

201024049A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の
開発を目的とした全国学際的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者 岩本 幸英

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の
開発を目的とした全国学際的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者 岩本 幸英

目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総括研究報告 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした 全国学際的研究 研究代表者 岩本幸英	5
3. 研究成果の刊行に関する一覧	19
4. 分担研究報告	
1) 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 21 年-22 年の集計結果— 高橋真治、福島若葉、武知茉莉亜、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学) 松野丈夫(旭川医科大学整形外科) 加来信広(大分大学医学部整形外科学) 中村博亮、岩城啓好(大阪市立大学大学院医学研究科整形外科) 菅野伸彦、西井 孝(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学) 小宮節郎、石堂康弘、有島善也(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学) 松本忠美、兼氏 歩(金沢医科大学運動機能病態学) 加畑多文(金沢大学医学部医学系研究科医薬保健学域医学類) 大園健二(関西労災病院整形外科学) 岩本幸英、山本卓明、本村悟朗(九州大学大学院医学研究院整形外科学) 久保俊一、藤岡幹浩(京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学) 樋口富士男(久留米大学医学部附属医療センター整形外科) 西山隆之(神戸大学大学院医学系研究科整形外科学) 三木秀宣(国立病院機構大阪医療センター整形外科) 佛淵孝夫、馬渡正明(佐賀大学医学部整形外科) 名越 智(札幌医科大学整形外科学) 渥美 敬(昭和大学 藤が丘病院整形外科) 小平博之(信州大学医学部運動機能学) 小林千益(諏訪赤十字病院整形外科) 岸田俊二、中村順一(千葉大学大学院医学研究院整形外科学) 田中 栄(東京大学大学院医学系研究科整形外科学) 山本謙吾(東京医科大学整形外科学) 神野哲也(東京医科歯科大学医学部付属病院整形外科) 進藤裕幸、尾崎 誠(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学) 長谷川幸治(名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学) 安永裕司(広島大学医歯薬学総合研究科整形外科) 眞島任史(北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学) 須藤啓広(三重大学大学院医学系研究科整形外科学) 帖佐悦男(宮崎大学医学部整形外科) 高木理彰(山形大学医学部整形外科学) 稲葉 裕(横浜市立大学医学部整形外科)	43

2) 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学	…………… 51
福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学)	
3) 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 (進捗状況)	…………… 55
福島若葉、高橋真治、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)	
岩本幸英、山本卓明、本村悟朗 (九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学)	
松野丈夫、伊藤 浩 (旭川医科大学整形外科)	
加来信広 (大分大学医学部整形外科学)	
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)	
西井 孝、高尾正樹 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)	
中村博亮、岩城啓好、高橋真治 (大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学)	
有島善也、石堂康弘 (鹿児島大学大学院運動機能修復学整形外科学)	
加畑多文 (金沢大学医学部医学系研究科機能再建学)	
松本忠美、兼氏 歩 (金沢医科大学運動機能病態学)	
大園健二、花之内健仁 (関西労災病院整形外科)	
久保俊一、藤岡幹浩 (京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学)	
樋口富士男、大川孝浩 (久留米大学医学部附属医療センター整形外科)	
西山隆之 (神戸大学大学院医学系研究科整形外科学)	
馬渡正明、北島 将、河野俊介 (佐賀大学医学部整形外科)	
名越 智、岡崎俊一郎 (札幌医科大学整形外科学)	
渥美 敬、中西亮介 (昭和大学藤が丘病院整形外科)	
小平博之 (信州大学医学部運動機能学)	
小林千益 (諏訪赤十字病院整形外科)	
岸田俊二、中村順一 (千葉大学大学院医学研究院整形外科学)	
田中 栄、伊藤英也 (東京大学大学院医学系研究科整形外科学)	
山本謙吾 (東京医科大学整形外科学)	
神野哲也、古賀大介 (東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科)	
進藤裕幸、尾崎 誠、穂積 晃 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学)	
長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学)	
安永裕司、山崎琢磨 (広島大学医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学講座)	
眞島任史、高橋大介 (北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学)	
須藤啓広、新美 塁 (三重大学大学院医学系研究科整形外科学)	
帖佐悦男 (宮崎大学医学部整形外科)	
高木理彰、佐々木幹 (山形大学医学部整形外科学)	
稲葉 裕、小林直美 (横浜市立大学医学部整形外科)	
4) 愛知県における特発性大腿骨頭壊死症	…………… 60
長谷川幸治、関泰輔、加納稔也、松岡篤史 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)	
5) ステロイド性骨壊死の発生頻度と予測因子 - MRI prospective study -	…………… 62
重村知徳、中村順一、岸田俊二、高橋和久 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)	

