

# 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ない。

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、家族歴有り且返答のあったのは 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

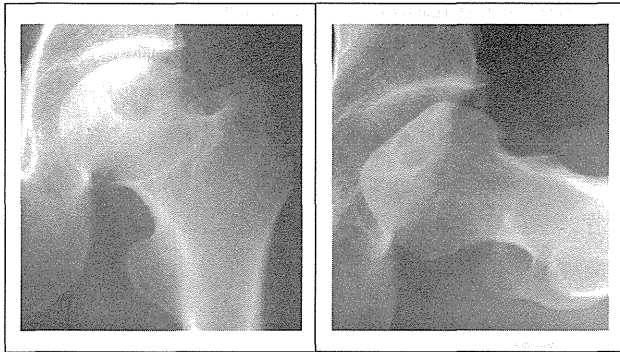


Figure 1a / 1b: AP / Lauenstein

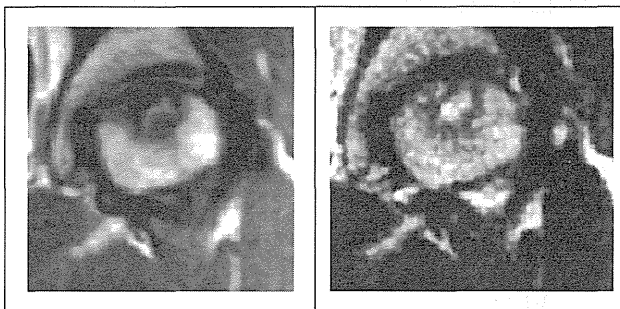


Figure 2a(left), 2b(right): 左股関節 MRI coronal 像

Figure 2a / 2b: T1 / T2

Figure 3(left), 4(right)

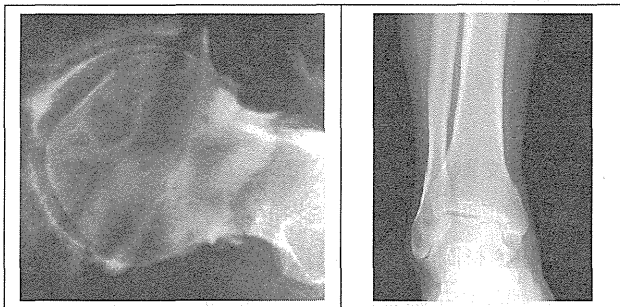


Figure 3 / 4: 左股造影(Lauenstein 肢位) / 右足関節正面

### 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。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)

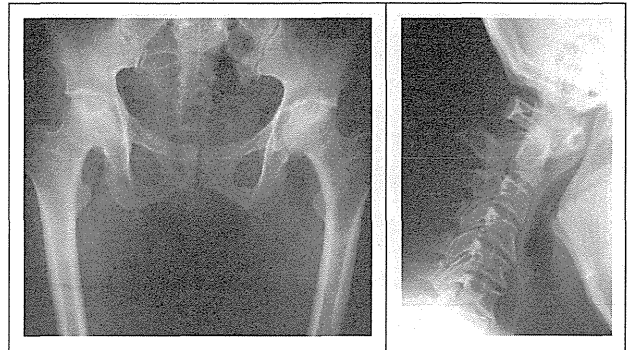


Figure 5: 両股正面, Figure 6: 頸椎側面(前屈位)。

### 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): 帯状の骨硬化像様陰影を認め、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言い難い。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

