

# 腎移植後特発性大腿骨頭壊死症の発生は減っているか

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)

腎移植後の免疫抑制療法は抗 CD 25 モノクローナル抗体(シムレクト)の登場により劇的に変化しており、免疫抑制剤やステロイドの投与量が減る一方で急性拒絶反応は減り、移植腎の機能、成績も向上している。以前、当施設で 2003 年以降の腎移植後大腿骨頭壊死症の発生がないことを報告したが、今回症例数を増やし 110 例の腎移植症例に MRI スクリーニングを行ったが大腿骨頭壊死症の発生は認めなかった。2003 年以前での 232 例中 8 例と比して減少傾向にあった(p=0.058)。

## 1. 研究目的

近年、新しい免疫抑制剤である抗 CD25 モノクローナル抗体(シムレクト)の登場により、腎移植における移植後成績は劇的に変化している。シムレクトは 2002 年に本邦に導入され、その作用は活性化した T 細胞のみに発現する IL-2 レセプター  $\alpha$  鎖(CD25)に特異的に結合して IL-2 の T 細胞の結合をブロックし、活性化 T 細胞の増殖を抑制することである。

我々は以前、2002 年以前の腎移植後 MRI スクリーニングにおいて、術後 1 週間以内に透析を要する Delayed graft function (DGF)が腎移植後特発性大腿骨頭壊死症(ION)のリスクファクターであると報告した<sup>1)</sup>。シムレクトの使用により、DGF の頻度の減少が報告されており、移植後成績が改善する一方で、カルシニューリンインヒビターやステロイドの投与量の減少が可能となっている<sup>2-4)</sup>。しかし、腎移植後 ION の発生率の減少に関与しているかは明らかではない。平成 24 年度第 1 回班会議において、福島らにより定点モニタリングでの ION 背景因子としての腎移植の比率の低下が報告された。

本検討の目的は当院における 2003 年以降 10 年間で腎移植後 ION 発生率を、それ以前の発生率と比較し、検討することである。

## 2. 研究方法

2003～2012年に腎移植後に両股関節MRIを撮像した110例を対象とした。男性49例、女性61例で平均年齢は43歳(11～67歳)であった。MRIは術後3ヵ月で撮像し、1.5-Tesla superconducting magnet (SMT150X;

Shimadzu, Kyoto, Japan)を用いて撮像した。Historical controlとして以前報告した1986年～2002年に施行した腎移植後MRIスクリーニング232例を用いた。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/死体腎)、術後免疫抑制剤として、カルシニューリンインヒビター(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[プレドニゾロン(PSL)投与量、メチルプレドニゾロン(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 (Fisher's exact probability 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 110 例中 0 例 (0%)であった。有意差は認めなかったが(Fisher's exact probability test,  $p=0.058$ )、減少傾向を認めた。control との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総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 および急性拒絶反応の減少し、術後8週でのBUN、Cr 値の低下、入院期間も短縮していた(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2,4,6,8 週それぞれの時点までの総 MP SL 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 MP SL 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 MP SL 投与量と DGF が危険因子であった(表5)。

表 1:患者背景比較

	Present study (N=110)	Control (N=232)	p value
性別 (男/女)	61 / 49	143 / 89	0.33
年齢 (歳)	43±13	34±10	<0.001
BMI	21.8±3.3	20.4±2.8	0.001
ABO 不適合	34	16	<0.001
HLA 不適合(0-6)	2.8±1.4	2.1±1.0	<0.001
術前透析期間(ヶ月)	45±54	41±47	0.72
移植腎(生体腎)	106	190	0.001

表 2:術後免疫抑制剤使用状況比較

	Present study (N=110)	Control (N=232)	p value
タクロリムス(術直後)	59/51	61/171	<0.001
タクロリムス(退院時)	62/48	74/158	<0.001
シムレクト併用	98 (83%)	10 (3%)	<0.001
PSL 術後2 週 (g)	0.49±0.04	0.57±0.07	<0.001
4 週 (g)	0.67±0.06	0.83±0.08	<0.001
6 週 (g)	0.80±0.10	1.00±0.12	<0.001
8 週 (g)	0.91±0.14	1.17±0.11	<0.001
MP SL 術後2 週 (g)	0.58±0.50	0.80±0.65	0.004
4 週 (g)	0.70±0.71	1.18±0.91	<0.001
6 週 (g)	0.75±0.78	1.51±1.20	<0.001
8 週 (g)	0.84±0.92	1.64±1.32	<0.001

表 3:術後腎機能比較

	Present study (N=110)	Control (N=232)	p value
Delayed graft function	8 (7.2%)	55 (23.7%)	0.004
術後8 週 BUN (mg/dl)	18.9±8.8	24.8±11.0	<0.001
術後8 週 Cr (mg/dl)	1.3±0.4	1.6±0.8	<0.001
急性拒絶反応	15 (13.6%)	116 (50%)	<0.001
入院期間 (日)	31±15	56±21	<0.001

表 4:ION 発生の危険因子解析(単因子解析)

ONFH 関連因子	ION (+)	ION (-)	p 値
性別 (男/女)	6 / 2	198/136	0.38
年齢 (歳)	38±9	37±11	0.8
BMI	19.9±1.7	21.0±3.1	0.38
ABO 不適合	0	50	0.98
HLA 不適合(0-6)	2.0±0.9	2.4±1.2	0.39
術前透析期間(ヶ月)	33±33	42±49	0.6
移植腎(生体/死体)	5 / 3	291 / 43	0.06
タクロリムス(術直後)	1	119	0.21
タクロリムス(退院時)	2	134	0.39
シムレクト併用	1	107	0.27
PSL 術後2 週 (g)	0.55±0.08	0.54±0.07	0.68
4 週	0.83±0.09	0.78±0.11	0.17
6 週	1.02±0.11	0.95±0.04	0.16
8 週	1.20±0.12	1.11±0.16	0.34
MP SL 術後2 週 (g)	1.31±0.80	0.72±0.69	0.01
4 週	1.72±1.34	1.02±0.89	0.03
6 週	2.31±1.63	1.28±1.14	0.02
8 週	2.59±1.90	1.41±1.26	0.01
Delayed graft function	5	58	0.005
術後8 週 BUN	31.6±13.1	22.8±10.6	0.03
術後8 週 Cr	2.0±1.1	1.5±0.7	0.06
急性拒絶反応	5	126	0.18
入院期間 (日)	60±18	48±22	0.12

表 5:ION 発生の危険因子解析(多変量解析)

	Adjusted OR (95%CI)	p value
年齢	1.001 (0.95-1.06)	0.96
性別 (男性)	2.06 (0.39-10.72)	0.4
MP SL 投与量 術後2 週 (g)	2.90 (1.04-8.07)	0.04
Delayed graft function	5.97 (1.36-26.26)	0.02

#### 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)<sup>5-11)</sup>。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。本検討では、有意差は認めないものの、以前と比較して2003年以降、腎移植後IONは減少していた。