6) 生化学的肝機能検査値はステロイド誘発大腿骨頭壊死症の発生予測因子となりうるか	65
岡崎俊一郎 ^{1), 2)} 、名越 智 ²⁾ 、舘田健児 ^{1), 2)} 、山下敏彦 ²⁾ 、松本博志 ¹⁾ (札幌医科大学法医学講座 ¹⁾ 、札幌医科大学整形外科講座 ²⁾)	
7) 腎移植後早期における特発性大腿骨頭壊死症発生の危険因子	68
後藤 毅、藤岡幹浩、齊藤正純、栗林正明、上島圭一郎、久保俊一 (京都府立医大大学院医学研究科運動器機能再生外科学) 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)	
8) 膠原病患者に合併する大腿骨頭壊死症の検討 -脊椎圧迫骨折との対比-	71
竹内 勤、亀田秀人、瀬田範之 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科) 天野宏一 (埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科)	
9) 新規 MR 転写共役因子複合体によるエピゲノム修飾	74
加藤茂明、横田健一、今井祐記 (東京大学分子細胞生物学研究所)	
10) エプレレノンはグルココルチコイドによる血管内皮細胞での酸化ストレス増大と一酸化窒素産生低下を抑制する	77
赤池雅史 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 医療教育学) 粟飯原賢一、松本俊夫 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学)	
11) ヒト骨髄内脂肪組織と骨芽細胞の組織培養	81
北島 将、内橋和芳、河野俊介、馬渡正明 (佐賀大学整形外科)	
12) 間葉系幹細胞による骨芽細胞分化、破骨細胞分化抑制を会した大腿骨頭壊死症の治療応用に関する研究	84
田中良哉、山岡邦宏、尾下浩一、岡田洋右、齋藤和義 (産業医科大学第一内科学)	
13) 特発性大腿骨頭壊死症における microRNA の発現	87
山崎啓一郎 (広島大学大学院整形外科) 安永裕司 (広島大学大学院人工関節・生体材料学)	
14) 大腿骨頸部内側骨折における虚血後修復反応の組織学的検討	91
坂井孝司、中村宣雄、岩名大樹、北田誠、西井 孝、高尾正樹、吉川秀樹、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科整形外科)	
15) 大腿骨頭軟骨下骨折、急速破壊型股関節症の組織学的検討 特発性大腿骨頭壊死症との比較	94
坂井孝司、阿部裕仁、高尾正樹、吉川秀樹 (大阪大学大学院医学研究科整形外科) 西井孝、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 運動器医工学治療学) 安藤渉、大園健二 (関西労災病院整形外科) 三木秀宣 (国立大阪医療センター整形外科) 李勝博 (市立豊中病院整形外科) 原口圭司 (大阪府立急性期総合医療センター整形外科)	

- 16) 特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付腸骨移植術後の組織学的検討 97
 阿部裕仁、坂井孝司、西井孝、高尾正樹、中村宣雄、菅野伸彦
 (大阪大学大学院医学系研究科、器官制御外科学)
- 17) 特発性大腿骨頭壊死症における圧潰の起点と部位 100
 本村悟朗、山本卓明、山口亮介、池村 聡、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
 (九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 18) 未成熟家兔におけるステロイド性骨壊死の検討 102
 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村 聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英
 (九州大学整形外科)
- 19) ステロイド性家兔骨壊死モデルにおける CYP3A 活性の性差に関する検討 106
 池村 聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
 (九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 20) ステロイド性家兔骨壊死モデルにおける血管攣縮予防薬ファスジルを用いた
 骨壊死発生抑制効果の検討 -予備的実験報告- 109
 池村 聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
 (九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 21) 抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果 -第2報- 112
 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英
 (九州大学整形外科)
- 22) 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける pravastatin 投与による
 ステロイドホルモン性大腿骨頭壊死予防に関する研究 114
 野崎義宏、熊谷謙治、宮田倫明、尾崎 誠、穂積 晃、進藤裕幸
 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学)
 丹羽正美 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座神経感覚薬理学)
- 23) 酸化誘発剤の単回投与によるラット骨壊死モデル 120
 市堰 徹、兼氏 歩、中川慎太郎、三上友明、福井清数、杉森端三、松本忠美
 (金沢医科大学整形外科)
- 24) 酸化ストレス誘発ラット大腿骨頭壊死症モデルにおける早期の骨内変化 122
 金子聖司、市堰 徹、兼氏 歩、三上友明、中川慎太郎、福井清数、松本忠美
 (金沢医科大学整形外科)
- 25) 特発性大腿骨頭壊死の発生における一酸化窒素の関与 124
 舘田健児、岡崎 俊一郎、名越 智、山下 敏彦 (札幌医科大学整形外科学講座)
 渡邊 智、片田竜一、水尾圭祐、松本博志 (札幌医科大学法医学講座)
- 26) 電磁場刺激によるステロイド性骨壊死予防機序の検討 128
 後藤 毅、藤岡幹浩、石田雅史、栗林正明、齊藤正純、久保俊一
 (京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

