatment of femoral head osteonecrosis: 26 hips followed for an average of 3 years. *Acta Orthop*. 2009 Feb;80(1):20-5.

36) Mukisi MM, Bashoun K, Burny F. Sickle-cell hip necrosis and intraosseous pressure. *Rev Chir Orthop Traumatol*. 2009 Apr;95(2):134-8.

37) Chen JM, Hsu SL, Wong T, Chou WY, Wang CJ, Wang FS. Functional outcomes of bilateral hip necrosis: total hip arthroplasty versus extracorporeal shockwave. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Jun;129(6):837-41.

38) Biswal S, Hazra S, Yun HH, Hur CY, Shon WY. Transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in young adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Jun;467(6):1529-37.

39) Reuter N, Romier A, Hambourg Z, Palmieri F, Fayet D, Pallot-Prades B, Collet P, Fessy MH, Farizon F, Barral FG, Thomas T. Cementoplasty in the treatment of avascular necrosis of the hip. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):385-9.

40) Wang Y, Chai W, Wang ZG, Zhou YG, Zhang GQ, Chen JY. Superelastic cage implantation: a new technique for treating osteonecrosis of the femoral head with mid-term follow-ups. J Arthroplasty. 2009 Oct;24(7):1006-14.

41) Petsatodis GE, Antonarakos PD, Christodoulou AG, Pappas LS, Pournaras JD. Cementless total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head after allogenic bone marrow transplantation. J Arthroplasty. 2009 Apr;24(3):414-20.

42) Stulberg BN. Editorial comment. Clin Orthop Relat Res 1997 Jan;(334):2-5.

43) Li W, Sakai T, Nishii T, Nakamura N, Takao M,

Yoshikawa H, Sugano N. 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. 2009 May;27(5):694-700.

44) Koyama T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Takao M, Sato Y, Yoshikawa H, Tamura S. MRI-based surgical simulation of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. J Orthop Res. 2009 Apr;27(4):447-51.

ARCO International Classification of Osteonecrosis (1991)

	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	Stage VI
FINDINGS	All Present techniques Are normal or Non-diagnostic Necrosis by Histology only	X-Ray & CT are normal At least one of the below mentioned techniques are positive	X-Ray abnormalities No collapse mottled aspect Sclerosis cysts Porosis	X-Ray: crescent sign without flattening	X-Ray: crescent sign with flattening of articular surface	Stage 4 plus Narrowing of joint and/or acetabular changes	Complete joint destruction
TECHNIQUE	X-Ray, CT Scintigraphy MRI	X-Ray, CT Scintigraphy MRI quantitate!	X-Ray, CT Scintigraphy MRI quantitate!	X-Ray, CT "only"	X-Ray, CT "only"	X-Ray "only"	X-Ray "only"
	Sub-classification for scientific work Stage 0 no subclassification	A<15% B 15 - 30% C>30% head involvement	A<15% B 15 - 30% C>30% head involvement	A<15% B 15 - 30% C>30% subchondral fracture length	A<15% or <2mm B 15 - 30% or 2 - 4mm C>30% or 4mm Surface collapse or depression	A<15% or <2mm B 15 - 30% or 2 - 4mm C>30% or 4mm Surface collapse Acetabular Involvement estimation	No sub - classification

表1