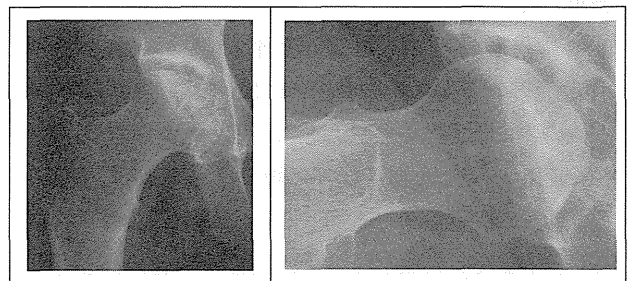


Figure 7a / 7b: AP / Lauenstein

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

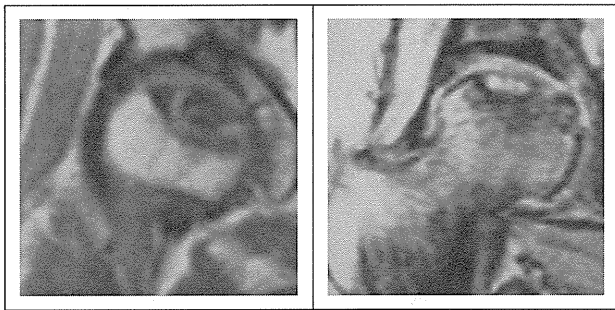


Figure 2a / 2b: T1 / T2

Figure 9(left), 10(right)

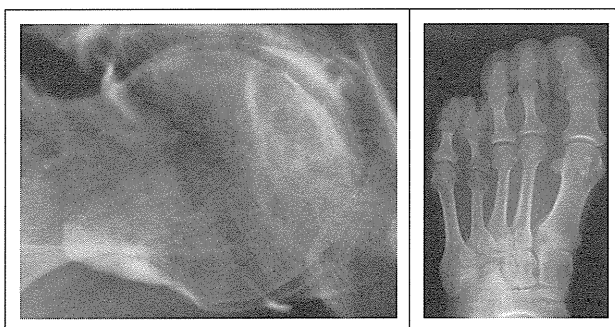


Figure 9 / 10: 右股造影(Lauenstein 肢位) / 左足部正面

## 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<sup>2),3)</sup>、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  
ともになし

## 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.

# 特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との鑑別点

山本卓明、岩本幸英

(九州大学大学院医学研究院整形外科)

難治性特定疾患である特発性大腿骨頭壊死症の診断において、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との鑑別が必要であるが、MRIにおける low intensity band の形態が、両者の鑑別に有用な所見の一つと考えられた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析を行う際、正確な診断基準に基づき、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむことは必須の作業である。

これまで、大腿骨頭軟骨下に骨折線を認めた場合 (crescent sign)、その多くは大腿骨頭壊死症 (以下: ION) に伴う圧潰像であると考えられてきた。近年、骨粗鬆症を基盤として、大腿骨頭の軟骨直下に骨折が発生することが判明してきており、これを大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (subchondral insufficiency fracture of the femoral head: 以下 SIF) と呼んでいる<sup>1,2)</sup>。本骨折は、大腿骨頭壊死症と同様に軟骨下に骨折線を認め、骨頭圧潰を来すことが報告されており ION と鑑別を要する。

今回、単純 X 線及び MRI による両者の鑑別点について検討した。

## 2. 研究方法

人工股関節置換術を施行され、病理学的に SIF と確認された 28 大腿骨頭 (男性 2 股、女性 26 股、年齢は 59-88 歳、平均年齢 68 歳)、大腿骨頭壊死症に関しては厚生労働省調査研究班班会議の診断基準<sup>3)</sup>を満たした 34 大腿骨頭 (男性 18 股、女性 16 股、年齢は 28-61 歳、平均年齢 41 歳) を対象とした。摘出骨頭標本はホルマリン固定、脱灰、中和の後、H.E 染色を行った。

検討項目は、臨床所見、画像所見、摘出骨頭のマクロ像、specimen radiograph、および病理組織像である。骨粗鬆症の有無は、DEXA、脊椎圧迫骨折の有無、大腿骨の Singh Index を参考にした。

脆弱性骨折の病理組織学的定義は、骨折線とその周囲に仮骨や肉芽組織の形成が認められるものとした<sup>4)</sup>。大腿骨頭壊死症は、骨壊死巣とそれに対する修復反応巣、およびその周囲の健全巣から成る層状構

造を呈するものとした<sup>3)</sup>。なお、骨折 (圧潰部) 周囲にのみ認められる骨・骨髄組織の小壊死巣は、骨折に伴う 2 次的なものと考え、骨壊死には含めなかった<sup>4)</sup>。

## 3. 研究結果

単純 X 線では、圧潰が進行した場合は両疾患は同様の所見を呈することが多く、鑑別が困難であった。また、単純 X 線上の crescent sign は、両者で認められるため鑑別の参考にならなかった。

