

- head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009 Apr;114(3-5):121-8. Epub 2009 Feb 21.
- 7) Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, Stuehlinger M, Lin KY, Cooke JP, Morrow JD, Ridker PM, Rifai N, Miller E, Witztum JL, Mietus-Snyder M. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation.* 2003 Sep 2;108(9):1059-63. Epub 2003 Aug 11.
  - 8) Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliari L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation.* 2002 Sep 3;106(10):1211-8.
  - 9) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation.* 1998 May 5;97(17):1695-701.
  - 10) Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, Kaneuji A, Katsuda S. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. *J Orthop Sci.* 2004;9(5):509-15.
  - 11) Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2003 Jan 10;92(1):81-7.
  - 12) Drescher W, Li H, Lundgaard A, Büniger C, Hansen ES. Endothelin-1-induced femoral head epiphyseal artery constriction is enhanced by long-term corticosteroid treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Nov;88 Suppl 3:173-9.

# SHRSP 大腿骨頭壊死症の研究およびヒト大腿骨骨髓脂肪細胞の研究

## — 主にスタチンの発症予防効果について —

後藤久貴<sup>1</sup>、尾崎 誠<sup>1</sup>、熊谷謙治<sup>1</sup>、宮田倫明<sup>1</sup>、穂積 晃<sup>1</sup>、坂本和隆<sup>1</sup>、野崎義宏<sup>1</sup>、進藤裕幸<sup>1</sup>、丹羽正美<sup>2</sup>  
 ( <sup>1</sup>長崎大学大学院 整形外科、<sup>2</sup>神経感覚薬理学 )

大腿骨頭壊死症の実験的研究は脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)を用いたものと、ヒト大腿骨骨髓脂肪細胞を用いたもの2系統で遂行している。平成21年度から23年度においては、ヘパリン類似物質であるペントサンと水溶性スタチンであるプラバスタチンのSHRSPにおける大腿骨頭壊死の抑制効果、およびヒト骨髄脂肪細胞からのPAI-1分泌におけるデキサメサゾンとシンバスタチンの効果について検証を行った。

SHRSPにおいて、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を同程度に認めた。さらにプラバスタチン群では、脂肪細胞の骨頭骨髓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。

ヒト骨髄脂肪細胞において、PAI-1 mRNA、Total PAI-1分泌はともにデキサメサゾンにより増加、シンバスタチンにより減少した。またデキサメサゾンによるPAI-1分泌促進効果は、シンバスタチン投与により抑制された。

両研究から、大腿骨頭壊死症の予防におけるスタチンの有効性が組織学的および細胞生物学的に示唆された。

### 1. 研究目的

#### SHRSP 研究の目的

ステロイド性大腿骨頭壊死の病因として、ステロイドによる酸化ストレスの増加、脂質代謝異常、凝固線溶系の異常が提起されている。研究の目的は、ともに酸化ストレスの抑制作用を有する抗凝固薬ペントサンおよび脂質代謝改善薬スタチンのSHRSPへの影響を調査し、ステロイド性大腿骨頭壊死の抑制・予防の可能性を検討することである。

#### 骨髄脂肪細胞研究の目的

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)は組織型 plasminogen activator (t-PA)に結合することで線溶を阻害し、血栓症や凝固能異常を誘発する。大腿骨頭壊死症患者では血中 PAI-1 増加と言われ、病態との関連が示唆されている。また PAI-1 は骨髄脂肪細胞からも発現・分泌している。研究の目的は、ヒト骨髄脂肪細胞における PAI-1 発現・分泌におけるスタチンの作用を調査することである。

### 2. 研究方法

#### SHRSP 研究

13 週齢牡 SHRSP/Izm ラット に、ペントサン、プラバスタチン、およびステロイドの投与を行い、全群 17 週齢まで SP 飼料で飼育した。犠牲死直後に心臓採血、両大腿骨頭摘出を行った(表1)。

表1: 材料と方法

	ステロイド	n	13	14	15	16	17 (週齢)
コントロール	—	56	→				×
ステロイド	+	46	→				×
ペントサン	—	71	→				×
プラバスタチン	—	71	→				×
ペントサン + ステロイド	+	29	→				×
プラバスタチン + ステロイド	+	30	→				×

→ SP食;

➔ ペントサン(3mg/kg/day) 腹腔内に持続投与

➔ プラバスタチン(15mg/Kg/day、飲料水に混入)

X; 犠牲死

SC; メチルプレドニゾロン(4mg 皮下注)

(組織学的検査) 大腿骨近位部をヘマトキシリン-エオジン(H-E)染色標本で、骨頭壊死の診断(Arlet等の分類)を行った。

(酸化ストレス) 抗 8-OHdG と、抗 4-HNE モノクローナル抗体で免疫染色を行い、血管、脂肪細胞、骨髄細胞と骨梁周囲の染色性を評価した。

(脂肪細胞占拠率) NIH image を用いて骨頭骨髄内の脂肪細胞占拠率を計測した。

### 骨髄脂肪細胞研究

人工股関節手術を行った 40 患者(男性 6 名、女性 34 名、52-81 歳)の大腿骨頸部より骨髄液を採取し、コラゲナーゼ処理の後、遠心分離にて脂肪細胞を抽出した。脂肪細胞はファルコンチューブを用いた DMEM 内の浮遊培養にて 5%CO<sub>2</sub>、37°C で 24 時間および 48 時間行った。各々、1 μM デキサメサゾンまたは 10 μM シンバスタチンを添加した。

(PAI-1 とアディポネクチン mRNA 発現)

PAI-1 とアディポネクチン mRNA 発現を定量的 RT-PCR により測定した。それぞれの mRNA 発現を GAPDH mRNA 発現と比較、検討した。

(PAI-1、アディポネクチン蛋白の測定)

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法により PAI-1 とアディポネクチン蛋白測定を行った。

(統計解析)

各々のデータを Fisher's exact test、Welch's t-test、Mann-Whitney test により検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、長崎大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得、規約に則り行った。

## 3. 研究結果

### SHRSP 研究

(骨頭壊死発生率)

ステロイド群の骨頭壊死発生率は 91%で、ステロイド+ペントサン群では 41%であった。コントロール群の発生率は 30%、ペントサン単独群の発生率は 15%で、ペントサン単独群で減少していたが、有意差を認めなかった(表 3-1)。

