

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）

大腿骨頭壊死の壊死範囲の自然修復を明らかにすることを目的として、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。全体として 52%に自然修復を認めたが、35%に圧潰を生じた。Cox 回帰分析により、大腿骨頭壊死の自然修復に寄与する因子として壊死範囲が小さいこと、SLE の再燃がないことが挙げられ、type A は 2.5 倍、再燃なしは 2.3 倍修復しやすいことが示唆された。

1. 研究目的

骨壊死の自然修復に関しては、Kopecky らが腎移植後のステロイド性大腿骨頭壊死について、25 股中 6 股が 1 年以上の経過で自然消失したと報告している¹⁾。一方、修復反応は骨壊死の初期にはみられるが、その後 4-5 年経つと変化しない、との報告があり、一旦生じた骨壊死の壊死範囲は変化しない、という説が一般に受け入れられてきた²⁻⁴⁾。本研究の目的は、より長期間にわたる MRI 経過観察研究により、ステロイド性大腿骨頭壊死の自然修復の頻度を明らかにすること、及び自然修復に寄与する因子を明らかにすることである。

2. 研究方法

1986 年から 1997 年までに千葉大学医学部附属病院整形外科を初診した全身性エリテマトーデス(SLE)患者 201 例 402 股を前向きに調査した。MRI で骨壊死スクリーニングを行い⁵⁻⁶⁾、初診時の大腿骨頭壊死の病期⁷⁾が Stage 1 及び 2 の非圧潰例であり、MRI で 10 年以上経過観察したものを選択基準とした。対象は大腿骨頭壊死 65 例 101 股であった。SLE 発症年齢は 26 歳、ステロイド最大投与量は 57 mg/日、経過観察期間は 13 年、経過観察率は 73%であった。

検討項目は、自然修復の頻度と修復に寄与する因子である。自然修復の定義は、経時的 MRI で一貫して壊死範囲の縮小を認め、厚労省研究班病型分類⁷⁾で 1 段階以上の改善を認めたものとした。骨壊死の修復がみられた後で壊死範囲の拡大や圧潰等の悪化を生じた場合や一旦骨壊死が悪化した後に修復

がみられた場合は修復症例には含めず除外した。修復に寄与する因子は、初診時病型分類、経過中の SLE 再燃の有無、ループス腎炎、CNS ループス、抗リン脂質抗体症候群、骨粗鬆症等の合併症、及び骨粗鬆症薬、ステロイド総投与量、平均投与量、投与期間とした。SLE 再燃の定義は PSL30mg/日以上を増量を要した場合とした。これらの因子について、Cox 回帰分析、Kaplan-Meir 法、Log rank 法で多変量解析を行い、 p 値 <0.05 を有意とした。

3. 研究結果

大腿骨頭壊死の自然修復の頻度は 51%(101 股中 52 股)であった。修復に寄与する因子は、Cox 回帰分析により初診時病型分類と経過中の SLE 再燃が挙げられ、Type A であることはその他の病型に対して 2.5 倍、SLE 再燃なしは再燃ありに対して 2.3 倍修復しやすいことが示唆された。

大腿骨頭壊死の修復率と病型分類の関係を Kaplan-Meir 法で図 1 に示す。Type A から Type C2 まですべての病型分類で経時的に修復傾向を認めしたが、壊死範囲が小さいほど修復しやすいことが示唆された。

大腿骨頭壊死の修復率と SLE 再燃の関係を Kaplan-Meir 法で図 2 に示す。SLE 再燃なしと再燃ありともに経時的に修復傾向を認めたが、再燃なしの方が修復しやすいことが示唆された。

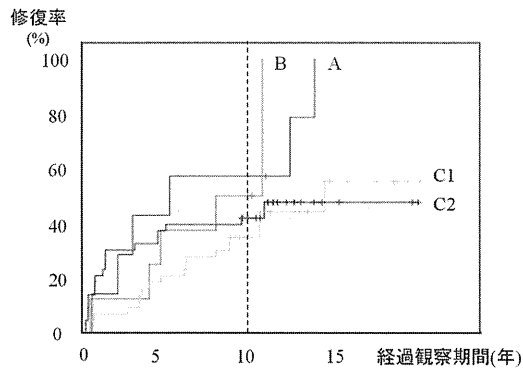


図1 大腿骨頭壊死の修復率と病型分類の関係 (Kaplan-Meier 法)。10年間の累積修復率は type A 57%、type B 50%、type C1 35%、type C2 42%である。最終観察時の修復率は type A 100%、type B 71%、type C1 50%、type C2 48%である。

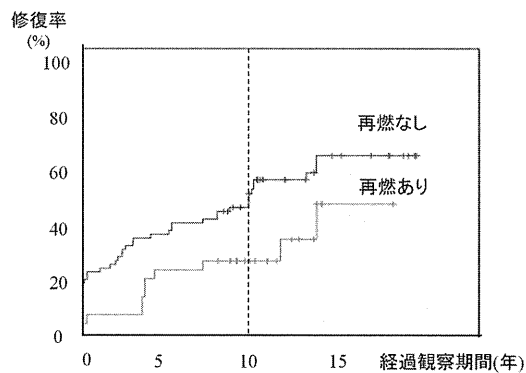


図2 大腿骨頭壊死の修復率とSLE再燃の関係 (Kaplan-Meier 法)。10年間の累積修復率は再燃なし 47%、再燃あり 27%である。最終観察時の修復率は再燃なし 59%、再燃あり 33%である。

症例供覧

症例1 22歳女性。ステロイド投与後1ヵ月では骨壊死所見は明らかでなかったが(図3A)、3ヶ月後に type C1 の右大腿骨頭壊死を認めた(図3B)。14年後のMRIでは前方から後方までのすべてのスライスで、骨壊死を示唆するバンド像や信号強度の変化は消失しており、骨壊死の消失と診断した(図3C)。

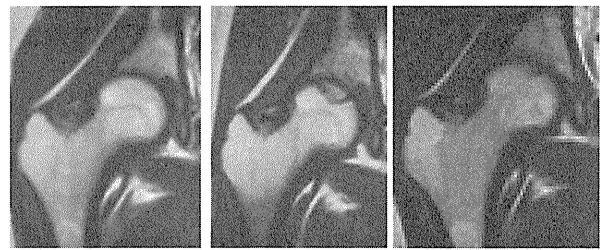


図3A 1ヶ月後 図3B 3ヶ月後 図3C 14年後

症例2 19歳女性。ステロイド投与3ヶ月後に type C2 の左大腿骨頭壊死を認めたが(図4A)、4年後には自然修復して type C1 となり(図4B)、17年後には骨壊死は消失した(図4C)。

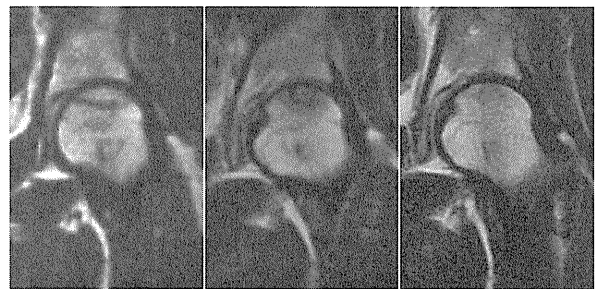


図4A 3ヶ月後 図4B 4年後 図4C 17年後

症例3 30歳女性。ステロイド投与2ヶ月後に type C1 の右大腿骨頭壊死を認めたが(図5A)、9年後には自然修復して type B となり(図5B)、19年後には骨壊死は消失した(図5C)。

