

Skeletal Radiol 42:433-436, 2013

- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y: Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.
Br J Radiol (BJR) 85: 214-218, 2012
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:
Effects of an anti-platelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits
Rheumatology 51: 789-793, 2012
- Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Mid-term results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: a preliminary report
J Orthop Science 17(3): 239-243, 2012
- Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, , Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.
J Orthop Science 17(4): 390-396, 2012
- Sato T, Nakashima Y, Akiyama M, Yamamoto T, Mawatari T, Itokawa T, Motomura G, Ohishi M, Hirata M, Iwamoto Y:
Wear resistant performance of highly crosslinked and annealed ultra-high molecular weight polyethylene against ceramic femoral heads in total hip arthroplasty.
J Orthop Res 30(12):2031-2037, 2012
- Akiyama M, Nakashima Y, Fujii M, Sato T, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Matsuda S, Iwamoto Y:
Femoral anteversion is correlated with acetabular version and coverage in Asian women with anterior and global deficient subgroups of hip dysplasia. A CT study
Skeletal Radiol 41(11): 1411-1418, 2012
- Kawahara S, Nakashima Y, Oketani H, Wada A, Fujii M, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Satoh T, Akiyama M, Fujii T, Takamura K, Iwamoto Y:
High prevalence of acetabular retroversion in both affected and unaffected hips after Legg-Calve-Perthes disease.
J Orthop Science 17(3): 226-232, 2012
- Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy.
Orthopaedic Review and Research 4: 5-8, 2012
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:
Alcohol-induced osteonecrosis -Dose and duration effect
Int J Exp Path 93: 78-80, 2012
- Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:

Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy.

Orthopaedic Review and Research 4: 5-8, 2012

- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:
Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits
Rheumatology 51(5):789-793, 2012
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.
Br J Radiol (BJR) 85(1011):214-218, 2012
- Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head.
J Bone Joint Surg 93B: 184-187, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:
Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population
Arthritis Rheum 63: 3169-3173, 2011
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:
Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study
comparing high and low alcohol doses
Int J Ex Path 92: 290-295, 2011
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.
Clinical Imaging 35: 208-213, 2011
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:
MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head
J Orthop Science 16: 471-475, 2011
- Nakashima Y, Kubota H, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:
Transtrochanteric rotational osteotomy for late-onset Legg-Calve-Perthes disease.
J Pediatr Orthop 31: S223-228, 2011
- Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:
Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with
symptomatic hip dysplasia.
J Bone Joint Surg 93B: 1449-1456, 2011
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭壊死症 整形外科医が知っておくべき 非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科、63(6):574-576, 2012
- 山本卓明、岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症
Ⅲ. 副作用各論-重大な副作用-骨・関節

医薬品副作用学（第2版）-薬剤の安全使用アップデート-

日本臨床、70(6):749-754, 2012

- 山本卓明、岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症 [股関節]
第4章関節の外傷と障害
できる！画像診断入門シリーズ
骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版
編集：福田国彦
羊土社、東京、84-85, 2012（分担執筆）
- 桑島海人、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、大石正信、秋山美緒、岩本幸英
寛骨臼移動術後に発生した恥骨疲労骨折の検討
整形外科と災害外科、61:(1)17-20, 2012
- 川原慎也、中島康晴、藤井政徳、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、松下昌史、高杉紳一郎、岩本幸英
ペルテス病後の臼蓋後捻の検討
整形外科と災害外科、61:(2)270-273, 2012
- 本村悟朗、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、大石正信、岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar 型人工骨頭置換術の成績不良因子の検証
Hip Joint, 38:17-19, 2012
- 山本卓明、山口亮介、岩本幸英
変形性関節症、整形外科医が知っておくべき非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科、63 巻4号, 358-359, 2012
- 山本卓明、岩本幸英
関節内脆弱性骨折の画像診断
骨質評価法：骨イメージング-2
Osteoporosis Japan, 20(2):58-62, 2012
- 山本卓明、岩本幸英
急速破壊型股関節症 整形外科医が知っておくべき 非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科、63(7):668-669, 2012
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 整形外科医が知っておくべき
非腫瘍性骨関節疾患の組織像
整形外科、63(12):1288-1289, 2012
- 岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
MRI による大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の予後予測の試み
運動器疾患の画像診断、III. MRI 診断、9. その他
別冊整形外科、62:154-157, 2012
- 本村悟朗、山本卓明、岩本幸英
骨 SPECT/CT 融合画像を用いた大腿骨頭壊死症の病態評価

- 運動器疾患の画像診断、VI. その他の画像診断
別冊整形外科, 62:208-210, 2012
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
臨床雑誌「整形外科」63 卷 12 号, 1288-1289, 2012
Peripheral Nerve 23(2):131-134, 2012
 - 山本卓明、岩本幸英
第 12 章：骨・関節系疾患の医療ニーズ
第 3 節 特発性大腿骨頭壊死症
希少疾患／難病の診断・治療と製品開発, 1212-1217, 2012
 - 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と一過性大腿骨頭萎縮症 [股関節]
第 4 章関節の外傷と障害
できる！画像診断入門シリーズ
骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版
編集：福田国彦
羊土社、東京、86-87, 2012 (分担執筆)
 - 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英：
大腿骨頭の骨化障害が示唆された 2 例.
整形外科 62(5): 450-454, 2011
 - 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊型股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断
MB Orthopaedics 24(2): 9-16, 2011
 - 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折
整形・災害外科 54(5): 541-548, 2011
 - 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭前方回転骨切り術の適応と限界
MB Orthopaedics 24(8): 25-30, 2011
 - 山本卓明、岩本幸英：
軟骨下脆弱性骨折
臨床画像 27(9): 1054-1060, 2011
 - 山本卓明：
特発性大腿骨頭壊死症
今日の治療指針 私はこう治療している
山口徹、北原光男、福井次矢 (編)：pp926-927 医学書院、東京、2011
 - 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭壊死症

- 整形外科病態生理 32 尾崎敏文 (編) : pp145-151 MCメディカ出版、大阪、2011
- 岩本幸英、久保俊一、松本忠美、渥美敬、菅野伸彦、田中栄、山本卓明、廣田良夫、長澤浩平 :
特発性大腿骨頭壊死症
重篤副作用疾患対策マニュアル 第5集 pp175-193 日本医薬情報センター 2011
 - 山本卓明 :
体位と術野の準備 ⑤股関節、骨盤.
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英 (編) : pp130-132、文光堂、東京、 2011
 - 山本卓明 :
股関節骨切り術の基本手技.
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英 (編) : pp287-293、文光堂、東京、 2011
 - 山本卓明 :
特発性大腿骨頭壊死症による痛み b. 治療の実際
股関節の痛み 菊池臣一 (編) : pp209-214、南江堂、東京、2011
 - 山本卓明 :
一過性大腿骨頭壊死症による痛み
股関節の痛み 菊池臣一 (編) : pp215-217、南江堂、東京、2011
 - 山本卓明、小田義直 :
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp172-173、ベクトルコア、東京、2011
 - 山本卓明、小田義直 :
特発性大腿骨頭壊死症
骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp174-175、ベクトルコア、東京、2011
 - 山本卓明、小田義直 :
股関節唇損傷
骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp176-177、ベクトルコア、東京、2011
 - 金沢正幸、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗 :
Tantalum porous 白蓋コンポーネントを用いた THA の中期成績
整形外科と災害外科 60: 1-4, 2011
 - 中島康晴、藤井政徳、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、糸川高史、岩本幸英 :
寛骨臼移動術 -術式の工夫と手術成績
Hip Joint 37: 52-58, 2011