ステロイド+プラバスタチン群の骨頭壊死発生率は 43%であった。プラバスタチン単独群では発生率が

17%で、コントロール群に比べ有意に(P<0.001)減少していた。(表 3-2)。

表 3-1: 骨頭壊死発生率(ペントサン)

ステロイド	ペントサン		P値
	-	+	
-	コントロール 30% (17/56)	ペントサン 15% (10/71)	0.0261
+	ステロイド 91% (42/46)	ステロイド+ ペントサン 41% (29/71)	< 0.001
P値	< 0.0001	0.004	

(骨頭壊死数 / 大腿骨頭数)

表3-2 : 骨頭壊死発生頻度(プラバスタチン)

ステロイド	プラバスタチン		P値
	-	+	
-	コントロール 30% (17/56)	プラバスタチン 17% (5/29)	<0.001
+	ステロイド 91% (42/46)	ステロイド+ プラバスタチン 43% (13/30)	0.047
P値	< 0.001	0.004	

(骨頭壊死数 / 大腿骨頭数)

(酸化ストレス)

免疫組織染色で、ステロイド投与により抗 8-OHdG、抗 4-HNE とともに骨髄脂肪細胞、骨髄細胞周囲が強く染色されていた(図 3-1)。ペントサン、プラバスタチン投与群では、脂肪細胞壁、骨髄球の染色性が低下していた(図 3-2)。

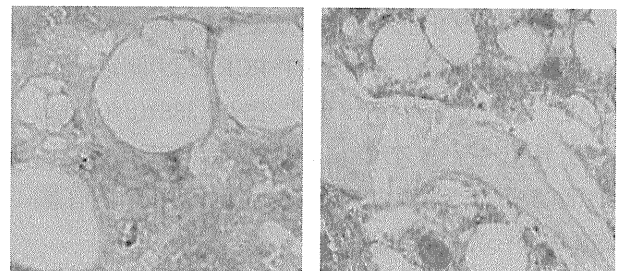
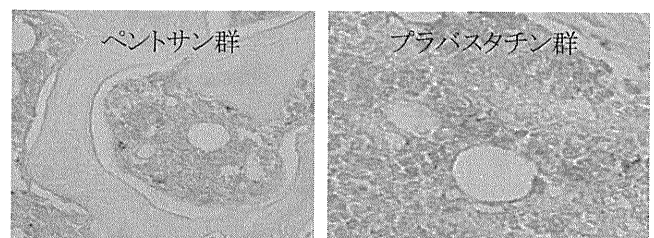
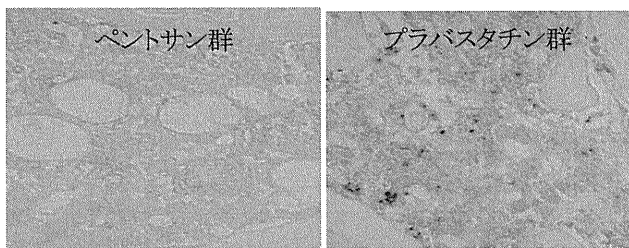


図 3-1 免疫染色による酸化ストレスの評価



抗 4HNE(x100)



抗 8-OHdG(x100)

図 3-2 免疫染色による酸化ストレスの評価

(脂肪細胞占拠率)

骨髄骨髄内の脂肪細胞占拠率はコントロール群 (3%)、プラバスタチン群 (6%)、プラバスタチン投与 + ステロイド群 (11%)、ステロイド群 (33%) の順で占拠率が高くなっていた (図 4)。

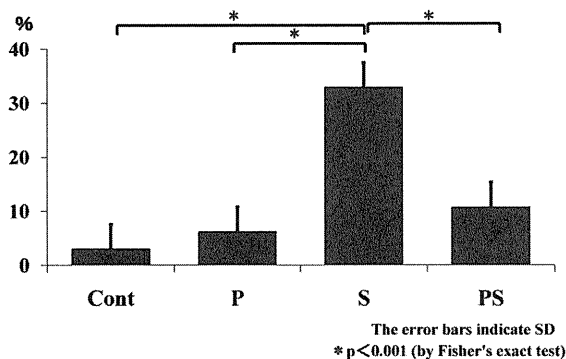


図 4 脂肪細胞占拠率

骨髄脂肪細胞研究

(PAI-1、アディポネクチンの mRNA 発現)

デキサメサゾンとシンバスタチンによる PAI-1、アディポネクチン遺伝子発現を RT-PCR により測定した。PAI-1 mRNA はデキサメサゾンにより 388% (p=0.002) に上昇、シンバスタチンにより 45% (p=0.002) に低下した (図 5A)。アディポネクチン mRNA の変化には有意差はなかった (図 5B)。

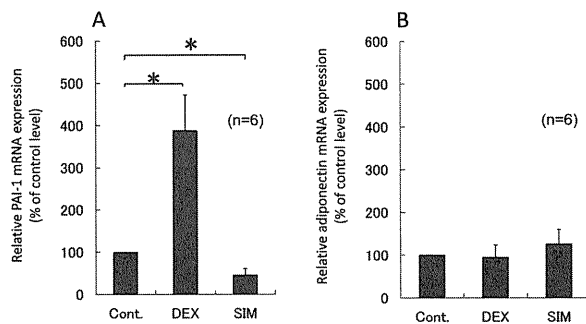


図 5A, B PAI-1 とアディポネクチン mRNA 発現

(PAI-1 mRNA の経時的変化)

デキサメサゾンにより、12 時間後をピークとして 490% (p=0.001) と著明に発現が亢進 (図 6A) し、シンバスタチンにより徐々に発現は抑制され、48 時間後には 34% (p=0.001) に抑制された (図 6B)。