27) アルコール性大腿骨頭壊死症ラットモデル作製 岡崎俊一郎 ^{1), 2)} 、名越 智 ²⁾ 、舘田健児 ^{1), 2)} 、山下敏彦 ²⁾ 、松本博志 ¹⁾ (札幌医科大学 法医学講座 ¹⁾ 、札幌医科大学 整形外科講座 ²⁾) 131
28) ION 診断基準の課題 -アンケート結果報告- 大園健二(関西労災病院 整形外科) 135
29) 一般医(整形外科医・放射線科医)にとって特発性大腿骨頭壊死症との 鑑別診断が困難であった症例の検討 安藤 渉、花之内健仁、阿部裕仁、不動一誠、山本健吾、大園健二 (関西労災病院 整形外科) 138
30) 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討 安藤 渉、花之内健仁、不動一誠、山本健吾、大園健二 (関西労災病院 整形外科) 141
31) 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準による大腿骨頭軟骨下骨折の鑑別について 西井 孝、菅野伸彦(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学) 坂井孝司、高尾正樹、吉川秀樹(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学) 144
32) 大腿骨頭壊死症および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の臨床的特徴 -圧潰を来した高齢症例に関する検討- 池村 聡、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院 整形外科) 146
33) 大腿骨頭の圧潰を呈した60歳以上症例における病理組織学的所見と MRI 所見の対比 池村 聡、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩崎賢優、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) 150
34) 若年発症の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折における画像所見 岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、池村 聡、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) 154
35) 3D-MRI 撮影法による壊死領域の境界判別の比較 仲宗根 哲、高尾正樹、西井 孝、坂井孝司、吉川秀樹、菅野伸彦(阪大大学院整形) 中村宣雄、岩名大樹、北田 誠(協和会病院 整形外科) 157
36) 厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症研究班病型分類の検者間一致率および 検者内一致率 中村順一、重村知徳、岸田俊二、高橋和久(千葉大学大学院医学研究院 整形外科) 佐藤泰憲(千葉大学臨床試験部) 160
37) 特発性大腿骨頭壊死症 stage1 における病型分類の検討および自然経過 阿部裕仁、坂井孝司、西井 孝、高尾正樹、吉川秀樹、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学) 163

38) 特発性大腿骨頭壊死症における小範囲型 Type A、Type B の自然経過 玉置 聡、渥美 敬、中西亮介、渡邊 実 (昭和大学藤が丘病院 整形外科)	167
39) 大腿骨頭壊死の自然修復に寄与する因子の検討 中村順一、重村知徳、岸田俊二、高橋和久 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科)	170
40) MRI 撮影肢位による大腿骨頭壊死の壊死領域評価への影響 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)	174
41) 特発性大腿骨頭壊死症の骨吸収領域の三次元評価 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)	177
42) 骨頭圧潰を生じた大腿骨頭壊死症に対する Bone impaction grafting 長谷川幸治、関 泰輔、加納稔也、松岡篤史 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)	181
43) Bone impaction graft を併用した弯曲内反骨切り術の骨頭円形度の検討 長谷川幸治、関 泰輔、加納稔也、松岡篤史 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)	185
44) ダブルアングルプレートを用いた大腿骨内反骨切り術 伊藤 浩、松野丈夫 (旭川医科大学医学部 整形外科) 高橋大介 (北海道大学大学院医学研究科 整形外科)	190
45) 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨弯曲内反骨切り術の治療成績 山崎琢磨、大島誠吾、吉田友和、堀 淳司、山崎啓一郎、越智光夫 (広島大学大学院 整形外科) 安永裕司 (広島大学大学院 人工関節・生体材料学)	193
46) 大腿骨頭回転骨切りにおける三次元画像、実物大立体骨モデルの応用 田中 栄、伊藤英也 (東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科)	196
47) 大腿骨頭前方回転骨切り術後の関節症性変化の進行に及ぼす因子に関する検討 趙嘎日達、山本卓明、池村 聡、本村悟朗、岩崎賢優、山口亮介、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)	199
48) 白蓋形成術を併用した大腿骨頭前方回転骨切り術の中期成績 本村悟朗、山本卓明、中島康晴、山口亮介、馬渡太郎、糸川高史、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)	201
49) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植後 2 年以上経過例の成績 山崎琢磨、吉田友和、大島誠吾、堀 淳司、山崎啓一郎、越智光夫 (広島大学大学院 整形外科) 安永裕司 (広島大学大学院 人工関節・生体材料学)	203

- 50) 表面置換型 THA における PST (patient-specific template) を用いた
術中支援システムの開発と臨床応用 206
岩城啓好、吉田 拓、池淵充彦、簗田行秀、中村博亮
(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科)
- 51) 特発性大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節全置換術の中期成績
-変形性股関節症との比較- 210
仲宗根哲、高尾正樹、西井 孝、坂井孝司、吉川秀樹、菅野伸彦 (阪大大学院整形)
中村宣雄、岩名大樹、北田 誠 (協和会病院 整形外科)
- 52) 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 研究班所属整形外科での ION に対する
人工物置換術の登録監視システム 平成 22 年度調査結果 213
人工物置換術 (治療Ⅲ) サブグループ
○小林千益、○松本忠美、佛淵孝夫、大園健二、菅野伸彦 (○サブグループリーダー)
久保俊一 (前班長)、岩本幸英 (班長)
- 53) 高用量ステロイド療法をうけた膠原病患者における大腿骨頭壊死発生の
リスク因子に関する研究 ~alendronate 併用による予防効果の試み 223
天野宏一 (埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科)
- 54) ワルファリンとスタチンの併用療法はステロイド性大腿骨頭壊死症の
予防とはならないか 225
長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一 (佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科)
堀内孝彦 (九州大学大学院 病態修復内科学)
末松栄一 (国立病院機構九州医療センター 膠原病内科)