MRI では、両疾患で T1 強調像で low intensity band が認められたが、そのバンド像の形態が鑑別の参考となった。SIF におけるバンドは、不規則で蛇行し、中枢側に凸で軟骨面に平行な形態をとることが多く、またバンドは途中で途絶していることが多かった (28 骨頭中 25 骨頭)。一方、ION では末梢側に凸の形態で、比較的滑らかな線を示すことが多かった (34 骨頭中 32 骨頭)。T2 強調像では、SIF におけるバンド像およびその中枢部は 18 骨頭で高輝度を呈していた。ガドリニウムによる造影 MRI を行った場合、SIF ではバンド像よりも中枢部は早期であれば造影されるが、ION ではバンド像より中枢部は壊死に陥っているため造影されない点も鑑別の一助となった。

病理組織学的には、SIF におけるバンド像は、骨折線とその周囲の仮骨や肉芽組織などの修復組織を反映していた。一方、骨壊死におけるバンド像は壊死巣をとりまくように形成された修復反応巣を反映していた。

## 4. 考察/結論

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、骨頭に圧潰変形を来すことがあり大腿骨頭壊死症との鑑別が重要である。臨床的鑑別点として、高齢女性に多いこと、基礎疾患として骨粗鬆症や肥満傾向にあること、発症時の

痛みの度合いに比し単純 X 線所見に乏しいこと、などが特徴として挙げられる<sup>1,2)</sup>。

画像所見では、発症初期に MRI 上骨髄浮腫像が認められ、T1 強調像で low intensity band を伴うとされている。骨頭壊死症でもバンド像は特徴的所見とされているが、このバンド像は SIF においては主に骨折線を、ION では壊死巣に対する修復反応を反映している<sup>5)</sup>。この違いが、バンド像の形態の違いの要因と考えられる。しかし、ION においても圧潰による軟骨下骨折線は、SIF と同様の形態を呈する可能性があり、臨床症状とあわせて慎重に鑑別を行うことが必要であろう。

病理組織像で、SIF においても骨折部周囲に、骨・骨髄組織の小壊死巣が認められるが、この所見に基づき骨頭壊死との病理診断をしないことが重要であろう。骨壊死の場合は、壊死巣、修復反応巣、健常巣といった層状構造をとることが特徴的とされている<sup>3,6)</sup>。

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

## 5. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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

### 2. 学会発表

- 1) Takuaki Yamamoto, Yukihide Iwamoto. Defect of the quadratus femoris muscle in transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. International Hip Society Closed Meeting, September 7- 8, 2011, Prague, Czech Republic

## 6. 知的所有権の取得状況

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

## 7. 参考文献

- 1) Bangil M. et al. : Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Rev Rhum [Engl Ed]* 63(11):859-861, 1996
- 2) Yamamoto T. et al. : Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. A differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum* 42:2719-2723, 1999
- 3) Sugano N. et al. : Multicenter study of diagnostic criteria for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 81B:590-595, 1999
- 4) Yamamoto T. et al. : Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. *Am J Surg Pathol* 24: 464-468, 2000.
- 5) Yamamoto T. et al. : Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Histopathologic correlation with MRI. *Skeletal Radiol* 30: 247-254, 2001
- 6) Yamamoto T. et al. : The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. *J Bone Joint Surg* 81B:328-332, 1999

# 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析に向けた診断基準に関する検討

山本卓明、岩本幸英

(九州大学大学院医学研究院整形外科)

難治性特定疾患である特発性大腿骨頭壊死症の診断基準について、現在用いられている臨床調査個人票を、より普遍的で正確、そして詳細な臨床情報の取得ができるように改定した。

## 1. 研究目的

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

## 2. 研究方法

近年の研究成果、現在の問題点、改善点を反映させた改定案を作成した。

## 3. 研究結果

詳細は巻末資料を参照されたい。

(赤字部分が改定部分)

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

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

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

## 4. 考察/結論

特発性大腿骨頭壊死症は、医療費助成対象の疾患であることから、正確かつ普遍的な診断が求められる。最近の研究成果として、大腿骨頭に圧潰を来す疾患として、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が報告されて

いる。その病理学的検索により、これまで大腿骨頭壊死症と診断された症例には、本骨折が約4-10%含まれていたという報告がある<sup>1,2)</sup>。このような疾患を今回、除外診断に加えることが出来たことは、より正確な診断につながるものと考えられる。

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

## 5. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 6. 知的所有権の取得状況

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

## 7. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Arthritis Rheum 1999;42:2719-23.
- 2) Yamamoto T, Iwamoto Y, Schneider R, Bullough PG. Histopathological prevalence of subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Ann Rheum Dis 2008;67:150-3.

