

を多く含む骨髄細胞の投与の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。これまで研究者らは、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いて、骨芽細胞、軟骨細胞への分化誘導機構を研究してきた。今年度は、ヒト間葉系幹細胞における骨芽細胞誘導メカニズムを解明し、IL-1刺激下に於いて、迅速かつ効率的に骨芽細胞へ分化し、wnt5a/por2を介するシグナル伝達系が関与することが示された。また、コラーゲン誘導関節炎発症ラットにおけるナノファイバーを用いたヒト間葉系幹細胞の投与方法と治療効果を検討し、骨再生誘導法の確立、治療応用を目指した。

(4) 千葉大学の重村、岸田らは、膝骨壊死を伴う割合はステロイド性大腿骨頭壊死症よりアルコール性大腿骨頭壊死症の方が低いことを報告した。

対象はステロイド性大腿骨頭壊死 104 例とアルコール性大腿骨頭壊死 60 例であり、両膝の MRI スクリーニングを行った。膝骨壊死はステロイド群 59 例 (57%)とアルコール群 11 例 (18%)に発生した。膝骨壊死を伴う割合はステロイド群がアルコール群よりも有意に高かった($p < 0.001$)。ステロイド大量投与とアルコール過剰摂取はともに骨壊死発生の危険因子とされるが、ステロイドの方がより骨壊死発生に及ぼす影響が強い可能性が示唆された。

(5) 千葉大学の重村、岸田らは、ステロイド性大腿骨頭壊死の圧潰率、手術率を要する割合は膝骨壊死より高いことを報告した。

大腿骨頭壊死は 191 股、膝骨壊死は 179 膝に発生し、2 年以上経過観察しえた 155 股と 154 膝について調査した。大腿骨頭壊死の 10 年累積圧潰率は膝骨壊死より有意に高かった($p < 0.001$, 38% 対 6%)。大腿骨頭壊死の圧潰後に手術を要する割合は膝骨壊死より有意に高かった($p = 0.024$, 63% 対 29%)。膝骨壊死の圧潰の危険因子として、壊死範囲が 4 部以上に跨ることが挙げられた。

(6) 千葉大学の中村、岸田らは、SLE の再燃に伴うステロイド増量により大腿骨頭壊死の壊死範囲は拡大しうることも、また新たな骨壊死病変も認められるを報告した。

初診時 Stage1・2 の非圧潰例 101 股関節を MRI で 10 年以上前向きに追跡調査した。全例 SLE 患者で経過観察期間 13.6 年、経過観察率 73%であった。7 股(7%)に壊死範囲の拡大を認めたが、これらはすべて SLE 再燃に伴い 30mg/日以上ステロイド増量となった症例であった。従来、壊死範囲は変化しないというのが一般的な見解であったが、長期経過では拡大しうることを示唆された。

さらに、SLE 再燃時の新たな骨壊死の出現頻度を明らかにすることを目的として、ステロイド初期治療後 1 年の

時点で骨壊死を認めなかった SLE 106 例 291 関節を 10 年以上前向きに MRI でフォローした。新たな骨壊死は 2%(6 関節)で認めた。PSL30mg/日未満であれば、ステロイドを長期投与しても新たな骨壊死は生じなかった。一方、SLE 再燃によるステロイド増量により新たな大腿骨頭壊死が発生した。骨壊死発生にはステロイドの投与期間や総投与量は関係がなく、一日投与量が関与することが示唆された。

(7) 大阪大学の阿部、菅野らは、特発性大腿骨頭壊死症における股関節液中のサイトカイン濃度について検討した。

特発性大腿骨頭壊死症(ION)16 例 16 関節の関節液中サイトカイン濃度を測定し、変形性股関節症(OA)21 例 22 関節、急速破壊型股関節症(RDC)27 例 28 関節と比較した。ION stage 3B は stage 4 に比して有意に IL-6 濃度が高値であった。OA と ION stage4 に差はなかったが、ION stage 3B は OA に比して有意に IL-1 β , IL-6, IL-8 が高値であった。RDC は OA に比して有意に IL-1 β , IL-8, TNF- α が高値であった。

(8) 九州大学の山口、岩本らは、各種股関節疾患における関節液中の骨軟骨代謝マーカーについて報告した。

特発性大腿骨頭壊死症(ION)、臼蓋形成不全に続発した変形性股関節症(OA)、急速破壊型股関節症(RDC)は関節症進行時の臨床像や経過が異なり、各疾患で骨代謝、軟骨代謝が異なっている可能性が考えられる。そこで、当施設にて手術中に採取した ION 群 70 例、OA 群 20 例、RDC 群 21 例の関節液中における骨代謝マーカー(BAP、TRACP-5b)、軟骨代謝マーカー(MMP-3、セラタン硫酸)を比較検討した。ION 群は他疾患と比較して、BAP、MMP-3、セラタン硫酸が有意に高値であった。RDC 群は他疾患と比較して TRACP-5b が有意に高値であったが、OA 群はいずれも低値であった。一方 ION 群内の stage ごととの比較では、BAP が stage 3A、3B に比較して stage 4 では有意に低下していた。各疾患における人工関節症例のみの比較では、BAP に群間差は認められなかったが、他項目は全体の結果と同様の結果であった。関節液中骨代謝、軟骨代謝マーカーの違いが、各疾患の関節症進行の病態を表す一つの指標であると考えられた。

また、変形性関節症と大腿骨頭壊死症を比較した結果、骨代謝マーカー(BAP、TRACP)、軟骨代謝マーカー(MMPs、セラタン硫酸等)とも、大腿骨頭壊死症において高値であった。大腿骨頭壊死症では圧潰を起因として、骨代謝だけでなく軟骨代謝も亢進し、関節破壊が進行している可能性が示唆された。

(9) 大阪大学の坂井、菅野らは、各種股関節疾患における大腿骨頭の組織所見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組織学的に軟骨下骨梁骨折周囲の仮骨に沿って、関節リウマチでは関節軟骨下骨梁に沿って TRAP 陽性細胞を認めた。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。

(10) 大阪大学の坂井、菅野らは、特発性大腿骨頭壊死症における TRAP 陽性細胞の発現に関する検討を行った。

特発性大腿骨頭壊死症例 85 関節を対象に、TRAP 陽性細胞の発現と種々の因子との関連を明らかにするため、TRAP 陽性細胞の組織学的所見と、X 線学的病期、病型、年齢、性別、骨壊死関連因子、手術時ステロイド使用の有無との関係について検討した。TRAP 陽性細胞は、病期の進行に伴い修復域全体にわたり新生骨梁周囲に見られるようになったが、発現の細胞数と stage 4 を含めた病期に関連は見られなかった。手術時ステロイド使用例で TRAP 陽性細胞発現数は減少している傾向がみられたが、病型、年齢、性別、骨壊死関連因子とは関連はみられなかった。

(11) 長崎大学の坂本、尾崎、進藤らは、デキサメサゾンによりヒト骨髄脂肪細胞から分泌される

Plasminogen activator inhibitor-1 はシンバスタチンにより抑制されることを報告した。

ヒト骨髄脂肪細胞からの PAI-1 分泌におけるシンバスタチンの効果について検証を行った。40 名の患者(男性 6 名、女性 34 名;52-81 歳)より股関節手術の際に大腿骨より骨髄液を採取し、コラゲナーゼ処理後に骨髄脂肪細胞を抽出した。骨髄脂肪細胞にデキサメサゾンまたはシンバスタチンを添加し、PAI-1 mRNA を RT-PCR により測定した。溶液中の蛋白定量は ELISA により行った。PAI-1 mRNA はデキサメサゾンにより 388% ($p=0.002$)に増加、シンバスタチンにより 45% ($p=0.002$)に減少した。Total PAI-1 分泌はデキサメサゾンにより 166% ($p=0.001$)に増加、シンバスタチンにより 64% ($p=0.002$)に減少した。アディポネクチン mRNA と蛋白分泌については、デキサメサゾンとシンバスタチンによる大きな変化はみられなかった。デキサメサゾン投与前にシンバスタチンを投与することにより、PAI-1 分泌はコントロールの 89%に抑制された。今回の実験によりシンバスタチンは骨髄脂肪細胞の PAI-1 発現・分泌を抑制することによりステロイド性大腿骨頭壊死発生を予防している可能性があると考えられた。