研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究
平成 22 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究代表者	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
研究分担者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	進藤 裕幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学
	長澤 浩平	佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科
	松野 丈夫	旭川医科大学整形外科
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門生体制御医学講座生体情報内科学
	松本 忠美	金沢医科大学運動機能病態学（整形外科学）
	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院整形外科
	久保 俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部内科学
	馬渡 正明	佐賀大学医学部整形外科
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学
	中村 博亮	大阪市立大学大学院医学研究科感覚運動機能大講座 整形外科学
	須藤 啓広	三重大学大学院医学系研究科運動器外科学
	安永 裕司	広島大学医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学講座
	大園 健二	関西労災病院 整形外科
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻 運動・形態外科学整形外科学
	菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚・運動機能医学講座整形外科学
	山路 健	順天堂大学医学部膠原病内科
小林 千益	諏訪赤十字病院 整形外科	
池川 志郎	独立行政法人理化学研究所分子遺伝学 （理化学研究所・ゲノム医化学研究センター）	
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター 内科学・リウマチ学・臨床免疫学	
山本 卓明	九州大学大学院医学研究院 整形外科	

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究
平成 22 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	藤岡 幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
	樋口富士男	久留米大学医学部附属医療センター整形外科
	小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座 整形外科
	加藤 義治	東京女子医科大学整形外科
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
	山本 謙吾	東京医科大学整形外科学教室
	帖佐 悦男	宮崎大学医学部整形外科
	眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座
	杉山 肇	山梨大学大学院医学工学総合研究部整形外科
	名越 智	札幌医科大学整形外科学講座
	高木 理彰	山形大学医学部整形外科学教室
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部整形外科
	赤池 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学
	岡田 洋右	産業医科大学第一内科学
	齋藤 和義	産業医科大学第一内科学
	神野 哲也	東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科
	兼氏 歩	金沢医科大学運動機能病態学（整形外科）
	西山 隆之	神戸大学大学院医学系研究科整形外科学
	岩城 啓好	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
	加来 信広	大分大学医学部整形外科学
	加畑 多文	金沢大学医学部医学系研究科機能再建学
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学
	黒田 毅	新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 （第二内科）
	西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座
	有島 善也	鹿児島赤十字病院整形外科
	野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	
三木 秀宣	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター整形外科	
小平 博之	信州大学医学部運動機能学講座	

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究
平成 22 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	岸田 俊二	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
	伊藤 英也	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学 講座整形外科学
	本村 悟朗	九州大学大学院医学研究院臨床医学部門整形外科学分野

総括研究報告

特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を

目的とした全国学際的研究

(H21-難治-168)

研究代表者 岩本幸英

九州大学大学院医学研究院

整形外科学 教授

特発性大腿骨頭壊死症は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害による歩行障害を来たす重篤な疾患の一つであるが、詳細な病因は未だ不明である。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。加えて、青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも大きな問題となっている。このような背景に基づき、昭和50年に本症の調査研究班が組織され、本年で37年が経つ。この間、本研究班は日本のみならず世界的にも多大な業績を残し、医療福祉に貢献してきた。本研究班の発足にあたり、最大の目的を以下の3点におき、研究を進めてきた。本年で2年目を迎え、研究体制も確立され、各施設において効果的・効率的な研究が行われている。

- ・全国疫学データ収集継続による、正確かつ最新の疫学データの解析。
- ・的確かつ正確な診断基準を確立し、真の大腿骨頭壊死症患者を絞り込む。
- ・ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法の確立。

全国疫学データによれば、本疾患の約半数が、膠原病や移植など基礎疾患の治療として使用されたステロイド剤に関連して発生している。本症は、いわば医原性の側面を持つ。本事実、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題になり得る。本症に対して、正確な診断を行い、適切な治療を行い、更に病態を解明し、本症の予防法を確立することは、日本国民にとっての重要な医学的課題である。

方法として、全国規模の疫学調査を行い、最新で正確な実態を明らかにする。疫学調査では過去35年にわたり行われてきた記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法で発生要因についても解明する。

次に、これまで大腿骨頭壊死症以外の患者も本症に含まれていた可能性が指摘されていることから、現在の診断基準を見直し、真の骨壊死患者を絞りこむ。

そして、本研究の最大の目的である予防法開発に取り組む。世界初のプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の3要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防法を臨床的に検討する予定である。本研究は、全国での学際的研究を行い、ステロイド性骨壊死発生の憂いなく、安心してステロイド治療を受けることのできる時代を導く。

なお、本研究遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、患者の人権を尊重し、動物愛護に配慮するとともに、全ての研究は倫理指針に基づいた、法的基準に則った上で行う。

1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、正確な診断基準の確立と、機能回復・再生を目指した医療経済学的に合理的で患者のQOL向上に直結する治療法を開発し、早期社会復帰を促進する。最終的に、安全で信頼性の高い骨壊死発生の予防法を開発し、骨壊死の

発生の憂いなくステロイド治療を受けれる社会を導くことである。

2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊による歩行障害をきたし、その結果労働能力の

低下をきたすなど労働経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。加えて、本疾患の約半数がステロイド剤投与に関連した医原性の側面を持っており、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題である。臓器移植や幹細胞移植を含めた移植医療の発展に伴い、今後、さらにステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。

本症の診断・治療体系を確立し、病因を解明して予防法を確立し、ステロイド性骨壊死の憂いなく治療を受けれる時代にする必要がある。

3. 研究の特色・独創性

最大の特色は、全国規模の学際的アプローチを行う点である。具体的には、基礎医学（疫学、分子生物学担当）および臨床医学（内科、整形外科）の専門家が協力して研究を行う。代表的なテーマとして、疫学調査、予防法開発が挙げられる。