ION減少に関与する因子として免疫抑制剤の進歩が挙げられる。免疫抑制剤の進歩により腎移植成術後成績は改善している。また腎移植後IONの発生率はシクロスポリンAの導入後で減少し<sup>12,13)</sup>、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<sup>14,15)</sup>。2002年よりシムレクトが導入され、免疫抑制療法はさらに劇的に変化した。従来の免疫抑制剤と併用され、DGFや急性拒絶反応の減少を認め、カルシニューリンインヒビター投与量や、ステロイド投与量の減量が可能となった<sup>2-4)</sup>。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。シムレクト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、シムレクト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、DGFの発生と2週までのMPSL投与量が骨壊死発生のリスク因子であった。いずれも、術後早期の因子であり、IONを減少させるためには、術後早期の移植腎のコントロールを向上させることが重要であると考えられる。シムレクト導入以後、移植腎のコントロールが改善し、DGF症例の減少と、ステロイド投与量の減少により、ION発生が減少した可能性がある。

表6:腎移植後ION発生のMRIスクリーニング研究

著者	調査期間	移植患者(例)	ONFH発生率(%)
Kospecky	1986-1989	104	13.5
Kubo	1988-1992	51	25.5
Shibatani	1988-1999	150	24.6
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	2003-2012	110	0

#### 5. 結論

当院において2003年以後の腎移植症例の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た。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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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
- 5) 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 Windings in renal allograft recipients. *Radiology.* 1991; 179: 523-7.
  - 6) 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.
  - 7) Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, Yoshimura N, Hirota Y, Fukushima W, Kubo T. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica* 2008;79: 631-6.
  - 8) 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.
  - 9) Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, Shibatani 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) Lausten GS, Jensen JS, Olgaard K. Necrosis of the femoral head after renal transplantation. *Acta Orthop Scand.* 1988; 59: 650-4.
  - 14) 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.
  - 15) 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.

# 当院における特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の検討

大西史師<sup>1)</sup> 岡崎俊一郎<sup>2), 3)</sup>、名越 智<sup>2)</sup>

(札幌医科大学 整形外科講座)<sup>1)</sup>

(札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)<sup>2)</sup>

(札幌医科大学 法医学講座)<sup>3)</sup>

当科における手術症例を対象とした特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の検討を行った。ステロイド性、アルコール性に関する危険因子、基礎疾患、合併症は既報と同様の結果であった。狭義の特発性 15 例では、ウイルス性肝炎を 4 例に、腫瘍性疾患を 4 例に認め、これらが狭義の特発性の危険因子であることが示唆された。

## 1. 研究目的

大腿骨頭壊死症は、外傷や減圧症などの原因の明らかな症候性と、原因不明の特発性に分類される。特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド性、アルコール性、狭義の特発性に分類され、過去のステロイド使用歴や長期飲酒歴などが危険因子であると報告されている<sup>1,2)</sup>。一方、狭義の特発性大腿骨頭壊死症では、喫煙、肝障害、高脂血症、痛風などが危険因子であることが報告されているが<sup>3)</sup>、その機序は明らかとなっていない。今回、当科での手術症例を対象として、特発性大腿骨頭壊死症の危険因子についての検討を行ったので報告する。

## 2. 研究方法

1996年4月から2011年12月までに、当科で特発性大腿骨頭壊死症に対して手術加療を行った122例158股を対象とした。男性64例71股、女性68例87股、手術時平均年齢は45.7歳であった。手術時の診断は、ステロイド性が75例101股63%、アルコール性が26例30股21%、両方を有するものが6例9股4%、狭義の特発性が15例18股12%であった。これらの対象における、基礎疾患の有無、ステロイド投与量、アルコール摂取量について検討を行った。

## 3. 研究結果

ステロイド性大腿骨頭壊死症患者でのステロイド平均投与量は397.6 mg/dayであった。ステロイドパルス療法施行例は29例であり、このパルス療法施行例を除外した場合のステロイド平均投与量は40.6 mg/dayであった。

ステロイド性大腿骨頭壊死症における基礎疾患は、SLEが17例21.0%と最も多く、間質性肺炎7例8.6%、気管支喘息7例8.6%、皮膚筋炎・多発筋炎5例6.2%、血小板減少性紫斑病5例6.2%、シェーグレン症候群5例6.2%などが続いた。

アルコール性大腿骨頭壊死症患者におけるアルコール平均摂取量はエタノール換算で、118 g/dayであった。また、合併症にはアルコール性肝炎5例、肝機能障害2例を認めた。

狭義の特発性大腿骨頭壊死症患者における基礎疾患に関しては、HCV感染3例、HBV感染1例、非ウイルス性急性肝炎1例、肺癌1例、甲状腺癌1例、非ホジキン性悪性リンパ腫1例、髄膜腫1例を認めた。

## 4. 考察

本研究では、特発性大腿骨頭壊死症の危険因子について当院での手術症例を対象として検討を行った。

特発性大腿骨頭壊死症の発生とステロイド使用との関連は過去の研究で評価、報告されている。ステロイド剤は自己免疫性疾患やネフローゼ症候群、腎移植後、気管支喘息などの炎症性疾患治療に用いられている<sup>3,4)</sup>。本邦でのステロイド性大腿骨頭壊死症の基礎疾患は、全国疫学調査により、SLE、ネフローゼ症候群、皮膚筋炎・多発筋炎、気管支喘息、血小板減少性紫斑病が多いと報告されている<sup>1)</sup>。本研究においても、SLEが最も多く、他の基礎疾患においても過去の報告と同様の傾向を認めた。また、長澤らは、高用量ステロイド(40mg/日以上)とパルス療法がSLE患者と特発性大腿骨頭壊死

間の危険因子として有意であると報告している<sup>5)</sup>。本研究でもステロイド性75例のうち29例でステロイドパルス療法が施行されていた。また、パルス施行例を除外した46例では、平均40.6mg/日の経口ステロイドが投与されており、過去の報告と同様に高用量ステロイドが危険因子となりうることを確認された。

アルコール性大腿骨頭壊死症に関して、一週間あたり400 ml以上の飲酒が危険因子と報告されており、アルコール性大腿骨頭壊死症患者には肝機能障害の合併が多いと報告されている<sup>6)</sup>。本研究では、アルコール平均摂取量はエタノール換算で118 g/day、一週間あたり平均1032 mlと過去の報告より大量飲酒者にアルコール性大腿骨頭壊死症が発生していた。また、合併症にはアルコール性肝炎5例、肝障害2例を認め、26例中7例(27%)に肝障害の合併を認めた。アルコール摂取は慢性肝疾患の要因となり、脂肪肝、アルコール性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を誘発する<sup>2,7)</sup>。一方、アルコール性肝障害の発生機序には、toll-like receptor (TLR) 4 signalingを介したTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ など様々な炎症性物質が関与すると報告されている<sup>2,7)</sup>。