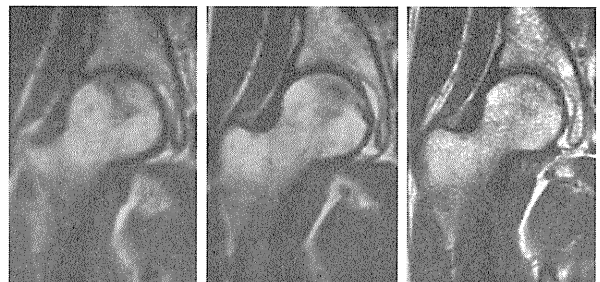


図5A 2ヶ月後 図5B 9年後 図5C 19年後

症例4 15歳女性。ステロイド投与3ヶ月後に type C2 の右大腿骨頭壊死を認めたが(図6A)、2年後には自然修復して type C1 となり(図6B)、14年後には type A となった(図6C)。



図 6A 3ヶ月後
図 6B 2年後
図 6C 14年後

症例5 24歳女性。ステロイド投与3ヶ月後にtype C2の右大腿骨頭壊死を認めたが(図7A)、1年4ヶ月後には自然修復してtype Bとなった(図7B)。10年後のMRIでは骨頭中心を通るスライスには壊死範囲を認めないが、骨頭の前方に小さな壊死が残存しているためtype Aと診断した(図7C)。

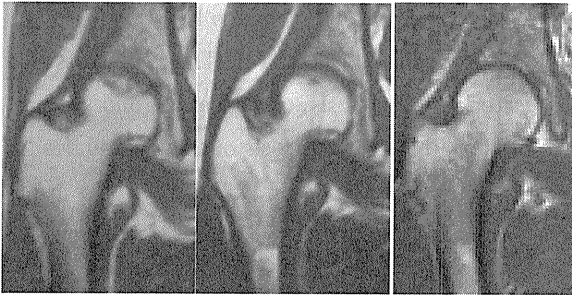


図 7A 3ヶ月後
図 7B 1年4ヶ月後
図 7C 10年後

症例6 34歳女性。ステロイド投与6ヶ月後にtype C1の右大腿骨頭壊死を認めたが(図8A)、4年後には自然修復してtype Bとなった(図8B)。13年後のMRIではわずかに壊死が残存しているためtype Aと診断した(図8C)。

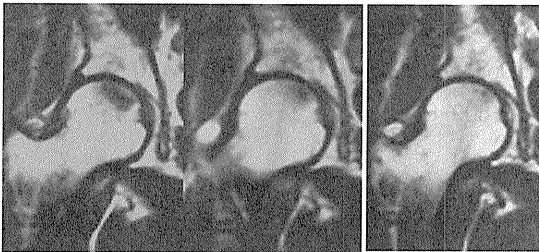


図 8A 6ヶ月後
図 8B 4年後
図 8C 13年後

4. 考察

Sakamoto⁵⁾はステロイド投与後10ヶ月までは骨壊死の自然修復がみられたが、その後約2年間に変化

がなかったと述べている。本研究では10年以上にわたり壊死範囲は縮小し続けており、自然修復は継続することを示唆していた。しかし、完全消失に至ったのはわずか9%であったことから、骨壊死の修復過程は非常にゆっくりであり、長期間を要することを示していた。したがって、過去の報告は単純X線のみの評価であったり、経過観察期間が短かったために修復を捉えることができなかった可能性がある。

本研究の限界として修復組織の組織学的検討を行っていない点があるが、MRI所見と組織所見が一致することはよく知られており、MRI上の壊死範囲の縮小は自然修復を示唆していると判断している。

自然修復に寄与する因子として壊死範囲が小さいことが明らかになったが、圧潰を生じなかった骨壊死では大部分が縮小していた。したがって、自然修復の条件として圧潰を生じさせないことが重要であり、壊死範囲は自然修復の予後予測因子になりうることを示唆された。

本研究では10年以上の長期間にわたりステロイド治療が継続されていても自然修復が認められることが示唆された。一方、SLE再燃に伴いステロイド増量となった症例では自然修復の頻度が低かった。したがって、自然修復のもう1つの条件としてSLEのコントロールが順調で少量のステロイドで活動性が維持されることが示唆された。この結果は経口ステロイドの一日投与量が骨壊死の病態に深く関わっていることを示唆していた⁸⁻⁹⁾。

SLEをはじめとする膠原病は生涯ステロイド治療を要することが多い。大腿骨頭壊死の長期経過とステロイド投与量の関係を引き続き研究していく必要があると思われた。

5. 結論

ステロイド性大腿骨頭壊死の自然修復の頻度は、10年以上の長期MRI観察研究において、51%であった。自然修復に寄与する因子は初診時病型分類、経過中のSLE再燃であり、Type Aは2.5倍、再燃なしは2.3倍修復しやすかった。

6. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with

corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus : 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus*. 2010; 19: 1307-1314.

2. 学会発表

- 1) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Yamashita K, Yamamoto S, Nakajima T, Suzuki C, Iida S: MRI of steroid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus:10-year minimum follow-up. 75th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons. San Francisco, California. 2008.3.5-9
- 2) 中村 順一、原田 義忠、山本晋士、中嶋 隆行、池田啓、井上祐三朗、高橋和久. ステロイド性骨壊死症の非圧潰例は原疾患の再燃がなければ自然修復する—SLEにおけるMRI10年経過—、第81回日本整形外科学会学術総会. 札幌、2008.5.22-25

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
第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 国際ワークショップ賞
第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 ポスター賞
平成23年度日本整形外科学会・香港骨科医学会 Exchange Traveling Fellow

8. 参考文献

- 1) Kopecky KK, Braunstein EM, Brandt KD, et al. Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology* 1991; 179: 523-527.
- 2) 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* 1994; 305: 190-199.
- 3) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI

findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-1023.

- 4) Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG. The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 328-332.
- 5) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79: 213-219.
- 6) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1145-1148.
- 7) 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: 601-605.
- 8) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheum*. 2010; 28: 13-18.
- 9) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 609-615.

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

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)

本研究の目的は、膝骨壊死発生の病態における、ステロイドとアルコールの関与を明らかにすることである。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。

1. 研究目的

ステロイド大量投与とアルコール過剰摂取はともに多発性骨壊死の危険因子とされるが、骨壊死発生に及ぼす影響の程度は不明である。また、大腿骨頭壊死に比べて膝骨壊死の病態は不明な点が多い。本研究の目的は、膝骨壊死の発生における、ステロイドとアルコールの関与を明らかにすることである。

2. 研究方法

1986 年から 2011 年に当科を受診した大腿骨頭壊死患者のうち、(1)ステロイド大量投与歴 (プレドニン換算で一日最大 30mg 以上)もしくはアルコール過剰摂取歴 (エタノール換算で週 400ml 以上)を有し、(2)膝の MRI を施行した患者を選択基準とした。ステロイド大量投与歴とアルコール過剰摂取歴の両方を有する患者、あるいは変形性膝関節症を有する患者は除外した。膝骨壊死の発生頻度をステロイド大量投与群(ステロイド群)とアルコール過剰摂取群(アルコール群)で比較した。ステロイド群を一日最大ステロイド投与量により、さらに 2 群 (30-40mg/ >40 mg)に分類した。アルコール群についてもアルコール摂取量 (週平均)により、さらに 2 群 (400-1000ml/ >1000 ml)に分類した。統計には Fisher's exact probability test を用いて、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 研究結果

大腿骨頭壊死 164 例(女性 83 例、男性 81 例)を対象とした。年齢は平均 41.7 歳 (14.9-76.5 歳)であった。ステロイド群は 104 例であり、アルコール群は 60 例であった。大腿骨頭壊死に関して、両側例の割合はステロイド群 79%(104 例中 82 例)、アルコール群 48%(60 例中 29 例)であり、ステロイド群の方がアルコール群よりも有意に両側大腿骨頭壊死を伴う割合が高かった ($p < 0.001$)。