分担研究報告

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

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にゲノム医科学的解析を行なった。大規模シーケンス解析の拠点班(松本班)との連携の下にゲノム DNA の抽出、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化等の研究インフラの整備を行なった。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、COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを発見した。Exome 解析により、特発性大腿骨頭壊死症の疾患遺伝子の同定を、相関解析により疾患感受性遺伝子の同定を行うべく、その研究インフラを整備した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症、及びその関連疾患の遺伝的要因(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)を解明する。

2. 研究方法

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、もしくは骨頭骨化障害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より、ゲノム DNA、RNA、タンパク等の生体分子を抽出する。大規模シーケンス解析の拠点班(松本班)との連携の下にこれらのサンプルを用いて、相関解析 (association study)、大規模シーケンス解析 (next generation sequencing)、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ことで、大腿骨頭壊死症の分子病態に迫る。ゲノム解析の知見に基づき、予防法、治療法を開発する。

3. 研究結果

特発性大腿骨頭壊死症、もしくは骨頭骨化障害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。これまでに、計 426 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 線上の特徴的な表現型を持つもの等に対し、

COL2A1 遺伝子(II 型コラーゲンをコードする)を候補遺伝子として変異を調べた。1家系で新規の COL2A1 遺伝子変異 p.Gly382Ser を同定した。また、骨頭骨化障害の1家系で、exome 解析により、PAPSS2 遺伝子の新規の遺伝子変異を発見した。更に、PAPSS2 遺伝子変異は、短脊椎症 (brachyolmia)を起すことを発見した(論文 1)。

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の中には、遺伝性要因が強く、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(参考文献 1-3)。今回の結果は、それを更に裏づけるものであった。このような症例は、低身長等、通常みられる単一遺伝子病の表現型がないものも多い。疾患感受性遺伝子の効率的な同定のためには、これらを除外し、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。相関解析においては、ゲノムワイドの相関解析の有効性が示されている(参考文献 4)。

5. 結論

一般に特発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. 論文発表

- 1) Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPS2 mutations cause autosomal recessive rachyolmia. *J Med Genet.* 2012; 49:533-538

2. 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.
- 4) Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, Johnson TA, Kono K, Kawakami N, Uno K, Ito M, Minami S, Yanagida H, Taneichi H, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Kotani T, Watanabe K, Chiba K, Hosono N, Kamatani N, Tsunoda T, Toyama Y, Kubo M, Matsumoto M, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet* 2011; 43:1237-1240.

ゲノム解析用の臨床情報調査票による特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学調査 および DNA 抽出用血液検体収集状況の報告

坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英
(九州大学 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究が、九州大学および多数の共同研究施設において現在進行中である。平成 23 年 2 月から平成 25 年 1 月の間に血液検体を採取された特発性大腿骨頭壊死症患者の中で、現時点でゲノム用臨床情報調査票が完成されている 405 例について、疫学情報を評価した。全体での血液検体数とあわせて報告する。

1. はじめに

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は、難治性疾患罹患患者への医療費助成制度である特定疾患治療研究事業において特定疾患に指定されており、病歴、所見、治療について医師により記載された臨床調査個人票をもとに各道府県で認定が行われている。

我々は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・責任者・池川志郎)と共同で、『特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究』に着手している。DNA 抽出用(すなわち遺伝子解析用)の血液検体を、説明と同意のうえで ION 患者より採取するとともに、ゲノム解析用に新たに作成した臨床情報調査表(本文末の資料参照)を用いた疫学データ収集も行っている。

また、正確な診断に基づきより多くの血液検体を収集するために、多数の本研究班参加施設に協力を仰いでおり(Table 1)、久留米大学医療センター・北海道大学では実際に血液検体の収集が実行されている(Table 2)。

2. DNA 抽出用の血液検体収集状況

平成 23 年 2 月から平成 25 年 1 月の 2 年間に、九州大学および各共同研究施設(久留米大学医療センター、北海道大学)において、血液検体採取および DNA 抽出された ION 患者は 432 例である。これらとは別に、ION 患者 DNA 67 例(京都府立医科大学)が理化学研究所に保存されており、合計 499 例の ION 患者 DNA が保存

されていることになる(Table 2)。

Table 1 に倫理審査委員会で承認されている施設を載せている(平成 25 年 2 月 6 日時点)。これに加えて、現在、千葉大学・大阪大学・名古屋大学においても審査中である。

さらに、特に臨床的に重要なステロイド投与による骨壊死発生のリスクを検討するため、SLE 患者を対象に、骨壊死発生患者だけでなく、骨壊死非発生患者からの血液検体採取にも着手している。具体的には、膠原病内科とタイアップし、SLE 患者の血液検体を採取するとともに股関節 MRI を評価する。このように症例を集積した後に、骨壊死発生群と骨壊死非発生群の 2 群に分類し、主にステロイド代謝関連遺伝子に注目をしながら case-control association study を行う予定としている。

<Table 1> 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究への協力(共同研究)が、倫理審査委員会で承認された施設(平成 25 年 2 月 6 日現在、順不同)。

久留米大学医療センター

北海道大学

京都府立医科大学

大阪市立大学

三重大学

昭和大学藤が丘病院

金沢大学

金沢医科大学

<Table 2> 各施設における血液検体収集状況(平成25年1月31日現在)。

九州大学	久留米大学 医療センター	北海道大学
366例	27例	39例

※これらとは別に、理化学研究所にION患者67例のゲノムDNA(京都府立医科大学より)が保存されている。

3. ゲノム解析用の臨床情報調査票の収集状況

平成25年1月までにDNAが抽出された患者499例において、臨床情報調査票による疫学データまで収集できているのは現時点で405例である。

4. 研究目的

本報告ではこの405例において、臨床情報調査票を用いてION患者の疫学調査を行った。具体的には、性別、年齢分布、社会活動、家族歴などの基本情報に加え、誘因や病期・病型、治療法、ステロイド投与対象疾患などについて調査を行った。

5. 研究結果と考察

【患者数・性別・調査時および発症時年齢】

男性249例(61.5%)、女性156例(38.5%)で、調査時平均年齢は52.6歳、発症時平均年齢は41.6歳であった(Table 3, 4)。なお、本研究での発症時とは、疼痛出現時としており、女性2例が未発症であった。さらに、調査時および発症時の年齢分布を示す(Figure 1, 2)。男性では30代に強い発症ピークがあり、女性では20代と50代に二峰性の発症ピークを認めた。これらのことより、IONが青・壮年期に影響を及ぼすことがわかる。

<Table 3> 全体および性別の人数と調査時年齢

	男性	女性	全体
人数	249例	156例	405例
比	61.5%	38.5%	100.0%
調査時平均年齢	53.2歳	51.6歳	52.6歳
調査時年齢幅	16-86歳	20-86歳	16-86歳