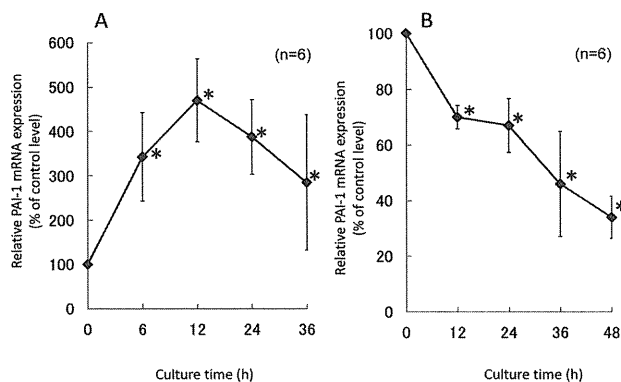


図 6A, B PAI-1 mRNA の経時的変化

(Total PAI-1 とアディポネクチン蛋白量)

培養 36 時間後に ELISA により測定した。PAI-1 分泌量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。シンバスタチンを添加し、12 時間後にデキサメサゾンを添加した群の PAI-1 分泌量は 89% (P=0.109) に抑制されていた (図 7A)。アディポネクチン分泌では、デキサメサゾンとシンバスタチンは大きな変化を起さなかった (図 7B)。

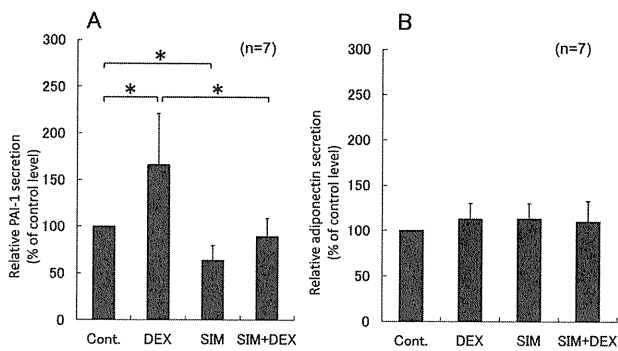


図 7A, B Total PAI-1 とアディポネクチン蛋白分泌

#### (PAI-1 分泌量の経時的変化)

サンプルをコントロール群(Cont.)、12 時間後に 1  $\mu$  M デキサメサゾンを追加した群(DEX)、開始時に 10  $\mu$  M シンバスタチンを追加した群(SIM)、開始時に 10  $\mu$  M シンバスタチン、12 時間後に 1  $\mu$  M デキサメサゾンを追加した群(SIM+DEX)、の 4 群に分けた。

デキサメサゾンは 24 時間後に 136% (58.3ng/mL;p=0.002)、36 時間後に 167% (101.5ng/mL;p=0.001) に PAI-1 を増加させ、シンバスタチンは 24 時間後に 56.1% (24ng/mL;p=0.002)、36 時間後に 68.3% (41.5ng/mL;p=0.002) に PAI-1 を減少させていた。シンバスタチンの前処置により、デキサメサゾンの PAI-1 増加効果は抑制された(図 8)。

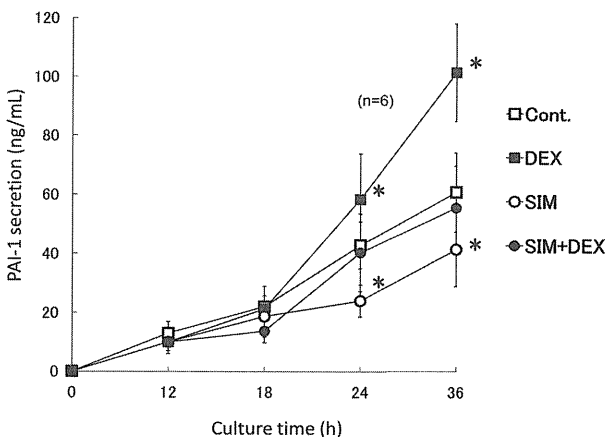


図 8 デキサメサゾンとシンバスタチンによる PAI-1 蛋白分泌の経時的変化

#### 4. 考察

当教室では以前より SHRSP を使用した動物モデルによる実験により大腿骨頭壊死症の研究を進めてきた<sup>1)~4)</sup>。骨頭壊死症の発症は多因子が関連する<sup>5)</sup>と

言われるが、今回は、ともに抗酸化作用を有す抗凝固薬ペントサンおよび脂質代謝改善薬プラバスタチンに着目し研究を行った。本研究では、ペントサン群とペントサン+ステロイド群の 2 群に於いてステロイド群と比較し壊死の発生率が低下した。免疫組織染色において、ペントサン、プラバスタチン投与群では、脂肪細胞壁、骨髓球の染色性が低下していた。これは骨頭内の酸化ストレスの抑制を意味すると考えられ、両薬剤の抗酸化作用が骨頭壊死抑制の役割を果たしている可能性が示唆された。

今回 SHRSP の研究において、プラバスタチン群、プラバスタチン+ステロイド群では、骨頭骨髓内の脂肪細胞占拠率が明らかに抑制されており、プラバスタチンが骨髓内の脂質代謝を継続的に改善した可能性が示唆された。過去に我々は、デキサメサゾン投与により骨髓脂肪細胞が PAI-1 分泌を増加させる事を報告<sup>6)</sup>し、これら脂肪細胞由来の PAI-1 が、骨髓内の微小循環障害およびそれに関連する骨頭壊死発症の一因となり得ると考えた。さらに、今回の骨髓脂肪細胞の研究結果から、デキサメサゾンにより促進された PAI-1 は、シンバスタチンにより抑制されることが示された。PAI-1 mRNA はデキサメサゾンにより 12 時間後に著しく増加し、PAI-1 分泌も持続的な増加がみられた。このことは、血中 PAI-1 増加と大腿骨頭壊死症に関する報告<sup>2), 7-9)</sup>と矛盾しない。PAI-1 mRNA はシンバスタチンにより 48 時間かけて 38%まで抑制され、PAI-1 分泌も減少した。さらに、シンバスタチンの前処理により、デキサメサゾンによる PAI-1 増加も抑制した。両研究のこれらの結果は、スタチンのステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する報告<sup>10-13)</sup>を支持するものと考えている。

#### 5. 結論

SHRSP およびヒト骨髓脂肪細胞による大腿骨頭壊死症に関する研究について報告した。

両研究から、大腿骨頭壊死症の予防におけるスタチンの有効性が組織学的および細胞生物学的に示唆された。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Miyata N, Kumagai K, Osaki M, Murata M, Tomita M, Hozumi A, Nozaki Y, Niwa M.