膝骨壊死の発生頻度は、ステロイド群 57%(59 例)であり、アルコール群 18%(11 例)であった。膝骨壊死の発生頻度はステロイド群の方がアルコール群よりも有意に高かった($p < 0.001$)。膝骨壊死に関して、両側例の割合はステロイド群 86%(59 例中 51 例)、アルコール群 36%(11 例中 4 例)であり、ステロイド群の方がアルコール群よりも有意に両側膝骨壊死を伴う割合が高かった ($p = 0.001$)。両側大腿骨頭壊死に膝骨壊死を合併する割合は、ステロイド群が 65%(82 例中 53 例)、アルコール群が 28%(29 例中 8 例)であり、ステロイド群が有意に高かった($p < 0.001$)。片側大腿骨頭壊死に膝骨壊死を合併する割合は、ステロイド群が 27%(22 例中 6 例)、アルコール群が 10%(31 例中 3 例)であり、ステロイド群が高い傾向を認めた($p = 0.096$)。

ステロイド群について、一日最大ステロイド投与量が 30-40mg/日の群は 17 例であり、40mg/日以上の群は 87 例であった。膝骨壊死発生頻度は 30-40mg/

日の群 47% (8 例)、40mg/日以上群 59% (51 例) であり、有意差を認めなかった($p=0.269$)。

アルコール群について、アルコール摂取量が 400-1000ml/週の群は 43 例であり、1000ml/週以上の群は 17 例であった。膝骨壊死発生頻度は 400-1000ml/週の群 19% (8 例)、1000ml/週以上の群 18% (3 例) であり、有意差を認めなかった ($p=0.623$)。

4. 考察

アルコールはコルチゾール分泌を促すことが知られている¹⁻³⁾。Rico らは、アルコール性大腿骨頭壊死患者における血中コルチゾール値は狭義の特発性大腿骨頭壊死患者と比較して有意に高かったと述べている⁴⁾。これらの報告はアルコール過剰摂取により、血中コルチゾール濃度が上昇することでステロイド性と同様の機序により骨壊死が惹起される可能性を示唆している。

本研究では、ステロイド性とアルコール性大腿骨頭壊死患者における膝骨壊死の発生頻度を比較し、ステロイド群で膝骨壊死の発生頻度が有意に高いことを示した。また、ステロイド群はアルコール群よりも大腿骨頭壊死・膝骨壊死ともに両側罹患の割合が高かった。これらの結果はステロイドがアルコールより骨壊死発生に及ぼす影響が強い可能性を示唆している。

Matsuo らはアルコール摂取量が 8ml/週未満に比べて、400-1000ml/週は 9.8 倍、1000ml/週以上は 17.9 倍大腿骨頭壊死発生のリスクが高いことを報告している⁵⁾。本研究では、アルコール摂取量と膝骨壊死発生頻度の間に関連を認めなかった。

5. 結論

膝骨壊死を伴う割合はステロイド群の方がアルコール群よりも有意に高かった。ステロイド大量投与とアルコール過剰摂取はどちらも骨壊死の危険因子であるが、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。

6. 研究発表

1. 論文発表

Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Takeshita M, Takazawa M, Takahashi K. The incidence of alcohol-associated osteonecrosis of the knee is lower than the incidence of

steroid-associated osteonecrosis of the knee: an MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 重村知徳、中村順一、原田義忠、清水耕、飯田哲、神川康也、竹下宗徳、鈴木昌彦:アルコール性大腿骨頭壊死患者における膝骨壊死の発生頻度、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会.神戸、2011.7.20
- 2) 重村知徳、岸田俊二、中村順一、竹下宗徳、高澤誠、原田義忠、高橋和久:アルコール性大腿骨頭壊死患者における膝骨壊死発生頻度はステロイド性より低い。第 38 回日本股関節学会学術集会.鹿児島、2011.10.7

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) Czaja C, Kalant H. The effect of acute alcoholic intoxication on adrenal ascorbic acid and cholesterol in the rat. *Can J Biochem Physiol*. 1961; 39: 327-34.
- 2) Ellis FW. Adrenal cortical function in experimental alcoholism in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1965;120:740-4.
- 3) Smals A, Kloppenborg P. Alcohol-induced pseudo-Cushings syndrome. *Lancet*. 1977;1: 1369.
- 4) Rico H, Gomez-Castresana F, Cabranes JA, Almoquera I, Lopez Duran L, Matute JA. Increased blood cortisol in alcoholic patients with aseptic necrosis of the femoral head. *Calcif Tissue Int*. 1985; 37: 585-7.
- 5) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 234: 115-23.

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

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)

ステロイド性骨壊死の圧潰率と圧潰後に手術を要する割合を大腿骨頭壊死と膝骨壊死について、MRI 前向き研究を行った。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。

1. 研究目的

骨壊死圧潰後の経過については、大腿骨頭壊死に関する報告は多いが、膝骨壊死に関する報告は非常に少ない。また、圧潰を生じた時点から始められた研究が多く、ステロイド治療開始から、骨壊死の発生及び骨壊死の発症(圧潰)、さらに手術を要するまでの経過を前向きに縦断的に調査した報告はない。本研究の目的は MRI 前向き研究により、ステロイド性骨壊死の圧潰率と圧潰後に手術を要する割合を大腿骨頭壊死と膝骨壊死について明らかにすることである。

2. 研究方法

対象は、1986 年から 2009 年までにステロイド性骨壊死のスクリーニングとして、ステロイド投与後 1 年以内に両股・両膝の MRI を施行した、312 例 (623 股 616 膝)である。大腿骨頭壊死は 191 股、膝骨壊死は 179 膝に発生した。2 年以上経過観察しえた 155 股と 154 膝について検討した。

(1)骨壊死の圧潰率

大腿骨頭壊死と膝骨壊死の圧潰率を比較した。大腿骨頭壊死については、厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症研究班病型分類(厚労省病型分類)¹⁻²⁾により Type A、B、C1、C2 に分類し、圧潰率を比較した。膝骨壊死については、Shimizu の分類³⁾により、膝関節を大腿骨内顆・外顆、大腿骨遠位骨幹端部、脛骨内顆・外顆、脛骨近位骨幹端部の 6 部位に区分した。

壊死範囲が 3 部位以下に留まるものを three 群(T 群)、4 部位以上に跨るものを four 群(F 群)とし、圧潰率を比較した。骨壊死の圧潰の定義は、骨壊死による疼痛症状の出現及び MRI での骨髄浮腫所見(骨頭から頸部にかけてのびまん性の T1 強調像で低信号領域と STIR 像で高信号領域)の出現とした⁴⁾。骨壊死の圧潰は単純 X 線像でも確認した。大腿骨頭壊死と膝骨壊死の圧潰率は、骨壊死の診断から骨壊死の圧潰までをエンドポイントとして Kaplan-Meier 法と Log rank 検定を用いて比較した。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(2) 圧潰後に手術を要する割合

大腿骨頭壊死と膝骨壊死それぞれについて、骨壊死の圧潰から手術までをエンドポイントとして Kaplan-Meier 法と Log rank 検定を用いて比較した。

3. 研究結果

(1)骨壊死の圧潰率

5 年累積圧潰率は、大腿骨頭壊死は 35%であり、膝骨壊死は 3%であった。10 年累積圧潰率は、大腿骨頭壊死は 43%であり、膝骨壊死は 6%であった。大腿骨頭壊死の圧潰率は膝骨壊死より有意に高かった($p = 0.001$)。

大腿骨頭壊死について、厚労省病型分類は Type A 11 股、B 9 股、C1 38 股、C2 97 股であった。それぞれの 5 年累積圧潰率は、Type A 0%、Type B 11%、Type C1 8%、Type C2 50%であった。10 年累積圧潰率は Type A 0%、B 11%、C1 8%、C2 60%であった。