狭義の特発性大腿骨頭壊死症の危険因子として、喫煙、肝障害、高脂血症、痛風などが報告されている<sup>3)</sup>。高脂血症では脂質がマクロファージに貪食され、TLR4、TLR9 signalingを介した炎症性物質が、痛風では炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ が、その発生機序に関与していると報告されている<sup>2,8)</sup>。本研究では、高脂血症や痛風についての検討はなされていないが、他の要因としてHCV感染3例、HBV感染1例を認め、危険因子の一つである肝障害に、肝炎ウイルスが関与している可能性がある。一方、肝炎ウイルス感染においても、その病態にはTLRを介して発現した炎症性サイトカインが関与すると報告されている<sup>9)</sup>。さらに、狭義の特発性大腿骨頭壊死症の基礎疾患に腫瘍性疾患を4例に認め、腫瘍性疾患も狭義の特発性大腿骨頭壊死症の発生に関与しているかの可能性が示唆された。近年、腫瘍の発生には様々な免疫反応が関与し、種々の腫瘍には特異のTLRが発現していると報告されている<sup>10)</sup>。

以上のことから、今回検討したステロイド性、アルコール性、狭義の特発性大腿骨頭壊死症では、それぞれの基礎疾患の病態に関与している自己免疫、自然免疫、炎症性サイトカインなどが共通している因子と考えられた。したがって、特発性大腿骨頭壊死症の発生機序に自己免疫、自然免疫、炎症性サイトカインなどが深く関与していることが推察された。

## 5. 結論

当科での特発性大腿骨頭壊死症の手術症例122例における危険因子について検討を行った。

ステロイド性、アルコール性に関する危険因子は、過去の報告とほぼ同様な傾向であった。

狭義の特発性大腿骨頭壊死症では、ウイルス性肝炎、腫瘍性疾患が壊死発生の危険因子であると推察した。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 大西史師、名越智、岡崎俊一郎、加谷光規、佐々木幹人、山下敏彦: 当院における特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の検討、第39回日本股関節学会.新潟、2012.12.8

## 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) Fukushima W, et al : Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 468 : 2715-2724, 2010.
- 2) Andrew M, et al : Molecular Mechanisms of Alcoholic Liver Disease: Innate Immunity and Cytokines. Alcohol Clin Exp Res 35 : 787-793, 2011.
- 3) Sakaguchi M, et al : Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci 15 : 185-191, 2010.
- 4) Felson DT, et al : A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet 1 : 902-906, 1987.

- 5) Matsuo K, et al : Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 234 : 115-123, 1988.
- 6) Andrew M, et al : Molecular Mechanisms of Alcoholic Liver Disease: Innate Immunity and Cytokines. Alcohol Clin Exp Res 35 : 787-793, 2011.
- 7) Inokuchi S, et al : Toll-like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice. Alcohol Clin Exp Res 35 : 1509-1518, 2011.
- 8) Eleni E, et al : Enhanced interleukin-1 $\beta$  production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals. Arthritis Research & Therapy 14: R158, 2012.
- 9) Wan-Yu Li, et al : Immunologic Characterization of Posthepatitis Cirrhosis Caused by HBV and HCV Infection. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2010, Article ID 138237 7 pages, 2010.
- 10) Jun-ichiro I, et al : NF- $\kappa$ B activation in development and progression of cancer. Cancer Sci 98: 268-274, 2007.

# ステロイド投与時年齢と骨壊死発生の関連

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）

ステロイド投与時年齢と骨壊死発生の関連を明らかにするために MRI 前向き研究をおこなった。ステロイド投与後 1 年以内に両股・両膝 MRI を撮像し、1 年以上前向きに経過観察しえた、全身性エリテマトーデス 676 関節を対象とした。経過観察率は 100%であった。骨壊死発生頻度は、小児 6%、思春期 49%、成人 41%であった。ロジスティック回帰分析により、思春期および成人は小児に対して、オッズ比で 10.3 倍骨壊死を生じやすかった。ステロイド投与時年齢は骨壊死発生の危険因子の 1 つであることが示唆された。

## 1. 研究目的

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)はステロイド性骨壊死を好発することが知られている。Oinuma らは<sup>1)</sup>成人 SLE の 44%に骨壊死を認めたと報告している。小児 SLE の骨壊死頻度は不明であるが、一般に小児 SLE は成人例より難治性であるとされ、大量のステロイドを要することが多い。一方、小児 SLE の生命予後は劇的に改善しており、1960 年に 2 年生存率 44%であったものが、1983 年には 5 年生存率 92%、10 年生存率 85%になった<sup>2)</sup>。したがって、生活の質の向上が喫緊の課題となっており、MRI 前向き研究により無症候性の骨壊死を含めた正確な発生頻度を調査する必要がある。

本研究の目的は、小児 SLE のステロイド性骨壊死発生頻度と危険因子を明らかにすることである。

## 2. 研究方法

1986 年から 2007 年までに登録された SLE 患者は 373 例であった。このうち、(1)ステロイド治療開始後 1 年以内に両股両膝 MRI を撮像、(2)MRI で 1 年以上 prospective に経過観察しえたものを選択基準とした。過去の報告<sup>3)</sup>に基づいて、1 症例につき両股両膝 4 関節の MRI スクリーニングをステロイド開始後 1 年間経時的に施行した。

対象は 676 関節であり、小児(15 歳未満)、思春期(15-20 歳)、成人(20 歳以上)の 3 群に分類した。小児は 18 例(男 3 例女 15 例)72 関節(36 股 36 膝)、思春期は 25 例(男 1 例女 24 例)100 関節(50 股 50 膝)、成人は 126 例(男 5 例女 121 例)504 関節(252 股 252 膝)であった。

小児に男が多い傾向であった。経過観察期間は 1 年間であり、経過観察率は 100%であった。

大腿骨頭壊死の診断は 2001 年改訂厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症研究班病型分類<sup>4)</sup>を用いた。膝骨壊死の診断は大腿骨遠位骨幹端部、大腿骨内顆、大腿骨外顆、脛骨内顆、脛骨外顆、脛骨近位骨幹端部の 6 部位を評価した。股関節と膝関節は骨壊死あり群と骨壊死なし群に分けた。ステロイド量は Felson の方法<sup>5)</sup>に基づいてプレドニン換算した。ステロイド投与時年齢、ステロイド一日最大投与量(mg/day)、体重 1kg あたりのステロイド一日最大投与量(mg/day/kg)について各年齢層で比較した。骨壊死発生の危険因子についてロジスティック回帰分析を行った。統計解析は SPSS16.0 を用いて、 $p$  値 $<0.05$ を有意とした。

## 3. 研究結果

骨壊死発生頻度は全体で 38%(260 関節)であり、小児 6%(4 関節 4 股)、思春期 49%(49 関節 18 股 31 膝)、成人 41%(207 関節 95 股 112 膝)であった。5 歳毎の骨壊死発生の分布を図 1 に示す。小児の骨壊死発生頻度は思春期および成人より有意に低かった( $p=0.0001$ )。大腿骨頭壊死の最年少は 14.9 歳、膝骨壊死の最年少は 15.5 歳であり、14 歳未満では骨壊死を認めなかった。1 歳毎の骨壊死発生の分布を図 2 に示す。大腿骨頭壊死と膝骨壊死の壊死範囲の広さに関しては年齢による影響を認めなかった。