# 家兎ステロイド性骨壊死モデルにおける抗血小板薬の骨壊死予防効果

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

家兎ステロイド性骨壊死モデルを用いて抗血小板薬(クロピドグレル)による骨壊死発生予防効果を検討した。28週齢以上の雄日本白色家兎65羽を抗血小板薬投与群(AP群)35頭、生食投与群(NS群)30頭に分けた。抗血小板薬および生食を投与開始して1週後に、全頭に対してメチルプレドニゾロン20mg/kgを右殿筋内に1回筋注した。3週後に両大腿骨及び両上腕骨における骨壊死病変の存在を病理学的に検討した。また、ステロイド投与前後の血小板凝集能、血液学的データを検討した。骨壊死発生率はAP群16/33羽(48.5%)、NS群22/30羽(73.3%)であり、AP群の骨壊死発生率は有意に低かった( $P < 0.05$ )。AP群の血小板凝集能は抗血小板薬投与によって有意に抑制されていた。抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果が確認され、血管内血小板凝集がステロイド性骨壊死発生要因の一つである可能性が示唆された。

## 1. 研究目的

阻血性壊死病変である心筋梗塞や脳梗塞では、血管内皮障害に起因する血小板凝集が重要な発生要因であることが知られており、血小板凝集を抑制する抗血小板薬に発症抑制効果が認められている。しかし、同じく阻血性病変であると考えられているステロイド性骨壊死に対する抗血小板薬の発生抑制効果は未だ検討されていない。

抗血小板薬クロピドグレルは、ADP誘発血小板凝集を選択的不可逆的に阻害することで効果を発揮する薬剤で、アスピリンやパナルジンなど他の抗血小板薬と比較してより高い効果と安全性が確認されており、心血管疾患に対する第一選択薬の一つとされている<sup>1)</sup>。

本研究の目的は、抗血小板薬クロピドグレルによるステロイド性骨壊死発生抑制効果を検討することである。

## 2. 研究方法

### 実験①薬剤投与開始タイミングの確認

28週齢以上の成熟日本白色家兎45羽をランダムに3群に分けた。ステロイド投与1週前からクロピドグレルを投与した群25羽(An1W群)、ステロイド投与2週前からクロピドグレルを投与した群10羽(An2W群)、ステロイド投与1週前から生食を投与した群10羽(Control群)の3群とし、経胃チューブ用いて、20mlの生食に溶解したクロピドグレル5mg/kg、もしくは20mlの生食単独を連

日経胃投与した。1週もしくは2週の薬剤前投与後、メチルプレドニゾロン20mg/kgを一回右殿筋内に注射し、2週後に犠牲死とした。薬剤は犠牲死まで継続した。

クロピドグレルによる血小板凝集能抑制効果を確認するために、薬剤投与前から犠牲死まで凝血予防を目的として、1/10量のクエン酸を添加した採血管を用いて1週毎に採血した。採取した全血に血小板凝集惹起物質として、4濃度(0.25、1.0、4.0、16.0  $\mu$ M)のADPを添加し、血小板を凝集させた。3分間の反応の後、血小板凝集能測定機(WBAカルナ、IMI、埼玉)にて、血小板凝集が得られる惹起物質の最低濃度 Platelet aggregation threshold index (PATI)を測定した。

### 実験②抗血小板薬による骨壊死発生抑制効果

28週齢以上の成熟雄日本白色家兎65羽をランダムにクロピドグレル投与群35羽(AP群)、生食投与群30羽(NS群)の2群に分けた。AP群に対しては20mlの生食に溶解したクロピドグレル5mg/kg、NS群に対しては20mlの生食単独を、ゴム製経胃チューブ用いて連日経胃投与した。薬剤投与開始1週後に、メチルプレドニゾロン20mg/kgを一回右殿筋内に注射し、開始3週後に全頭犠牲死とした。薬剤は犠牲死まで継続した。