Type C2 の圧潰率は Type A、Type B、Type C1 それぞれに対して有意に高かった(それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.01$ 、 $p=0.001$)。

膝骨壊死について、壊死発生部位の内訳は、大腿骨外顆 79% (122 膝)、大腿骨内顆 64% (98 膝)、大腿骨遠位骨幹端部 47% (72 膝)、脛骨近位骨幹端部 39% (60 膝)、脛骨内顆 15% (23 膝)、脛骨外顆 14% (21 膝)の順に多かった。T 群は 117 膝、F 群は 37 膝であった。5 年累積圧潰率は、T 群 2%であり、F 群 5%であった。10 年累積圧潰率は、T 群 2%、F 群 16%であり、F 群の圧潰率は T 群より有意に高かった($p=0.007$)。

(2) 圧潰後に手術を要する割合

圧潰を生じた大腿骨頭壊死 59 股と膝骨壊死 7 膝について、手術は大腿骨頭壊死 37 股と膝骨壊死 2 膝に要した。手術の術式の内訳は、大腿骨頭壊死に対して、人工股関節置換術(THA)23 股、大腿骨骨切り術 14 股であった。膝骨壊死に対しては、鏡視下デブリードマン 2 膝であり、人工膝関節置換術(TKA)は要しなかった。骨壊死に対する手術はすべて骨壊死の圧潰後に行われており、圧潰前に行われた症例はなかった。5 年累積手術率は、大腿骨頭壊死は 67%であり、膝骨壊死は 14%であった(図 5)。10 年累積手術率は、大腿骨頭壊死は 78%であり、膝骨壊死は 31%であった。大腿骨頭壊死の圧潰後に手術を要する割合は、膝骨壊死に比べて有意に高かった($p=0.024$)。

4. 考察

大腿骨頭壊死は壊死範囲が広いほど圧潰しやすいとされている。Shimizu ら⁵⁾は圧潰前の大腿骨頭壊死 66 股に対して MRI 観察研究を行ない、骨壊死の圧潰率は Grade a 0%、Grade b 14%、Grade c 71%であったと報告している。Shimizu らの Location 分類の Grade a、b は厚労省病型分類の Type A、B に対応しており、Grade c は Type C1 と C2 を合わせたものである。本研究でも同様に壊死範囲の広さが圧潰の予測因子であることが示された。

ステロイド性膝骨壊死の圧潰率に関してはほとんど報告がない。ステロイド性膝骨壊死は、中高年女性の大腿骨内顆に好発する特発性膝骨壊死とは異なる病態である。Takao ら⁶⁾はステロイド性膝骨壊死 30 膝に対して MRI 観察研究を行ない圧潰率は 3% (1 膝)のみであったと報告している。本研究でも同様に大腿骨頭壊死と比較して膝骨壊死の圧潰率は低いことが

示された。また、膝骨壊死の予後予測因子に関する報告はない。本研究により、膝骨壊死も大腿骨頭壊死と同様に、壊死範囲が広いほど圧潰しやすいことが示された。本研究で提唱した F 群と T 群に分類する方法は簡便であり、臨床的に有用である事が示唆された。

本研究では、ステロイド開始からの前向き研究により大腿骨頭壊死の圧潰後に何らかの手術を要する割合は 10 年間で 78%と高率である事が明らかになった。大腿骨頭壊死では、骨頭温存の適応があれば関節温存手術を第一選択にしているため、結果的に手術を要する割合が高くなった可能性があり、実際 38%に関節温存手術が行われていた。一方、全身状態が不良であるために手術を見合わせる場合もある。したがって、骨壊死の圧潰後の経過を解釈することは難しいが、大腿骨頭壊死は膝骨壊死より手術を要する割合が高い可能性が示唆された。一方、膝骨壊死の圧潰後には人工膝関節置換術を要した症例はなく、関節鏡手術により関節温存が可能であることが示唆された。

5. 結論

ステロイド性骨壊死の圧潰率は大腿骨頭壊死が膝骨壊死より有意に高かった。膝骨壊死においても壊死範囲が広い方が圧潰しやすいことが示された。圧潰後に手術を要する割合は大腿骨頭壊死が膝骨壊死より有意に高かった。

6. 研究発表

1. 論文発表

重村知徳、中村順一、岸田俊二、竹下宗徳、高澤誠、飯田哲、中馬敦、老沼和弘、神川康也、白井周史、宮坂健、原田義忠. ステロイド性大腿骨頭壊死と膝骨壊死における骨壊死発生頻度、圧潰頻度、手術頻度の比較. Hip Joint 2011;37: 516-520.

2. 学会発表

- 1) 重村知徳、中村順一、岸田俊二、竹下宗徳、高澤誠、飯田哲、中馬敦、老沼和弘、神川康也、鈴木千穂、宮坂健、原田義忠:ステロイド性大腿骨頭壊死と膝骨壊死における、骨壊死発生頻度、圧潰頻度、手術頻度の比較、第 37 回日本股関節学会学術集会.福岡、2010.10.1
- 2) 重村知徳、中村順一、岸田俊二、原田義忠、老

- 沼和弘、飯田哲、宮坂健、神川康也、竹下宗徳、高澤誠、高橋和久：ステロイド性骨壊死の発生頻度、圧潰頻度、手術頻度-大腿骨頭壊死と膝骨壊死の比較-、第 84 回日本整形外科学会学術総会.横浜、2011.5.12
- 3) 重村知徳、中村順一、原田義忠、清水耕、飯田哲、神川康也、竹下宗徳、鈴木昌彦：ステロイド性大腿骨頭壊死と膝骨壊死における圧潰頻度と手術を要する割合の比較、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会.神戸、2011.7.19
- 5) Shimizu K, Moriya H, Akita T, Sakamoto M, Suguro T. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76: 215-23.
- 6) Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Yoshikawa H. Spontaneous regression of steroid-related ON of the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 452:210-5.

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
平成 23 年度大正富山 Award 受賞

8. 参考文献

- 1) 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.
- 2) Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Iida S, Oinuma K, Yamamoto S, Nakajima T, Takazawa M, Shigemura T, Ohtori S, Sato Y, Takahashi K. Inter-observer and intra-observer reliabilities of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare type classification system for osteonecrosis of the femoral head. *Mod Rheumatol.* 2011;21:488-94.
- 3) Shimizu K, et al. Steroid-induced multiple bone necrosis: an analysis of 2000 joints in 250 patients. Paper presented at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Anaheim, California, February, 1999.
- 4) Iida S, Harada Y, Shimizu K, Sakamoto M, Ikenoue S, Akita T, Kitahara H, Moriya H. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *Am J Roentgenol* 2000;174: 735-43.