Pentosan Reduces Osteonecrosis of Femoral Head in SHRSP, *Clin Exp Hypertension*. 2010; 32(8): 511-516.

- 2) Hozumi A, Osaki M, Sakamoto K, Goto H, Fukushima T, Baba H, Shindo H. Dexamethasone-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in human primary bone marrow adipocyte. *Biomedical Research* 2010; 31: 281-286.
- 3) Sakamoto K, Osaki M, Hozumi A, Goto H, Fukushima T, Baba H, Shindo Y. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 82
- 4) Nozaki Y, Kumagai K, Miyata N, Niwa M. Pravastatin reduces steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in SHRSP rats. *Acta Orthopaedica*, 2012. (in Press)

## 2. 学会発表

- 1) Sakamoto K, Osaki M, Hozumi A, Goto H, Fukushima T, Baba H, Shindo Y. Simvastatin Down-regulates Plasminogen Activator Inhibitor-1 Secretion and Expression in Human Bone Marrow Adipocytes. 31th ASBMR. Denver, USA, 2009.9.12
- 2) Kumagai K, Nozaki Y, Niwa M. Pravastatin Reduces the Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head in SHRSP Rats. The 14th International Symposium on SHR - Ecogenomic Models of Human Disease. Montreal, Canada. 2011. 9. 24-25

## 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  
なし

## 8. 参考文献

- 1) Wada M, Kumagai K, Murata M, S-Yamashita Y, Shindo Y. Warfarin reduces the incidence of

osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rats. *J Orthop Sci* 2004; 9: 585-590.

- 2) Murata M, Kumagai K, Miyata N, Osaki M, Shindo Y. Osteonecrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: effect of glucocorticoid. *J Orthop Sci* 2007; 12: 289-295.
- 3) Suzuki M, Kumagai K, Osaki M, Murata M, Tomita M, Miyata N, Hozumi A, and Niwa M. Osteonecrosis of Femoral Head in the Stroke Prone Spontaneously Hypertensive Rats -Especially in Old Rats. *Clin Exp Hypertension* 2008; 30(7): 689-97.
- 4) Noriaki Miyata, Kenji Kumagai, Makoto Osaki, Masakazu Murata, Masato Tomita, Akira Hozumi, Yoshihiro Nozaki, Masami Niwa. Pentosan Reduces Osteonecrosis of Femoral Head in SHRSP, *Clin Exp Hypertension*. 2010; 32(8): 511-516.
- 5) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y, Ohta A. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 2006; 15: 354-57.
- 6) Hozumi A, Osaki M, Sakamoto K, Goto H, Fukushima T, Baba H, Shindo H. Dexamethasone-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in human primary bone marrow adipocyte. *Biomedical Research* 2010; 31(5): 281-286.
- 7) Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ: Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 121-128.
- 8) Okada Y, Tanikawa T, Iida T, Tanaka Y: Vascular injury by glucocorticoid; involvement of apoptosis of endothelial cells. *Clin Calcium* 2007; 17: 872-877.
- 9) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Yamashita A, Sueishi K, Iwamoto Y: Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis--a

- histomorphometric study of autopsy cases. *Pathol Res Pract* 2005; 200: 807-811.
- 10) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y: Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3387-3391.
  - 11) Pritchett JW: Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 173-178
  - 12) Pengde K, Hong G, Fuxing P, Bin S, Jing Y, Zongke Z: Effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Int J Exp Path* 2010; 91: 235-243.
  - 13) Pengde K, Fuxing P, Bin S, Jing Y, Jingqiu C: Lovastatin inhibits adipogenesis and prevents osteonecrosis in steroid-treated rabbits. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 696-701.

# アルコール投与家兎における脂質の変化についての検討

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

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

## 1. 研究目的

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

## 2. 研究方法

15羽の雄日本白色家兎をランダムに3群に分けた。15ml/kgの日本酒投与群4羽(Group A)、30ml/kgの日本酒投与群5羽(Group B)、30ml/kgの生食投与群6羽(Group C)とし、投与方法は専用ネラトチューブを用いて経胃的に行い、1日1回4週間継続した。アルコール投与開始後6週で犠牲死とし、摘出した大腿骨および上腕骨の近位骨幹端部からランダムに選択した4部位(1部位=4 X 10<sup>-8</sup> m<sup>2</sup>)における100の骨髄脂肪細胞長径をNIH image freewareを用いて測定した<sup>3)</sup>。また、骨壊死発生の有無についても検討した<sup>1)</sup>。採血は、アルコール投与開始前(0週)から6週まで毎週1回行い、Group A、Bに関しては、血中アルコール濃度の測定を行った。

(倫理面への配慮)

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

## 3. 研究結果

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

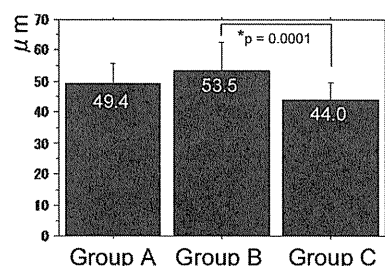


図1 骨髄脂肪細胞径。\*one-way analysis of variance (ANOVA) with Scheffe's post-hoc test

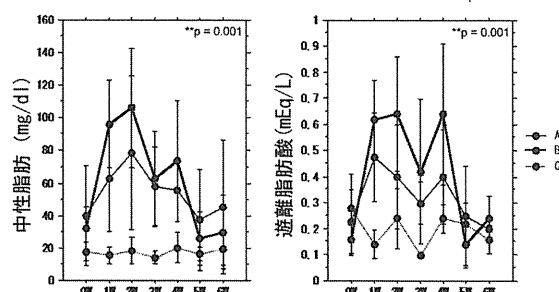


図2 血液検査結果。\*\*repeated measures ANOVA



#### 4. 考察

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

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

#### 5. 結論

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

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology Oxford*. 2010;49:1128-1132.
- 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. MRI evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older: differentiation of

subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:W63-68.