1) 全国疫学調査による病態把握

全国疫学調査における推計年間新患者数は2000-3000人程度とされている。そのため、臨床データを収集するためには疫学的調査が必須である。これまで継続されてきた定点モニタリングシステムは、我が国における新規発生数の40%を捉えることができるまでに成長した。難治性疾患研究班のなかで、現在まで定点モニタリングシステムを維持・拡大している研究班は他になく、世界的にも注目されている。また、全国疫学調査においても二次調査で欠損データを再調査し補完しているのは当研究班のみである。

2) 全国規模の学際的研究により予防法の開発を目指す

既に、動物実験では有意な効果が得られており、臨床研究で効果が確認できれば、早期に臨床応用が可能となる。世界初である画期的なプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の3要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の予防法を臨床的に検討する予定である。

4. 研究計画

1) 全体研究計画

1. 疫学調査の継続による最新の患者動向の把握および発生要因の解明

2. 病態解析

- 1) ステロイド剤の骨循環に及ぼす影響の解明
- 2) 動物モデルを用いた病態の解析

3. 予防法の開発

- 1) 酸化ストレス、血液凝固能および脂質代謝異常の抑制による予防法の開発
- 2) ステロイド受容体に関する遺伝子解析

4. 診断、治療指針の確立

- 1) 最新で正確な診断基準、病型分類、病期分類の確立
- 2) 合理的な治療法の確立
 - ① 既存治療法の評価
 1. 骨頭温存手術
 2. 人工物置換術
 - ② コンピューター手術支援システムの開発・導入
 - ③ 再生医療を用いた低侵襲治療法の開発
- 3) クリティカルパスの作成

5. 研究成果の普及

上記の5つの研究項目についてサブグループを設け、約20名の分担研究者を各サブグループに配分する。こうして構成された5つのサブグループ毎に研究を推進する。研究代表者は、その総括、意見集約にあたる。

第2年度である本年は下記に重点をおいて研究を遂行した。

1. 定点モニタリングおよび症例・対照研究のデータ収集の継続と解析
2. 新たな症例・対照研究の開始
3. 脂質代謝異常治療薬、抗凝固薬および抗酸化剤の多剤併用療法による臨床的予防法の開始にむけた準備
4. 病因としての酸化ストレスと血管内皮障害の評価
5. 遺伝子解析による病因・病態解明の開始
6. 診断基準、病期分類、病型分類の見直し
7. 骨頭温存手術および人工物置換術の有効性の評価の継続

2) 個別の研究計画

1・疫学調査

これまで36年にわたり継続してきた世界最大の新患症例データベースである定点モニタリングを継

続して記述疫学特性の経年変化を解析し、多角的に患者像比較を行う。さらに新規研究として、年間 50 セットを収集して多施設参加継続型症例・対照研究で発生要因を監視する。3 年間で評価に耐えうる研究となる予定である。

また、各都道府県単位で申請が行われている本症の特定疾患申請の現状を、調査票に基づき解析し、正確な実態を把握する。さらに、正確な診断基準を作成することで、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむ。

2・予防法の開発

本研究班で過去 5 年間に行われた脂質代謝異常治療薬の壊死予防効果に関する多施設共同前向き臨床研究を検証し、その効果の最終評価を行う。

さらに、世界初の画期的なプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の 3 要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防法を臨床的に検討する。本研究は、全国規模の学際的研究を行い、ステロイド性大腿骨頭壊死症発生の憂いなく、安心してステロイド治療を受けられる時代を導く。具体的には、SLE 新患患者において、ステロイド剤を初めて投与される患者を対象として、予防薬投与群および非投与群をそれぞれ無作為に 50 症例ずつ収集し、骨壊死発生の予防効果を検討する。骨壊死発生の診断には、ステロイド投与前と投与後 1 年における MRI を用いる。参加施設は、現在のところ 5 施設を予定している。本研究は、各施設の倫理委員会承認はもちろんであるが、患者へのインフォームドコンセントを確実に行之、法的基準にも則ったものとする。

あわせて、ステロイド反応性を含めた遺伝子解析を行い、多くの危険因子を統合してより確実な本疾患発生の予測法を樹立する。

3・診断および治療指針の確立

診断基準、病期分類、病型分類の見直しに向けて情報収集を行い、正確な診断基準を確立する。具体的には、大腿骨頭の軟骨下骨折症例との鑑別を重点的に行う。

骨頭温存手術に関する全国レベルでの調査を継続し、その有効性を評価する。また、人工物置換術の合併症と耐用性および危険因子を明らかにして標準治療を決定するために、人工物置換術の登録監視システムによる調査を継続する。

5. 本年度の成果の総括

本年度の研究成果を項目毎に総括する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者による報告を参照されたい。

A. 疫学調査

(1) 大阪市立大学の高橋、廣田らは、定点モニタリングシステムによる平成 21-22 年度の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学について報告した。