C. 動物モデル

(1) 九州大学の山口、岩本らは、ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるエンドセリン誘発血管攣縮の関与について報告した。

28 週齢以上の日本白色家兎 30 羽に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg 筋注直前からエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン 15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、1 週間継続した。2 週後の病理学的評価にて骨壊死が認められたのは 5/20 (25%) であり、約 7 割の発生率が期待されるステロイド性家兎骨壊死モデルにおいて、骨壊死発生抑制効果が示唆された。

(2) 九州大学の山口、岩本らは、ミネラルコルチコイド受容体阻害薬によるステロイド性骨壊死抑制効果について報告した。

グルココルチコイドは、血管内皮細胞においてはグルココルチコイド受容体のみならず、ミネラルコルチコイド受容体(MR)に結合して作用を発揮すると報告されている。28 週齢以上の日本白色家兎 20 羽に MR 阻害薬であるエプレレノンを投与した上で、メチルプレドニゾロンを筋注した。7/18 羽(38.9%)に骨壊死発生が認められ、MR 阻害薬による骨壊死発生抑制効果の可能性が示唆された。

(3) 九州大学の山口、岩本らは、抗血小板薬によるステロイド性骨壊死抑制効果について報告した。

28 週齢以上の日本白色家兎 65 羽を抗血小板薬投与群(AP 群) 35 羽、対照群(NS 群) 30 羽に分けステロイドを投与した。骨壊死発生率は AP 群 16/33 羽(48.5%)、NS 群 22/30 羽(73.3%)であり、AP 群は骨壊死発生が有意に抑制されていた($P<0.05$)。血管内血小板凝集がステロイド性骨壊死発生要因の一つである可能性が示唆された。

(4) 九州大学の趙、岩本らは、高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド骨壊死について検討した。

市販の高コレステロール食を 2 週間与えた 28 週齢以上の雄日本白色家兎 20 羽(CHOL 群)と、通常食を与えた 20 羽(CTR 群)に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg を単回筋注し、2 週後に犠牲死とした。CTR 群ではステロイド投与後に高コレステロール血症、中性脂肪高値が認められ、骨壊死発生率は 60%(12/20)であった。一方、CHOL 群はステロイド投与前から著明な高コレステロール血症を呈したが、骨壊死発生率は 15%(3/20)と有意に低かった。

(5) 金沢医大の金子、市堰、松本らは、酸化誘発ラット骨壊死モデルにおける骨頭内の虚血性変化を検討した。

酸化誘発ラット大腿骨頭壊死モデルにおいて、骨内の

低酸素状態の発生の有無とその時期について検討を行った。組織の低酸素状態の指標として HIF-1 α の発現を観察した。免疫組織学検討では BSO 投与後 6 時間で HIF-1 α 陽性を認め、Western blot 法では BSO 投与後 3 時間で HIF-1 α の発現の増強を認めた。本モデルでは薬剤投与後早期に骨内に低酸素状態が生じていた。

(6) 金沢医大の金子、市堰、松本らは、酸化誘発ラット骨壊死モデルにおける HIF-1 α の発現について検討した。

酸化誘発ラット大腿骨頭壊死モデルにおける、大腿骨頭と腹部大動脈での Western blot 法による HIF-1 α の発現を検討した。大腿骨頭と腹部大動脈はともに BSO 投与後非常に早期に HIF-1 α の発現を認めた。従って虚血性変化は酸化誘発後、非常に早期に生じる可能性が示唆された。

(7) 長崎大学の野崎、尾崎らは、SHRSP のステロイド性大腿骨頭壊死症に対する各種薬剤による予防について検討した。

ペントサンはヘパリン類似物質として抗凝固作用があり、スタチン類は脂質低下作用を持つ薬剤である。近年、両薬剤ともに抗酸化作用や抗凝固作用などの多面的作用が報告されている。脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) で観察される大腿骨頭壊死は、組織学的だけでなく生理学的にもヒトの骨頭壊死と類似し、ステロイド投与で有意に発生頻度が増加することを明らかにして来た。今回、SHRSP にペントサンと水溶性スタチンのプラバスタチンをそれぞれ投与し、ステロイド性大腿骨頭壊死の抑制の有無を調べ、大腿骨頭壊死発生の予防の可能性を調査した結果、両薬剤ともに大腿骨頭壊死の発生率を有意に低下させた。酸化ストレスの抑制効果に関して、両薬剤で細胞周囲の抑制が同程度に認め、細胞核での抑制はペントサンが強い印象であった。さらにプラバスタチン群では、全身の脂質代謝の改善効果は認めなかったが脂肪細胞の骨髄占拠率の低下を認め、局所の脂質代謝改善効果が示唆された。両薬剤ともに酸化ストレスの抑制が大腿骨頭壊死の発生率低下に関与していることが考えられた。

(8) 札幌医科大学の舘田、名越らは特発性大腿骨頭壊死の発生に対する活性酸素種の関与について検討した。

Wistar 系雄ラット (10 週齢) を用いて 24 時間間隔で lipopolysaccharide を 2 回、methylprednisolone (MPSL) を 3 回投与する群 (LM 群) と、さらに抗酸化剤である N-acetylcysteine (NAC) を MPSL と同時に投与する群 (LMN 群) を作成した。処置後 24 時間、1 週及び 2 週で血液、大腿骨、肝臓を採取した。大腿骨については組織学的評価を行い、

過酸化脂質の指標である malondialdehyde (MDA) と炎症系の転写制御因子である NF- κ B の活性を測定した。大腿骨頭壊死の発生率は LM 群で 24%、LMN 群で 59% であり、NAC を投与した群で大腿骨頭壊死発生率が高かった。肝臓中の MDA については、処置後 2 週で LMN 群の方が有意に低値を示した。NF- κ B 活性は処置後 24 時間で LMN 群の方が有意に低値であった。LPS 投与は NF- κ B を活性化させ、MPSL は NF- κ B の活性を抑制することが知られている。また、ROS は NF- κ B を活性化させることが報告されている。今回 NAC を MPSL と同時投与したことで NF- κ B 活性がより抑制されたことが、大腿骨頭壊死の発生率上昇に関与したことが示唆された。

(9) 札幌医科大学の岡崎、名越らは大腿骨頭壊死症における荷重の影響について検討した。

ラットにおいて尻尾懸垂手技を用いて検討した結果、大腿骨頭壊死症の発生に荷重の影響がないことが明らかとなった。

(10) 札幌医科大学の岡崎、名越らは大腿骨頭壊死症における自然免疫機構の関与について検討した。

自然免疫機構の関与を明らかにするため、TLR4 のリガンドの他、TLR7 または TLR9 のリガンド並びにメチルプレドニゾロンをラットに単回投与したところ、いずれのリガンド投与においても、大腿骨頭壊死の発生を認めた。メチルプレドニゾロンの単独投与では、大腿骨頭壊死の発生を認めなかったことから、特発性大腿骨頭壊死症の発生機序には TLR を介した自然免疫機構が重要な役割を果たしていると考えられた。

(11) 札幌医科大学の岡崎、名越らは大腿骨頭壊死症の発生におけるステロイドの関与について検討した。

TLR のリガンド投与による転写制御因子 NF- κ B、IRF7 の活性化の後、ステロイド投与によって NF- κ B 活性を抑制された結果、大腿骨頭壊死症が発生したと考えられた。