- 3) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. A histopathological evaluation of a concave-shaped low-intensity band on T1-weighted MR images in a subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Skeletal Radiol*. 2010;39:185-188.
  - 4) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. The radiological outcome analyses of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:781-786.
  - 5) 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 Exp Pathol*. 2011;92:290-295.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis in patients under 20 years of age. The AAOS 2009 Annual Meeting. February 25-28, 2009, Las Vegas, Nevada, USA.
  - 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. The radiological and histopathological evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older. The 15th International Symposium on Bone Circulation (ARCO2009). November 17-19, 2009, Yokohama, Japan.
  - 3) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender Difference in the Development of Steroid-induced Osteonecrosis in Rabbits. The 15th International Symposium on Bone Circulation (ARCO2009). November 17-19, 2009, Yokohama, Japan.

- 4) 池村聡、山本卓明、本村悟朗、馬渡太郎、中島康晴、岩本幸英:60歳以上で特発性大腿骨頭壊死症を疑われた症例の画像および病理組織学的所見の検討、第82回日本整形外科学会学術総会.福岡、5.14-17. 2009.
- 5) 池村聡、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、本村悟朗、岩崎賢優、岩本幸英:大腿骨頭壊死症に対する単純および造影MRI所見の比較検討、第82回日本整形外科学会学術総会.福岡、5.14-17. 2009.
- 6) 池村聡、山本卓明、西田顕二郎、本村悟朗、岩本幸英:ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるNOに関する性差の検討、第36回日本股関節学会.京都、10.30-31. 2009.

deficient bone repair. Alcohol Clin Exp Res. 2005;29:2077-2090.

- 7) Matsuo K, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 1988;234:115-223.

## 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 8. 参考文献

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

# 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の検討

林 成樹、藤岡幹浩、上島圭一郎、生駒和也、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)

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。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。

## 1. 研究目的

これまでわれわれは臨床において腎移植後 6 週から 12 週で T1 強調画像で band 像が確認できると報告したが、band 像以前の骨内変化は画像変化では確認できていない<sup>1)</sup>。

実験的研究において、Ichiseki らは家兎にステロイドを投与すると早期に骨内に酸化障害が起こると報告しており<sup>2)</sup>、Miyanishi らは、ステロイド投与後 14 日目に骨髄内の血流変化が生じると述べている<sup>3)</sup>。しかし、Takao らは家兎ステロイド骨壊死モデルの MRI で骨髄内の変化や血流変化を検出できたのはステロイド投与 9 週後であったと報告しており、骨壊死にいたる骨髄内変化を MRI で早期にとらえることはできていない<sup>4)</sup>。これはステロイド投与後に家兎の大腿骨近位部に生じる血流変化が小さいことが一因と考えられている。また、これまでステロイド性大腿骨頭壊死症を実験動物モデルで *in vivo* で経時的に観察した研究は少ない。今回われわれの施設に導入された高磁場 MR 装置では高解像度で経時的に撮像できるため、比較的小さい家兎の股関節でも骨壊死に関わる微小な骨・骨髄内変化を経時的にとらえることができる可能性があると考えた。

本研究の目的は、ステロイド性骨壊死における早期の病態を解明することであり、特にステロイド投与後に起こる早期の骨髄内の変化を MRI でとらえることである。

## 2. 研究方法

28 週齢以上の雄性日本白色家兎 8 羽にメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: MPSSL)20mg/kg を一回右殿筋内注射し、骨壊死モデルを作成した。

MR 装置は Agilent 社製動物用横置き型 MRI system、7.04T、ボア径 310mm を使用した(図 1)。家兎をインフルラン吸入麻酔下に腹臥位とし、股関節・膝関節を軽度屈曲位で MR 装置に固定した。

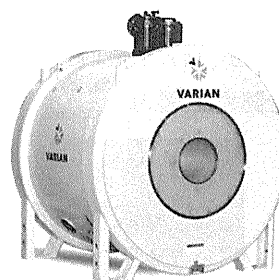


図 1

### ①非造影での評価

まず PD 強調画像(proton density weighted image: PDWI)(TR/TE=2000/15ms)、T1 強調画像(T1 weighted image: T1WI)(TR/TE=350/15ms、)、脂肪抑制 T1 強調画像(fat suppression T1WI: FST1WI)(TR/TE=350/15ms)と T2 強調画像(TR/TE=2500/60ms)を撮像した。

### ②動脈相の血流評価

次に、動脈相の血流を評価するために 0.4mmol/kg

の MRI 用 造 影 剤 (Gadolinium Diethylenetriaminepenta-acetic Acid: Gd-DTPA)を外側耳静脈から急速投与し、4秒に1回撮像可能なT2\*強調画像(TR/TE=30/5ms)を同一スライスで30回連続で撮像した。大腿骨近位部の好発部位に region of interest(以下 ROI)を設定した(図2)。その中の信号強度を計測し、time-signal intensity curve を作成した。



図2 T2\*強調画像: 破線に囲まれた領域を ROI として設定した。

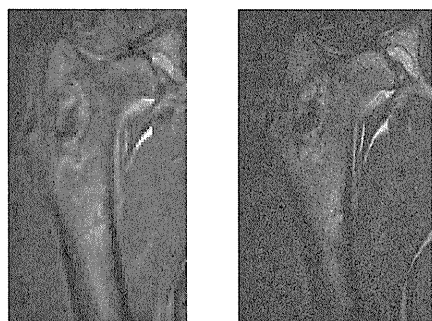
### ③定常状態の造影効果の評価

最後に T1 強調画像(以下 Gd-T1WI)、脂肪抑制 T1 強調画像(以下 Gd-FST1WI)を撮像した。NMR system(Agilent 社製 VNMRJ<sup>®</sup>)を用いて Gd-T1WI の信号強度から T1WI の信号強度を subtraction して得られた信号強度を画像化し、造影効果の有無を判定した。同様の操作を Gd-FST1WI と FST1WI にも行った。