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 定点モニタリングシステムに報告された新患・手術症例のうち、平成 21 年から平成 22 年の 2 年間について集計を行った。平成 21 年の解析対象は新患症例 345 例 536 関節、手術症例 297 例 328 関節であった。平成 22 年の解析対象は、新患症例 308 例 490 関節、手術症例 322 例 349 関節であった。新患症例の集計結果によれば、男性の割合は 61-67% で、誘因は「ステロイド全身投与歴あり」が 43-50% と最も多く、「アルコール愛飲歴あり」が 36-37% であった。確定診断時年齢は 30~50 歳代に幅広く分布しており、平成 21 年、22 年の年齢分布は同様であった。ステロイド全身投与の対象疾患は全身性エリテマトーデス (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 55-64% を占め、病期は Stage2、3A の割合が高かった。また、手術症例の集計結果によれば、男性の割合は 57-61% で、誘因の分布は新患症例と同様であった。手術施行時の年齢分布は、男性では 30~60 歳代に広く分布していたが、女性では 20~70 歳代に更に幅広く分布していた。手術直前の病型は Type C-2 が最も多く 72-75% を占めていた。病期は Stage 3A、3B、4 が多く、それぞれ 28-36% を占めていた。施行術式は、骨切り術が 20-27%、人工関節置換術が 54-61% であった。

(2) 大阪市立大学の福島、廣田らは、「ステロイド全身投与歴」と「アルコール愛飲歴」をともに有さない、「狭義の」ION について記述疫学を検討した。

使用したデータソースは、全国疫学調査 (2004 年の 1 年間に受療した ION 患者)、および定点モニタリングシステム (本研究班の班員所属施設における ION 患者のうち、1997~2006 年の 10 年間に確定診断された新患) である。狭義の ION について性、確定診断時年齢を検討した結果、データソースにかかわらず同じような傾向を認め、男女比は 0.9~1.3 : 1 であった。確定診断時年齢のピークは、対象者全員

についてみると不明瞭であった。男女別にみると、男性では40歳未満の若年者の割合が有意に高く、女性では65歳以上の高齢者の割合が有意に高かった。今回検討した狭義のIONの特性を、従来報告されてきた広義のIONの特性と比較すると、確定診断時年齢の分布が特徴的であった。男性ではアルコール性IONが誤分類されている可能性、女性では鑑別すべき疾患（変形性股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など）が除外されていない可能性、さらに狭義のIONについて、年齢分布の男女差を説明し得るリスク因子が存在する可能性も示唆された。

(3) 大阪市立大学の福島、廣田らは、特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する新規の多施設共同症例・対照研究の進捗状況について報告した。

ステロイド・アルコール以外の要因も含めてIONの発生関連要因を幅広く調査するため、本研究班の班員が所属する29施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を開始した。症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めてIONと確定診断された20～74歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢（5歳階級）が対応する患者2例である（1例は整形外科、もう1例は他科）。自記式質問票により生活習慣・既往歴等の情報を収集し、佐々木らの「自記式食事歴法質問票（DHQ）」により食習慣の情報を収集する。また、臨床情報（血液検査所見、ステロイド全身投与、IONの疾病特性に関する既存情報）を収集する。平成22年7月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次登録を開始しており、平成23年1月14日現在の対象者数は25症例、19対照（整形外科15人、他科4人）である。症例の特性は、男性68%、平均年齢47歳、誘因は「ステロイド全身投与歴あり」36%、「アルコール愛飲歴あり」50%であった。他科で登録された対照は、内科が3人、形成外科が1人であった。本研究の症例の特性のうち、男性の割合と平均年齢については、ION定点モニタリングシステムに報告された新患症例の特性とほぼ同じであった。また、現時点では特に大きな問題なく登録作業が進められている。

(4) 名古屋大学の長谷川らは、愛知県における特発性大腿骨頭壊死症の現状について報告した。

特定疾患審査委員会からの申請用紙とレントゲンおよびMRIの画像を評価した。研究班診断基準を満たし、特発性大腿骨頭壊死症と申請されたのは46

例であった。画像評価から、特発性大腿骨頭壊死症ではないと診断したのは8例であった。内訳は、脆弱性骨折2例、変形性股関節症4例、骨端異形成症1例、関節炎1例であった。38例を特発性大腿骨頭壊死症と診断した。除外例は、再申請2例とした。研究対象は、新規申請例の36例とした。平均年齢55.9歳、男性27例、女性9例、発症から申請までの期間26.2ヶ月（0-215）、両側20例、片側16例であった。病因はステロイド性21例、アルコール性8例、ステロイドとアルコール性1例、特発性6例であった。Type分類は、A:1関節、B:5関節、C1:12関節、C2:38関節であった。StageはStage1:9関節、Stage2:18関節、Stage3:11関節、Stage4:18関節であった。特発性大腿骨頭壊死症と診断された46関節で、診断基準大項目を1つ満たしたのは6関節、2つ満たしたのは12関節、3つ満たしたのは26関節、4つ満たしたのは2関節であった。愛知県での申請件数は5カ月間で36例であったことから1年間86.4例と推定される。ここから1年間に日本で発生する特発性大腿骨頭壊死症は1,494例と推定された。

(5) 千葉大学の重村、岸田らは、ステロイド性骨壊死の発生頻度をMRI prospective studyにより原疾患ごとに評価した。

骨壊死発生頻度は、血液腫瘍64%、SLE38%、天疱瘡29%、皮膚筋炎/多発筋炎26%、その他の疾患25%、血管炎症候群16%、ぶどう膜炎5%の順に高かった。ロジスティック回帰分析により、骨壊死発生の予測因子とオッズ比はそれぞれ、血液腫瘍5.6倍、SLE2.4倍、男性1.7倍、PSL40mg/日以上9.3倍、ステロイド投与時年齢15歳以上13.7倍であることが明らかとなった。