ステロイド投与時年齢は小児 11.6 歳(7-14.9 歳)、思春期 17.6 歳(15.3-19.9 歳)、成人 35.5 歳(20.1-66.3 歳)であった。ステロイド一日最大投与量は小児で有意に

少なかった(小児 51.4mg/day、思春期 60.6mg/day、成人 57.4mg/day)。一方、体重換算ステロイド一日最大投与量は小児で有意に多かった(小児 1.5mg/kg/day、思春期 1.2mg/kg/day、成人 1.1mg/kg/day)。ロジスティック回帰分析により、思春期および成人は小児に対して、オッズ比で 10.3 倍骨壊死を生じやすいことが示された。ステロイド投与時年齢は骨壊死発生の危険因子であることが示唆された。

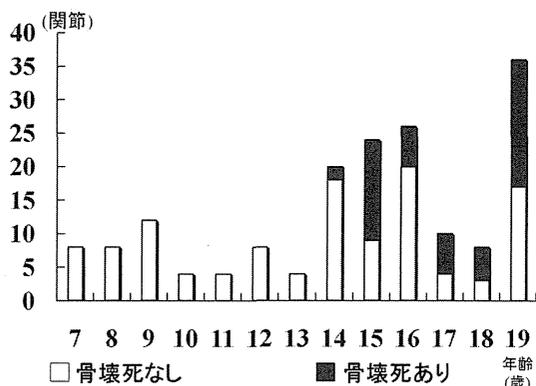


図1 骨壊死発生の年齢分布(5歳毎)  
(論文発表1より引用)

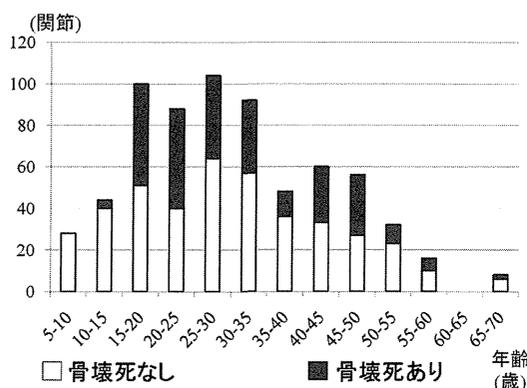


図2 骨壊死発生の年齢分布(1歳毎)  
(論文発表1より引用)

#### 4. 考察

ステロイド投与時年齢と骨壊死発生の関連は大変興味深い。これまでにステロイド性骨壊死症と年齢との関係に着目した報告はなかった。Sternらは<sup>6)</sup>10歳未満の腎移植患者では骨壊死を認めなかったと述べた。Greggらも<sup>7)</sup>骨壊死は10歳以上の小児に生じたと述べ

た。Bealsらは<sup>8)</sup>2歳の心臓移植患者で大腿骨頭壊死を認めたと報告しているが、ペルテス病との鑑別を要する。Tektonidouらは<sup>9)</sup>成人SLEでは若年者の方が骨壊死を生じやすいと述べており、Kallaらは<sup>10)</sup>年齢は無関係であると述べている。

本研究では、骨壊死発生頻度は思春期や成人と比較して小児で有意に低いことが示された。さらに14歳未満の小児では骨壊死を生じないことが示唆された。小児で骨壊死を生じにくい仮説の1つとして、成長軟骨閉鎖前の小児では骨端部への血流がより豊富で虚血に陥りにくいことが推察される。また、小児では骨髄が血流に富む赤色髄であり、加齢に伴い血流に乏しい黄色髄に段階的に変化することが知られている。Mooreらは<sup>11)</sup>大腿骨頭の赤色髄から黄色髄への変化は11-15歳で起きると述べている。

骨壊死発生頻度は、成人SLEではステロイド量の増加に伴い上昇する。Nakamuraらは<sup>12-13)</sup>骨壊死はステロイド量が多い時期に生じ、少量で維持されている寛解期には生じなかったと述べている。本研究では、小児SLEではステロイド投与量は骨壊死との関連を認めなかった。これは年少児ほど体重が少ないために体重換算するとステロイド量が多くなる傾向があるためである。このことは年齢および体重の影響をうけるため、正味のステロイド量だけでは小児の骨壊死の予測は困難であることを示唆している。

本研究の限界として、プレドニン換算しているものの数種類のステロイド薬が使用されていること、ステロイドパルス療法、抗凝固薬、高脂血症薬、骨粗鬆症薬は考慮していないことが挙げられる。

#### 5. 結論

ステロイド性骨壊死発生頻度は、小児6%、思春期49%、成人41%であった。ステロイド投与時年齢は骨壊死発生の危険因子の1つであることが示唆された。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表
  - 1) Nakamura J, Harada Y, Shimizu K, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Yamamoto S, Nakajima T, Kishida S: Age at onset is a risk factor of steroid-induced osteonecrosis in SLE-prospective study with MRI-. 76<sup>th</sup> Annual Meeting 2009, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Las Vegas, Nevada. 2009.2.25-28
  - 2) 中村 順一、西須 孝、清水 耕、坂本 雅昭、飯田 哲、中馬 敦、老沼 和弘、阿部 功、岸田 俊二、原田 義忠、高橋 和久. 初回ステロイド投与時年齢は骨壊死発生に関与する. 第 82 回日本整形外科学会学術総会. 福岡、2009.5.14-17
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 22 年度日本整形外科学会奨励賞
8. 参考文献
  - 1) 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.
  - 2) Bergstein JM, Wiens C, Fish AJ, et al: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 85:31-35, 1974.
  - 3) 坂本雅昭.MRIスクリーニングによるステロイド性骨壊死のProspective Study.日整会誌 68:367-378, 1994.
  - 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2002; 7: 601-605.
  - 5) Felson DT, Anderson JJ. A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1:902-905, 1987.
  - 6) Stern PJ, Watts HG. Osteonecrosis after renal transplantation in children. *J Bone Joint Surg Am* 61:851-856, 1979.
  - 7) Gregg PJ, Barsoum MK, Soppitt D, et al. Avascular necrosis of bone in children receiving high-dose steroid treatment. *Br Med J* 281:116, 1980.
  - 8) Beals RK, Cobanoglu AM, Croy TJ. Avascular necrosis of the femoral head following heart transplant in a child. *Pediatr Transplant* 6:423-426, 2002.
  - 9) Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 48:732-736, 2003.
  - 10) Kalla AA, Learmonth ID, Klemp P. Early treatment of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 45:649-652, 1986.
  - 11) Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 175:219-223, 1990.
  - 12) 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.
  - 13) 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.