(12) 京都府立医大の林、久保らは、高磁場 MRI 装置を用いたステロイド骨壊死モデルの経時的画像所見を検討した。

家兎ステロイド性骨壊死モデルにおいて、これまでステロイド投与後早期に骨内環境の変化をとらえることは困難であった。今回、ステロイド投与後早期の病態を解明するために、高磁場 MR 装置を用いて家兎ステロイド性骨壊死モデルを *in vivo* で観察する研究を開始した結果、ステロイド投与後 25 日目の大腿骨骨幹部に単純 MRI で信号変化を認めた。組織学的に同部位に骨髄壊死を確認した。また、造影 MRI と T2* dynamic MRI の撮像も開始した。*in*

vivo で骨壊死にかかわる早期の変化を確認することは、病態解明だけでなく骨壊死の予防法確立に役立つと考える。

D. 診断・病期・画像解析

(1) 関西労災病院の安藤、大園らは、高齢発症(70 才以上)特発性大腿骨頭壊死症の病理組織学的所見について報告した。

特発性大腿骨頭壊死症と診断され人工関節置換術を施行された 70 才以上の症例 6 例 6 関節(男性 2 例女性 4 例, 70-79 才)の摘出骨頭病理組織について検討した。全例ステロイド性であった。病理組織所見として、全例において壊死層(empty lacunae)、修復反応層(肉芽組織、添加骨形成)、健全層という典型的な三層構造を認めた。修復反応層においては、添加骨形成が旺盛である傾向があった。

(2) 関西労災病院の安藤、大園らは、高齢発症(60 才以上)特発性大腿骨頭壊死症の臨床的特徴を検討した。

同院において ION と確定診断され、同院外来にて経過観察されている症例 127 症例について疫学的検討を行った結果、高齢発症(60 才以上)ION について、男性の場合、その罹患関節の割合、発症誘因は、若年発症 ION(60 才未満)とはほぼ同じ傾向であったものの、女性の場合、高齢発症 ION で片側性がやや多く、また、発症誘因も特発性である割合が高かった。

(3) 昭和大学藤が丘病院の中西、渥美らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する MRI 矢状断面での検討を行った。

対象は 28 例 37 関節。壊死の誘因はアルコール性 16 例、ステロイド性 10 例、狭義の特発性 2 例であった。MRI 大腿骨頭矢状断中央像での band の形から平坦型(F)、波状型(W)、U 字型(U)。また、壊死範囲の局在を後方縁が前方 1/3 以内を A、中央 1/3 を B、後方 1/3 を C、臼蓋縁を越えるものを D と分類して検討した。

(4) 名古屋大学の池内、長谷川らは、大腿骨頭病変を認めた Cushing 症候群の 2 例について報告した。Cushing 症候群は慢性的な高コルチゾール血症による様々な症状を呈する症候群である。とくに下垂体腺腫による ACTH ホルモンの過剰産生が原因のものを Cushing 病とよび、全体の 40% を占め、副腎腺腫による高コルチゾール血症が 50% を占める。日本での発症は年間約 100 例、推定患者数は 1250 例と報告されている。大腿骨頭病変を認めた Cushing 症候群の 2 例を経験し、それぞれ ION と SIF と診断した。

(5) 大阪大学の高尾、菅野らは、マイクロ CT を用いて大

腿骨頭壊死症における骨吸収領域を検討した。

ION8 関節の摘出骨頭の μ CT 撮影を行い、骨吸収領域の分布と軟骨下骨折との関係を評価した。前方の軟骨下の壊死境界部での骨吸収が先行し、圧潰の進行に伴い増大していた。軟骨下骨折は前方の骨吸収部を起点としていた。

(6) 大阪大学の高尾、菅野らは、特発性大腿骨頭壊死症における軟骨下骨折、骨吸収領域の診断精度に関して検討した。

ION における軟骨下骨折、骨吸収領域の診断精度を単純 X 線、CT、摘出骨頭の μ CT で比較した。ION の軟骨下骨折の範囲の評価は、 μ CT 計測値と比べ、単純 X 線ラウエンスタイン像で約 10% 過小評価されていたが、3D-CT では同等であった。3D-CT 上の骨吸収領域は μ CT 計測値の 60-70% に過小評価され、 1cm^3 以下の検出は困難であった。

(7) 九州大学の本村、岩本らは、特発性大腿骨頭壊死症において、骨 SPECT/CT により壊死層周辺の評価を行った。

回転骨切り術後に施行された骨シンチの SPECT/CT 画像を用いて、対側股関節の壊死層周辺を評価した。対象は 16 例(男性 9 例、女性 7 例)、Stage 1: 10 例、Stage 2: 2 例、Stage 3A: 4 例であった。Stage 1 および 2 の症例では、全例 CT において骨硬化像を認め、周辺に normal ~ moderate な tracer uptake を認めた。一方、Stage 3A の症例では、壊死層周辺の tracer uptake が強い傾向にあった。

(8) 広島大学の庄司、安永らは、三次元動態解析ソフトを用いた大腿骨転子間窩内反骨切り術後の骨性 impingement の評価を行った。

大腿骨頭壊死症に対し大腿骨転子間窩内反骨切り術(VO)を行った 5 症例 6 関節を対象に、3 次元動態解析ソフトを用いて術後骨性 impingement 並びに可動域の評価を行った。評価は健側、または術前と比較した。VO 術後、骨性 impingement を生じるまでの ROM は外転で低下したが、正常可動域内では FAI 発症要因となりうる impingement は生じなかった。

(9) 横浜市立大学の池、稲葉らは、有限要素解析モデルを作成し、同モデルを用いて大腿骨頭壊死症の圧潰予測を行った。

患者別の圧潰予測に向けて大腿骨頭壊死症患者 1 症例の有限要素解析モデルを作成した。CT および MRI 画像を基に、骨盤・大腿骨・軟骨・壊死領域を約 330000 個の四面体要素で構成し、解析では壊死領域に生じる相当応力、最大主

ひずみを評価した。解析の結果、壊死領域の境界部において応力集中を認め、圧潰起点となることが想定された。本モデルは壊死領域の材料特性換算式の妥当性、一つの肢位の評価であることなど問題点もあるが、症例ごとの圧潰予測に有用な可能性がある。

(10) 関西労災病院の大園、九州大学の山本、本村、岩本が中心となり、現在の臨床調査個人票の新患例の改定を行った(巻末資料)。更新例については、現在、検討中である。

E. 治療

(1) 名古屋大学の関、長谷川らは、大腿骨頭壊死症に対する大腿骨彎曲内反骨切り術後の骨頭円形度について検討した。

大腿骨頭壊死症で圧潰した大腿骨頭関節面を修復して骨頭を球形にすることで関節の適合性を改善させるため、主に Type C-1, C-2 に対して bone impaction grafting(以下 BIG)を大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(以下 CVO)に併用している。圧潰の定量的評価のため、骨頭円形度を定義した。大腿骨頭に同心円を描き、円の中心を通る涙痕線との垂線を 0° 基準軸とし放射状の座標を作成、円の半径に対する比率を円形度とした。14 例 16 関節、平均フォロー期間 40 ヶ月の術前の位置と円形度は、骨頭内側(-10°)、前方(40°)で圧潰が最大で、骨頭半径の 70-80%であった。最終経過観察時、Stage 3B は Stage 2, 3A より円形度が減少した。Type C-2 も C-1 より円形度は減少しており Stage 2, 3A、Type C-1 は BIG により骨頭半径の 90%以上に圧潰が修復維持された。BIG を併用した CVO は、Type C-1、Stage 3A までが良い適応である。

(2) 名古屋大学の関、長谷川らは、大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の成績不良因子について検討した。