(6) 札幌医科大学の岡崎、名越らは、大腿骨頭壊死症の発生と肝機能との関係について検討した。

脂質代謝異常は肝臓を中心に起こることから、肝臓が大腿骨頭壊死症の発生に重要な役割を果たす可能性がある。ステロイド大量療法後の肝機能の推移を検討した結果、GOT、GPTは投与1週後に骨壊死群で有意に低値を示すことがわかった。肝臓における機能異常が、大腿骨頭壊死症発生に関与しているとすると、ステロイド投与後1週間がその予防を考る上で重要な時期であることが示唆された。

(7) 京都府立大学の後藤、久保らは、腎移植症例を対象として、以前の報告よりもさらに早期で大腿骨

頭壊死症発生の危険因子を解析した。

腎移植症例においては術後 4 週間までのステロイド投与量が特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生に関連することがすでに確認されている。動物モデルでは、酸化ストレス暴露後数日で骨壊死発生のイベントが生じていることが示唆されている。そこで、術後 2 週間までのステロイド投与量、移植時の年齢、性別、急性拒絶反応に対するステロイドパルス療法の有無、移植腎の種類 (死体腎/生体腎) および併用免疫抑制剤の種類 (タクロリムス/シクロスポリン) の各項目と ION 発生リスクとの関連をロジスティック回帰モデルで解析した。解析項目のうち、術後 2 週間までのステロイド投与量のみが ION 発生と有意に関連し、両者の間には量・反応関係を認めた。これまでの報告よりもさらに早期でのステロイド投与量と ION 発生の関連が確認された。術後早期でのわずかな投与量の差によって ION 発生率が大きく変化していたことが明らかとなった。

(8) 慶應大学の竹内、埼玉医科大学の天野らは、高用量副腎皮質ステロイド治療を受ける膠原病患者を前向きに登録し、大腿骨頭壊死症の発症と、同じく QOL 障害が問題となる脊椎圧迫骨折の発症を同時に調査し、両病態の臨床的特徴を比較検討した。

脊椎圧迫骨折は、その発症と関連する患者要因が明らかとなったが、一方、大腿骨頭壊死症の発症は、大量副腎皮質ステロイド投与と、それに対する患者反応性、疾患が関与している可能性が示唆された。

B. 病態解析

(1) 東京大学の加藤らは、新規 MR 転写共役因子複合体におけるエピゲノム修飾について報告した。

特発性大腿骨頭壊死症、中でもステロイド性 ION の原因としてグルココルチコイドによる MR 活性化と血管内皮機能障害の関与が想定されている。その分子基盤を明らかにするため、新たな MR 転写共役因子を探索し、その結果新規 MR 転写共役因子 p120 を同定した。p120 は MR とリガンド依存的に結合し、標的遺伝子のプロモータに動員され、転写を正に制御することが明らかとなった。さらに、その転写制御は、p120 がヒストンメチル化酵素である NSD1 と複合体を形成し、ヒストン H3 のメチル化修飾を介して MR の転写活性を増強することであることを見出した。これらの分子メカニズムが大腿骨頭壊死症の病態生理に関与している可能性が示唆された。

(2) 徳島大学の赤池、松本らは、アルドステロン受容体拮抗薬であるエプレレノンがグルココルチコイドによる血管内皮細胞での酸化ストレス増大と一酸化窒素産生低下を抑制することを報告した。

血管内皮細胞では GC の不活性化作用を有する 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 の発現が低いため、グルココルチコイドがグルココルチコイド (GC) 受容体 (GR) のみならずミネラルコルチコイド受容体 (MR) に結合し、その作用を発揮する可能性がある。これまでに GC による血管内皮細胞での GR ならびに MR の活性化が酸化ストレスの亢進と内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の発現および活性化低下を介して血管内皮機能を障害する結果、大腿骨頭壊死症を発症するという病態仮説が提唱されており、さらに、血管内皮細胞において GR 活性化による酸化ストレスの亢進と eNOS の発現および活性化の低下はピタバスタチンにより抑制されることも報告されている。今回の研究で、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞培養系を用いた検討により、メチルプレドニゾロンによる転写活性の亢進、superoxide 産生の増加、ならびに eNOS の発現と活性化の抑制は、選択的 MR 阻害薬であるエプレレノンにより抑制されることが判明した。スタチンならびに MR 阻害薬は血管内皮機能の改善を介して、大腿骨頭壊死症の新たな予防・治療法となる可能性が示唆された。

(3) 佐賀大学の北島、馬渡らは、ヒト骨髄内脂肪組織と骨芽細胞の組織培養について報告した。

特発性大腿骨頭壊死症発生の一因として、脂質代謝異常、脂肪細胞肥大による圧上昇、微小脂肪塞栓などの関与が着目されており、骨髄内脂肪細胞の役割も一つの要因として考えられている。ヒト骨髄内脂肪細胞の特徴を検討し、ヒト骨髄内脂肪組織と骨芽細胞とでコラーゲンゲル 3 次元培養し、co culture による脂肪細胞の観察を行った。