# ステロイド性大腿骨頭壊死症に対する副作用救済の現状

神野哲也、古賀大介

(東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科)

わが国には薬剤副作用に対する救済制度があり、「大腿骨及び上腕骨頭の骨頭無菌性壊死」が副作用として記載されているステロイド剤による特発性大腿骨頭壊死症やその他の部位のステロイド性骨壊死症に対しても、医療給付や障害年金支給が審査の上でなされている。医薬品医療機器総合機構および厚労省のデータより、わが国におけるステロイド性骨壊死に対する近年の救済の現状を解析した。過去の全国疫学調査から推察される患者数から考えて、救済制度の利用率は 2~3%程度と推察された。認定において因果関係や診断が問題とはなった例はなく、医療費・医療手当は全申請に対して給付が認められていたが、障害年金申請が認められていたのは 3 割弱であった。全国疫学調査に比し、男性にやや多く、原疾患として SLE より気管支喘息が多い等の特徴がみられた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (IONFH) の原因は明らかではないが、ステロイドの投与がアルコール多飲とともに危険因子とされている。一方で、各種ステロイド剤の添付文書には重大な副作用として「大腿骨や上腕骨の骨頭無菌性壊死」が記載されており、副作用被害救済の対象となっている現状がある。このような背景から、わが国におけるステロイド性骨壊死に対する副作用救済の現状を、公開データベースを用いて解析した。

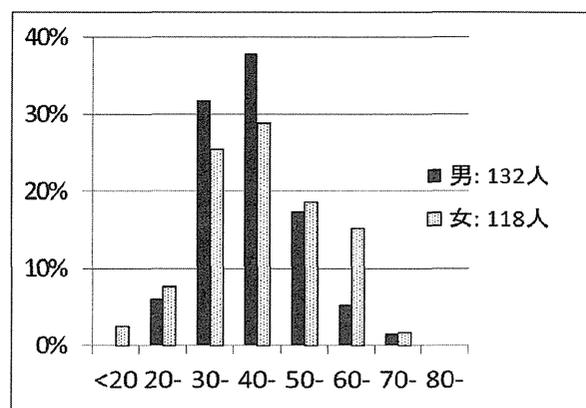
## 2. 研究方法

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)<sup>1)</sup>および厚生労働省<sup>2)</sup>のホームページで公開されている副作用救済事例の集計データを用いた。両者の対象母集団は同じであるが、集計期間と公表項目が異なる。PMDA データは 2004 年 4 月から 2012 年 12 月までに副作用救済給付ないしは不支給が決定された事例の情報であり、申請患者の性別、申請時年齢、原因医薬品名、副作用名、給付内容、不支給理由を検討した。厚生労働省データは 2010 年 11 月から 2012 年 3 月までのもので PMDA より短期間であるが、原疾患名が検討可能であった。これらの解析結果を、IONFH の 2004 年全国疫学調査<sup>3,4)</sup>の結果と比較検討した。

## 3. 研究結果

PMDA データベースにおける副作用救済の全申請件数は 8113 件(約 900-1000 件/年)、そのうちステロイド性骨壊死を副作用とする申請は 250 件(約 30 件/年)で、全申請の 3.1%であった。男性/女性=132 件/118 件で、申請時年齢は 40 歳代が最多であった(図 1)。骨壊死の罹患部位は、両側 IONFH が 80%、片側 IONFH が 18%、IONFH を伴わない骨壊死が 2%であった。IONFH のうち他部位骨壊死合併例は 18%であった。

図 1 ステロイド性骨壊死の副作用救済申請者の年齢分布



申請内容の内訳は、医療費・医療手当が181件(約21件/年)、障害年金が99件(約11件/年)であった(30件が両者の同時申請)。医療費・医療手当の申請に対し不支給とされたのは13件(7%)で、いずれも「入院を必要とする程度の医療とは認められない」が理由であり、薬剤との因果関係や骨壊死の診断に対する疑義、薬剤使用の目的・方法の不適正が理由とされたものはなかった。一方、障害年金請求に対しては1級認定8件、2級認定19件、不支給判定は72件(73%)であった。不支給の理由はいずれも「障害等級(1級と2級)に不該当」であった。

原因薬剤はプレドニゾロン50%、メチルプレドニゾロン20%、ベタメタゾン13%、ヒドロコルチゾン10%、デキサメタゾン5%、トリアムシロン2%であった。

全国疫学調査<sup>3,4)</sup>との比較では、年齢分布は概ね同様でいずれも40歳代前後がピークであったが、性別については副作用救済申請事例では男性が多かった。原疾患は、全国疫学調査に比しSLEが少なく、気管支喘息が多かった(表1)。

表1 ステロイド性骨壊死の原疾患:副作用救済申請事例と全国疫学調査<sup>3)</sup>の比較

	厚労省	全国調査 <sup>3)</sup>
SLE	12.7%	31.2%
RA	0.0%	0.9%
PM/DM	0.0%	4.9%
MCTD	2.8%	2.6%
SjS	0.0%	1.1%
other collagen	4.2%	2.8%
nephrotic syn	9.9%	6.3%
Nephritis	1.4%	2.5%
renal transpl	4.2%	3.6%
other transpl	2.8%	1.3%
thrombocytopenic purpura	2.8%	4.4%
aplastic anemia	2.8%	1.7%
hepatitis	4.2%	0.8%
bronchial asthma	15.5%	4.5%
pulseless dis	0.0%	0.1%
skin dis	5.6%	2.5%
eye dis	5.6%	4.2%
other dis	25.4%	24.6%

#### 4. 考察

2004年の全国疫学調査<sup>3,4)</sup>の結果から、わが国におけるステロイド性IONFHの新患は年間約1200例、そのうち手術例が約720例と見積もられている。今回の分析では、医療費・医療手当の給付件数がほぼ手術事例であると仮定すると、副作用救済の申請率(制度の利用率)は約2~3%程度と推察された。利用率が低いのは、制度の認知度が高くないことや申請手続きの煩雑さに加え、医療費については公費の利用率が高いこと(76%<sup>4)</sup>)や、医療手当は35,000円程度と高額ではないことなどが関係していると思われる。障害年金は年額200万円以上と高額であるが、支給件数は少なかった。1-2級該当となるのは手術不能の多発骨壊死例など一部に限られるためと思われるが、そのような症例には救済として利用価値がある。

全国疫学調査との比較で、性別や原疾患に若干の違いが見られたが、これは副作用救済の認知度や利用率が男性に高い傾向にあることと関係している可能性がある<sup>5)</sup>。

副作用認定にあたっては、アルコールや喫煙、肝障害など、IONFHとの関連が知られているステロイド以外の因子も存在する場合には、判定が困難となりうる。しかしながら、申請事例の中には因果関係やIONFHの診断が問題となり不支給となった事例はなかった。