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(以下 CVO)を行った男性 65 例 72 関節、女性 45 例 51 関節を対象に成績不良因子を検討した。THA 置換 9 関節と骨頭圧潰 9 関節を成績不良群とした。不良群は、術前 Type C2 の占める割合が多く術後荷重部健常域が有意に小さかった。多変量解析で BMI、術後荷重部健常域が成績不良の有意な因子でオッズ比は BMI で 1.29、荷重部健常域 34%未満で 8.4 となった。

(3) 広島大学の濱西、安永らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植後の組織学的検索を行った。

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植後に、壊死領域の骨生検により組織学的評価を行えた 4 例の組

織像を検索した。症例は対側の大腿骨頭回転骨切り術後の抜釘時に骨生検を行った 2 例と人工股関節置換術へ移行した 2 例である。壊死領域には核を有する骨梁と壊死骨の混在及び vWF 染色陽性の管腔形成を認め、部分的な骨修復が示唆された。

(4) 広島大学の山崎、安永らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植後の平均 5 年経過例の検討を行った。

ION に対する骨壊死部への血管・骨修復を目的として、2005 年より骨髄単核球(単核球)移植を導入した。これまでの単核球移植施行後 4 年以上(平均 61 ヶ月)経過した 22 例 30 関節の術後成績について調査した。単核球移植後に骨頭圧潰の進行を認めなかったのが 15 関節であり、3mm 未満の骨頭圧潰の進行を 8 関節に、3mm 以上の骨頭圧潰の進行を 7 関節に認めた。圧潰 3mm 未満の全例および圧潰 3mm 以上の例のうち 2 関節では術後 2 年以降は非進行性であり、25 関節(83%)では臨床経過良好と考えられた。

(5) 昭和大学藤が丘病院の渥美らは、大腿骨頭回転骨切り術において、関節包靭帯を輪状切開を完全に行わずに頸部から剥離する方法を報告した。

関節包靭帯の輪状切開は手術手技上のポイントとして重要であるが、前下方の関節包靭帯の切離は困難である。この部を安全かつ容易に行うために関節包靭帯輪状切開を完全に行わないで、後下方-後方-前方の輪状切開後、前下方の関節包靭帯を一部残し徒手的に後方回転を行いながら頸部中枢前方より剥離する方法を考案した。

(6) 大阪市立大学の岩城、中村らは、大腿骨頭回転骨切り術における 3 次元術前プランニングと PST(patient-specific template)による術中支援システムについて報告した。

大腿骨頭回転骨切り術を行う際、3次元画像による術前計画により骨切り角度を設定し、術中再現するために Patient specific template を作成することによる術中支援システムを構築した。骨頭壊死 4 例に使用し術前計画と術後測定値の差は、正面平均 2° ± 0.8、側面 1.8° ± 0.6 であった。本システムにより正確な術前計画と術中の再現が可能であった。

(7) 東京大学の田中らは、立体骨モデルを用いて実施した大腿骨骨切り術について報告した。

大腿骨頭壊死に対する大腿骨骨切り術に対して立体骨モデル、三次元画像を用い術前計画、手術シミュレーション、手術支援技術に応用した。MRI、CT の画像データをもとに 3D 画像、実物大立体骨モデル、PST を作成し手術

を実施しその有用性、課題を検討した。

(8) 関西労災病院の花之内、大園らは大腿骨頭壊死症患者に対する表面置換型人工股関節全置換術におけるテーラーメイドサージカルガイド(大腿骨側ならびに臼蓋側)について報告した。

ON 患者 1 例(34 歳)に対して、骨形状に適合し位置や角度をガイドするテーラーメイドサージカルガイドを大腿骨・臼蓋コンポーネント両側とも計画・製造し、臨床応用した。大腿骨側ガイドに関しては最適デザインの検討が今後必要であるが、2つのガイドは併に使用可能であり、良好な設置が可能であった。

(9) 東京大学の田中らは、DPC データからみた大腿骨頭壊死に対する人工関節治療について報告した。

診断群分類包括評価(DPC)のデータを用い、全国の DPC 導入病院で人工股関節治療が行われた症例を調査し変形性股関節症(OA)、関節リウマチ(RA)、その他と比較することで大腿骨頭壊死症例の特徴を検証した。人工股関節全置換手術症例の約 10%の原因疾患が大腿骨頭壊死であった。患者背景として大腿骨頭壊死は変形性股関節症等と比較し男性の割合が高く、平均年齢が低かった。また在院日数が少なかった。

(10) 大阪大学の仲宗根、菅野らは、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を従来型 THA と比較した。

特発性大腿骨頭壊死症に対して表面置換型人工股関節全置換術(以下 RHA)を行った 35 症例 41 関節(RHA 群)と従来型 THA を行った 74 例 103 関節(従来型 THA 群)の臨床成績を検討した。RHA 群は、従来型 THA 群に比べて若年で男性が多かった($p < 0.01$)。最終観察時の WOMAC スコアは、RHA 群は 4.7 で、従来型 THA 群は 6.1 で、両群に明らかな有意差はなかった($p = 0.10$)。RHA 群で 2 関節に大腿コンポーネントの緩みのため再置換を行った。従来型 THA 群では、10 関節に再置換を行った(ライナー破損:4 関節、ステム折損:1 関節、遅発性感染:2 関節、反復性脱臼:2 関節)。合併症は、RHA 群で脱臼は、1 関節に認めたが、大腿骨頸部骨折や感染、症候性肺塞栓症などは認めなかった。再置換術を終点とした場合、7 年生存率は RHA 群 97.6%、従来型 THA 群 95.7%で有意差を認めなかった($p = 0.45$, Log-rank test)。RHA 群は若年で男性の症例が多かったが、術後 7 年の成績は、従来型 THA 群と同等で良好であった。

(11) 大阪大学の仲宗根、菅野らは、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術後の活動性を従来型 THA と比較した。

特発性大腿骨頭壊死症(以下 ION)に対して表面置換型人工股関節全置換術(以下 RHA)を行った 26 症例 32 関節(RHA 群)と従来型 THA を行った 64 例 90 関節(従来型 THA 群)の術後スポーツ活動および患者活動レベル(UCLA スコア)を比較した。RHA 群は、従来型 THA 群に比べて若年で男性の比率が高かった。RHA 群の UCLA スコアは、6.7 で、従来型 THA 群は 5.1 で、UCLA スコアは RHA 群が有意に高かった。また、RHA 群は、従来型 THA 群よりも術後水泳・サイクリングレベル以上のスポーツに参加していた。RHA 群は、従来型 THA 群よりも患者活動性が高く、水泳・サイクリングレベル以上のスポーツ参加が可能であり、表面置換型 THA は、若年で活動性が高い ION 患者に良い適応であると考えた。

(12) 広島大学の山崎、安永らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する Thrust plate hip prosthesis の中期成績を報告した。

対象は 79 例 92 関節、手術時平均年齢は 47 才、平均経過観察期間は 8 年 8 ヶ月であった。臨床評価では術前平均 9.1 点が最終観察時には平均 16.6 点に改善していた。術後脱臼を 2 関節に認めた。術後転子下骨折を 4 関節に認め、cementless stem を用いて再置換術を行った。感染を 1 関節に認め、prosthesis を抜去した。X 線学的評価では、TPP 挿入角度は平均 133° であり、mechanical loosening を 1 関節に認めた。骨質低下が見込まれる症例では TPP の選択を慎重に検討する必要があると報告している。

(13) 諏訪赤十字病院の小林らは、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の平成 23 年度調査結果について報告した。

今回の調査では、ION 調査研究班参加整形外科 27 施設の過去 15 年間(1996 年 1 月~2010 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,908 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 53%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 58%、アルコール多飲が 27%で、ION の病期は 3 が 52%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 75%で、手術の種類としては THA が 75%、BP が 20%、SR が 4.9%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 4.6 年(最長 15.4 年)で、術後脱臼は 4.4%(単回 1.6%、反復性 2.8%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.4%であり、その 88%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA

で5.8%、BPで0.7%、SRで0%、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、手術時年齢、病期、手術進入法、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。年齢で4分位に分けた第2分位(41~51歳)と比べ第4分位(62歳以上)はOdds比2.00とリスクが高かった。病期3以前は病期4と比べOdds比1.66と高リスクであった。後側方進入法は側方進入法と比べ脱臼し易かった(Odds比1.89)。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、28mmや26mmや22mm径のものとは比べ脱臼予防効果があった。

感染を生じた11関節を除いた検討では、臼蓋部品の摺動面がポリエチレン(高度架橋ポリエチレンを含む)であるものと比べ、骨頭SRとABSはハザード比がそれぞれ4.42と5.84と有意に高かった。耐用性が著しく悪く発売中止となったABS45関節も除いた検討では、手術の種類がTHAに対し全SRと骨頭SRはハザード比がそれぞれ2.98と4.66と有意に高かった。7年生存率はTHA96%、BP97%、全SR93%、骨頭SR78%で、前2者と後2者の間に有意差があった。

IONに対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。術後脱臼と耐用性に関するこれまでの報告は、変形性股関節症が大部分を占める対象での検討であった。今回の調査は、IONに限った検討である点がユニークである。

このシステムには、全国各地の代表的医療施設が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去15年間に行われたIONに対する初回人工物置換術2,908関節の情報が得られ、最近のIONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらの危険因子に関して注意を払うことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。特に今回は著しく耐用性が悪いインプラント(ABS)と手術法(骨頭SR)が明らかになった。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症でTHAを行う患者と比べ若く活動性が高いION患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多だけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視を行っていく予定である。

F. 予防

(1)佐賀大学の多田、長澤は、SLE患者におけるワルファリンとスタチンの併用投与によるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防効果について報告した。

2003年からは抗凝固薬(ワルファリン)と抗高脂血症薬(スタチン)の併用による前向き臨床研究を行ってきた。現在までの投与症例は35例で、8例(23%)においてONFの発生が認められた。これは以前の研究で認められた無治療コントロール群に比べて低いものの、ワルファリン単独予防群とはほぼ同等であった。しかし、有効なONFの予防法が存在しない現在、ステロイド大量投与時における両剤の併用は本症の合併率の低下に有用である可能性があると考ええる。

(2)埼玉医科大学の天野は、高用量テロイド療法に合併する脊椎圧迫骨折と大腿骨頭壊死の予防のため、alendronateを併用投与したのち、1年間経過を観察し、3、6、および12カ月後のMRIで大腿骨頭壊死発生の有無を調査し、脊椎X線で圧迫骨折の有無を前向きに調査する研究を考案し、多施設共同で行っている。

6. 評価

1) 達成度について

全体研究計画に沿って、進捗状況および達成度を記載する。

1. 疫学解析

定点モニタリングシステムを継続し、解析を行い、順調に症例数が蓄積された。また、新たな症例・対照研究も本年度より開始し、全国の多施設において順調に症例の蓄積が行われている。さらに臨床調査個人票を用いた疫学調査も行い、福岡県や愛知県における患者状況が解明された。

2. 病態解析

1) ステロイドの骨循環に及ぼす影響

in vitroにおいて、アルドステロン受容体拮抗薬であるエプレレノン[®]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ことが判明した。

2) 動物モデルでの病態解析

家兎において、ステロイド性骨壊死の発生率に性差があり、これにはCYP3A活性の関与している可能性が示唆された。さらに、未成熟家兎ではステロイド性骨壊死発生率が有意に低いことも確認され、本現象にもCYP3A活性の関与が考えられた。また、ラットを用いてアルコール投与により初めて骨壊死動物モデル作製に成功しており、アルコール性骨壊死の病態解明が今後さらに進むことが期待される。

3) 酸化ストレス、血液凝固能、脂質代謝異常抑制

動物モデルを用いた解析により、酸化ストレス抑制、抗凝固剤、スタチン(脂質代謝改善剤)のいずれも、ステロイド性骨壊死発生予防に有効であることを確認、公表した。

- 4) 遺伝子解析
ゲノム解析にむけた試料収集を開始した。
3. 診断、治療指針の確立
 - 1) 診断基準
診断基準の改正を行った(巻末資料)。また、早期所見であるMRIのバンド像のみによる診断について検討した結果、ある一定の条件で除外診断を明確に示すことより、可能となることが示された。
 - 2) 治療法確立
多施設共同調査による、骨頭温存手術に関する全国レベルでの調査を継続している
4. 臨床における予防法開発
ステロイド性骨壊死の予防にむけた候補薬剤についての意見集約は終了した。現在は、各種の法的基準を満たすための倫理委員会の審査を受けている。
5. 研究成果普及
各種学会を通じて、積極的に行っている。

上記の如く多くのデータが蓄積されており、研究は順調に進められており、本年度における目標は達成できており、今後の更なる発展が期待できる。

- 2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について
本疾患はステロイド剤投与に関連して発生する医原性の側面を持つ。今後も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。本研究により、ステロイド性骨壊死の憂いなくステロイド治療を受けれる時代を導くことは、患者サイドのみならず、医療経済的、労働経済的にも大きな意義がある。

さらに、本研究は、疫学特性の経年変化を把握することも目的としており、行政的な取り組みの効果を客観的に評価できる。

また本症の最新の診断基準の確立により、全国共通で確実な診断が可能となり、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむことができる。大腿骨頭の軟骨下骨折患者が骨壊死に4-10%含まれているとの報告もあり、医療費補助が行われており本症への適切な医療費助成という観点からも大きな意義がある。

- 3) 今後の展望について

今後はゲノム解析および臨床における予防法開発について重点的に研究を行うことで、新たな知見が得られる可能性が大きいと考えられる。

- 4) 研究内容の効率性について

全国規模の多施設における学際的研究を行っており、これは世界にも類をみない研究体制である。適材適所の観点からも研究班の効率は極めて良好であり、今後も継続することが望ましい。

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

研究代表者：岩本幸英

- Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M, Mawatari T
Osteoarthritis hip joints in Japan -Involvement of acetabular dysplasia-
J Orthop Sci, 16(2):156-64, 2011
- Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head.
J Bone Joint Surg 93B: 184-187, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:
Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population
Arthritis Rheum 63: 3169-3173, 2011
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:
Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study comparing high and low alcohol doses
Int J Ex Path 92: 290-295, 2011
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.
Clinical Imaging 35: 208-213, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:
MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head
J Orthop Science 16: 471-475, 2011
- Nakashima Y, Kubota H, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:
Transtrochanteric rotational osteotomy for late-onset Legg-Calve-Perthes disease.
J Pediatr Orthop 31: S223-228, 2011
- Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:
Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with symptomatic hip dysplasia.
J Bone Joint Surg 93B: 1449-1456, 2011
- Okada S, Saiwai H, Kumamaru H, Kubota K, Harada A, Yamaguchi M, Iwamoto Y, Ohkawa Y
Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue
J Cell Physiol, 226(2):552-8, 2011
- Doi T, Harimaya K, Mitsuyasu H, Matsumoto Y, Masuda K, Kobayakawa K, Iwamoto Y
Right thoracic curvature in the normal spine
J Orthop Surg Res, 14;6(1):4, 2011