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

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)

われわれは腎移植症例において術後 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 (Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION) の発生に関連することをすでに確認している。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。そこで今回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の危険因子を解析することを目的に研究を行った。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。

1. 研究目的

われわれは腎移植症例において術後 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 (Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION) の発生に関連することを報告した¹⁾。動物モデルでは、骨壊死を生じさせるイベントは酸化ストレス暴露後 3 日以内に発生し得ることが示唆されている²⁾。そこで今回は、腎移植症例を対象にこれまでの報告よりもさらに早期での ION 発生の危険因子を解析することを目的に研究を行った。

2. 研究方法

A. 対象

1988 年 1 月から 2008 年 8 月の間に京都府立医科大学移植外科で腎移植術を施行された 447 例のうち、追跡調査できた 313 例(追跡率:70.0%)を対象とした。男性が 207 例、女性が 106 例、移植時の年齢は 4~65 歳(平均 37.8 歳)であった。ION 発生の有無は全例 MRI で判断した。

B. 解析項目

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 発生リスクの関連について解析した。ステロイド投与量については各群の症例が等しくなるように低用量群、中用量群および高用量群の 3 群に分けて解析した。

C. 統計解析

統計学的有意差の検討にはロジスティック回帰モデルを用い、単変量および多変量解析を行った。単変量解析では crude odds ratio (crude OR) を、多変量解析では他の検討項目で調整した adjusted odds ratio (adjusted OR) を算出し、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。統計解析は SAS software Ver.6.12 を用いて行った。

3. 解析結果

ION は 313 例のうち 48 例に発生した(発生率:15.6%)。術後 2 週間のステロイド投与量の平均は低用量群で 500.4mg、中用量群で 553.6mg、高用量群で 656.3mg であった。ION 発生率は各群でそれぞれ 5.1%、16.2% および 26.8% であり、ステロイド投与量の増加にともない発生率は上昇していた。

ステロイド投与量と ION 発生リスクについては、低用量群の OR を 1 とすると、中用量群で crude OR は 3.46

(P=0.01)、adjusted OR は 3.53(P=0.04)、高用量群で crude OR は 5.40(P<0.01)、adjusted OR は 4.30(P<0.01)であり、中用量群および高用量群の両者において有意に ION 発生リスクが上昇していた。さらに、Trend P も crude で<0.01 adjusted で 0.04 と統計学的に有意であり、ステロイド投与量と ION の発生には量・反応関係を認めた。移植時の年齢、性別、パルス療法の有無、移植腎の種類および併用免疫抑制剤の種類それぞれと ION 発生リスクの間には統計学的に有意な関連を認めなかった(表1)。

(表 1)

ステロイド投与量

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
低用量群	1		1	
中用量群	3.46(1.29-9.27)	0.01	3.53(1.25-9.98)	0.04
高用量群	5.40(2.12-13.79)	<0.01	4.30(1.63-11.35)	<0.01

(Trend P<0.01)

(Trend P=0.04)

移植時年齢

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
1歳毎のリスク上昇	1.02(0.99-1.04)	0.22	1.02(0.99-1.05)	0.12

性別

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR(95%CI)	P value
男性	1	0.78	1	0.85
女性	1.10(0.58-2.08)		1.07(0.53-2.15)	

急性拒絶反応に対するパルス療法の有無

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
なし	1	0.82	1	0.20
あり	1.10(0.49-2.43)		0.55(0.23-1.35)	

移植腎の種類(死体腎/生体腎)

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
死体腎	1	0.09	1	0.76
生体腎	0.47(0.19-1.12)		1.17(0.43-3.17)	

併用免疫抑制剤(タクロリムス/シクロスポリン)

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
タクロリムス	1	0.19	1	0.29
シクロスポリン	1.75(0.79-3.36)		1.64(0.75-2.60)	

4. 考察

腎移植症例を対象として、術後早期のステロイド投与量と ION 発生に関連を報告したものは少ない。Harrington らは腎移植症例 169 例を対象に解析し、術後 3 週間のステロイド投与量が ION 発生リスクに関連していたと報告している³⁾。この調査では単純 X 線像に基づいて ION を診断しており、無症候性の症例は含まれていない可能性がある。

われわれは以前、MRI での診断に基づいて ION 発生の危険因子について解析した結果、術後 4 週間のステロイド投与量が発生に関連していることを確認した¹⁾。動物モデルでは酸化ストレス暴露後、きわめて早期に骨内の虚血イベントが生じていると報告されているため²⁾、今回はこれまでの報告よりもさらに早期での ION 発生の危険因子について検討した。検討項目のうち、術後 2 週間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。今回の解析により、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 発生との関連が確認できた。

術後 2 週間までの 1 日当たりのステロイド投与量を算出すると低用量群で 35.7mg、中用量群で 39.5mg、高用量群で 46.9mg であった(表 2)。低用量群と中用量群の投与量の差は 3.8mg、低用量群と高用量群の差は 11.2mg であり、それらの差はわずかであった。一方、低用量群での ION 発生率が 5.1%であったのに対して中用量群では 16.2%と低用量群の 3 倍以上、高用量群では発生率が 26.8%と低用量群の 5 倍以上に増加しており、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ることが明らかとなった。

(表 2)

各群でのステロイド投与量とION発生

	平均投与量	1日投与量	発生率
低用量群	500.4mg	35.7mg	5.1%
中用量群	553.6mg	39.5mg	16.2%
高用量群	656.3mg	46.9mg	26.8%

5. 結論

- (1) 腎移植症例を対象にこれまでよりもさらに早期でのION発生危険因子について解析した。
- (2) 解析項目のうち、術後2週間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。
- (3) 術後早期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ることが明らかとなった。
- (4)

6. 研究発表

1. 著書
なし
2. 研究発表
齊藤正純、藤岡幹浩、栗林正明、石田雅史、柴谷匡彦、久保俊一：腎移植後早期における特発性大腿骨頭壊死症の危険因子、第37回日本股関節学会、福岡、2010.10.1

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) 柴谷匡彦, 藤岡幹浩, 新井祐志, 上島圭一郎, 高橋謙治, 浅野武志, 末原 洋, 平田哲朗, 石田雅史, 中村文紀, 濱口裕之, 小嶋晃義, 阪尾 敬, 栗林正明, 齊藤正純, 今井 寛, 久保俊一, 福島若

葉, 廣田良夫:腎移植後大腿骨頭壊死症の統計解析.骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会平成17年度報告書.2006:14-16.

- 2) 中川慎太郎, 市堰 徹, 兼氏 歩, 杉森端三, 三秋恒平, 北村憲司, 福井清数, 三上友明, 松本忠美:酸化誘発剤の単回投与によるラットにおける病理組織学的検討.骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会平成19年度報告書.2008:56-58,
- 3) Harrington KD, Murray WR, Kountz SL, Belzer FO. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. J Bone Joint Surg Am. 1971; 53(2):203-15.

腎移植後の特発性大腿骨頭壊死症の発生率の変遷

阿部裕仁 高尾正樹 坂井孝司 西井孝 菅野伸彦
(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

以前、1986年から2002年に当施設にて腎移植を施行した232例の特発性大腿骨頭壊死症(ION)の股関節MRIスクリーニングの結果について報告した。2003年以降74例の腎移植症例に対してIONの股関節MRIスクリーニングを施行した。今回、過去の報告と比較しION発生頻度が変化したかどうかの検証を行った。2002年以前ではIONを8例(3.5%)にみとめたが、2003年以降ではIONの発生を認めなかった。

1. 研究目的

腎移植後の特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生率はシクロスポリンAの導入後で減少し^{1,2)}、その後タクロリムスが導入されさらに減少したと報告されている^{3,4)}。免疫抑制療法の進歩とともに、腎移植後のIONの発生は減少傾向にある。我々は1986年から2003年に腎移植後のIONのMRIスクリーニングを施行し、232例中8例(3.4%)であったと報告した⁵⁾。また、術後1週間以内に透析を要するDelayed Graft Function (DGF)を呈する症例でION発生頻度が高いことを報告した。2002年より腎移植後の免疫抑制剤として抗CD25モノクローナル抗体(シムレクト、Novartis)が登場し、免疫抑制療法は大きく変化し、急性拒絶反応の減少、シクロスポリンAやタクロリムスなどのカルシニューニンインヒビターの投与量や、ステロイド投与量の減少が報告されている⁶⁾。しかし、ION発生頻度の変化については報告されていない。今回、2003年以後の腎移植の変遷と移植後ION発生頻度の変化について調査した。

2. 研究方法

2003~2011年の間に腎移植後に両股関節MRIを撮像した87例であった。男性48例、女性39例で平均年齢は41.4±13.3歳(11~67歳)、平均BMIは21.7±4.2であった。MRIは術後3カ月で撮像し、1.5-Tesla superconducting magnet (SMT150X; Shimadzu, Kyoto, Japan)を用いて撮像した。検討項目は、ION発生率と、患者背景として、性別、年齢、BMI、ABOおよびHLA不適合の有無、術前透析期間、移植腎(生体腎/献腎)、術