#### 5. 結論

ステロイド性骨壊死に対する副作用救済事例について検討したところ、因果関係や診断が問題とはなかった例はなく、医療費・医療手当は全申請に対して給付が認められていたが、利用率は低かった。また障害年金申請が認められていたのは3割弱であった。全国疫学調査に比し、男性にやや多く、原疾患としてSLEより気管支喘息が多い等の特徴がみられた。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. 副作用救済給付の決定に関する情報.  
<<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/information2.html>> 2013/1/12アクセス
- 2) 厚生労働省. 副作用・感染等被害判定第二部会 議事要旨別添資料.  
<<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008fcs.html>> 2013/1/12アクセス
- 3) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468: 2715-2724.
- 4) 福島若葉、廣田良夫、藤岡幹浩、久保俊一、玉腰暁子、永井正規. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査-最終結果-. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 16～18 年度総合研究報告書, 2007 ; 7-12.
- 5) 医薬品医療機器総合機構. 副作用被害救済制度に関する認知度調査(一般国民、医療関係者).  
<<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/ninchi.html>> 2013/1/12 アクセス

# DPC データベースを用いた特発性大腿骨頭壊死症患者の入院医療費の検討

田中 栄、伊藤英也、田中健之 (東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科)  
康永秀生 (東京大学 医療経営政策学)

診断群分類包括評価(DPC)データベースを用い、全国のDPC導入病院で入院治療が行われた特発性大腿骨頭壊死症例を調査し、各術式ごとの入院医療費や在院日数を調査した。また、患者背景・術式を用いた多変量解析により、入院医療費へ影響を与える因子を検討した。平均入院医療費は人工股関節再置換術(re-THA)、人工股関節置換術(THA)、大腿骨頭回転骨切り術(RO)、人工骨頭置換術(BHA)、大腿骨近位部骨切り術(VO)の順で高く、在院日数はRO、VO、re-THA、BHA、THAの順で長かった。統計学的には、ステロイド経口摂取、術前併存症数、術式が入院医療費に影響を与えていた。

## 1. 研究目的

診断群分類包括評価(DPC)データベースをもとに特発性大腿骨頭壊死症例の入院医療費を調査、医療費に影響を与える項目を検討すること。

## 2. 研究方法

2007年から2010年(7~12月退院分)の全国DPC導入病院でのデータベースより、ICD-10コードにより特発性大腿骨頭壊死症患者を抽出、術式ごとの入院医療費や在院日数、および患者背景(年齢・性別・術前併存症・ステロイド経口摂取の有無)を調査した。

## 3. 研究結果

対象となった症例は 4322 例で、術式別では THA 2983 例、re-THA 86 例、BHA 976 例、RO 187 例、VO 90 例であった。患者背景では、ステロイド経口摂取における各群間での差異は無かったが、RO 群で有意に男性が多く、また RO・VO 群で有意に年齢が低く、術前併存症が少なかった。

入院医療費の平均は、全体の平均は 2167 千円、術式別では THA 2221 千円、re-THA 2462 千円、BHA 2001 千円、RO 2188 千円、VO 1848 千円であった(図1)。術後在院日数は、全体の平均が 30.68 日、術式別では THA 28.61 日、re-THA 38.76 日、BHA 30.54 日、RO 53.80 日、VO 45.21 日であった(図2)。

術式・患者背景を变量とした入院医療費に関する多変量解析では、性別( $p=0.067$ )・年齢( $p=0.068$ )での有意

差はなかった。ステロイド経口摂取あり群で有意に高く( $p<0.001$ )、また術前併存症が多いほど有意に高かった( $p<0.001$ )(図3)。術式別では、THA と比し、re-THA で有意に高く( $p=0.003$ )、また BHA( $p<0.001$ )、VO( $p=0.001$ )で有意に低かった(図4)。

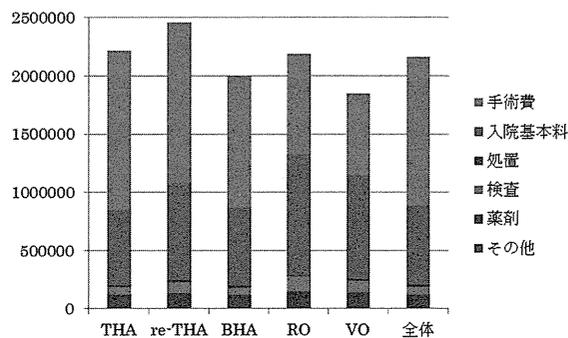


図1 術式別入院医療費の内訳

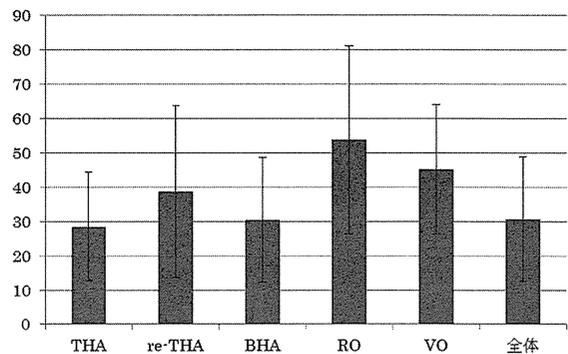


図2 術式別在院日数

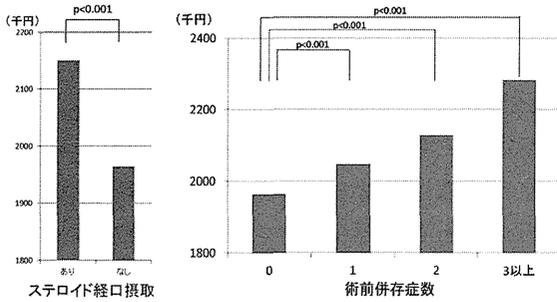


図3 多変量解析結果①

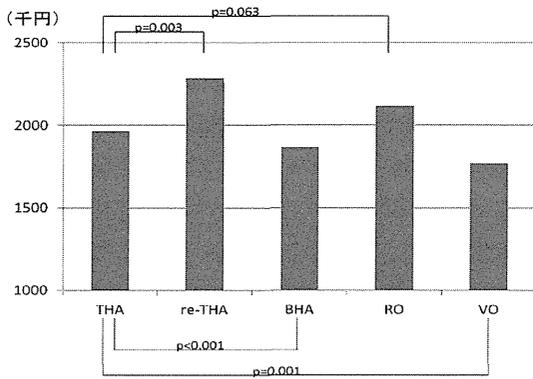


図4 多変量解析結果②

#### 4. 考察

大腿骨頭壊死症は、その医療費は公費で賄われている。だが、その医療費の実態を明らかにした報告はなく、多くの基幹病院が導入しているDPCデータベースを調査することで、医療費の実態を明らかにした。DPCデータベースでは、その入院医療費の内訳を調査することができ、今回の調査では、入院医療費のおよそ90.5%を手術費・入院基本料が占めていることが分かった(図1)。

手術費に関してであるが、術式コードで規定される診療点数以外の占める割合が大きく(図5)、これにはインプラントの償還価格が含まれる。THAやre-THAでの医療費上昇の一因として、インプラント価格が考えられた。

また入院基本料は、看護師配置基準に従った費用が多くを占め、在院日数との相関があった( $p=0.045$ )(図6)。実際、在院日数の最も長いROでの入院医療費の上昇が見られた。