- Takeuchi N, Mitsuyasu H, Nakanishi T, Nishimura S, Shimoto T, Higaki H, Hashizume M, Iwamoto Y
The Orientation of Orthopaedic Metallic Devices Relative to the Frequency-Encoding Gradient
Affects Susceptibility Artifacts: An Experiment Using Open MR Imaging
Fukuoka Acta Med. 102(5):185-194, 2011
- Fujii M, Nakashima Y, Sato T, Akiyama M, Iwamoto Y
Pelvic Deformity Influences Acetabular Version and Coverage in Hip Dysplasia
Clin Orthop Relat Res, 469:1735-1742, 2011
- Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Iwamoto Y, Okada S
Age-Related Differences in Cellular and Molecular Profiles of Inflammatory Responses After Spinal
Cord Injury
J Cell Physiol. in press (2012)
- Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational
osteotomy.
Orthopaedic Review and Research 4: 5-8, 2012
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:
Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits
Rheumatology (in press) 2012
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.
Br J Radiol (BJR) (in press) 2012
- 岩本幸英
難治性疾患の今ー臨床のピットフォールー
第20回特発性大腿骨頭壊死症
Medical Tribune, 44(45):56, 2011
- 岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症-厚生労働省班研究の成果-
日整会誌, 85:225-232, 2011
- 金沢正幸、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、岩本幸英
Tantalum porous 臼蓋コンポーネントを用いたTHA 中期成績
整形と災害外科, 60(1):1-4, 2011
- 松浦達巳、中西義孝、日垣秀彦、白石善孝、梅野貴俊、下戸健、石川篤、三浦裕正、岩本幸英
人工関節の表面テクスチャリングが高分子量ポリエチレンの摩耗に及ぼす影響
臨床バイオメカニクス, 32:231-238, 2011
- 東藤貢、北村英輔、藤井政徳、佐藤太志、中島康晴、岩本幸英
有限要素法による表面置換型人工関節置換股の応力解析
臨床バイオメカニクス, 32:353-358, 2011
- 神宮司誠也、大藤さと子、祖父江牟婁、廣田良夫、糸満盛憲、松本忠美、浜田良機、進藤裕幸、

高取吉雄、山田治基、安永裕司、伊藤浩、森諭史、大湾一郎、藤井玄二、大橋弘嗣、岩本幸英、宮西圭太、伊賀敏朗、高平尚伸、杉森端三、杉山肇、岡野邦彦、苅田達郎、安藤謙一、浜木隆成、平山光久、岩田憲、仲宗根聰、松浦正典、馬渡太郎
本邦の変形性股関節症における臼蓋形成不全の関与

日整会誌, 85(7):469, 2011

- 山本卓明、岩本幸英

大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊方股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断
Orthopaedics, 24(2):9-16, 2011

- 山本卓明、岩本幸英

大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折
整形・災害外科, 54:541-548, 2011

- 山本卓明、岩本幸英

大腿骨頭壊死症
整形外科看護, 2011年春季増刊145-151, 2011

- 山本卓明、岩本幸英

大腿骨頭前方回転骨切り術の適応と限界 特集: 大腿骨頭壊死症-関節温存手術とその限界-
Orthopaedics (Monthly Book), 24(8):25-30, 2011

- 山本卓明、岩本幸英

軟骨下脆弱性骨折 特集・骨折の画像診断2011
臨床画像別刷Clinical Imagiology, 27(9):1054-1060, 2011

- 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英

大腿骨頭の骨化症が示唆された2例
整形外科, 62(5):450-454, 2011

- 富士純一、岩本幸英

関節液 9. その他の分泌液・穿刺液、第2部各論
臨床検査ガイド2011-2012、文光堂、東京、1000-1, 2011 (分担執筆)

研究分担者：廣田良夫

- Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, et al. Osteoarthritis hip joints in Japan: involvement of acetabular dysplasia.

J Orthop Sci. 2011;16(2):156-64.

- Tsujio T, Nakamura H, Terai H, Hoshino M, Namikawa T, Matsumura A, et al.

Characteristic radiographic or magnetic resonance images of fresh osteoporotic vertebral fractures predicting potential risk for nonunion: a prospective multicenter study.

Spine (Phila Pa 1976). 2011;36(15):1229-35.

- 福島若葉、廣田良夫.

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査から. MB Orthopaedics 2011;24(8):7-11.

研究分担者：松野丈夫

- Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, Nakamura T, Matsuno T: Hybrid total hip arthroplasty using specifically-designed stems for patients with developmental dysplasia of the hip: A minimum five-year follow-up study. *Int Orthop* 2011; 35:1289-94.
- Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, Nakamura T, Minami A, Matsuno T: Cemented calcar replacement femoral component in revision hybrid total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011; 26:236-43.
- Yamanaka Y, Ito H, Hirayama T, Tanino H, Sato T, Matsuno T: Recurrent posterior dislocation of the hip treated with periacetabular osteotomy: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93:e601-6.
- Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, Nakamura T, Minami A, Matsuno T: The Chiari pelvic osteotomy for patients with dysplastic hips and poor joint congruency: LONG-TERM FOLLOW-UP. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93:726-31.
- Ishida T, Nishimura I, Tanino H, Higa M, Ito H, Mitamura Y: Use of a genetic algorithm for multiobjective design optimization of the femoral stem of a cemented total hip arthroplasty. *Artif Organs* 2011; 35:404-10.
- Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, Minami A, Matsuno T: Intermediate to long-term results of periacetabular osteotomy in patients younger and older than forty years of age. *J Bone Joint Am* 2011; 93:1347-54.
- Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, Nakamura T, Takahashi D, Minami A, Matsuno T: Long-term results of conventional varus half-wedge osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Br* 2011 (accepted on November 1).

研究分担者：松本俊夫

- Aihara K, Mogi M, Shibata R, Bishop-Bailey D, Ma XL. Interactions between CKD and MetS and the Development of CVD. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:878065.
- Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, et al. Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2011;107:1644-9.
- Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming Growth Factor- β 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* ;2011:175381.
- Ise T, Aihara K, Sumitomo-Ueda Y, Yoshida S, Ikeda Y, Yagi S et al. Plasma heparin cofactor II activity is inversely associated with left atrial volume and diastolic dysfunction in humans with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res.* 2011;34:225-31.
- Hashizume S, Akaike M, Azuma H, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α in megakaryocytes reduces platelet-derived growth factor-BB in platelets. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:138-47.

- Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y et al. High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34:74-8.

研究分担者：松本忠美

- Matsumoto M, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Ichiseki T, et al
Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2011(in press).
- Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami S, Matsumoto T, et al.
Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum* 2011;63:2138-2141.
- Fukui K, Kaneuji A, Sugimori T, Ichiseki T, Kitamura K, Matsumoto T.
Should the well-fixed, uncemented femoral components be revised during isolated acetabular revision? *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131:481-485.
- Fukui K, Kaneuji A, Sugimori T, Ichiseki T, Kitamura K, Matsumoto T.
Wear comparison between a highly cross-linked polyethylene and conventional polyethylene against a zirconia femoral head : Minimum 5-year Follow-Up. *J Arthroplasty* 2011;26:45-49.
- Fukui K, Kaneuji A, Sugimori T, Ichiseki T, Matsumoto T.
A radiological study of the true anatomical position of the acetabulum in Japanese women. *Hip Int* 2011;21:311-316.
- Jingushi S, Ohfuchi S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, et al.
Osteoarthritis hip joints in Japan: involvement of acetabular dysplasia. *J Orthop Sci* 2011;16:156-164.
- Yasuda Y, Fujita T, Hatano E, Okuda T, Hosokawa H, Matsumoto T.
Perioperative complications of spine surgery for lumbar canal stenosis in elderly patients. *J. Spine Res.* 2011;2:372-375
- 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 福井清数, 松本忠美.
RAO 後平均 20 年の関節温存率. *Hip Joint* 2011;37:38-40.
- 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 松本忠美.
寛骨臼回転骨切り術後症例における X 線学的調査—Femoroacetabular impingement の観点から—. *Hip Joint* 2011;37:257-259.
- 三上友明, 兼氏 歩, 市堰 徹, 杉森端三, 福井清数, 松本忠美.
急速破壊型股関節症に対する THA の短期成績. *Hip Joint* 2011;37:944-946.
- 市堰 徹, 兼氏 歩, 松本忠美.
ステロイド性骨壊死における酸化ストレス発生と予防法：整形—ステロイドによる大腿骨頭壊死発生予防の確立に向けて—. *関節外科* 2011;30:844-848.
- 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 松本忠美.