後免疫抑制剤として、カルシニューニンインヒビター(シクロスポリンA/タクロリムス)、シムレクト併用の有無、術後2,4,6,8週までのステロイド投与量(総投与量、プレドニゾン(PSL)投与量、メチルプレドニゾン(MPSL)投与量)を、術後腎機能として、DGFの有無、術後8週のBUN、Cr値、急性拒絶反応の有無、入院期間について調査した。急性拒絶反応は、前回採血時よりBUNの40%上昇およびCr20%上昇、1日尿量750ml以下、もしくは腎生検での診断である。それぞれの項目について2002年以前と、2003年以後を比較した。また、すべての症例を対象に腎移植のION発生のリスク因子を単変量および多変量解析を用いて検討した。

統計にMann-Whitney U test、Chi-Square test、ロジスティック回帰分析を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

3. 研究結果

2003年以後のIONは87例中0例(0%)であった。発生頻度が自体少なく、症例数も少ないため有意差は認めなかったが(Chi-Square test, $p=0.11$)、減少傾向を認めた。2002年以前と患者背景の比較では、患者層の高齢化、ABOおよびHLA不適合症例の増加、生体腎移植の増加を認めた(表1)。術後免疫抑制剤の比較では、タクロリムスの使用頻度の増加、シムレクト併用症例の増加、2,4,6,8週いずれの時点までも術後ステロイド投与量の減少を認めた(表2)。高齢化や、ABO/HLA不適合移植などの腎移植そのもののリスクの上昇と、ステロイド投与量の減少にもかかわらず、術後腎機能は良好で、DGF症例の減少、術後8週でのBUN、Cr値の低

下、急性拒絶反応の減少を認め、入院期間は有意に短縮していた(表3)。

2002年以前の結果と、本研究の結果を総合し、ION発生の危険因子を調査した。単因子ごとの解析では、術後2週までの総ステロイド投与量、術後2週までの総MPSL投与量、DGFが有意な危険因子であった(表4)。年齢、性別、術後2週までのMPSL投与量、DGFに関して、多変量解析(ロジスティック回帰分析)を施行すると、術後2週までのMPSL投与量とDGFが危険因子であった(表5)。

	2002年以前 N=232	2003年以後 N=87	p value
性別(女性/男性)	89/143	39/48	0.31
年齢(歳)	34	41	<0.01
BMI	20	21	<0.01
ABO型不適合	14 (6%)	23 (26%)	0.01
HLA不適合(0-6個)	2	2.7	0.01
術前透析期間(月)	41	43	0.86
生体腎	190 (82%)	83 (95%)	<0.01

表1:患者背景比較

	2002年以前 N=232	2003年以後 N=87	p value
タクロリムス(術直後)	60 (26%)	40 (46%)	<0.01
タクロリムス(退院時)	74 (32%)	37 (43%)	<0.01
抗CD25抗体併用	10 (3%)	72 (83%)	<0.01
術後8週総ステロイド投与量(mg)	3206	1868	<0.01
術後8週総PSL投与量(mg)	1082	937	<0.01
術後8週総MPSL投与(mg)	1638	823	<0.01

表2:術後免疫抑制剤使用状況比較

	2002年以前 N=232	2003年以後 N=87	p value
Delayed Graft Function	24%	8%	<0.01
UN (mg/dl)(術後8週)	25	19	<0.01
Cr (mg/dl)(術後8週)	1.6	1.3	<0.01
急性拒絶反応(あり/なし)	49%	10%	<0.01
入院期間(日)	56	32	<0.01

表3:術後腎機能比較

ONFH関連因子	Crude OR (95%CI)	p value
性別	2.04 (0.41-10.29)	0.48
年齢	1.06 (0.95-1.06)	0.62
BMI	0.9 (0.70-1.17)	0.44
HLA不適合	0.45 (0.43-1.47)	0.45
HD期間	1.0 (0.97-1.01)	0.62
ドナー腎	0.34 (0.08-1.49)	0.15
タクロリムス(術直後)	0.31 (0.04-2.57)	0.28
タクロリムス(退院時)	0.59 (0.12-2.96)	0.52
抗CD25抗体投与	0.42 (0.05-3.41)	0.42
総ステロイド投与量(2週)	1.001 (1.000-1.002)	0.01
PSL投与量(2週)	1.002 (0.99-1.01)	0.73
MP投与量(2週)	1.01 (1.000-1.002)	0.01
Delayed Graft Function	7.33 (1.7-31.6)	0.008
BUN術後8週	1.04 (1.01-1.07)	0.009
Cr術後8週	1.6 (0.95-2.79)	0.08
急性拒絶反応	2.5 (0.59-10.7)	0.21
入院期間	1.02 (0.99-1.04)	0.17

表4:ION発生の危険因子解析(単因子解析)

因子	Adjusted OR (95%CI)	p value
年齢	1.01 (0.95-1.08)	0.71
性別	2.06 (0.39-10.88)	0.39
MPSL投与量(2週)	1.001 (1.000-1.002)	0.04
Delayed Graft Function	5.86 (1.32-26.00)	0.02

表5:ION発生の危険因子解析(多変量解析)

4. 考察

腎移植術後、IONの発生率は、徐々に減少傾向にある(表6)⁷⁻¹²⁾。しかし、2000年以後、腎移植後IONのMRIスクリーニングを行った報告は少ない。

免疫抑制剤の進歩により、徐々に腎移植の成績は改善している。2002年より抗CD25モノクローナル抗体が導入され、免疫抑制療法は劇的に変化している。従来の免疫抑制剤と併用使用されるようになり、DGFや急性拒絶反応の減少を認め、カルシニューニンインヒビターの使用量の減少や、ステロイド投与量の減量が可能になった^{6,13,14)}。当施設でもDGFや急性拒絶反応は減少し、術後短期成績の有意な改善を認めた。ION発生も認めなかった。本研究では、症例数が少ないため有意差を認めなかったが、2003年以降ION発生は認めていない。抗CD25モノクローナル抗体導入後の腎移植患者のION発生については渉猟しうる範囲では報告がないため、他の報告との検証ができないが、抗CD25モノクローナル抗体導入後に腎移植患者のION発生がさらに減少する可能性が示唆される結果であった。

ION発生の危険因子をすべてのMRIスクリーニングした症例を対象に今回再度検証したが、移植腎の機能獲得が遅延し移植後1週以内に透析を要するDGF症例と2週までのMPSL投与量で骨壊死発生のリスクが高かった。DGFは移植腎のreperfusion injuryや急性拒絶反応が主な原因とされているが、遺伝的な凝固線溶系障害も関連するとも報告され、急性拒絶反応を続発しやすいことも報告されている^{15,16)}。エンドセリンが分泌され血管収縮を起こしやすくなるとも報告されている¹⁶⁾。DGFを示す症例はその背景に骨壊死発生と関連する因子有しているものが多く、その結果骨壊死発生のハイリスク群となっている可能性が考えられた。

著者	調査期間	移植患者(例)	ION 発生率 (%)
Kospecky	1986-1989	104	13.5
Kubo	1988-1992	51	25.5
Fink	1992-1993	43	9.3
Fujioka	1996-1999	57	21
Marston	1997-2000	26	15.4
Lopez-Ben	1999-2001	48	4.2
本研究	2003-2011	87	0

表 6: 腎移植後 ION 発生の MRI スクリーニング研究

5. 結論

当院における 2003 年以後、ION の発生率は 0%であった。抗 CD25 モノクローナル抗体の導入により免疫抑制療法は劇的に変化し、移植腎のコントロールも良好である。腎移植後 ION の発生率は減少する可能性がある。