## 3. 研究結果

### ①非造影での評価

MPSL 投与後 25 日目に撮像した単純 MRI で大腿骨骨幹部にわずかではあるが、PDWI および T1WI で低信号領域を示す部位を認めた(図3)。



a: PDWI

b: T1WI

図3

同部位の組織標本では弱拡大像で骨髓細胞の減少している領域を認め、その部位の強拡大像で骨髓内脂肪細胞の核消失と好酸性デブリスの蓄積を認め、組織

学的に骨髓壊死と判定した(図4)。

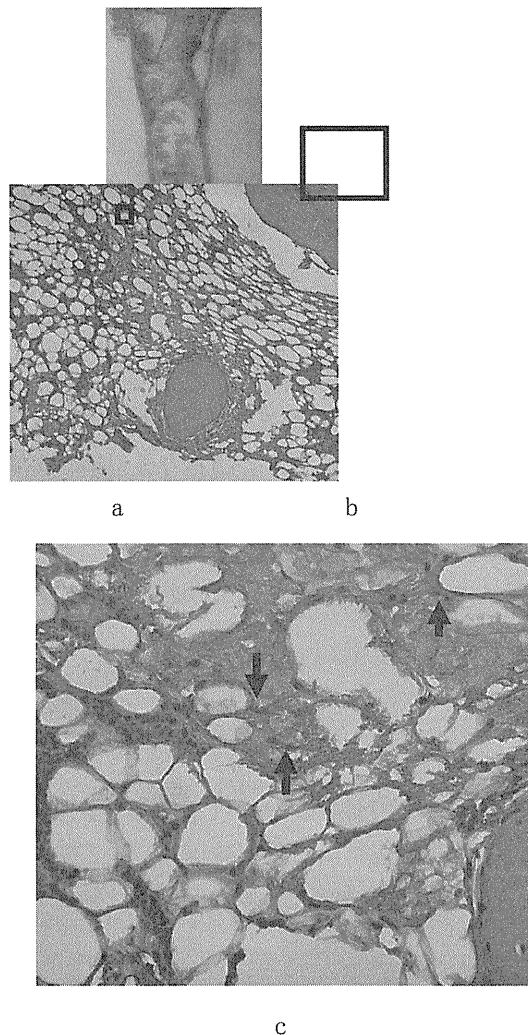


図4a: 組織標本マクロ像。四角で囲まれた領域が PDWI と T1WI の信号変化があった領域と比較的一致している部位である。

b: 弱拡大像。骨髓細胞数の減少した領域がある。

c: 強拡大像。骨髓内脂肪細胞の核消失と骨髓細胞の壊死を認めた(↑)。

### ②動脈相の血流評価

MPSL 投与前の T2\* dynamic MRI から作成した time-signal intensity curve では造影剤投与後 30 秒間で徐々に信号強度が増強し、その後はやや不安定な状態で定常状態になっていた。MPSL 投与後 3 日目の家兎で作成した time-signal intensity curve では造影剤投与後 30 秒間は大きな振幅で造影効果の変動があったが、その後は変化が小さくなった(図5)。

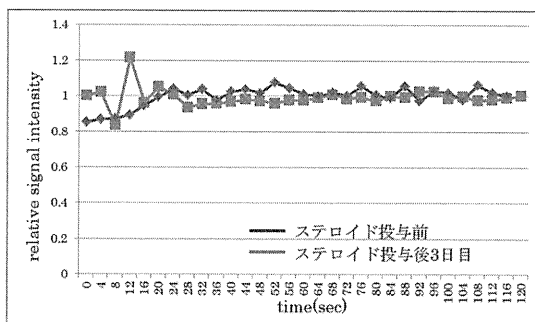


図 5 time-signal intensity curve

### ③定常状態の造影効果の評価

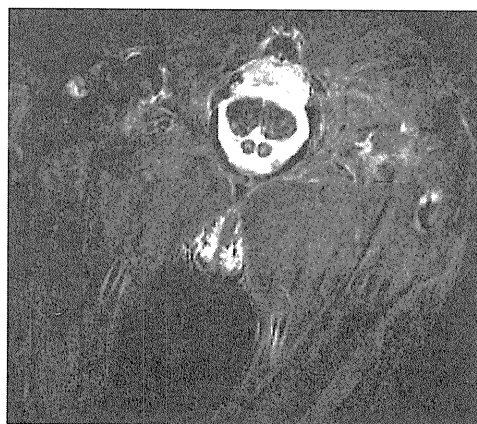
MPSL 投与後 3 日目および 11 日目の造影 MRI では T1WI と FST1WI とともに大腿骨近位部に明らかな造影効果を示す部位は確認できなかった。18 日目の造影 MRI で左大腿骨の骨壊死好発部位に T1WI および FST1WI でわずかではあるが環状に造影されているように見える領域があった(図 6)。



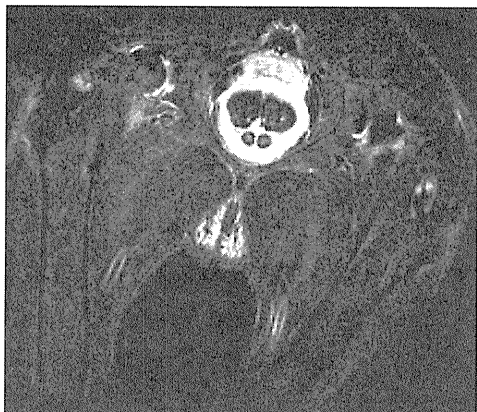
a



b



c



d

- 図 6a: MPSL 投与後 3 日目の Gd-T1WI から T1WI を subtraction した画像。骨壊死好発部位に造影効果を認めなかった。
- b: MPSL 投与後 3 日目の Gd-FST1WI から FST1WI を subtraction した画像。明らかな造影効果を呈している領域はなかった。
- c: MPSL 投与後 18 日目の Gd-FST1WI から FST1WI を subtraction した画像。左大腿骨の骨壊死好発部位に微弱ではあるが造影効果を認めた
- d: MPSL 投与後 18 日目の Gd-FST1WI から FST1WI を subtraction した画像。T1WI で合成した画像よりもさらに軽度ではあるが同部位に造影効果を認めた。

## 4. 考察

PDWI と T1WI における低信号領域に相当する部位で組織学的に骨髓内脂肪細胞壊死を含む骨髓壊死を確認した。単純 MRI で骨壊死をとらえた可能性があると考え。今後も継続して MRI と組織学的所見との対比