評価項目として、骨壊死発生率、1週毎の血小板凝集能、血液学的データを比較検討した。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<sup>2)</sup>。

### 3. 研究結果

#### 実験①薬剤投与開始タイミングの確認

血小板凝集能抑制効果は、Control 群では有意な変化が認められなかったのに対して、An1W 群、An2W 群はクロピドグレル投与後、有意に血小板凝集能が抑制されていた(図 1)。An1W 群とAn2W 群間に有意な差は認められなかった。1 週間前からの薬剤投与で効果が得られることを確認した。

#### 実験②抗血小板薬による骨壊死発生抑制効果

AP 群のうち、2 羽が死亡した。骨壊死発生率は、NS 群が 73.3% (22/30 羽)であったのに対し、AP 群が 48.5% (16/33 羽)であり、両群間に有意な差が認められた( $p=0.042$ ) (図 2)。肉眼、病理所見は両群同様であった(図 3, 4, 5)。

血小板凝集能は、AP 群では有意に血小板凝集能が抑制され、ステロイド投与時以降両群間に有意な差が認められた(図 6)。

中性脂肪、総コレステロールは、いずれも両群においてステロイド投与後有意に上昇したが、両群間に有意な差は認められなかった(図 7, 8)。血小板数は、NS 群ではステロイド投与後有意に低下したのに対して、AP 群では比較的高値を保っていた(図 9)。

図 1 血小板凝集能抑制効果(実験①)

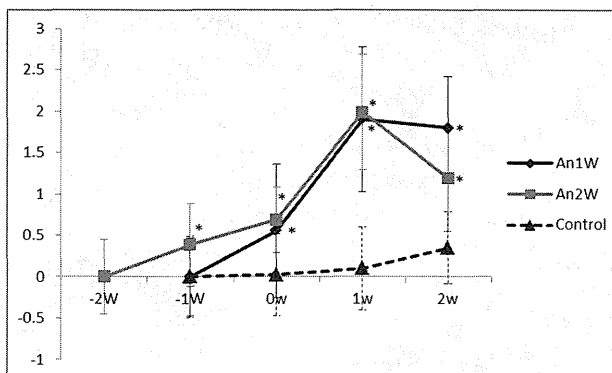


図 2 骨壊死発生率

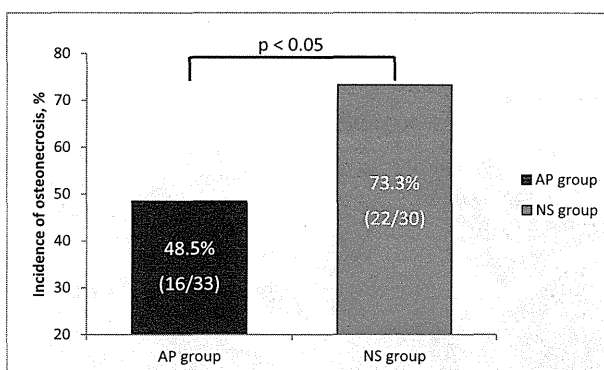
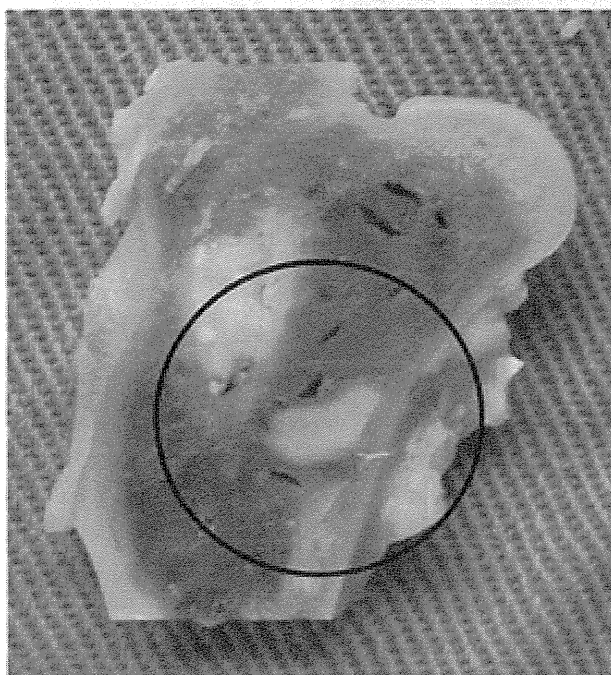