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

- Landmann J, Renner N, Gächter A, Thiel G, Harder F. Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69: 1226-8.
- Lausten GS, Jensen JS, Olgaard K. Necrosis of the femoral head after renal transplantation. *Acta Orthop Scand.* 1988; 59: 650-4.
- Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 415: 163-70.
- Abbott KC, Koff J, Bohlen EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL, Schnitzler MA. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation.* 2005; 79: 330-6.
- Takao M, Sakai T, Nishii T, Yoshikawa H, Takahara S, Sugano N. Incidence and predictors of osteonecrosis among cyclosporin- or tacrolimus-treated renal allograft recipients. *Rheumatol Int.* 2011; 31: 165-70.
- Libório AB, Mendoza TR, Esmeraldo RM, Oliveira ML, Paes FJ, Silva Junior GB, Daher EF. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. *Int Immunopharmacol.* 2011; 11: 1832-6.
- Kopecky KK, Braunstein EM, Brandt KD, Filo RS, Leapman SB, Capello WN, Klatte EC. Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology.* 1991; 179: 523-7.
- Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging.* 1997; 15: 1017-23.
- Fink B, Degenhardt S, Paselk C, Schneider T, Modder U, Ruther W. Early detection of avascular necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997; 116: 151-6.
- Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, Shibata M, Ueshima K, Hamaguchi H, Inoue S, Sugano N, Sakai T, Torii Y, Hasegawa Y, Hirasawa Y. Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. *Magn Reson Imaging.* 2001; 19: 985-91.
- Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84: 2145-51.
- Lopez-Ben R, Mikuls TR, Moore DS, Julian BA,

Bernreuter WK, Elkins M, Saag KG. Incidence of hip osteonecrosis among renal transplantation recipients: a prospective study. *Clin Radiol.* 2004; 59: 431-8.

- 13) Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, Kahn D, Kashi H, Salmela K, Fricke L, Heemann U, Garcia-Martinez J, Lechler R, Prestele H, Girault D; Simulect Phase IV Study Group. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 72: 1261-7.
- 14) Boletis JN, Theodoropoulou H, Hiras T, Stamatiadis D, Darema M, Psimenou E, Stathakis C, Kostakis A. Monoclonal antibody basiliximab with low cyclosporine dose as initial immunosuppression. *Transplant Proc.* 2001; 33: 3184-6
- 15) Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation *Lancet.* 2004;364:1814-27.
- 16) Pieringer H, Biesenbach G. Risk factors for delayed kidney function and impact of delayed function on patient and graft survival in adult graft recipients. *Clin Transplant.* 2005;19:391-8.

ヒト骨髄内脂肪組織と骨芽細胞の組織培養

北島 将、内橋和芳、河野俊介、馬渡正明
(佐賀大学 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 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。我々は、ヒト骨髄内脂肪細胞の特徴を検討している。今回の研究の目的は、ヒト骨髄内脂肪組織と骨芽細胞とでコラーゲンゲル 3次元培養を行い、co culture による脂肪細胞の観察を行なうことである。

1. 研究目的

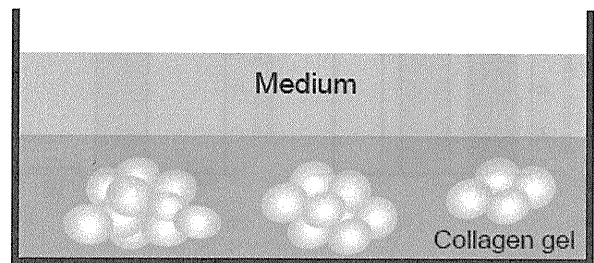
これまで、我々はヒト骨髄および皮下脂肪細胞の天井培養法、骨組織の器官培養法を用いて、ヒト脂肪細胞の特徴を検討してきた。年齢別の接着増殖率の違いでは、女性では高齢ほど接着増殖率が高いことが明らかとなった。ステロイド濃度別では、低濃度投与においては、接着増殖率、未熟脂肪細胞の増加を来とし、ステロイド高濃度投与群においては、接着増殖率の低下、脂肪細胞径の増大が起こることなどを明らかにしてきた。このようなヒトでのステロイドに対する反応の差が、特発性大腿骨頭壊死症の発症の有無に関連している可能性がある。

今回は、ヒト骨髄脂肪細胞と骨芽細胞のコラーゲンゲル3次元培養を行い、ヒト骨髄脂肪細胞と他細胞との関連を調査し、ヒト骨髄脂肪細胞の特徴を明らかにすることである。

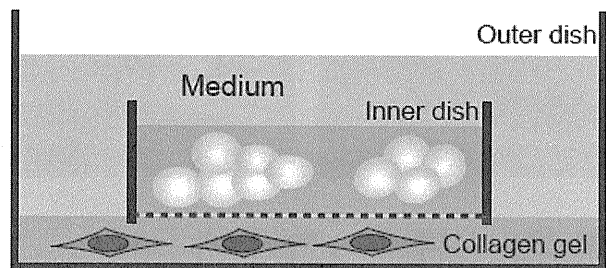
2. 研究方法

当院で、人工股関節全置換術を行った変形性股関節症患者 4 名 (60-71 歳、平均 65.5 歳) の手術時に採取した骨髄組織を洗浄し、可及的に血球成分、脂肪以外の間質細胞を除去した。PBSに入れ、10 分放置した後、浮遊した脂肪組織を約 0.5mm に細切した。0.1ml の脂肪細胞組織を 1.0ml のコラーゲンゲルに包埋し、培養液を添加し培養した。培養液には Dexamethasone 10 μ m と 20mU/ml の insulin を投与した。Day 7 にホルマリン固定し、組織標本を作製した。H-E 染色標本により、脂肪組織片から新生する bone marrow stromal cells と脂肪滴を有する細胞を前脂肪細胞 preadipocyte とし前脂

肪細胞の割合を検討した。



Inner dish にヒト脂肪細胞組織 (bone marrow adipose tissue: BMAT) を包埋し、Outer dish に MC3T3-E1 骨芽細胞をそれぞれコラーゲンゲルに包埋し、その間を nitrocellulose membrane で隔て、outer dish に培養液を添加し、co culture を行った。脂肪組織片から新生する bone marrow stromal cells の数を測定した。

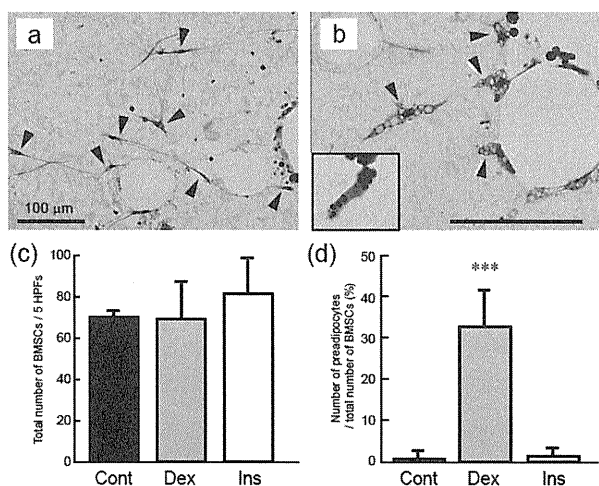


Inner dish : BMAT layer
Outer dish : Osteoblast layer

3. 研究結果

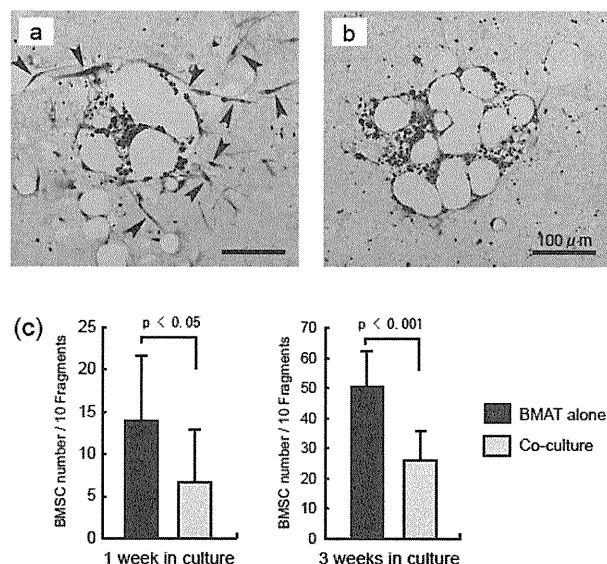
1 週後、脂肪細胞のみの培養では、脂肪細胞組織の周囲に脂肪滴を含まないBMSC が多数確認された(図 1 a,c)。しかし、BMSCの数は Dexametnasone を添加したものと無添加のものとの差を認めなかった。Dexamethasone を添加した培養液では、脂肪滴を含んだ preadipocyteが増加していた(図 1 b,d)。insulineのみの添加では preadipocyte の数は変化を認めなかった。