患者背景別では、術前併存症の増加、ステロイド内服で医療費の有意な上昇が見られたが、これには在院日数の延長や、薬剤・検査料の増加が誘因として考えられた。

本研究のLimitationとしては、病名や合併症の入力が

主治医の裁量に委ねられることがあり、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折や変形性股関節症の症例が大腿骨頭壊死として入力されている可能性、術前併存症が入力されていない可能性が挙げられる。

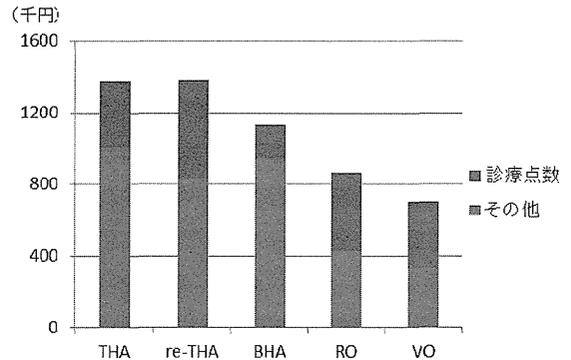


図5 手術費用の内訳

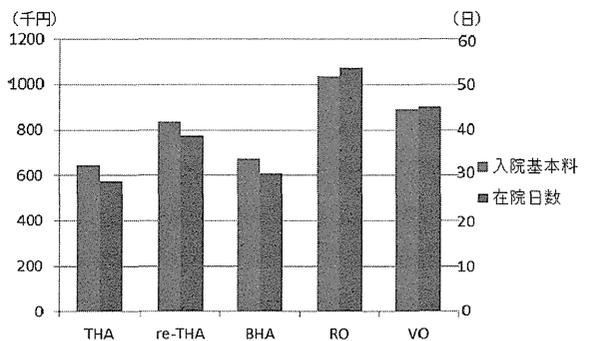


図6 入院医療費と在院日数の関係( $p=0.045$ )

#### 5. 結論

DPCデータベースをもとに、特発性大腿骨頭壊死症例の入院医療費・在院日数を調べた。

術式別では、人工股関節再置換・人工股関節置換・大腿骨頭回転骨切りで医療費が高く、この要因としてインプラント費用・在院日数が考えられた。

患者背景では、術前併存症の多い群・ステロイド使用群で有意に医療費が高かった。

#### 6. 研究発表

- 論文発表  
なし
- 学会発表  
なし

#### 7. 知的所有権の取得状況

- 特許の取得  
なし
- 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

# 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究

池川志郎

(理化学研究所ゲノム医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためのゲノム医科学研究を行なった。患者サンプル、臨床情報を収集し、ゲノム DNA を抽出し、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化する等の研究インフラの整備を行なった。また、候補遺伝子アプローチにより、特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、II 型コラーゲン遺伝子(*COL2A1*)の変異による単一遺伝子病として発症するものが存在することを発見した。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の遺伝的要因(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)を解明する。

## 2. 研究方法

九州大学病院整形外科、および共同研究施設に入院中、もしくは通院中で、厚生労働省診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者の中で、本遺伝子解析研究用の採血に同意した患者を対象とする。対象者から提供された末梢血や病変組織などのサンプルから、ゲノム DNA、RNA、タンパク等の生体分子を抽出する。これらのサンプルを用いて、相関解析 (association study)、遺伝子発現解析等のゲノム医科学的解析を行なう。これらの解析を通じて、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子を同定し、その機能を解明する。

## 3. 研究結果

診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者から提供された末梢血や病変組織からゲノムDNAを抽出し、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化した。約 420 検体を収集した。このうち、常染色体優性遺伝の家族歴の明らかなもの、X 線上的特徴的な表現型を持つもの等に対し、II 型コラーゲンをコードする *COL2A1* 遺伝子を候補遺伝子として変異を調べた。6 家系を調べた所、1家系で新規の *COL2A1* 遺伝子変異 c.1033G>T (p.Gly345Cys) を同定した。

## 4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の中には、*COL2A1* 遺伝子の変異による単一遺伝子病として起こるものが存在するとされていた(文献 1-3)。我々も昨年の研究で、新規の *COL2A1* 遺伝子変異 c.1744G>T (p.Gly582Ser)を発見していた。今回の結果は、それを更に裏づけるものであった。

通常みられる *COL2A1* 遺伝子変異の表現型では、-3 SD 以下の明らかな低身長や、重度の眼科異常、脊椎や膝関節など骨格の股関節以外の部位の異常を合併するものがほとんどである。しかし、今回の症例は、このような通常みられる単一遺伝子病としての *COL2A1* 遺伝子変異の表現型を欠いており、一般の非アルコール性非ステロイド性の特発性大腿骨頭壊死症と臨床的に鑑別することはほぼ不可能であった。大腿骨頭壊死症の正確な予後の予測、及びそれに基づく治療のためには、*COL2A1* 遺伝子変異による特発性大腿骨頭壊死症を他の原因による大腿骨頭壊死症と鑑別していく必要がある。

また、特発性大腿骨頭壊死症の疾患感受性遺伝子の効率的な同定のためには、これら *COL2A1* 遺伝子変異による特発性大腿骨頭壊死症を除外し、多因子遺伝病として発症する特発性大腿骨頭壊死症についてのみに対して、相関解析を行う必要がある。そのためにも、*COL2A1* 遺伝子変異以外の単一遺伝子病として起こる特発性大腿骨頭壊死症を、exome 解析等で発見し、除外していく必要がある。

## 5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症患者で、新規の *COL2A1* 遺伝子変異 c.1033G>T (p.Gly345Cys)を同定した。一般に特発性(非アルコール性非ステロイド性)大腿骨頭壊死症と考えられている症例の中には、*COL2A1* 遺伝子の変異による単一遺伝子病として起こるものが存在する

## 6. 研究発表

### 1. 学会発表

- 1) Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases - Where we were, and where we are going. Nature Genetics China. Hangzhou. May 19, 2012.
- 2) Ikegawa S. Genomic study of common polygenic diseases - where we are, and where we are going. 21st KOGO Annual Conference. Seoul. Sep 13, 2012.
- 3) Ikegawa S. Association studies of bone and joint diseases by China-Japan collaboration. 7th International Congress of Chinese Orthopaedic Association. Beijing. Nov 17, 2012.
- 4) 池川志郎. 股関節疾患と遺伝 - 大腿骨頭壊死症を中心に -, 第4回股関節疾患研究会、北九州、2012.08.01
- 5) 池川志郎. 小児整形外科疾患の遺伝子解析、第27回日本整形外科学会基礎学術集会、名古屋、2012.10.27

## 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) Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med 2005; 352:2294-2301.

- 2) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calvé-Perthes disease in a Japanese family. Hum Genet 2007;121:625-629.
- 3) Su P, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, Mow CS, Mason JC, Huang D, Wang Y. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of *COL2A1*. Arthritis Rheum. 2008;58:1701-1706.