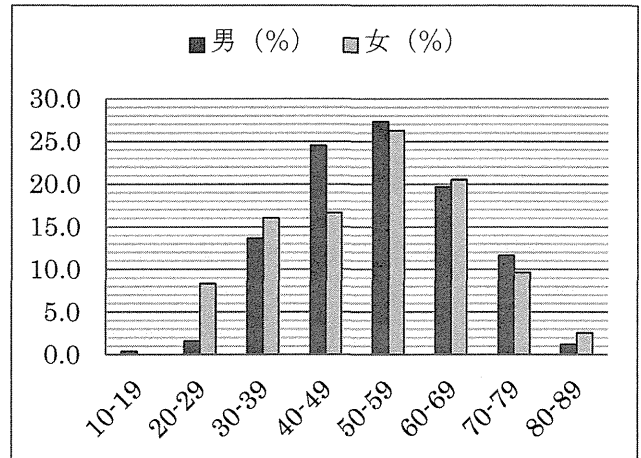
<Table 4> 全体および性別の人数と発症時年齢

	男性	女性	全体
人数	249例	154例*	403例
比	61.5%	38.0%	99.5%

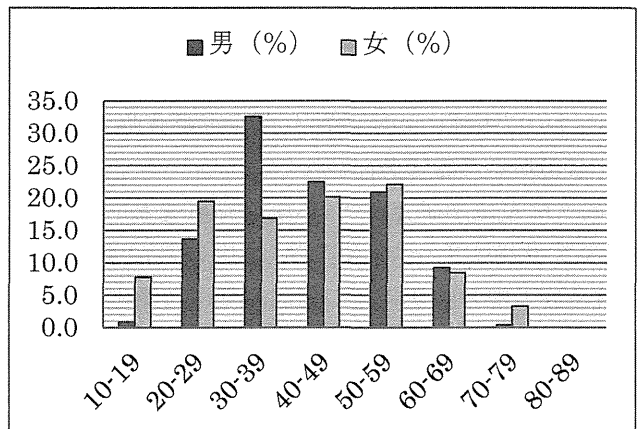
発症時平均年齢	42.3歳	41.2歳	41.6歳
年齢幅	15-77歳	15-74歳	15-77歳

※女性2例は未発症であった。

<Figure 1> 調査時年齢分布



<Figure 2> 発症時年齢分布



【身長・体重・BMI】

ION患者全体での平均身長は163.0cm、平均体重は61.6kg、平均BMIは23.1であった(表2)。

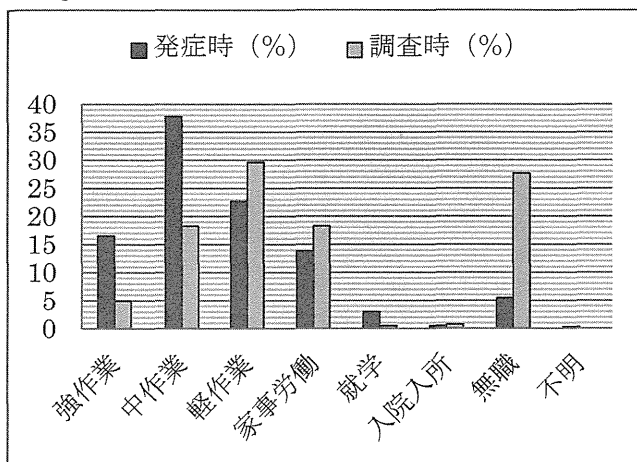
<Table 5> 全体および性別の身長・体重・BMI

	男性	女性	全体
平均身長	168.5cm	154.3cm	163.0cm
身長幅	152-189cm	137-169cm	137-189cm
平均体重	66.7kg	53.4kg	61.6kg
体重幅	42-101kg	34-90kg	34-101kg
平均BMI	23.4	22.4	23.1
BMI幅	15.4-37.1	13.6-35.2	13.6-37.1

【発症時および調査時の社会活動】

発症時は就労や就学などの社会活動を行っている割合が高かったが、調査時はその割合が低下し無職の占める割合が増加していた。(図 2)。通常の定年による退職の影響も考慮しなければならないが、ION が労働経済的に重要な疾患であることが窺える。

< Figure 3 > 発症時および調査時の社会活動



【発症時における運動歴の有無】

発症時に何らかの運動歴を有していると返答があったものは128例(31.6%)であった(Table 6)。

< Table 6 > 発症時運動歴の有無

	有り	無し	不明
発症時運動歴	128例	275例	2例
比	31.6%	67.9%	0.5%

【大腿骨頭壊死症の家族歴の有無】

ほとんどの患者では家族歴は認められなかったが、9例が大腿骨頭壊死症の家族歴があると答えた。2親等内に家族歴を有したものは6例で、内訳は母1例、娘1例、兄4例であった。ただし、実際に患者家族のIONの有無を画像所見まで確認できた例は無い。

9例の患者を誘因別にわけてみると、狭義のION患者は認められず、各人がアルコール愛飲歴 and/or ステロイド全身投与歴を有していた。(Table 7)。患者からの聞き取り調査においては、家族内発症者にもアルコール愛飲歴やステロイド全身投与歴のある場合が多かった。IONにおいては家族内発症自体が稀であるが、家族内発症とアルコールやステロイドの誘因因子には関連があるのかもしれない。

< Table 7 > 家族歴有りとした患者のION誘因

	Alco(+)	Alco(-)
Ste(+)	2例	2例
Ste(-)	5例	0例

Ste:ステロイド全身投与歴

Alco:アルコール愛飲歴

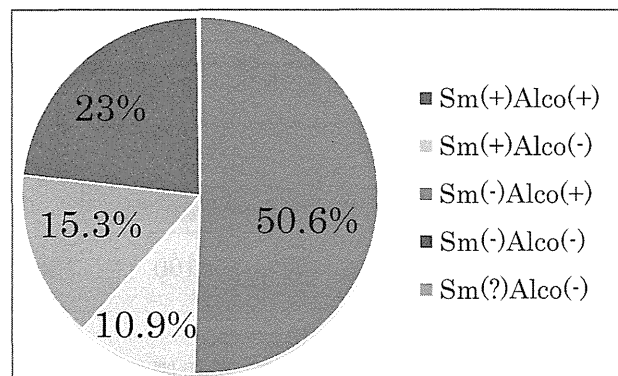
【喫煙歴の有無】

喫煙歴は249例(61.2%)に認めた(Table 8)。しかしながら、喫煙歴とアルコール愛飲歴の有無を同時に評価したところ、喫煙歴有り249例の中でアルコール愛飲歴有りは205例(82.3%)であった。これはION患者全体405例で考えると50.6%であった(Figure 4)。喫煙とアルコールの関連を考慮する必要があると思われた。

< Table 8 > ION患者全体における喫煙歴の有無

	あり	なし	不明
喫煙歴	249例	155例	1例
比	61.2%	38.3%	0.2%

< Figure 4 > ION患者全体における喫煙歴とアルコール愛飲歴の有無



Sm:喫煙歴

【罹患側と誘因・性別】

罹患側は両側例253例(62.5%)、右側のみ89例(22.0%)、左側のみ63例(15.6%)と若干右側に多かった(Table 9)。

ION患者全体での誘因は、「ステロイド全身投与歴(のみ)あり=Ste(+)/Alco(-)」が120例(29.6%)、「アルコール愛飲歴(のみ)あり=Ste(-)/Alco(+)」が128例(31.6%)、「両方あり=Ste(+)/Alco(+)」が139例(34.3%)、「両方なし=Ste(-)/Alco(-)」が18例(4.4%)であった(Table 10)。「Ste(+)/Alco(+)」が多く、「Ste(-)/Alco(-)」すなわち狭義のIONは極端に少なかった。