を継続していく必要があると考える。

T2\* dynamic MRI は骨壊死において早期の微小血流障害、動脈相の血行動態を評価することに優れていると報告されている<sup>5)</sup>。T2\* dynamic MRI は T2\*強調画像を用いて行うが、撮像時間が短いという長所と同時に signal to noise 比が低く画像が粗いという短所を併せ持つ。今回の結果では、造影剤投与後 30 秒間では信号強度の変化を認めたが、その後は信号強度の変化はそれほど大きくなかった。造影剤投与後 30 秒間をより詳細に評価する方法の確立が必要であると考えた。また、MPSL 投与後早期に起こる酸化障害の影響を骨髄内でとらえることを目標として、ステロイド投与後早期(6 時間後、12 時間後)に dynamic MRI を行い検討していく予定である。

MPSL 投与後 18 日目の家兎で T1WI の subtraction した画像においてわずかではあるが確認できた造影効果は壊死領域部の血流低下と壊死領域周囲にできた血管新生による新しい血流による変化ではないかと考えた。今後は組織学的所見と対比させるとともに、個体数を増やしてこの造影効果の意義を検討していく必要があると考えた。

## 5. 結論

1. 高磁場 MR 装置を用いてステロイド投与後家兎を経時的に観察する研究を開始した。
2. ステロイド投与後 25 日目の個体で大腿骨内に信号変化を認め、同部位に組織学的に骨髄壊死を確認した。
3. 今後は組織学的所見の検証を行うとともに dynamic MRI で早期の骨内の変化を検討する予定である。

## 6. 研究発表

1. 著書  
なし
2. 研究発表  
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) 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.
- 2) Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda S, Sugimori T, Matsumoto T. DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Rheumatology(Oxford)*.2005;44:456-60.
- 3) Miyanishi K, Yamamoto T, Iriya T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone*.2002;30:185-190.
- 4) Takao M, Sugano N, Nishii T, Sakai T, Nakamura N, Yoshikawa H. Different magnetic resonance imaging features in two types of nontraumatic rabbit osteonecrosis models. *Magn Reson Imaging*.2009;27:233-9.
- 5) Tsuji T, Sugano N, Sakai T, Yoshikawa H. Evaluation of femoral perfusion in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model with T2\*-weighted dynamic MRI. *J Orthop Res*.2003;21:341-51

# 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準・病期・病型分類における課題

大園健二、花之内健仁  
(関西労災病院 整形外科)

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

## 1. 研究目的

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

## 2. 研究方法

本報告では下記3点についての課題を提起した。

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

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

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

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

## 3. 研究結果

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

## MRI 1項目＝確定診断

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

表1 MRI画像のBand像で確定診断する際の注意すべき点

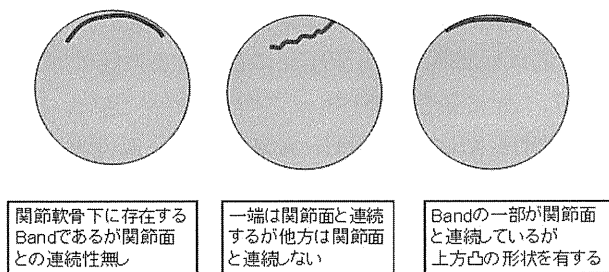


図1 ION 特異的な Band 像として認めないもの

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

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

### 4. 考察・結論

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

### 5. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

### 6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

### 7. 参考文献

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



# 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)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)診断基準の課題の一つとして、MRI 所見の取り扱い(特徴的な MRIT1 強調像の帯状低信号域を以て ION 確定診断となりえるか?)をどうするかという問題がある。班会議としての意見を集約するため、ION 研究班の中で整形外科分担研究者及び研究協力者を対象として、この課題についてアンケート調査を行った。現状の診断基準は維持するべきであるとの意見が多数であった。

## 1. 研究目的

1986 年策定の特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 診断基準<sup>1)</sup>は股関節単純 X 線所見 2 項目、骨シンチ、MRI 所見、骨生検所見の 5 項目中 2 項目を満たすこととなっており、これによって高い感度と特異度が証明されている<sup>2), 3)</sup>。ところが早期(Stage 1, 2)の ION では、MRIT1 強調像による帯状低信号域(以下 band 像)のみ陽性であることが多いこと、骨シンチでの明らかな cold in hot 像は稀であること、侵襲的な骨生検は非現実的であること、さらには、ここ数十年で MRI が普及したことなどにより、現在の臨床現場では MRI の band 像 1 項目で ION の診断を受ける事例が増加している。一方、band 像と紛らわしい MRI 所見を呈する股関節疾患が存在することも報告されており、「Band 像 1 項目で ION の確定診断」とすることは専門家が診断する時には問題が少ないものの、専門でない一般医家に公布すると却って混乱や誤診を招くという指摘もある。

本研究では、ION 研究班の中で整形外科分担研究者及び研究協力者が、「Band 像 1 項目で ION の確定診断」とすることに対する意見について調査した。

## 2. 研究方法

平成 22 年 5 月に ION 研究班分担研究者及び研究協力者のうち、筆者を除く整形外科医 36 名にアンケートを送付した。なお、アンケートは賛成/反対の択一式の質問及び自由表記の質問からなる。

## 3. 研究結果・考察

36 名中 30 名(班員 10 名/研究協力者 20 名)より回答を得た。

質問内容及び結果は以下の通りである。

Q1: 「Band 1 項目で ION 確定診断」としない(択一式)。

30 名中 17 名(56.7%)が賛成であった。なお、分担研究者は 10 名中 8 名(80%)が賛成である一方、研究協力者は 20 名中 9 名(45.0%)が賛成であった。比較的若いと思われる世代で「Band 1 項目で ION 確定診断」を支持している傾向があった。

Q1-2: もし、「Band 1 項目で確定診断」とした場合、Band 像 1 項目での ION に対する感度・特異度の調査が必要である(択一式)

30 人中 23 人(76.7%)が賛成であった。しかし、技術的には確定診断のための骨生検や骨シンチをルーチンに行い専門家チームによる総合評価・診断確定が必要となり、実施のハードルが高いと考えられる。

Q2: 「Band 1 項目で確定診断」に賛成の回答者に対する質問として、この診断項目に条件をつけるかどうか。(択一式)

Q2-1) 条件はつけない。

Q2-2) ION に特異的な Band 像(T1 強調像で関節面から関節面に連続する下方凸の明確な Band 像など)の特徴を明記して条件をつける。

回答のあった 13 名中、全員が Q2-1)反対、Q2-2)