- 大腿骨頭すべり症術後における Femoroacetabular impingement の影響. 日関病誌 2011;30:153-157.
- 岡田正人, 赤川 誠, 金子聖司, 廣村健太郎, 前岡勇人, 松本忠美.
Tongue type, Sanders type 2 の踵骨骨折に対する経皮的骨接合術の術後成績. 日足外会誌 2011;32:128-132.
 - 高野則之, 新谷一博, 佐々木裕也, 兼氏 歩.
変形性股関節症実体モデルにおける応力環境に関する研究. 臨床バイオメカニクス 2011;32:197-202.
 - 藤田拓也, 奥田鉄人, 波多野栄重, 安田佳史, 川原範夫, 松本忠美, 他.
腰部脊柱管狭窄症に対する顕微鏡視下片側進入両側除圧術. J.Spine Res. 2011;2:1372-1376.
 - 藤田拓也, 奥田鉄人, 波多野栄重, 安田佳史, 川原範夫, 松本忠美, 他.
頸部神経根症に対する顕微鏡視下低侵襲頸椎後方除圧術—臨床症状からみた適応と問題点.
別冊整形外科 2011;59:108-111.
 - 藤田拓也, 奥田鉄人, 波多野栄重, 川原範夫, 松本忠美.
頸部神経根症に対する顕微鏡視下低侵襲頸椎後方除圧術の成績. 整形・災害外科 2011;54:687-691.
 - 福井清数.
FDG-PET 診断によりステムを温存した治療が可能であった人工股関節置換術後の遅発性感染の 1 例. 日骨関節感染会誌 2011;24:97-99.
 - 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 松本忠美.
寛骨臼回転骨切り術後における femoroacetabular impingement の影響. 中部整災誌 2011;54:21-22.
 - 田口慶太, 岡田正人, 前岡勇人, 廣村健太郎, 松本忠美.
踵骨裂離骨折に対する人工靭帯を併用した観血的整復・内固定術の治療経験. 中部整災誌 2011;54:341-432.
 - 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 松本忠美, 天谷信二郎.
滑膜性骨軟骨腫症により femoroacetabular impingement を呈した 1 例. 中部整災誌 2011;54:461-462.
 - 波多野栄重, 奥田鉄人, 川原範夫, 安田佳史, 藤田拓也, 松本忠美.
ブーメラン型ケージの術後回旋は固定椎間の矯正損失に影響しない. 中部整災誌 2011;54:821-822.
 - 奥田鉄人, 川原範夫, 兼氏 歩, 波多野栄重, 藤田拓也, 松本忠美.
変形性股関節症が腰椎椎間板高に及ぼす影響について. 中部整災誌 2011;54:825-826.
 - 田口慶太, 奥田鉄人, 川原範夫, 波多野栄重, 廣村健太郎, 松本忠美.
術後に夜尿症を来した若年者腰椎椎間板ヘルニアの 1 例. 中部整災誌 2011;54:831-832.
 - 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 福井清数, 松本忠美.
近位部 short porous で固定する新しい Anatomical stem の短期臨床成績と骨密度変化. 中部整災誌 2011;54:1005-1006.
 - 福井清数, 兼氏 歩, 杉森端三, 市堰 徹, 松本忠美.
セメントレス THA におけるカップ設置の工夫—高位設置はどこまで許容されるか—. 中部整災誌 2011;54:1013-1014.
 - 兼氏 歩, 福井清数. 変形性股関節症による痛み b. 治療の実際②
運動器の痛み プライマリケア: 股関節の痛み 菊池臣一(編) 南江堂, 東京, 2011:191-198.

研究分担者：渥美 敬

- 渥美 敬
大腿骨頭後方回転骨切り術の適応と限界
Monthly Book Orthopaedics 2011 ; 24 (8)7月号 31-37
- 渥美 敬
大腿骨頭後方回転骨切り術－関節包靭帯の輪状切開を完全に行わない方法－
関節外科 2011 ; 30(7) 795-804 メジカルビュー社
- 玉置 聡、渥美 敬、山野賢一、柁原俊久、中西亮介、渡邊 実、他
大腿骨頭壊死症(Stage4)に対する大腿骨頭後方回転骨切り術のX線学的検討－臼蓋側の変化を中心に－
Hip Joint' 2011 ; 37 347-349

研究分担者：久保俊一

- Yoshida A, Morihara T, Matsuda KI, Sakamoto H, Arai Y, Kida Y, et al.
Immunohistochemical Analysis of the Effects of Estrogen on Intraarticular
Neurogenic Inflammation in a Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model of Osteoarthritis.
Connect Tissue Res. 2011 Dec 5. in press
- Nakagawa S, Arai Y, Kishida T, Hiraoka N, Tsuchida S, Inoue H, et al.
Lansoprazole Inhibits Nitric Oxide and Prostaglandin E(2) Production in Murine Macrophage RAW
264.7 Cells. Inflammation. 2011 Dec 2. in press
- Yamada N, Kim WC, Hosokawa M, Yoshida T, Mouri H, Oka Y, et al.
Use of a rugby helmet brace for postoperative treatment of muscular torticollis.
Orthopedics. 2011 Oct 5;34(10):e659-63.
- Fujita S, Arai Y, Nakagawa S, Takahashi KA, Terauchi R, Inoue A, et al.
Combined microwave irradiation and intraarticular glutamine administration-induced HSP70
expression therapy prevents cartilage degradation in a rat osteoarthritis model.
J Orthop Res. 2012 Mar;30(3):401-7.
- Okamoto S, Ikeda T, Sawamura K, Nagae M, Hase H, Mikami Y, et al.
Positive effect on bone fusion by the combination of platelet-rich plasma and a gelatin
 β -tricalcium phosphate sponge: a study using a posterolateral fusion model of lumbar vertebrae
in rats. Tissue Eng Part A. 2012 Jan;18(1-2):157-66.
- Nishikubo Y, Fujioka M, Ueshima K, Saito M, Kubo T.
Preoperative fluoroscopic imaging reduces variability of acetabular component positioning.
J Arthroplasty. 2011 Oct;26(7):1088-94.
- Imai K, Ikoma K, Maki M, Kido M, Tsuji Y, Takatori R, et al.
Features of hindfoot 3D kinetics in flat foot in ankle-joint maximal dorsiflexion and
plantarflexion. J Orthop Sci. 2011 Sep;16(5):638-43.
- Oshima Y, Coutts RD, Badlani NM, Healey RM, Kubo T, Amiel D.

Effect of light-emitting diode (LED) therapy on the development of osteoarthritis (OA) in a rabbit model. Biomed Pharmacother. 2011 Jun;65(3):224-9.