(4) 産業医科大学の田中、山岡らは、間葉系幹細胞による骨芽細胞分化、破骨細胞分化抑制を介した大腿骨頭壊死症の治療応用に関する報告を行った。

間葉系幹細胞を多く含む骨髄細胞の投与の特発性大腿骨頭壊死症に対する効果が動物モデルで報告される。そこで、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた骨芽細胞の分化誘導と治療応用を試み、間葉系幹細胞が破骨細胞の分化にも影響を及ぼす事を解明した。今回は、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞は、IL-1 β 刺激下に於いて、迅速かつ効率的に骨芽細胞へ分化し、

wnt5a/ror2 を介するシグナル伝達系が関与することが示された。

(5) 広島大学の山崎、安永らは、特発性大腿骨頭壊死症における microRNA の発現を検討した。

大腿骨頭壊死症 (ION) において低酸素状態が深く関係することが予想され、また non-coding RNA の一つである microRNA がさまざまな疾患の病態に関わっている事がわかってきている。血管新生に関係すると言われている microRNA-210(miR-210)に着目し、ION 患者 10 例 (ON 群) を対象に変形性股関節症患者 10 例 (OA 群) と比較検討を行った。Mature および primary miR-210 では ON 群の方が OA 群より優位に発現していた。Matrix metalloproteinase (MMP)-2, -7, Vascular endothelial growth factor (VEGF) では ON 群の方が OA 群より優位に発現していたが、hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α では両群間に有意差は認められなかった。ION において miR-210 の発現が認められ、miR-210 の発現細胞は von Willebrand Factor (vWF) や VEGF によって染色され、血管内皮細胞といった血管系細胞であることが示唆された。また低酸素状態下の血管内皮細胞に miR-210 を over-expression させその影響を調べた結果、miR-210 は用量依存性に作用し低酸素状態下での細胞生存に関与している可能性が示唆された。

(6) 大阪大学の坂井、菅野らは、大腿骨頸部内側骨折における虚血後修復反応を組織学的に検討した。

大腿骨頭における虚血後修復反応を調査するため、受傷後 2 週以内に摘出した大腿骨頸部骨折の大腿骨頭 58 関節を調査した。TRAP 陽性細胞は 8 関節 (14%) で retinaculum、円靭帯周囲、骨折部近傍に見られた。HIF-1 α は 17 関節 (29%) に発現し、proangiogenic factor である VEGF は 42 関節 (72%)、FGF-2 は 41 関節 (71%) に発現し、いずれも骨折部近傍に存在した。HIF-1 α や FGF-2 の発現は受傷後 3 日以内の例で多く見られた。

(7) 大阪大学の坂井、菅野らは、大腿骨頭軟骨下骨折、急速破壊型股関節症の組織像を特発性大腿骨頭壊死症と比較した。

大腿骨頭軟骨下骨折では、軟骨下骨梁骨折周囲の仮骨に沿って TRAP 陽性細胞を認めた。一方急速破壊型股関節症では軟骨下領域に TRAP 陽性細胞の集簇を認め、また RANKL は骨梁にそった lining cell や線維組織内の細胞に多く発現し、骨破壊に関与している可能性が示唆された。

(8) 大阪大学の阿部、菅野らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付腸骨移植術後の組織像を検討した。

特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付腸骨移植術 (VIBG) 後の修復反応を調査するため、組織学的に TRAP、HIF1- α 、VEGF、FGF-2 の分布を摘出骨頭 2 例について、と core biopsy (CB) 術後 4 例をコントロールとして調査した。VIBG 移植骨周囲、CB 移植骨および骨孔周囲に TRAP 陽性細胞を部分的に認めた。HIF1- α は VIBG、CB とも全例で認められなかったが、VIBG で VEGF、FGF2 の発現を部分的に認めた。

(9) 九州大学の本村、岩本らは、特発性大腿骨頭壊死症における圧潰は骨頭のどの部位を起点として発生するのか、及び、圧潰部位は壊死領域の大きさと関連があるか、を検討した。

Stage 3A または 3B の特発性大腿骨頭壊死症の初回手術時に切除された、連続した 30 骨頭 (25 患者) を対象とした。骨頭中央の切片において、壊死領域の内側端が大腿骨頭窩を超える群と超えない群とに分け、圧潰部位の違いの有無を検討した。30 骨頭すべてにおいて、圧潰は壊死領域の外側端を起点として発生していた。壊死領域の内側端が大腿骨頭窩を超えない場合、19 骨頭中 18 骨頭 (94.7%) において軟骨下領域に圧潰を認めた。これに対し、壊死領域の内側端が大腿骨頭窩を超える場合、軟骨下領域に圧潰を認めたのは 11 骨頭中 4 骨頭 (36.4%) であった。

C. 動物モデル

(1) 九州大学の山口、岩本らは、未成熟家兎におけるステロイド性骨壊死の発生頻度について報告した。

日本白色家兎成熟雄 20 羽、未成熟雄 20 羽に対してメチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に筋注し、2 週後に評価した。骨壊死発生率は成熟家兎が 75% (15/20 羽) であったのに対し、未成熟家兎は 5% (1/20 羽) であった。

(2) 九州大学の池村、岩本らは、ステロイド性家兎骨壊死モデルにおいて CYP3A 活性の性差を検討した。

成熟日本白色雄家兎 20 羽 (雄群)、雌家兎 20 羽 (雌群) を対象として、メチルプレドニゾロン (MPSL) 20mg/kg 投与前、投与後 48 時間の CYP3A 活性を測定した。骨壊死発生率は雄群 75% (15/20 羽)、雌群 30% (6/20 羽) であり、雄群の骨壊死発生率が有意に高かった ($P < 0.05$)。CYP3A 活性に関しては、MPSL