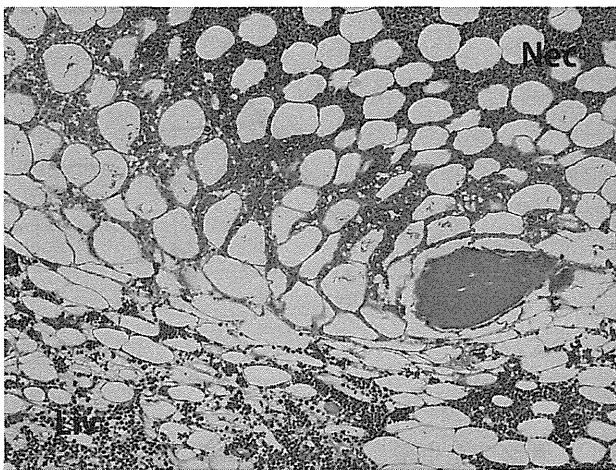
図 3 骨壊死肉眼所見



右大腿骨近位部骨髓内に骨皮質に接した境界明瞭な白色病変を認める。



図4 AP群骨壊死病理組織所見(HE染色、×100)



壊死域(Nec)と健常域(Liv)が境界明瞭に分かれる。

図5 NS群骨壊死病理組織所見(HE染色、×100)

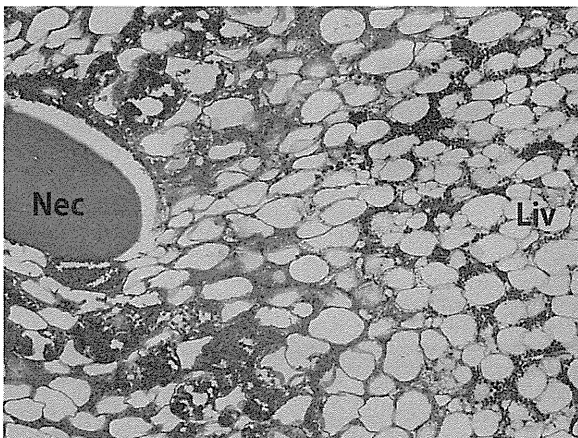


図6 血小板凝集能抑制効果(実験②)