「Ste(-)Alco(+)」は殆どが男性であり、「Ste(+)Alco(-)」は多くが女性であった(Figure 5)。男性の飲酒機会が多いこと、女性に膠原病罹患者が多いこと、等を反映していると思われる。

なお、本検討においては、臨床情報調査票に記載されたアルコール飲酒量が日本酒換算で1日平均2合以上となった患者を「アルコール愛飲歴あり」と設定している。

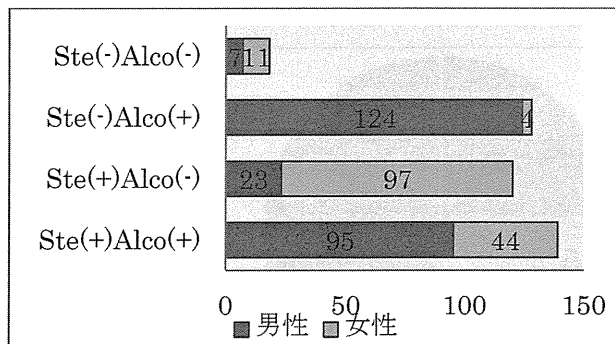
<Table 9> 罹患側の内訳

	両側	右側のみ	左側のみ
人数	253 例	89 例	63 例
比	62.5%	22.0%	15.6%

<Table 10> 誘因別の内訳

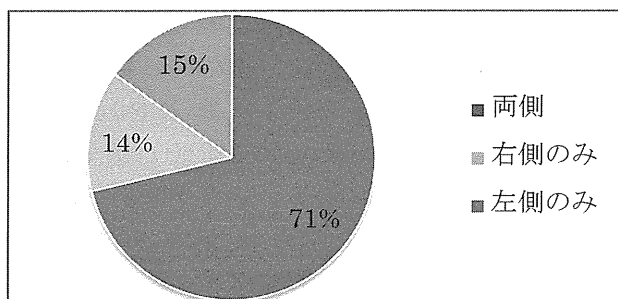
	Ste(+) Alco(+)	Ste(+) Alco(-)	Ste(-) Alco(+)	Ste(-) Alco(-)
人数	139 例	120 例	128 例	18 例
比	34.3%	29.6%	31.6%	4.4%

<Figure 5> ION 患者における誘因と性別

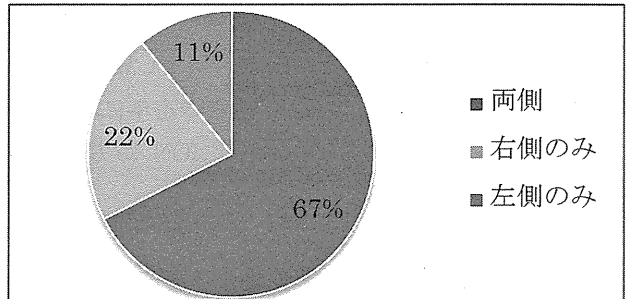


また、誘因別に分類した状態で、罹患側を調べてみると、Ste(-)Alco(-)群、すなわち狭義のIONにおいては片側罹患例が多く、Ste(-)Alco(-)以外の群においては両側罹患例が多い傾向であった。(Figure 6, 7, 8, 9)。

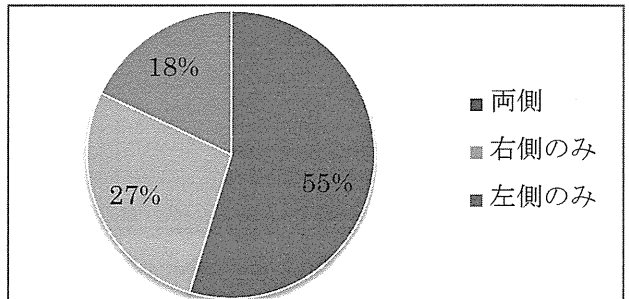
<Figure 6> Ste(+)Alco(+)139 例の罹患側



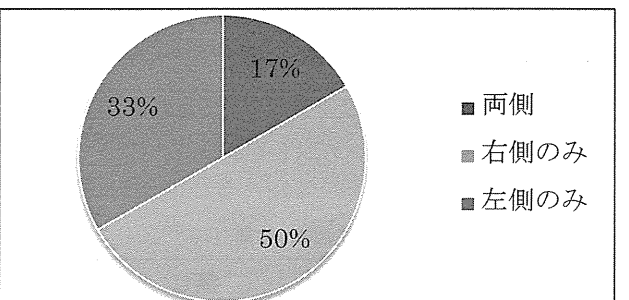
<Figure 7> Ste(+)Alco(-)120 例の罹患側



<Figure 8> Ste(-)Alco(+)128 例の罹患側



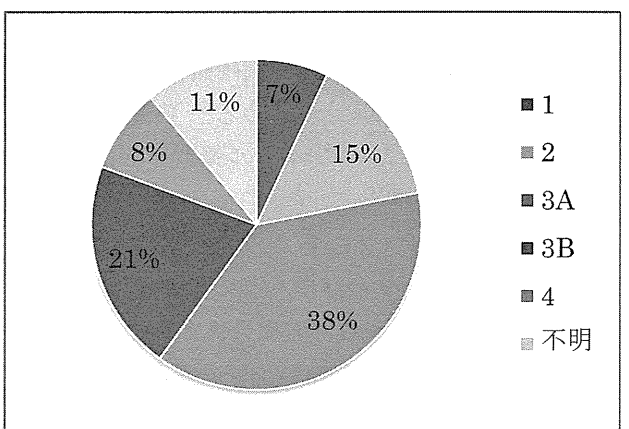
<Figure 9> Ste(-)Alco(-)18 例の罹患側



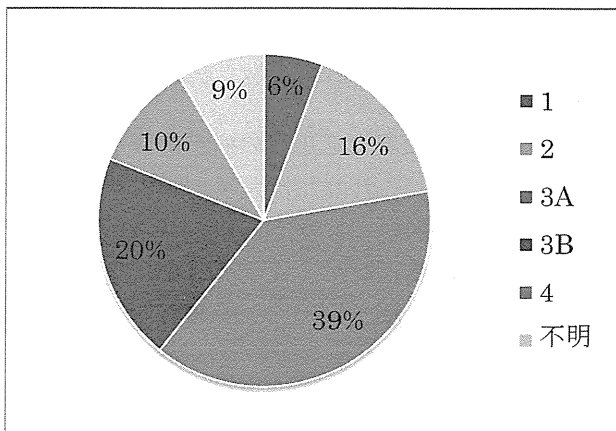
【病期 Stage】

診断確定時の画像所見より、左右それぞれ独立に病期 Stage を評価した。左右とも Stage 3A の頻度が最も高く、Stage 3B、Stage 2 が後に続いた(Figure 10, 11)。

<Figure 10> 右病期 stage(342 例)



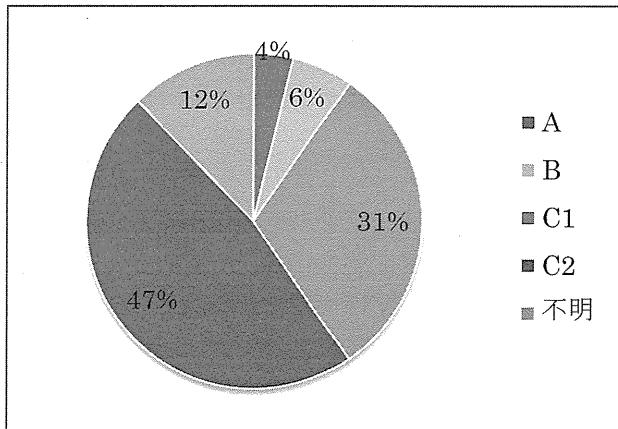
<Figure 11> 左病期 stage (316 例)



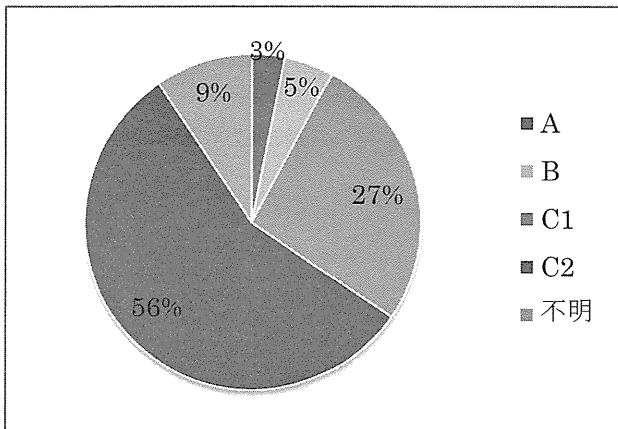
【病型】

診断確定時の画像所見より、左右それぞれ独立に病型 Type を評価した。左右とも Type C2 の頻度が最も高く、Type C1 が続いた (Figure 12, 13)。Type C1 と C2 をあわせて考えると、壊死領域が関節面の 2/3 以上を占める頻度は 80% 前後と高いものであった。

<Figure 12> 右病型 Type (342 例)



<Figure 13> 左病型 Type (316 例)



【ION に対し選択された治療法】

治療に関して、手術治療の有無、および初回手術の種類を調査した。保存療法が右股 26.3%、左股 28.2% に選択されており、残りの股関節には手術が行われていた。初回手術法としては、「骨切り」が最も多く、約 40% 程度であった。「人工骨頭」と「THA」をあわせた人工物置換は約 30% であった。(Table 11)。

<Table 11> 初回手術療法

	保存	骨切り	人工骨頭	THA
右 342 股	90 股 26.3%	138 股 40.4%	68 股 19.9%	45 股 13.2%
左 316 股	89 股 28.2%	129 股 40.8%	60 股 19.0%	37 股 11.7%

※右 1 股は股関節固定術、左 1 股は詳細不明

【ION におけるステロイド投与の基礎疾患】

ステロイド投与疾患の内訳 (計 259 例) としては、「SLE」が 76 例 (29.5%) と最も多く、ついで乾癬や天疱創などの「皮膚疾患」が 21 例 (9.3%) と多かった (Figure 14)。しかしながら、「その他の臓器移植」16 例のうち、14 例が骨髄移植 or 造血幹細胞移植を受けており (Table 12)、血小板減少性紫斑病・再生不良性貧血と白血病 (移植治療の有無を問わない) や悪性リンパ腫などを含めて「血液疾患」という概念を使用すると、「血液疾患」が 26 例 (10.0%) と「皮膚疾患」を上回った。

「その他の膠原病」の中では、成人 Still 病が 5 例と多かった (Figure 15)。「その他」の中では、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎とクローン病) の頻度が高かった (Figure 16)。

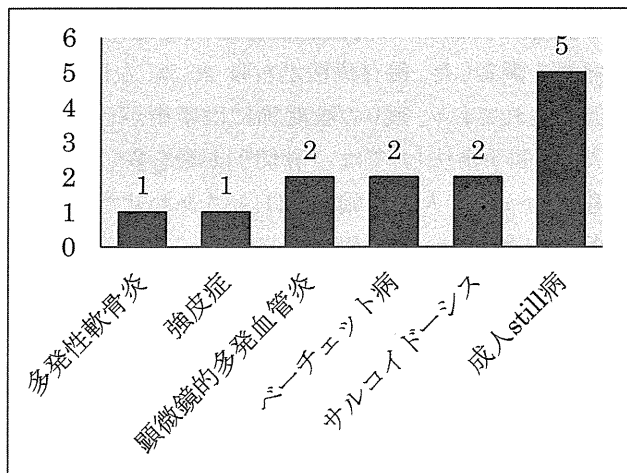
また、本研究の ION 患者 405 例全体でみると SLE 罹患者の割合は 18.8% であり、腎移植・骨髄移植・角膜移植等の移植医療を受けた患者は 8.5% であった。

ステロイドパルス治療歴の有無に関しては、「有」85 例 (32.8%)、「無」131 例 (50.6%)、「不明」43 例 (16.6%) であった (Table 13)。

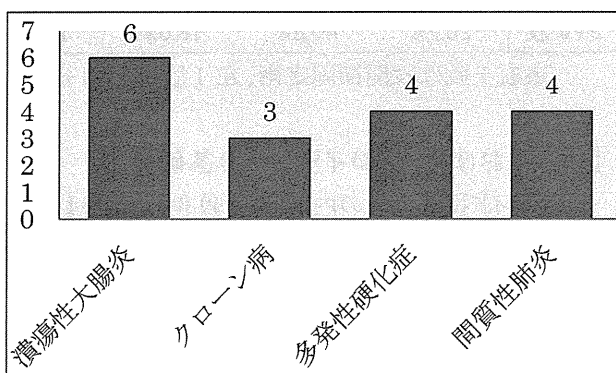
<Table 12> 臓器移植の内訳

腎移植	その他の臓器移植	
	骨髄 or 造血幹細胞	角膜
6 例	14 例	2 例

<Figure 15> 「その他の膠原病」の内訳



<Figure 16> 「その他」の中で頻度の高い疾患



<Table 13> ステロイドパルス治療の有無

	パルス有り	パルス無し	不明
人数	85 例	131 例	43 例
比	32.8%	50.6%	16.6%

6. 今後の展望

本報告の冒頭に共同研究施設を載せさせていただいた。これらの施設は平成 25 年 2 月 6 日の時点で倫理審査委員会を通過している施設である。実際には、これらの施設以外にも複数の施設に協力を仰いでおり、現在倫理審査委員会に申請中である。まさに全国規模の共同研究となっている。

ION において疾患感受性遺伝子を検索するにあたり、有用な方法として Case-Control Association Study が挙げられるが、統計学的に有意な結果を出すためには検体数が重要であるとともに、検体の質も重要である。すなわち、ION と正確に診断されていることが前提であり、さらに正確な臨床情報(アルコール飲酒量やステロイド投与量など)が使用可能であると統計解析に有利となる。

各施設の先生方には多忙を極める中、本研究に御協力をいただいております、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

7. 結論

特発性大腿骨頭壊死症患者の病因遺伝子に関する研究を行っており、これは九州大学と理化学研究所および本研究班参加の多施設による共同研究である。現在の血液検体収集状況とともに、ゲノム解析用に使っている臨床情報調査票から得られた疫学データを報告した。

8. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

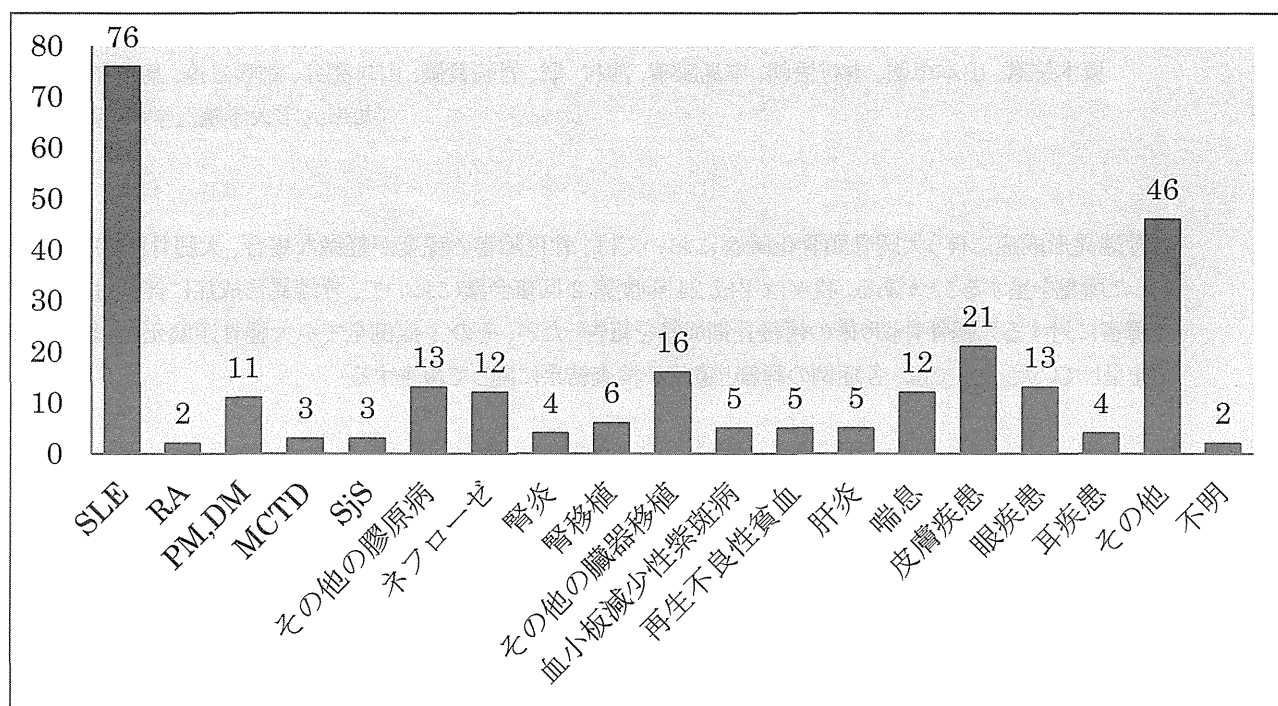
9. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

10. 参考文献

なし

<Figure 14> ステロイド投与疾患(259例)



大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患—骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害—

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

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害においては、骨化障害の程度が軽微な場合、大腿骨頭壊死症と類似した所見を呈することがある。我々は平成 24 年度第 2 回班会議において、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害に対する大腿骨骨切り術の術後長期成績を報告したが、その 3 症例全てが大腿骨頭壊死症と類似の所見を呈していた。ここでは、各症例の詳細と遺伝子検査結果に関して報告する。

1. はじめに

骨端異形成症においては、全身に多様な骨関節病変を伴い、成長の過程で骨端異形成症の存在に気付かれることが多い。しかしながら、その骨化障害の程度が軽微であり、極端な低身長などの全身所見に乏しい場合には、青壮年期になり初発症状として股関節痛を発症することがある。また、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害が、特発性大腿骨頭壊死症 (idiopathic osteonecrosis of the femoral head 以下 ION) と類似の画像所見を呈することがあり、両者の鑑別には注意を要する。

2. 目的

我々は平成 24 年度第 2 回班会議において、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害に対する大腿骨骨切り術の術後長期成績を報告したが、その 3 症例全てが大腿骨頭壊死症と類似の所見を呈していた。ここでは、各症例の詳細と遺伝子検査結果に関して報告する。

3. 症例 1

<患者病歴>

33 歳男性。14 歳時に運動時股関節痛が出現し病院受診。両変形性股関節症 (osteoarthritis 以下 OA) と診断された。30 歳頃に症状増悪し、両 ION を指摘され、33 歳時に当院初診した。

<所見>

身長 158cm 体重 60kg であり、-2SD 程度の低身長を認めた。JOA score は Total 54/66 (Pain 10/20, ROM 16/18, Gait 10/10, ADL 18/18) であった。

<股関節画像所見>

単純レントゲンでは、帯状の骨硬化像様陰影とその内部の骨嚢胞様透亮像を呈している。また特に Lauenstein 像にて、骨頭の前上方が削げ、あたかも圧潰に陥ったような骨頭の骨輪郭不整像を認めた (Figure 1a, 1b)

MRI では、T1 強調像において骨頭内に不規則な低信号を呈し、末梢凸のバンド像様所見を認めた。また T2 強調像では、この内部に島状に高信号を呈する部分が存在していた (Figure 2a, 2b)。

関節造影を行うと、単純レントゲンであたかも骨頭が圧潰しているようにみえた部分に肥厚した軟骨が存在していた (Figure 3)。

<他部位のレントゲン>

本症例では、足関節の形態異常を認めていた (Figure 4)。脊椎には骨端異形成症によると思われる形態異常は認めなかった。

Figure 1a(left), 1b(right)

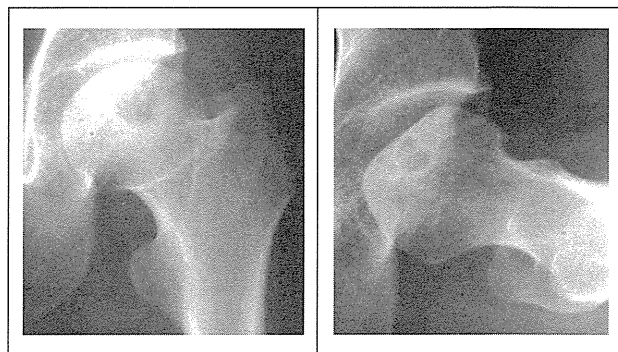


Figure 1a: 左股関節正面像。Figure 1b: 左股関節 Lauenstein 像。所見は本文参照。

Figure 2a(left), 2b(right)

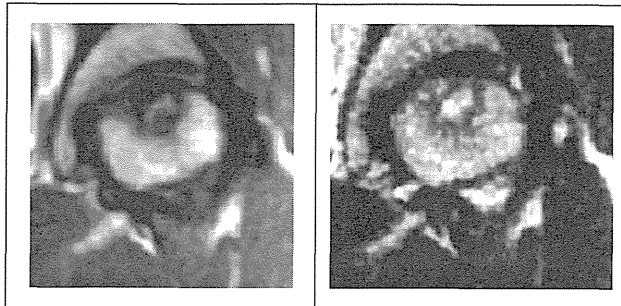


Figure 2a:左股関節 MRIT1 強調 coronal 像。Figure 2b: 左股関節 MRIT2 強調 coronal 像。所見は本文参照。

Figure 3(left), 4(right)

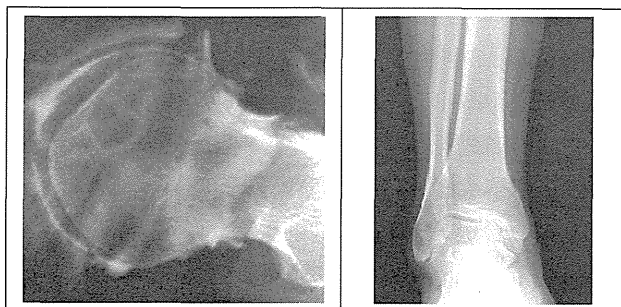


Figure 3:左股関節の関節造影。Lauenstein 肢位にて。
Figure 4:右足関節正面像。所見は本文参照。

<診断>

以上より、臨床診断は多発性骨端異形成症であり、それに伴う大腿骨頭骨化障害と判断した。残念ながら本症例では遺伝子検査までは行われていない。

<治療>

両股関節とも前方回転骨切り術が施行された。術後約 18 年経過しており、JOA score は Total 69/79 (Pain 20/30, ROM 14/14, Gait 15/15, ADL 20/20) に改善している。

4. 症例 2

<患者病歴>

50 歳女性。40 歳より左股関節痛出現。49 歳より症状増悪し、右股関節痛も出現。50 歳時に当院初診した。本症例においては、家系内に骨端異形成症患者が存在していた。

<所見>

身長 146cm 体重 43kg であり、-2SD 程度の低身長を認めた。JOA score は Total 59/69 (Pain 10/20, ROM 20/20, Gait 15/15, ADL 14/14) であった。

<股関節画像所見>

単純レントゲンでは、帯状の骨硬化像様陰影と内部の骨透亮像を認め、また骨頭は軽度変形し圧潰様の所見を呈している。関節裂隙の狭小化も認めた (Figure 5)。

<他部位のレントゲン>

頸椎に環軸椎亜脱臼を認める (Figure 6)。

Figure 5(left), 6(right)

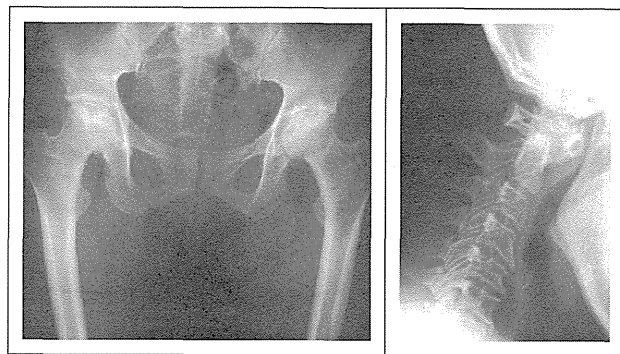


Figure 5:両股関節正面像。Figure 6:頸椎側面像(前屈位)。所見は本文参照。

<診断>

以上より、臨床診断は脊椎骨端異形成症であった。遺伝子検査においても、2 型コラーゲン遺伝子変異—COL2A1 exon21 における c.1349G>C(p.Gly450Ala)—が同定され、脊椎骨端異形成症の診断であった。

<治療>

両股関節とも前方回転骨切り術が施行された。術後約 22 年経過しており、JOA score は Total 74/74 (Pain 35/35, ROM 15/15, Gait 10/10, ADL 14/14) に改善している。

5. 症例 3

<患者病歴>

57 歳女性。48 歳より両股関節痛が出現。56 歳に疼痛増悪。57 歳時に当院初診した。

<所見>

身長 146cm 体重 50kg であり、-2SD 程度の低身長を認めた。JOA score は Total 62/62 (Pain 20/20, ROM 16/16, Gait 10/10, ADL 16/16) であった。

<股関節画像所見>

単純レントゲンは症例 1 と同様の所見であり、帯状の骨硬化像様陰影を認め、また骨頭は変形し圧潰様の所見を呈している (Figure 7a, 7b)

MRI も症例 1 と同様で、T1 強調像において骨頭内に不規則な低信号を呈し、末梢凸の帯状低信号バンド像様

所見を認めた。また T2 強調像では、この内部に島状に高信号を呈する部分が存在していた (Figure 8a, 8b)。関節造影を行うと、単純レントゲンで骨頭圧潰様にみえた部分にやはり肥厚した軟骨が存在していた (Figure 9)。

<他部位のレントゲン>

本症例では、第 4 中足骨の短縮を認めたが、片側性であり、骨端異形成によるとは言いがたかった (Figure 10)。他の関節・脊椎には異常を認めなかった。

Figure 7a(left), 7b(right)

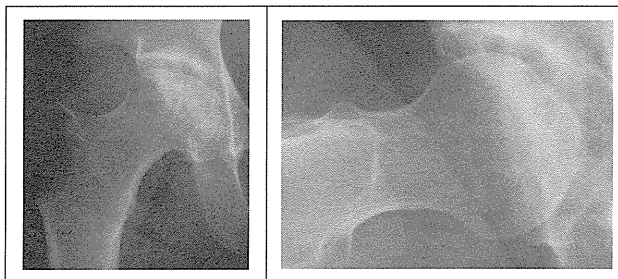


Figure 7a: 右股関節正面像。Figure 7b: 右股関節 Lauenstein 像。所見は本文参照。

Figure 8a(left), 8b(right)

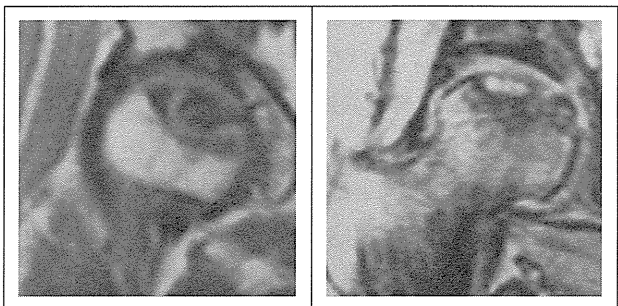


Figure 8a: 右股関節 MRIT1 強調 coronal 像。Figure 8b: 右股関節 MRIT2 強調 coronal 像。所見は本文参照。

Figure 9(left), 10(right)

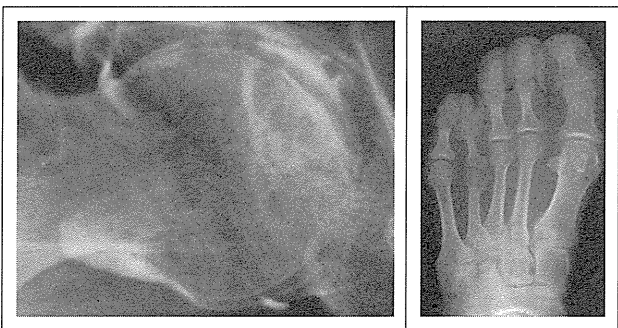


Figure 9: 右股関節の関節造影。Lauenstein 肢位にて。

Figure 10: 左足部正面像。所見は本文参照

<診断>

以上より、臨床診断は多発性骨端異形成症と思われ

たが、遺伝子検査の結果、2 型コラーゲン遺伝子変異—COL2A1 exon17 における c.1033G>T(p.Gly345Cys)—が判明し、脊椎骨端異形成症の診断となった。

<治療>

右股関節に対し内反骨切り術が施行された (※左股関節に対しては 8 年後に THA が施行された)。術後約 15 年経過しており、JOA score は Total 69/79 (Pain 20/30, ROM 14/14, Gait 15/15, ADL 20/20) に改善している。

6. 考察

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害において、骨化障害の程度が軽微な場合には、本症例のように ION と類似の画像所見を呈することがある。しかしながら、股関節単純レントゲン写真を注意深く読影すると、大腿骨頸部短縮や大転子高位、内反股、骨頭の骨性輪郭不整像などが存在し、骨端異形成症を疑うことが可能な場合がある。MRI に関しては、T2 強調像にて病変部に high intensity signal 領域が島状に存在することがある。この領域の実態は明らかにはされていない (未骨化軟骨の存在を示唆するとの報告がある¹⁾) が、典型的な ION では認められない所見であり、鑑別の一助となり得る。また、関節造影を行い肥厚した軟骨を証明できれば、骨化障害と診断できる。

今回の 3 症例がいずれも -2SD 程度の低身長であったこと、また、症例 2 において骨端異形成症の家族歴があったことは興味深い事実である。低身長の有無や家族歴を含めた病歴を聴取し、股関節画像所見より骨端異形成症が疑われた場合には、脊椎や膝関節・手などを含めた全身の骨形態異常の有無の評価も必要である。

しかしながら、骨端異形成症の正確な診断は、骨化障害の程度が軽微な場合、すなわち表現型に乏しい場合には、正確な診断は容易ではない。実際に症例 3 においては、臨床診断では多発性骨端異形成症であったが、遺伝子検査で 2 型コラーゲン遺伝子変異が同定され、脊椎骨端異形成症と判断された。正確な診断を行うためには遺伝子検査まで行うのがよいと思われる。

2 型コラーゲンに関する話題として、近年、家族性に発生した大腿骨頭壊死症家系において 2 型コラーゲン遺伝子変異を認めたとの報告がある²⁾。しかしながら、ION は虚血に伴う無腐性壊死が病態と考えられており³⁾、骨端異形成症における軟骨の構造異常・骨化障害とは根本的に異なる病態であると思われる。両疾患が混

同されている可能性があり、鑑別のためにも、ION 疾患感受性遺伝子の検索、および今後の臨床現場における遺伝子検査の普及・浸透が望まれる。

7. 結論

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害においては、その程度が軽微な場合、大腿骨頭壊死症と類似の画像所見を呈することがある。骨端異形成症の正確な診断、および骨端異形成症と大腿骨頭壊死症の鑑別に、遺伝子検査は有用と思われ、また大腿骨頭壊死症の疾患感受性遺伝子の同定も望まれる。

8. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、山口亮介、趙嘸日達、烏山和之、岩本幸英:骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害に対する関節温存手術の術後成績、第39回日本股関節学会.新潟、2012.12.8

9. 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

10. 参考文献

- 1) 馬渡正明、佛淵孝夫、林和生、野口康男、神宮司誠也、杉岡洋一. 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する骨端部骨化障害について. *Hip Joint.* 1995; 21: 607-613.
- 2) 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. *N Engl J Med.* 2005; 352(22):2294-2301.
- 3) Atsumi T, Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 277: 22-30.
- 4) Ohzono K, Takaoka K, Saito S, Saito M, Matsui M,

Ono K. Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 277: 79-88.

福岡県における特発性大腿骨頭壊死症患者に対する

臨床調査個人票を用いた疫学調査

山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘸日達、坂本悠磨、烏山和之、岩本幸英
(九州大学 整形外科)

平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月までの 3 年間に、福岡県にて新規認定された特発性大腿骨頭壊死症患者 339 人について、臨床調査個人票を用いて記述疫学調査を行った。男女比は約 6:4 であった。発症時平均年齢は 52 歳で、男性は 40 代、女性は 60 代にピークを認めた。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」31%、「アルコール愛飲歴あり」37%、「両方あり」6%、「両方なし」25%であった。ステロイド投与対象疾患はネフローゼ症候群と皮膚疾患が最も多く、次いで SLE であった。パルス治療以外の最大ステロイド投与量は平均 41mg/日であり、平均 4.6 年使用されていた。平均飲酒量は 2.7 合/日であり、平均飲酒年数は 24.5 年であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は、難治性疾患罹患患者への医療費助成制度である特定疾患治療研究事業において特定疾患に指定されており、病歴、所見、治療について医師により記載された臨床調査個人票をもとに各道府県で認定が行われている。

我々は過去に臨床調査個人票を用いて、平成 11-20 年の福岡県における新規 ION 認定患者における性・年齢分布を調査し、年間人口 10 万人あたり 2.58 人であったことを報告した¹⁾。また、平成 21 年および 22 年の新規 ION 認定患者の患者背景を調査し報告した²⁾。

本研究の目的は、臨床調査個人票を用いて福岡県の 3 年間の新規 ION 患者の記述疫学調査を行うことである。

2. 研究方法

福岡県で平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月の 3 年間に福岡県で新規に認定された ION 患者 339 人 (506 関節) を調査対象とした。臨床調査個人票から、性別、年齢などの基本情報、診断時所見、病期、病型などの画像所見、誘因や治療法、さらにステロイド歴、アルコール歴の詳細について調査を行った。

3. 研究結果

平均年齢は、発症時 51.5 歳、申請時 53.8 歳であり、

発症から診断までの期間は平均 2.3 年であった。男女別では、男性 211 人男 (62%)、女性 128 人 (38%) であり、発症時平均年齢 (幅) は、男性 47.3 歳 (12-82)、女性 58.3 歳 (11-85) であった。年齢分布では、男性は 50 代、女性は 60 代にピークを認めた (図 1)。

3 年間の ION 発生率は、年間 10 万人あたり 2.26 人と推定された。経年的な発生率は、女性にやや変動が認められたが、年間 10 万人あたり 2.16-2.42 であった (図 2)。

罹患側は 506 関節中、右 258 関節人、左 248 関節であった。両側発生例が 167 人 (49%)、片側発生例が 172 人 (51%) であった。

診断時画像所見では、病期は「stage 3」が最も多く、病型では「type C-2」が最も多かった (図 3, 4)。

誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」107 人 (31%)、「アルコール愛飲歴あり」125 人 (37%)、「両方あり」20 人 (6%)、「両方なし」84 人 (25%)、無回答 3 人 (1%) であった。

前後 6 か月以内の治療法では、保存療法が 238 関節 (47%)、手術治療が 234 関節 (46%) であり、34 関節 (7%) は無回答であった。手術法としては、「人工関節置換術」が 127 関節 (54%) と最も多く、次いで骨切り術 39 関節 (17%) であった (表 1)。

ステロイド使用歴では、最大一日投与量は平均 267mg であったが、パルス治療 10 人を除く平均量は