- Horii M, Tsuji Y, Mikami Y, Fujioka M, Ueshima K, Kondo H, et al.
Regional differences in hip fractures in Kyoto Prefecture in 2008: Comparison between femoral neck and trochanteric fractures. Osteoporosis Jpn. 2011;19(4):745-750
- 上島圭一郎、藤岡幹浩、久保俊一
整形外科疾患の病態と治療 (III) 変形性股関節症
医学と薬学 2011;66(3):393-399
- 齊藤正純、上島圭一郎、藤岡幹浩、久保俊一
放射状 MRI による股関節疾患の画像診断
Orthopaedics 2011; 24(2):53-59
- 齊藤正純、久保俊一
グルココルチコイド治療と骨壊死症
リウマチ科 2011;46: 245-252
- 藤岡幹浩
特発性大腿骨頭壊死症に対する各種関節温存手術の overview
Orthopaedics 2011;24:13-23
- 久保俊一
関節病に対する多角的アプローチ
日本関節病学会誌 2011;30:83-84
- 堀井基行、辻吉郎、三上靖夫、藤岡幹浩、上島圭一郎、久保俊一 他
京都府での 2008 年における大腿骨近位部骨折の調査 -骨折型および受傷時年齢の地域差に着目して-
Osteoporosis Jpn 2011;19(3):712-714
- 徳永大作、小田 良、久保俊一
下肢の障害
臨床リウマチ 2011;23(4):371-375
- 金 郁喆、琴浦義浩、吉田隆司、山田尚武、西田敦士、久保俊一
MR 画像からみたペルテス病の発生機序と骨頭修復過程
日本小児整形外科学会誌 2011;20:300-304
- 金 郁喆、齋藤正純、吉田隆司、西田敦士、上島圭一郎、藤岡幹浩、他
FAI の診断における MRI の有用性
関節外科 2011;30:41-48
- 金 郁喆、吉田隆司、山田尚武、西田敦士、河本浩栄、平島淑子、他
生体交流電気刺激の基礎と臨床
日本生体電気物理刺激研究会誌 2011;25:1-11
- 西田敦士、金 郁喆、吉田隆司、細川元男、山田尚武、琴浦義浩、他
ペルテス病発症後の臼蓋後捻についての時間的变化
日本小児整形外科学会誌 2011;20:313-319

- ・ 久保俊一、堀井基行
I 診断スキル 6. 股関節の診察の進め方
イラスト図解 整形外科基本手技 吉田宗人、水田博志、久保俊一(編)
東京、文光堂 2011:33-38
- ・ 菅野伸彦、久保俊一
第1章人工股関節の基礎 1. 人工股関節の歴史
人工股関節全置換術 菅野伸彦、久保俊一(編)
京都、金芳堂 2012
- ・ 藤岡幹浩、久保俊一
第3章THA手術の実際 1. THA術前準備 IIIインフォームドコンセプト
人工股関節全置換術 菅野伸彦、久保俊一(編)
京都、金芳堂 2012

研究分担者：竹内 勤

- ・ Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Int*, 31:757-63, 2011.
- ・ Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Decreased mRNA expression of two Foxp3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopathol and Pharmacology*, 24:7-14, 2011.

研究分担者：加藤茂明

- ・ Fujiki R, Hashiba W, Sekine H, Yokoyama A, Imai Y, Kato S, et al.
GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. *Nature* 2011 (in press).
- ・ Yokoyama A, Katsura S, Ito R, Sekine H, Fujiki R, Kato S, et al.
Multiple post-translational modifications in hepatocyte nuclear factor 4 α .
Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011; 410:749-753.
- ・ Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kawajiri K, Kato S.
Cross-talk of dioxin and estrogen receptor signals through the ubiquitin system.
J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2011; 127:102-107.
- ・ Kato S, Yokoyama A, Fujiki R.
Nuclear receptor coregulators merge transcriptional coregulation with epigenetic regulation.
Trends Biochem. Sci. 2011; 36:272-281.
- ・ Imai Y, Kouzmenko A, Kato S.
Targeting Fas/FasL signaling, a new strategy for maintaining bone health.
Expert Opin. Ther. Targets 2011; 15:1143-1145.
- ・ Kitagawa H, Fujiki R, Yoshimura K, Oya H, Kato S.
Williams syndrome is an epigenome-regulator disease. *Endocr. J.* 2011; 58:77-85.

- Takahashi S, Watanabe T, Okada M, Inoue K, Imai Y, Kato S, et al.
Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108:4938-4943.
- Baba A, Ohtake F, Okuno Y, Yokota K, Imai Y, Kato S, et al.
PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13:668-675.
- Ishiguro K, Kim J, Fujiyama-Nakamura S, Kato S, Watanabe Y.
A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *EMBO Rep.* 2011; 12:267-275.
- Murashima A, Miyagawa S, Ogino Y, Nishida-Fukuda H, Araki K, Kato, S, et al.
Essential roles of androgen signaling in Wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation. *Endocrinology* 2011; 152:1640-1651.
- Okamoto M, Murai J, Imai Y, Ikegami D, Kamiya N, Kato S, et al.
Conditional deletion of *Bmpr1a* in differentiated osteoclasts increases osteoblastic bone formation, increasing volume of remodeling bone in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26:2511-2522.

研究分担者：田中良哉

- Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Tanaka Y.
Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (2011) 63, 1658-1667.
- Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Tanaka Y.
Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model.
J Immunol (2011) 186, 3745-3752.
- Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Tanaka Y, et al.
Continuation of Methotrexate (MTX) Resulted in Better Clinical and Radiographic Outcomes than Its Discontinuation upon Commencing Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the JESMR Study.
J Rheumatol (2011) 38, 1585-1592.
- Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Tanaka Y.
Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab.
J Rheumatol (2011) 38, 633-641.
- Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Tanaka Y, Miyasaka N, Harigai M, et al.
Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors; a report from the registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL).

J Rheumatol (2011) 38, 1258-1264 .

- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Twillich S.
Phase 2 study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate.
Arthritis Care Res (2011) 63, 1150-1158.

研究分担者：中村博亮

- Iida T, Minoda Y, Kadoya Y, Matsui Y, Kobayashi A, Iwaki H, Ikebuchi M, Yoshida T, Nakamura H.
Mid-term clinical results of alumina medial pivot total knee arthroplasty.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011 Nov 5. [Epub ahead of print]
- Morita M, Nobuta M, Naruse H, Nakamura H.
Prolonged airway obstruction after posterior occipitocervical fusion: a case report and literature review. Adv Orthop. 2011;2011:791923.
- Okada M, Sakaguchi K, Oebisu N, Takamatsu K, Nakamura H.
A Ganglion Within the Ulnar Nerve and Communication With the Distal Radioulnar Joint via an Articular Branch: Case Report. J Hand Surg Am. 2011;36:2024-6.
- Manaka T, Suzuki A, Takayama K, Imai Y, Nakamura H, Takaoka K.
Local delivery of siRNA using a biodegradable polymer application to enhance BMP-induced bone formation. Biomaterials. 2011;32:9642-8.
- Fukunaga K, Minoda Y, Iwakiri K, Iwaki H, Nakamura H, Takaoka K.
Early Biological Fixation of Porous Implant Coated With Paste-Retaining Recombinant Bone Morphogenetic Protein 2. J Arthroplasty. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]
- Hashimoto Y, Naka Y, Fukunaga K, Nakamura H, Takaoka K.
ACL reconstruction using bone-tendon-bone graft engineered from the semitendinosus tendon by injection of recombinant BMP-2 in a rabbit model. J Orthop Res. 2011;29:1923-30.
- Okada M, Takamatsu K, Oebisu N, Nakamura H.
Reversed lateral upper arm flap with a vascularised fragment of the humerus for reconstruction of ulna shaft fracture after resection of malignant tumour: a case report. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64:1373-6.
- Tsujio T, Nakamura H, Terai H, Hoshino M, Namikawa T, Matsumura A, Kato M, Suzuki A, Takayama K, Fukushima W, Kondo K, Hirota Y, Takaoka K.
Characteristic radiographic or magnetic resonance images of fresh osteoporotic vertebral fractures predicting potential risk for nonunion: a prospective multicenter study. Spine. 2011;36:1229-35.
- Manaka T, Ito Y, Matsumoto I, Takaoka K, Nakamura H.
Functional recovery period after arthroscopic rotator cuff repair: is it predictable before surgery? Clin Orthop Relat Res. 2011;469:1660-6.
- 原庸, 橋本祐介, 錦野匠一, 瀧上順誠, 山崎真哉, 中村博亮