# 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別を要した骨端異形成症の一家系

## —新規COL2A1一塩基多型(c.1744G>A)の同定—

岸谷正樹、中村吉秀、大石裕誉 (弘前大学大学院医学研究院 整形外科)  
古川賢一 (弘前大学大学院医学研究院 薬理学講座)

COL2A1の変異は、重症例では高度の骨格形成異常と硝子体変性を来す骨系統疾患である。近年、脊椎に明らかな異常がなく股関節にその主病変を持つ軽症例の報告が散見される。IONの診断には骨端異形成症を除外することが明記されているが、病態が多様であるがために誤ってIONと診断されている可能性がある。当初IONと診断され、COL2A1一塩基多型SNP(c.1744G>A (p.Gly582Ser))を同定することで確定診断に至った骨端異形成症の1例を経験した。

### 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(以下ION)と鑑別を要し、3世代以上にわたり股関節病変を来した骨端異形成症(COL2A1異常症)の一家系について報告する。

### 2. 症例

27歳女性。主訴は両股関節痛。25歳頃より両股関節の違和感を自覚した。その後徐々に疼痛が増強、日常生活動作の制限を来すようになり近医を受診した。IONの診断にて当科紹介となった。入院時JOAスコアは右股54点、左股54点であった。身長149cm、体重38kg(-2SD)四肢均等型低身長を認めた。父方の家系に股関節疾患(変形性股関節症, IONの診断)と低身長を多く認めた(図1)。単純X線像(図2)、CT画像において両大腿骨頭に不整像と分離像を認めた。MRI T1画像において単純X線上の病変部に一致する低信号領域を認めたがIONに典型的band patternは示さなかった(図3)。

DNA塩基配列上の一塩基多型を利用したsingle nucleotide polymorphism (SNP)解析を行った。

- 1) PCR; the exTaq system with an ABI prism 3100 Genetic Analyzer (Shiro Ikegawa, Tokyo, Japan)
- 2) The cDNA sequence of COL2A1; GenBank (accession no. NM\_001844.4)

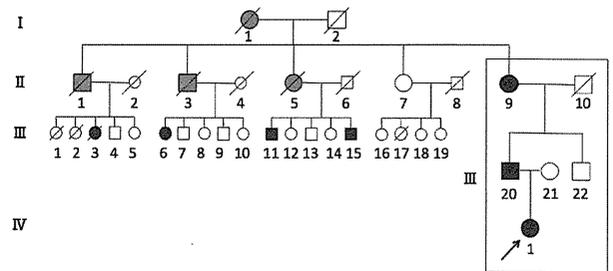


図1:家系図:父方家系に股関節病変が多発

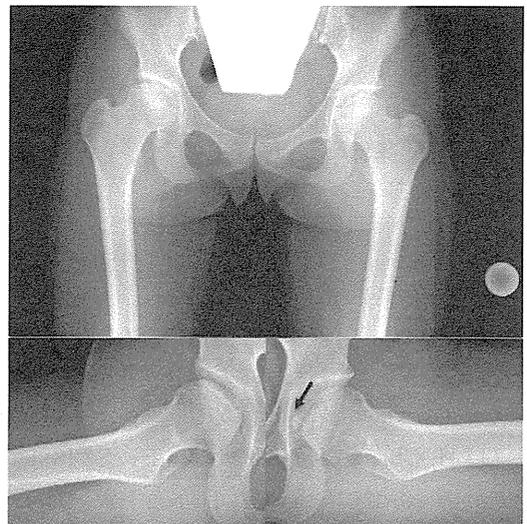


図2:股関節単純レントゲン像:両側大腿骨頭の不整像、左大腿骨頭の分離像

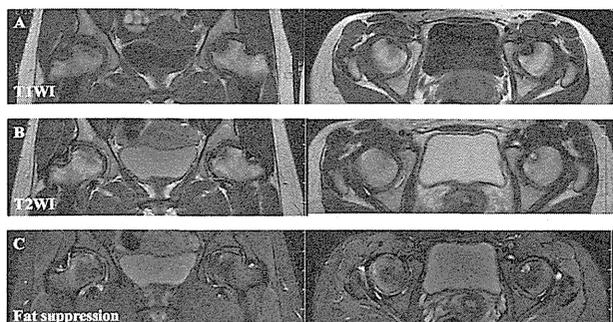


図3: 上:T1WI、中:T2WI、下:Fat suppression  
MRI T1画像において単純X線上の病変部に一致する低信号領域

### 3. 研究結果

SNP解析 Exon 27に対するシーケンス解析により *COL2A1*, codon 382におけるGlycineからSerineへの転位を確認した(c.1744G>A (p.Gly582Ser))(図4)。  
*COL2A1*のミスセンス変異により骨端異形成症と診断した。更に、PCR解析により祖母、父親にも同様のミスセンス変異が確認された。

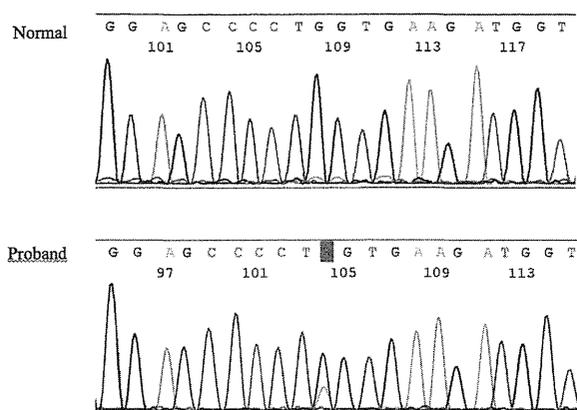


図4: *COL2A1* mutation(c.1744G>A (p.Gly582Ser))

### 4. 考察

*COL2A1* の変異は、重症例では高度の骨格形成異常(脊椎、股関節を中心とする高度異形成、体幹短縮型低身長)と硝子体変性(高度近視、網膜剥離)を合併する。本症例のように脊椎に明らかな異常がなく股関節にその主病変を持つ軽症例の報告も散見される。ION の診断には骨端異形成症を除外することが明記されているが、骨端異形成症の病態が多様であるがために誤ってIONと診断されている可能性がある。

### 5. 結論

当初 ION と診断された骨端異形成症の1例を経験した。*COL2A1* 一塩基多型 SNP を同定することで確定診断に至った。小児期ではペルテス病、青壮年期ではION、中高年では原因不詳の変形性股関節症と診断される症例に本症が隠れている可能性があり注意が必要である。

### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 岸谷正樹、中村吉秀、大石裕誉:特発性大腿骨頭壊死症との鑑別を要した骨端異形成症の一家系—新規 *COL2A1* 一塩基多型(c.1744G>A)の同定—、第38回日本股関節学会、2011.10.7
  - 2) M Kishiya, Y Nakamura, H Ohishi, K-I Furukawa, A Japanese family with a novel *COL2A1* mutation (c.1744G>A) differentiated from idiopathic osteonecrosis of the femoral head, ORS, 2011.2.4

### 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) Liu Y.F., et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 2005, 352, 2294-2301.
- 2) Miyamoto Y., et al. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet.* 2007, 121, 625-629.