賛成、という意見であった。この結果より、「Band 像 1 項目のみで ION 確定診断」を支持する回答者も、全員が無条件ではなく、ION に特異的な band 所見を啓蒙する必要性を感じていることが伺えた。

Q3: 除外項目について：腫瘍および腫瘍性疾患、骨端異形成症等のほかに急速破壊型股関節症(RDC)、一過性大腿骨頭壊死症(TOH/BMSE)、さらには軟骨下脆弱性骨折(SIF)を追加する。

30 名中、22 人が賛成であった。現在、特発性大腿骨頭壊死症臨床個人票の除外診断、鑑別診断に SIF が含まれてはいないが、MRI の band 像では ION とまぎらわしいことが多く、多くの班員がこれらを除外する必要があると考えていることが伺えた。

#### Band 1 項目で確定診断とする理由 (自由表記)

- ・ 紛らわしい MRI 所見を呈する他疾患があり、診断基準を改訂すると一般整形外科医は新旧の区別も困難で混乱する可能性が生じる。
- ・ MRI のみの 1 項目で確定診断を認めれば感度・特異度が低下することは明白である。
- ・ 診断基準は一般医家向けなので単純なほうが良い
- ・ Band 像は Stage 1, 2 では有用だが Stage 3, 4 では困難
- ・ 一般整形外科医から ION として紹介されてくる症例の中に OA 症例が少なくない。
- ・ 骨頭変形が少なく嚢胞形成を Band 像と混同しているケースが多い。
- ・ 現行の診断基準で特に問題はないただし骨シンチや骨生検が施行されることは稀で現実的には X 線と MRI で診断されている。
- ・ 診断基準の変更はするべきでない。
- ・ 除外項目では、そもそも TOH,RDC,SIF は現在の ION 診断基準を正確にあてはめれば 5 項目中 2 項目を満たしてしまう例があるのでしようか？
- ・ MRI のみで確定診断できない不便さよりも、MRI 診断が不適確で誤診になることのほうが現時点では問題である。
- ・ 除外・鑑別診断対象にはむしろ OA (変形性股関節症) を入れるべきである。

#### Band 1 項目で確定診断としない理由 (自由表記)

- ・ 条件付の MRI 1 項目で確定診断に賛成。
- ・ 除外診断には SIF も明記すべし
- ・ MRI で典型的な Band 像であるにもかかわらず X 線所見がなく確定診断できない症例が多く 1 項目で認められれば便利。
- ・ 明らかなステロイドやアルコールの誘因があり反対側に 2 項目を満たす ION が存在するケースに限定
- ・ 一般整形外科医 (放射線科医?) は X 線と MRI のみの診断で MRI を根拠に ION と診断するケースが多い。しかし SIF や TOH などの鑑別に関する認識は不十分。Band 像の正確な周知を進めた上で 1 項目で ION 確定診断が認められるようになれば良い。

#### 4. まとめ

ION 現診断基準を「Band 像 1 項目で ION 確定診断」と変更すべきかどうかについて調査した。現状の診断基準は維持するべきであるとの意見が多数であった。ION 特異的な band 像の解説を一般医家に啓蒙すること、及び RDC, TOH(BMES), SIF の病態研究と ION との鑑別の啓蒙することの必要であり、また、上記以外にも変形性股関節症も鑑別すべき疾患として注意喚起が必要であると考えられた。

#### 5. 研究発表

なし

#### 6. 知的所有権の取得状況

なし

#### 7. 参考文献

- 1) 小野啓郎. 大腿骨頭壊死症の診断基準、病型分類、病気. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和61年度研究報告書. 1987; 331-6.
- 2) 二ノ宮節夫. 班長報告. 大腿骨頭壊死症の診断基準、病型分類、病気. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成2年度研究報告書、附表. 1991.
- 3) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K,

Hotokebuchi T, Matsumoto T, et al. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 590-5.

# 臨床調査個人票の改定について

山本卓明、本村悟朗、岩本幸英（九州大学 整形外科）  
大園健二（関西労災病院 整形外科）

難治性特定疾患である特発性大腿骨頭壊死症の申請に用いられている臨床調査個人票（新規、更新）を、より普遍的で正確かつ簡便、そして臨床情報の取得ができるように改定した。

## 1. 研究目的

「特定疾患」（医療費助成対象の疾患）である特発性大腿骨頭壊死症の臨床調査個人票について、近年の本研究班の成果を反映させ、かつこれまでの問題点を解決すべく、本調査個人票の改訂を行う。

## 2. 研究方法

近年の研究成果、現在の問題点、改善点を反映させた草案をまずWGにて作成し、これを年2回開催される班会議において、班員全体で討論し、改定案を作成した。

## 3. 研究結果

詳細は巻末資料を参照されたい。

（赤字部分が改定部分）

主な改正点は、まずこれまで除外診断として7疾患、鑑別診断として5疾患がそれぞれあげられていたが、これらには重複が幾つかあり、また最近の研究成果から得られた鑑別疾患（大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など）が含まれていないなど改善すべき点を勘案した結果、除外診断として10疾患に統一した。これにより、より正確な診断が可能となると思われる。

また病型分類、病期分類は、その定義について図などを加えることにより、より簡便、正確に行えるようにした。

その他、疫学調査においてより詳細な臨床情報を正確かつ容易に取得できるよう、既往歴、ステロイド使用量、アルコール摂取量、喫煙歴、などについて記載しやすくした。

## 4. 考察/結論

特発性大腿骨頭壊死症は、医療費助成対象の疾患であることから、正確かつ普遍的な診断が求められる。最近の研究成果として、大腿骨頭に圧潰を来たす疾患として、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が報告されている。その病理学的検索により、これまで大腿骨頭壊死症と診断された症例には、本骨折が約4-10%含まれていたという報告がある(1-2)。このような疾患を今回、除外診断に加えることが出来たことは、より正確な診断につながるものと考えられる。

また臨床調査個人票は、患者数の推計、年度毎の推移、など疫学的調査に有用な情報となる。本症に関係する可能性のある危険因子（アルコール、ステロイドなど）に関する情報をより正確に得られるように改定されたことは、意義深い。

なお今回は、新規患者用を改定したが、現在は更新患者についても検討を行っている。

## 5. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし