

Illustrated overview of the prevalence and clinical symptoms of systemic lupus erythematosus.
Systemic lupus erythematosus (SLE): Prevalence, pathophysiology and prognosis.

Koarada S (Eds) Nova Science publishers Inc, 2013:1-48.

- Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, Ohta A, et al.
Phenotyping of P105-negative B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus.
Clin Dev Immunol 2012;2012:198206.
- Koarada S, Tada Y
RP105-negative B cells in systemic lupus erythematosus.
Clin Dev Immunol 2012;2012:259186.
- Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano S, Sawabe T, Nishizaka H, et al.
Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory disease in patients with polymyositis and dermatomyositis associated with interstitial lung disease.
Clin Exp Rheumatol 2012;30:450.
- Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al.
Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.
Scand J Rheumatol 2012;41:103-109.
- Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al.
Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population.
J Rheumatol 2012;39:1363-1370.
- Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, Tada Y, et al.
Functional disturbance in stress-adaptation system in patients with scleroderma.
Mod Rheumatol 2011;21:397-405.
- Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, Takahashi H, Fujii T, Horiuchi T, et al.
Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.
Mod Rheumatol 2011;21:397-405.
- Misago N, Narisawa Y, Tada Y, Nagasawa K
Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis caused by cellulitis in a patients with systemic lupus erythematosus.
Int J Dermatol 2011;50:1583-1585.
- 多田芳史
全身性エリテマトーデスとIRF5
臨床免疫・アレルギー科 2013;59:104-109.
- 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、多田芳史、他
全身性エリトマトーデス発症に関連する食事因子～栄養素等摂取状況および食品群別摂取について～
日本病態栄養学会誌 2013;16:99-106.

- 多田芳史
成人Still病に対するアナキンラの効果
リウマチ科 2013;50:233-237.
- 本池 悠、田代知子、永尾奈津美、末松梨絵、小荒田秀一、多田芳史、他
後腹膜線維症の所見を呈した洞組織球症の1例
九州リウマチ 2013;33:119-124.
- 水田和孝、末松梨絵、貞永裕梨、永尾奈津美、田代知子、多田芳史、他
後腹膜神経鞘腫を合併したRS3PE症候群の一例
九州リウマチ 2013;33:108-113.
- 多田芳史
成人スティル病 免疫疾患イラストレイテッド 田中良哉編集 羊土社, 東京, 2013:127-130.
- 小荒田秀一、田代知子、末松梨絵、井上久子、大田明英、多田芳史
自己抗体産生RP105陰性B細胞上に発現するB-Cell maturation antigenは、全身性エリテマトーデスの治療標的となりうるか
日臨免誌 2012;35:38-45.
- 近江雅代、鷲尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、赤司浩一、多田芳史、他
全身性エリテマトーデス発症に関連する食事因子
臨床と研究 2012;89:74-78.
- 多田芳史
免疫抑制薬の臨床応用実践論 RS3PE症候群
炎症と免疫 2012;20:523-527.
- 多田芳史
多発性筋炎／皮膚筋炎の臨床像と予後
リウマチ科 2011;45:113-118.
- 多田芳史
MRL/lpr マウスのループス様病変発症には IRF5 が必須である
リウマチ科 46:552-557.

研究分担者：山本卓明

- Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwamoto Y
Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years.
J Orthop Sci 2013;18:277-283.
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
The utility of clinical features for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head.
Arch Orthop Trauma Surg 2013;133(12):1623-1627.
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Iwamoto Y

- The radiological measurements associated with the prognosis and need for surgery in patients with subchondral insufficiency fractures of the femoral head. *Am J Roentgenol (AJR)* 2013;201:W97-W103.
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y
Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Bone* 2013;53(2):329-335.
 - Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y
The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Bone Joint J* 2013;95-B(3):320-325.
 - Itokawa T, Nakashima Y, Yamamoto T, Motomura G, Ohishi M, Hamai S, Akiyama M, Hirata M, Hara D, Iwamoto Y
Late dislocation is associated with recurrence after total hip arthroplasty *Int Orthop* 2013;37(8):1457-1463.
 - Hara D, Nakashima Y, Yamamoto T, Higashihara S, Todo M, Hirata M, Akiyama M, Iwamoto Y
Late Failure of annealed highly cross-linked polyethylene acetabular liner *J Mech Behav Biomed Mater* 2013;23:206-212.
 - Sakamoto Y, Yamamoto T, Motomura G, Sakamoto A, Yamaguchi R, Iwasaki K, Zhao G, Karasuyama K, Iwamoto Y
Osteonecrosis of the femoral head extending into the femoral neck *Skeletal Radiol* 2013;42(3):433-436.
 - Nakashima Y, Mashima M, Imai H, Mitusgi N, Taki N, Mochida Y, Owan I, Arakaki K, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Ohishi M, Doi T, Kanazawa M, Iwamoto Y
Clinical and radiographic evaluation of total hip arthroplasties using porous tantalum modular acetabular components: 5 year follow-up of clinical trial. *Mod Rheumatol* 2013;23(1):112-118.
 - Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwasaki K, Iwamoto Y
Cholesterol- and lanolin-rich diets may protect against steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthopaedica* 2013(in press)
 - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y
Cytochrome P4503A activity affects the gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Int J Exp Pathol* 2013(in press)
 - 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)* 2012;85:214-218.
 - 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 2012;51:789-793.

- 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 2012;17(3):239-243.
- Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
C linico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.
J Orthop Science 2012;17(4):390-396.
- 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 2012;30(12):2031-2037.
- 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 2012;41(11):1411-1418.
- 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 2012;17(3):226-232.
- 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 2012;4:5-8.
- 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 2012;93:78-80.
- 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 2011;93B:184-187.
- 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 2011;63:3169-3173.
- 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 2011;92:290-295.

- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.
Clinical Imaging 2011;35:208-213.
- 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 2011;16:471-475.
- 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 2011;31:S223-228.
- 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 2011;93B:1449-1456.
- 山本卓明、岩本幸英
ステロイド性大腿骨頭壊死の診断・治療・予防
特殊な状況と合併症への対応 特集 寛解を目指す膠原病診療
内科 2013;112(1):85-90.
- 山本卓明
骨盤・股関節疾患
整形外科 2013;64(13):1424-1429.
- 山本卓明
骨粗鬆症に伴って発生する関節内脆弱性骨折の予後に関する臨床病理学的検討
Osteoporosis Japan 2013;21(4):59-62.
- 山本卓明、岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症
医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック 寺本民生監修、日本臨床社、大阪、2013:606-608.
- 本村悟朗、山本卓明、阿部光一郎、中島康晴、大石正信、濱井敏、本田浩、岩本幸英
特発性大腿骨頭壊死症における SPECT/CT 融合画像の応用
Bone Joint Nerve 2013;3(3):457-460.
- 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 2012;63(6):574-576.
- 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 2012;70(6):749-754.

- 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）
- 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 2012;38:17-19.
- 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 2012;63(4):358-359.
- 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 2012;20(2):58-62.
- 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 2012;63(7):668-669.
- 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 2012;63(12):1288-1289.
- 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 2012;62:154-157.
- 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 2012;62:208-210.
- 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」 2012;63(12):1288-1289.
- 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 2011;62(5):450-454.
- 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 2011;24(2):9-16.
- 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 2011;54(5):541-548.
- 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 2011;24(8):25-30.
- 山本卓明、岩本幸英

軟骨下脆弱性骨折

臨床画像 2011;27(9):1054-1060.
- 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): 926-927 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): 145-151 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 175-193 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): 130-132、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): 287-293、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）：209-214、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）：215-217、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）：172-173、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）：174-175、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）：176-177、ベクトルコア、東京、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 統合生命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。ゲノムワイド相関解析により、特発性大腿骨頭壊死症の疾患感受性に関連する22個のSNPを同定した。また、次世代シーケンサーを用いた exome 解析により、6つ大腿骨頭壊死症の候補疾患遺伝子を発見した。

1. 研究目的

ゲノム解析により、特発性大腿骨頭壊死症、及びその関連疾患の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)を同定し、大腿骨頭壊死症の分子病態の解明、及び予防法開発に繋げる。

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、本研究への参加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。これらのサンプル、データを用いて、ゲノムワイド相関解析 (genome-wide association study: GWAS)と exome 解析を行った。

1) GWAS

得られた genotyping データをもとに imputation を行ない、様々な層別化での相関を検討した。以下のような数のゲノムレベルでの相関 ($P < 5 \times 10^{-8}$)を示す SNP (single nucleotide polymorphism)を同定した。

1. 特発性大腿骨頭壊死症(全体)

6 SNP ($P = 6.33 \times 10^{-10} \sim 1.11 \times 10^{-28}$)

2. ステロイド性大腿骨頭壊死症

2 SNP ($P = 3.29 \times 10^{-8}, 5.48 \times 10^{-22}$)

3. アルコール性大腿骨頭壊死症

16 SNP ($P = 2.47 \times 10^{-8} \sim 6.51 \times 10^{-25}$)

2) exome 解析

まず、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、臨床的に単一遺伝子の変異による骨頭壊死、骨頭骨化障害が強く疑われる12例について、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。5例で遺伝子変異を同定した。4例は新規の変異で、いずれもコラーゲンの triple helical domain のグリシンの置換であった。1例は東アジア人に多く見られる既知の大腿骨頭壊死の変異 (Gly1170Ser)であった(参考文献 1-3)。これら以外の例に対して全 exome 解析を行った。17例について、次世代シーケンシングとそれに続くデータ解析を終了し、複数例に共通し、少なくとも1つはタンパク質に明らかに構造異常を起こすと考えられる変異 (stop codon 変異、もしくは splice-site 変異)を持つ遺伝子を6つ同定した。

4. 考察

世界で初めて特発性大腿骨頭壊死症に対して GWAS を行なった。層別化解析の結果、計 22 個のゲノムレベルでの有意な相関を示す SNP を同定した。これらの SNP は、染色体上の 3p24、8p11、12q24、18q11 の 4 つの locus を示すと考えられた。今後、これらの領域を詳細に解析して、大腿骨頭壊死症感受性遺伝子を同定する。

特発性大腿骨頭壊死症の中には単一遺伝子病として起こるものが存在する(参考文献 1-3)。今回、exome 解析により、新規の大腿骨頭壊死症遺伝子と考えられる遺伝子を6つ発見した。今後、更なる exome 解析により、結果の再現性を見ると共に、遺伝子、及び遺伝子変異の機能解析により、これらの遺伝子が真の原因遺伝子であるか検証する。

5. 結論

GWAS により、特発性大腿骨頭壊死症と相関する 22 個の SNP を同定した。exome 解析により、6つ大腿骨頭壊死症の候補遺伝子を発見した。

6. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Ikegawa S. Genetics of Bone and Joint Disease: From Genome to Personalized Medicine. ASBMR annual meeting. Baltimore. Oct 4, 2013.
- 2) Ikegawa S. Genetic Risk Factors for Common Skeletal Disorders. Croucher Foundation Advanced Study Institute symposium. Hong Kong. Dec 19, 2013
- 3) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の原因と病態の解明: パーソナルゲノム時代の疾患研究、東京医科歯科大学 大学院特別講義、東京、2013.10.29
- 4) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の遺伝的要因の解明: 目の前の患者さんを出発点とした病気の原因の研究、医の原点(東京大学医学部)、東京、2013.10.31
- 5) 池川志郎. 変形性関節症の遺伝子解析、第 41 回日本関節病学会、名古屋、2013.11.2
- 6) 池川志郎. ゲノム解析研究の整形外科疾患への応用、第 4 回 Orthopaedic Research Club、木更津、2013.11.10
- 7) 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

- 8) 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
- 9) 中島康晴.坂本悠磨.池川志郎.西村玄.岩本幸英. 新規の遺伝子変異が同定された II 型コラーゲン異常症の 1 家系、第 25 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、横浜、2013.11.09
- 10) 山本卓明.坂本悠磨.本村悟朗.中村吉秀.池川志郎. 岩本幸英. 成人時に股関節痛で発症した COL2A1 遺伝子変に伴う骨化障害例の検討、第 25 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、横浜、2013.11.09

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.

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害—特発性大腿骨頭壊死症との鑑別点

坂本悠磨、山本卓明、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、特発性大腿骨頭壊死症と類似した所見を呈することがある。両者の病態や遺伝性は異なるため、治療方針や患者説明も異なる。そのため、特発性大腿骨頭壊死症の診断の際には、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害との鑑別が必要となる。

1. 骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害

骨端異形成症に伴う骨化障害においては、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な場合には、患者は極端な低身長などの全身所見に乏しく、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。すなわち、大腿骨頭骨化障害である。

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害は、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場合がある。このことは過去にも報告されており、両者の鑑別が必要とされている。

2. 大腿骨頭骨化障害と ION の比較—病態と遺伝的側面より

骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害の病態は、軟骨内骨化の異常と考えられている。代表的な疾患として、多発性骨端異形成症や 2 型コラーゲン異常症があり、既知の原因遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとるものが多い。そのため、家族歴(家系内で多発していること)が重要な情報となりうる。一方で、遺伝性が強いと考えられるため、家族説明にも十分に配慮しなければならぬ。

一方、ION の病態は虚血性の骨壊死と考えられており、家族歴を有するものはほとんどない。自施設で行ったアンケート調査 394 例において、家族歴有りとな返答のあったのは 12 例であり(家族の画像所見は未確認)、ステロイド投与歴・アルコール多飲歴の無い、いわ

ゆる狭義の ION (ステロイド性 ION, アルコール性 ION よりも遺伝因子の影響が強い可能性が推測される)は皆無であった。

3. 症例の紹介

下記 4.-6.に、実際に経験した大腿骨頭骨化障害の症例を報告する。

4. 大腿骨頭骨化障害—実際の症例 1

<患者情報>

33 歳男性。14 歳時に運動時股関節痛が出現。30 歳頃に症状増悪。身長 158 cm (約-2.0 SD)、体重 60kg。明らかな家族歴はない。遺伝子検査は未施行であり、臨床診断は多発性骨端異形成症である。

<股関節画像所見>

■ 単純レントゲン (Figure 1a, 1b): 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する。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る。

■ MRI (Figure 2a, 2b): 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る。

■ 関節造影 (Figure 3): 単純レントゲンであたかも骨頭圧潰様にみえた部分に肥厚した軟骨が存在している。

<他部位のレントゲン (Figure 4)>

足関節の形態異常を認める。脊椎には骨端異形成症を疑う形態異常は認めない。

Figure 1a(left), 1b(right): 左股関節単純レントゲン

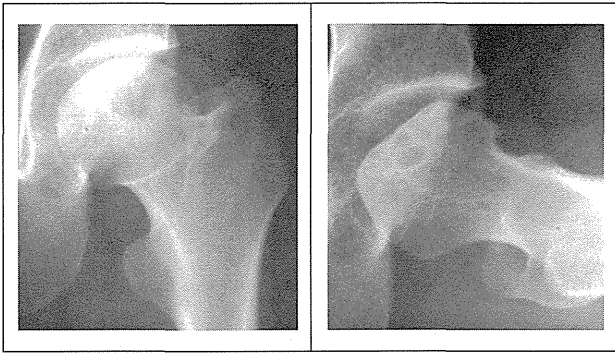


Figure 1a / 1b: AP / Lauenstein

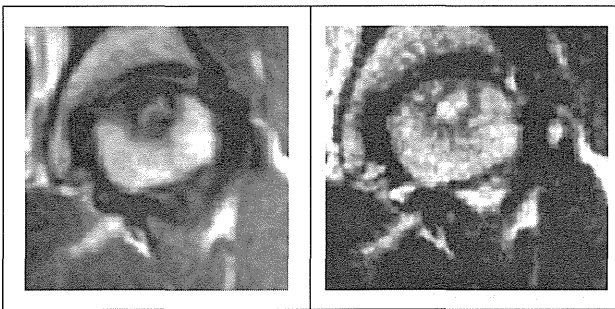


Figure 2a(left), 2b(right): 左股関節 MRI coronal 像

Figure 2a / 2b: T1 / T2

Figure 3(left), 4(right)

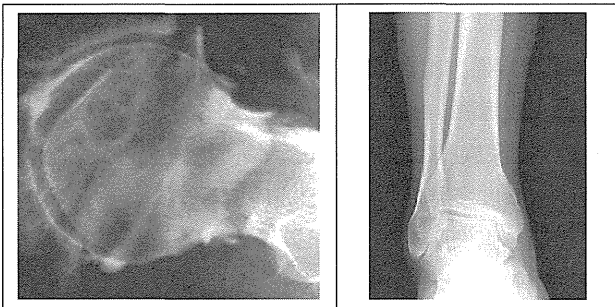


Figure 3 / 4: 左股造影(Lauenstein 肢位) / 右足関節正面

5. 大腿骨頭骨化障害—実際の症例 2

<患者情報>

50 歳女性。40 歳より左股関節痛、49 歳より右股関節痛が出現。身長 146cm(約-2.0SD)、体重 43kg。骨端異形成症の家族歴がある。遺伝子検査にて、2 型コラーゲン遺伝子の変異が同定された。

<股関節画像所見>

■ 単純レントゲン(Figure 5): 帯状の骨硬化像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。関節裂隙の狭小化も認める。

<他部位のレントゲン(Figure 6)>

頸椎に環軸椎亜脱臼を認める。

Figure 5(left), 6(right)

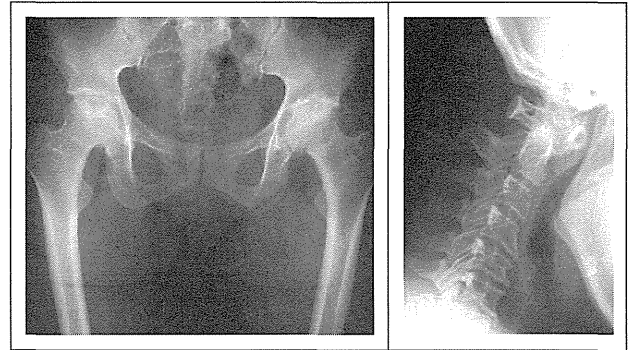


Figure 5: 両股正面, Figure 6: 頸椎側面(前屈位)。

6. 大腿骨頭骨化障害—実際の症例 3

<患者情報>

57 歳女性。48 歳より両股関節痛が出現。56 歳時に疼痛増悪。身長 146cm(約-2.0SD)、体重 50kg。明らかな家族歴はない。遺伝子検査にて、2 型コラーゲン遺伝子の変異が同定された。

<股関節画像所見>

■ 単純レントゲン(Figure 7a, 7b): 帯状の骨硬化像陰影を認め、また骨頭は変形し圧潰様の所見を呈する。

■ MRI(Figure 8a, 8b): 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る。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る。

■ 関節造影(Figure 9): 単純レントゲンで骨頭圧潰様にみえた部分に肥厚した軟骨が存在している。

<他部位のレントゲン(Figure 10)>

第 4 中足骨の短縮を認めるが、片側性であり、骨端異形成症によるとはいえない。他の関節・脊椎には異常を認めない。

Figure 7a(left), 7b(right): 右股関節単純レントゲン



Figure 7a / 7b: AP / Lauenstein

Figure 8a(left), 8b(right): 右股関節 MRI coronal 像

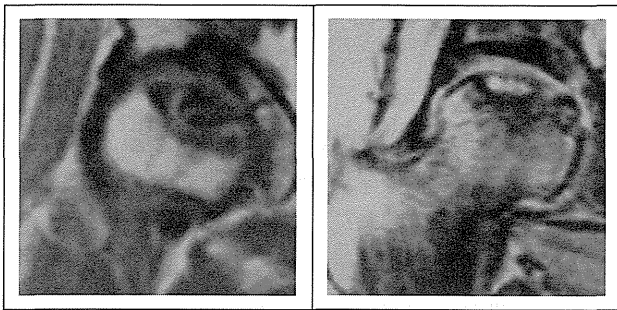


Figure 2a / 2b: T1 / T2

Figure 9(left), 10(right)

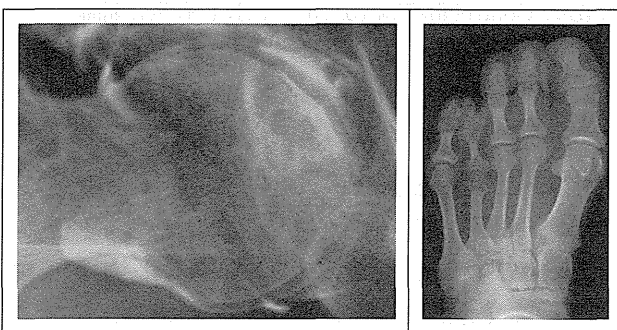


Figure 9 / 10: 右股造影(Lauenstein 肢位) / 左足部正面

7. 考察

ION は虚血に伴う無腐性壊死が病態と考えられており^{2),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。疾患に対する適切な治療方針の計画・患者説明を行うことができるよう、両者を明確に鑑別する必要がある。

3例に共通する所見としては、有意とまでは言えない低身長がある(-2.0SD程度)ことがあげられる。また、家族歴は、1例で認めたが、2例では認めなかった。これらより、『極端な低身長ではなく、少し背が低い程度である』ことや、『家族歴が無い』ことが、骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害を否定する理由にはならない』ことを意味する。

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、股関節単純レントゲンのみで診断することは難しい。しかしながら、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、関節裂劇の拡大などが存在し、骨端異形成症を疑うことが可能な場合がある。関節造影を行うことで、関節軟骨の肥厚が明らかになれば、骨化障害と診断することができる。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。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。

大腿骨頭骨化障害の場合には、脊椎や膝関節・手などを含めた全身の骨関節異常の有無の評価も必要である。とはいえ、骨化障害の疑いを持たない限りは、全身の骨関節検査には至らないであろう。それゆえ、『骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害は、特発性大腿骨頭壊死症と類似の画像所見を呈しうる』ということを再認識する必要があると思われる。

8. 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、特発性大腿骨頭壊死症と類似の画像所見を呈することがある。両者の明確な鑑別が必要である。

9. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
ともしなし

10. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれもなし

11. 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) 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.
- 3) 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.

血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討

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

45羽の成熟日本白色雄家兔を2群に分類した。Fasudil(ファスジル)投与群(25羽)には、メチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil(15mg/kg)+生理食塩水 50ml を7日間、1日2回30分かけて点滴静注を行った。Control群(20羽)にはMPSL20mg/kg1回筋注のみを行った。2週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った結果、Fasudil投与群の骨壊死発生率は32%(8/25羽)であり、Control群(75%:15/20羽)に比し有意に抑制されていた($P<0.01$)。

1. 研究目的

ステロイド性骨壊死発生のメカニズムの1つとして、血栓や塞栓などの閉塞性病変が示唆されているが、人および動物モデルにおける検討において、実際に動静脈の閉塞が確認できた例は極めて少ない^{1,2)}。また、大量ステロイド投与が血管に及ぼす影響として、NOの産生低下を介した血管内皮障害や、endothelin-1(ET-1)などの血管平滑筋収縮物質の惹起によるspasmが起こり得ることが報告されている^{3,4)}。

脂質代謝異常、凝固能亢進、血管運動性障害などがステロイド性骨壊死の病因として報告されており^{5,6)}、我々はspasmに着目して、血管運動性と骨壊死発生との関連について検討した。

2. 研究方法

実験1) 血管攣縮予防薬 Fasudil(ファスジル)を用いた骨壊死発生率の検討(図1)

45羽の成熟日本白色雄家兔を2群に分類した。Fasudil投与群(25羽)には、メチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil(エリル®旭化成ファーマ)(15mg/kg)+生理食塩水 50ml を7日間、1日2回30分かけて点滴静注を行った。2週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った¹⁾。また、Fasudil および Hydroxyfasudil(Fasudilの第一代謝物で薬理効果を有する)の血中濃度を投与開始後30分、1.5時間、7時間の3ポイントで計測した。Control群(20羽)にはMPSL20mg/kg1回筋注のみを行った。

実験2) 早期病変における免疫組織学的検討(図1)

成熟日本白色雄家兔 10羽を MPSL+Fasudil 群(5羽)、MPSL 単独群(5羽)に分類した。MPSL 筋注後 24時間で犠牲死とし、大腿骨・上腕骨近位部の骨髄を摘出し、ET-1 と親和性が高く主に血管平滑筋に存在する、ET_A 受容体の発現を検討した。

(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。

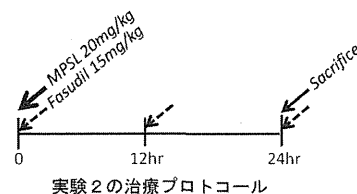
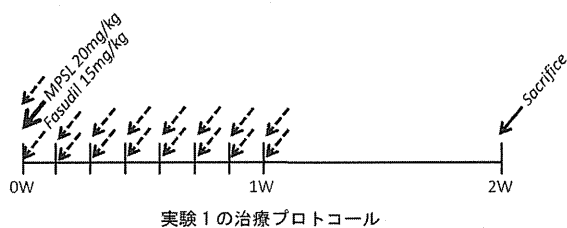


図1 実験1、2の治療プロトコール

3. 研究結果

実験1)

Fasudil投与群の骨壊死発生率は32%(8/25羽)であり、Control群(75%:15/20羽)に比し有意に抑制されていた(図2)。

血中濃度(Fasudil+Hydroxyfasudil)は、点滴開始後

30分が、平均 3312±982ng/ml、1.5 時間値:812±237ng/ml、7 時間値:40±23ng/ml であった。

実験 2)

まず、 α アクチンで血管平滑筋を同定した(図 3A)。血管平滑筋における ET_A 受容体の発現は、MPSL + Fasudil 群は MPSL 単独群に比し ET_A 受容体の発現が抑制されていた(図 3B、C)。

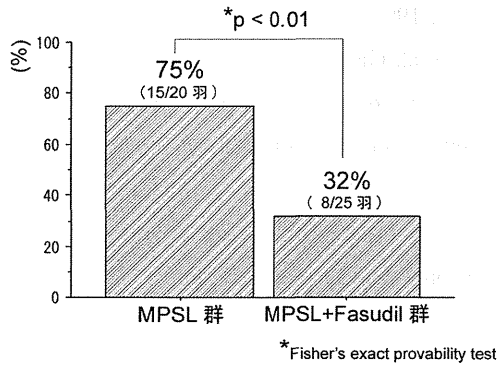


図 2 骨壊死発生率

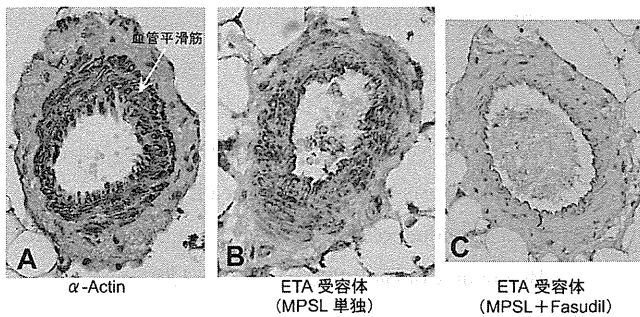


図 3 免疫組織化学的染色

4. 考察

本研究における Fasudil 投与群の骨壊死発生率は 32%であった。これは、過去の単剤投与による骨壊死予防実験の結果と同程度であった^{5,7,8)}。血中濃度に関しては、点滴開始後 30分、1.5 時間値共にヒトでの研究報告の 5~10 倍、7 時間値も、Rho-kinase を阻害する必要血中濃度よりも高かった⁹⁾。更に本研究では薬剤を 1 日 2 回投与していたことより、薬剤投与期間中、高い血中濃度が維持出来ていたと考えられる。従って、脂質代謝異常、凝固能亢進、血管運動性障害といった多面的作用により骨壊死に至ることが推察されている中で、本研究では、Fasudil により血管運動性障害をある程度予防できたことより、骨壊死発生率を半分程度(75%→32%)に抑制できたと考えられた。

骨壊死の病因に関しては、NO 産生低下や活性酸素の上昇といった血管運動性障害の経路に vasospasm が関与していることが示唆された。

5. 結論

- ① MPSL + Fasudil 群の骨壊死発生率は 32%であり、MPSL 単独投与群に比し、有意に骨壊死発生率が抑制されていた。
- ② 免疫組織化学的検討により、血管平滑筋における ET_A 受容体の発現は、Fasudil 投与により抑制されていた。
- ③ 血管攣縮が骨壊死発生のメカニズムに関与している事が示唆された。

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: the 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, Zhao G, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. Prediction of

the outcome of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis. The AAOS 2010 Annual Meeting. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.

- 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older: histopathologic correlation with MRI. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- 3) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- 4) Ikemura S, Yamamoto T, Iwasaki K, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y. Bone marrow fat cell changes in alcohol-treated rabbits. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- 5) 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: アルコール投与家兎における骨髓脂肪細胞径の検討、第 83 回日本整形外科学会学術総会、東京、5.27–30. 2010.
- 6) 池村聡、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英: 大腿骨頭の圧潰を呈した 60 歳以上症例における病理組織学的所見と MRI 所見の対比、第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会、京都、10.14–15. 2010.
- 7) 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: アルコール投与家兎における脂質代謝異常、第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会、京都、10.14–15. 2010.

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) Hirano K, et al. Histopathologic alterations of retinacular vessels and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;342:192–204.
- 3) Iuchi T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2003;92:81–87.
- 4) Drescher W, et al. Endothelin-1-induced femoral head epiphyseal artery constriction is enhanced by long-term corticosteroid treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:173–179.
- 5) 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.
- 6) Kerachian MA, et al. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114:121–128.
- 7) Nishida K, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1054–1058.
- 8) Kuribayashi M, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010;81:154–160.
- 9) Suzuki Y, et al. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2008;48:241–247.

ステロイド性家兎骨壊死モデルにおけるエンドセリン誘発血管攣縮の関与

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

ステロイド投与が血管に及ぼす影響として、NO 産生低下を介した血管内皮障害や、endothelin-1 などの血管平滑筋収縮の効果増強が報告されており、ステロイド性骨壊死発生に血管攣縮が関与している可能性が示唆されている。本研究の目的は、ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける endothelin-1 誘発血管攣縮の関与を検討することである。28 週齢以上の日本白色家兎 30 羽に対して、メチルプレドニゾロン 20mg/kg 筋注直前からエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン 15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、1 週間継続した。2 週後の病理学的評価にて骨壊死が認められたのは 5/20 (25%) であり、約 7 割の発生率が期待されるステロイド性家兎骨壊死モデルにおいて、骨壊死発生抑制効果が示唆された。

1. 研究目的

NO 貼付薬や血管攣縮予防薬ファスジルによるステロイド性骨壊死抑制効果が報告されており^{1, 2)}、ステロイド性骨壊死に血管攣縮が関与している可能性が示唆されている。血管運動の調節因子として、血管収縮因子であるエンドセリンやトロンボキサン A2 や血管拡張因子である NO やプロスタサイクリン等があるが、本研究は強い血管収縮因子であるエンドセリンに注目した。

本研究の目的はステロイド性骨壊死モデルにおける endothelin-1 誘発血管攣縮の関与について家兎モデルにて予備的に検討することである。

2. 研究方法

薬剤として、エンドセリン受容体阻害薬であるボセンタンを用いた。本薬剤は Endothelin-1 の ET-A 受容体および ET-B 受容体結合を阻害し、肺動脈性肺高血圧症の肺血行動態改善に有効であることが報告されている^{3, 4)}。

28 週齢以上の成熟雄日本白色家兎 30 羽を ERA 群 (20 羽) と CTR 群 (10 羽) にランダムに分けた。ERA 群に対しては生食 5ml に溶解したボセンタン 15mg/kg を、CTR 群には生食 5ml のみをゴム製経胃チューブ用いて一日 2 回経胃投与した。初回薬剤投与後に、メチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に注射した。薬剤はメチルプレドニゾロン筋注 1 週間まで継続投与し、2 週後に全羽犠牲性死とした。

評価項目として骨壊死発生率を評価した。骨壊死は、両大腿骨及び上腕骨の近位 1/3 及び遠位部 (計 8 部位) の HE 染色標本を用いて病理組織学的に診断し、いずれかの部位に骨壊死が認められたものを骨壊死発生ありと判定した⁵⁾。また、脂質、血糖値などの血液学的データを比較検討した。

3. 研究結果

CTR 群の骨壊死発生率が 70% (7/10 羽) であったのに対して、ERA 群の骨壊死発生率は 25% (5/20) と、有意に低かった。

総コレステロール、中性脂肪は、メチルプレドニゾロン筋注後両群とも 1 週さらに 2 週と有意に上昇していた。また、血糖値はメチルプレドニゾロン筋注後に有意に上昇し、高値を維持していた。

図 1 総コレステロール

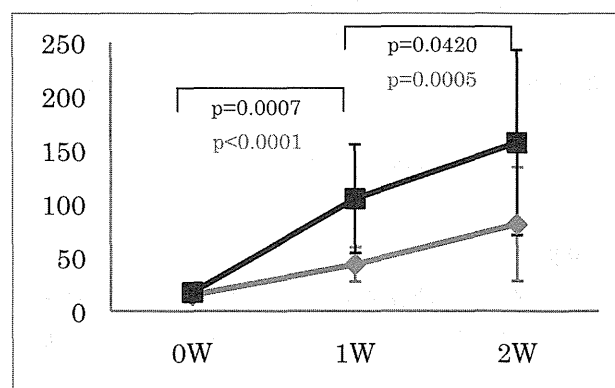


図2 中性脂肪

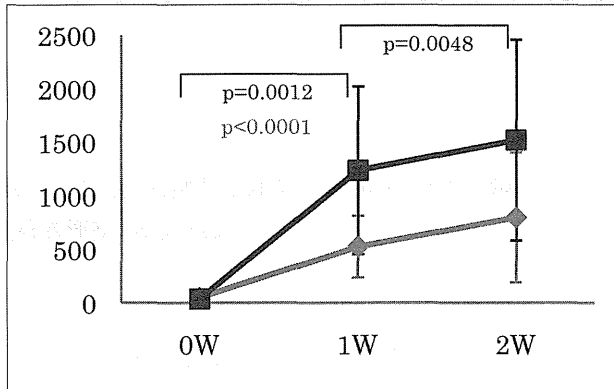
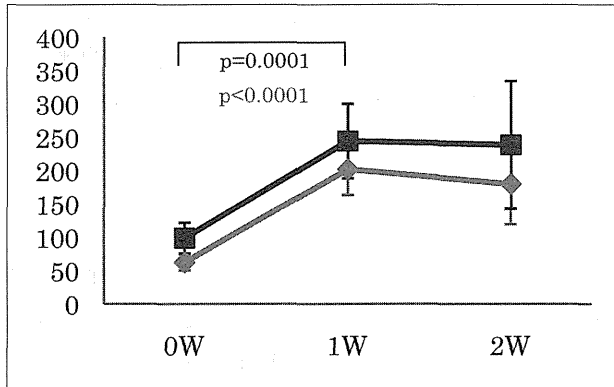


図3 血糖値



4. 考察

ステロイドの血管への作用として、骨内血管系に血管内皮障害が起こると報告されている⁶⁾。その要因として、高コレステロール血症や高中性脂肪血症、急速高血糖、酸化ストレス等が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。本研究では、ステロイド投与後に高コレステロール血症や高中性脂肪血症、高血糖が認められており、急性の血管内皮障害に関与した可能性が示唆される。

また、血管内皮障害によってNO産生低下や、内皮依存性血管拡張の減弱が認められることが報告されており^{9,11)}、血管内皮障害と血管運動の関連が示唆されている。動物実験においても、ステロイドによってエンドセリン誘発血管攣縮が増強したと報告されており¹²⁾、本研究では、エンドセリン受容体阻害薬によってステロイド性骨壊死発生率が低下していた。ステロイド性骨壊死発生に血管内皮障害を介したエンドセリン誘発血管攣縮が関与している可能性が示唆された。

5. 結論

ステロイド性骨壊死家兎モデルにおいて、エンドセリン受容体阻害薬を投与することで骨壊死発生が抑制された。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Orthop Sci.* 2011 Jul;16(4):471-5
- 2) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Effects of an Antiplatelet Drug on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jul 8 in press
- 3) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. *Arthritis Rheuma.* 2011 Oct;63(10):3169-73.

2. 学会発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G: A Fact-Finding Study on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head Based on Clinical Research Forms of the Specified Disease Treatment Research Program. The 15th International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2009 November 17-19, 2009, Yokohama, Japan
- 2) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Effects of an Antiplatelet Agent on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. ORS Annual meeting 2011. January 13-16, 2011, Long Beach, CA, USA
- 3) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、岩本幸英: 強彎ノミを用いた寛骨臼移動術のX線学的検討. 第36回日本股関節学会学術集会 2009.10.30,31 京都
- 4) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英: 福岡県における特発性大腿骨頭壊死症の発生率. 第37回日本股関節学会学術集会 2010.10.1,2 福岡
- 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英: MRIでdouble low-intensity bandsを呈した大腿骨頭壊死症例. 第37回日本股関節学会学術

集会 2010.10.1,2 福岡

- 6) 山口亮介、山本 卓明、本村 悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: ステロイド性骨壊死家兎モデルにおける抗血小板薬の骨壊死発生予防効果. 第 84 回日本整形外科学会学術総会 2011.5.12-15 横浜.
- 7) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症の骨頭内発生部位. 第 84 回日本整形外科学会学術総会 2011.5.12-15 横浜.
- 8) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症における骨髄浮腫像の発生部位. 第 121 回西日本整形・災害外科学会学術集会 2011.6.11,12 福岡
- 9) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 成熟度の異なる家兎におけるステロイド性骨壊死発生率の差. 第 38 回日本股関節学会 2011.10.7,8 鹿児島
- 10) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 家兎における抗血小板薬のステロイド性骨壊死発生抑制効果. 第 38 回日本股関節学会 2011.10.7,8 鹿児島
- 11) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 未成熟及び成熟家兎におけるステロイド性骨壊死の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- 12) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- 13) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症の MRI における骨髄浮腫像の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬

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) Drescher W, Beckmann R, Kasch R, Pufe M, Knobe M, Kweider N, Hassenpflug J, Tingart M, Pufe T, Kadyrov M. Nitrate patch prevents steroid-related bone necrosis. *J Orthop Res.* 2011 Oct;29(10):1517-20.
- 2) 池村聡, 山本卓明, 本村悟朗, 山口亮介, 趙嘎日達, 岩崎賢優, 岩本幸英. ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討—予備的実験報告—. 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 109-11, 2010.
- 3) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- 4) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- 5) Yamamoto T, Irisa T, Sugioka Y, Sueishi K. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov; 40(11):2055-64.
- 6) Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral 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.