図 1



骨芽細胞との co culture の結果を示す(図 2)。骨芽細胞と co culture しない場合は脂肪組織の周囲にBMS Cが増加するが(図 2 a)、骨芽細胞と co culture した場合はBMSC の増殖が抑制されていることが分かった(図 2 b)。

図 2



4. 考察

脂肪細胞と骨芽細胞の co culture を行った。ヒト骨髄脂肪組織片を 3 次元培養すると、脂肪組織片周囲に紡錘形のBMSCが出現し、これにステロイドを投与すると、BMSC中の前脂肪細胞の比率が増加する。今回の研究では、ヒト骨髄内脂肪細胞のみの場合は、脂肪細胞周囲のBMSCは増殖し、骨芽細胞と co culture した場合はBMCSが抑制されることが分かった。

これまでに、脂肪細胞の天井培養を行い、Dexamethasone により接着増殖率が濃度依存的に変化することを報告した。低濃度では接着増殖率が増加し、高濃度では低下する。この理由として、ステロイド濃度の変化に応じて、脂肪細胞周囲の組織細胞が増殖 phase から分化 phase に切り替わることが考えられた。これに骨芽細胞の存在も、脂質代謝の変化に影響を与えていることが予想される。骨芽細胞の機能が弱ければ脂肪細胞への分化方向へ進みやすいと考えられる。骨芽細胞の機能が低い若年者では骨頭壊死が少なく、低下している高齢者では骨頭壊死が起きやすいことを示唆している可能性がある。

今回の研究はヒト由来の骨芽細胞ではないため、ヒトの個人差を検討するためには更なる培養系の確立が必要である。また、Dexamethasone の濃度による差、及び年齢、性別の差などヒト骨髄内細胞の特徴をさらに調査していく必要がある。

5. 結論

ヒト骨髄内脂肪組織と骨芽細胞とでコラーゲングル 3 次元培養を行い、co culture による脂肪細胞の観察を行なった。骨髄内脂肪組織の検討は骨芽細胞による影響も考慮する必要がある。

6. 研究発表

1. 論文発表

Uchihashi K, Aoki S, Shigematsu M, Sugihara H, Hotokebuchi T, Toda S.et al. Organotypic culture of human bone marrow adipose tissue. Pathol Int. 2010 Apr;60(4):259-67.

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) Sugihara H, Yonemitsu N, Miyabara S, Yun K. Primary cultures of unilocular fat cells: characteristics of growth in vitro and changes in differentiation properties. *Differentiation*. 1986; 31: 42-9.
- 2) Sugihara H, Funatsumaru S, Yonemitsu N, Miyabara S, Toda S, Hikichi Y. A simple culture method of fat cells from mature fat tissue fragments. *J Lipid Res*. 1989; 30: 1987-95.
- 3) Toda S, Uchihashi K, Aoki S, et al. Adipose tissue-organotypic culture system as a promising model for studying adipose tissue biology and regeneration. *Organogenesis*. 2009; 5: 43-9.

骨髄内脂肪組織由来間葉系細胞の脂肪分化に対する

ピタバスタチンの影響

内橋和芳

(佐賀大学医学部 病因病態科学講座)

北島 将、河野俊介、重松正森、園畑素樹、馬渡正明、佛淵孝夫 (佐賀大学医学部 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 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考えられている。今回の実験では、ヒト骨髄内脂肪組織をコラーゲンゲル 3 次元培養し、デキサメサゾンおよびピタバスタチンを投与した。その結果、デキサメサゾン投与により誘導される脂肪組織片由来間葉系細胞の脂肪細胞分化が、高濃度ピタバスタチンの投与によって抑制された。これまでスタチン系の薬剤が、血管内皮機能を改善することが知られていたが、骨髄脂肪組織に対しても、脂肪細胞分化抑制効果を有し、ION の予防・治療に有効である可能性が示唆された。

1. 研究目的

これまで、我々はヒト骨髄および皮下脂肪細胞の天井培養法、骨組織の器官培養法を用いて、①年齢別の接着増殖率の違い、②ステロイド低濃度投与では、接着増殖率、未熟脂肪細胞の増加を来し、③ステロイド高濃度投与群では、接着増殖率の低下、脂肪細胞径の増大が起こることなどを明らかにしてきた。後 2 者の結果から、特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の危険因子であるステロイド高濃度投与においては、増殖 phase から分化 phase に切り替わることが示唆された¹。

一方 HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるピタバスタチン (Pitavastatin) は、脂質低下作用とともに、近年、血管内皮機能の改善、抗酸化作用など、多面的な薬剤効果が注目されている²。本研究班においても、ピタバスタチンがグルココルチコイド過剰による血管内皮機能低下を改善することが示されている。

今回我々は、ヒト骨髄脂肪組織のコラーゲンゲル 3 次元培養を行い、ステロイド投与による脂肪組織片由来間葉系細胞の脂肪細胞分化を観察するとともに、高脂血症治療薬であるピタバスタチン投与によって、ステロイド誘導性の脂肪細胞分化が抑制されるかについて検討を行った。

2. 研究方法

2008 年 4 月から 7 月までに当院で、人工股関節全置

換術を行った変形性股関節症患者 3 名、特発性大腿骨頭壊死症患者 3 名 (患者 1: アルコール性、患者 2, 3: ステロイド性) の計 6 名。手術時に採取した骨髄組織を洗浄し、可及的に血球成分、脂肪以外の間質細胞を除去し、脂肪組織片を得た後、コラーゲンゲルに包埋した。その後、図 1 のプロトコールに従って、Day 1、Day 3、Day 5 にデキサメサゾン (Dexamethasone) およびピタバスタチンを投与した。Day 7 にホルマリン固定し、組織標本作製した。また、一部の標本において、脂肪染色 (Oil-red O 染色) を行った。

H-E 染色標本により、脂肪組織片から新生する紡錘形細胞を、adipose tissue derived stromal cell (ATDSC) と定義し、脂肪組織片の辺縁部の 4 強拡大視野においてカウントした。このうち、脂肪滴を有する細胞を前脂肪細胞 preadipocyte とし、デキサメサゾンおよびピタバスタチン投与による、前脂肪細胞の割合 (preadipocyte/ATDSC x 100%) の変化を検討した。

3. 研究結果

OA 群、ION 群ともに、①デキサメサゾン投与無しでは、脂肪組織片から脂肪滴を有しない ATDSC が新生した (図 2)。②デキサメサゾンの投与により、脂肪滴を有する前脂肪細胞が出現し、この脂肪滴は Oil red O 染色陽性であった (図 3)。③ATDSC の数がピタバスタチンの濃度依存性に減少する傾向があり、高濃度 (10 μ M) の