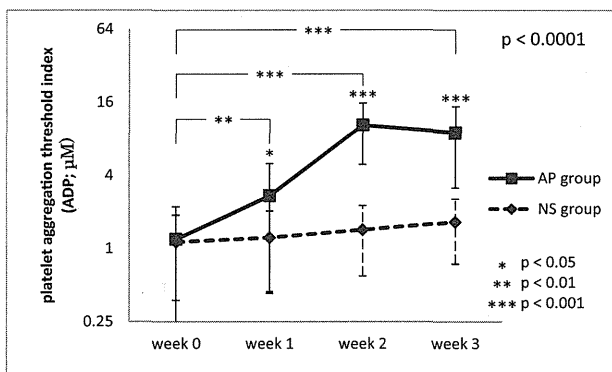


図7 Triglycerides

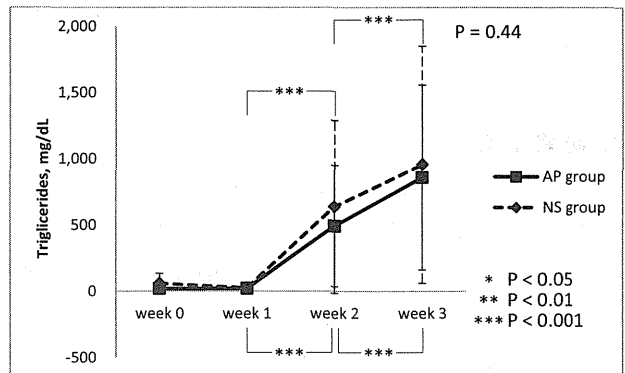


図8 Total cholesterol

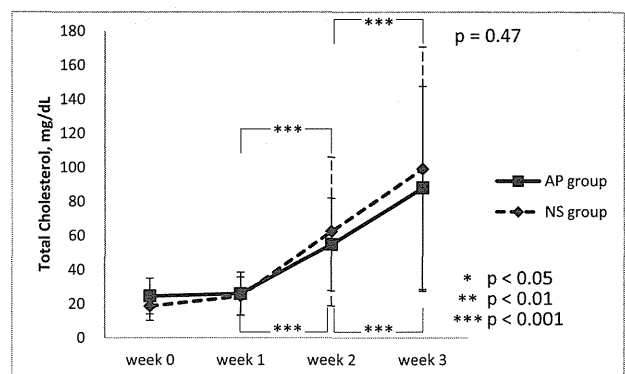
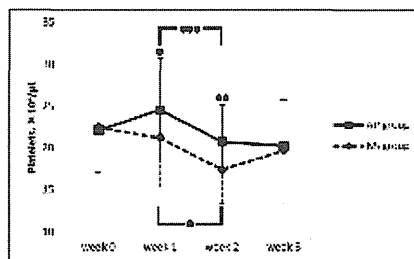


図9 血小板数



#### 4. 考察

抗血栓薬としては、抗血小板薬と抗凝固薬が代表的であり、ワーファリンやヘパリンなどの抗凝固薬は、深部静脈血栓症や心房細動などに予防的に投与されている。一方、アスピリンやチクロピジンなどの抗血小板薬は、心筋梗塞やアテローム性血栓性脳梗塞などの血管内皮障害を起因とする動脈性虚血性疾患に対して予防的に投与されている。

本研究の結果、抗血小板薬により血小板凝集を阻害し、ステロイド性骨壊死発生抑制効果が認められた。ステロイドと血管内皮に関する報告として、骨内血管系の

血管内皮と血管床におけるステロイドによる機能障害がステロイド性骨壊死発生に関与しているという報告や<sup>3)</sup>、ステロイドのミネラルコルチコイド作用により血管内皮障害が引き起こされると報告されている<sup>4)</sup>。ステロイド性骨壊死においても、他の阻血性疾患と同様に血管内皮障害を起因とした血小板凝集が発生に関与している可能性が示唆される。

これまでに基礎実験においてステロイド性骨壊死に予防的効果が認められた薬剤として、ワーファリンやピタバスタチン、ビタミン E などが報告されているが<sup>5~7)</sup>、臨床的に予防効果が示された報告は少ない。抗血小板薬クロピドグレルも臨床的予防薬剤候補の一つになりうると考えられる。

## 5. 結論

抗血小板薬クロピドグレルによるステロイド性骨壊死発生抑制効果が認められた。血管内血小板凝集が骨壊死発生要因の一つである可能性がある。

## 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 15<sup>th</sup> 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兔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: 成熟度の異なる家兔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: 家兔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: 未成熟及び成熟家兔に

- 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
- Rheum. 2004 Oct;50(10):3387-91.
- 6) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. Clin Orthop Relat Res. 2008 May;466(5):1054-8.
- 7) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Acta Orthop. 2010 Feb;81(1):154-60.

## 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) Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. Drugs 1997; 54:745-51.
- 2) Yamamoto T, Iriya 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.
- 3) Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2009; 114:121-8.
- 4) 赤池雅史、栗飯原賢一、松本俊夫. エプレレノン はグルココルチコイドによる血管内皮細胞での酸化ストレス増大と一酸化窒素産生低下を抑制する. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 77-80, 2011
- 5) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis

# 未成熟家兎は成熟家兎に比べステロイド性骨壊死発生率が低い

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

小児では臨床的にステロイド性骨壊死の発生が稀であることが報告されているが、基礎実験で検討した報告はない。本研究の目的は、成熟、未成熟家兎においてステロイド性骨壊死発生率および関連する要因を比較検討することである。日本白色家兎の成熟雄20羽、未成熟雄20羽に対してメチルプレドニゾロン 20mg/kgを一回右殿筋内に筋注し、2週後に評価した。骨壊死発生率は成熟家兎が75%(15/20羽)であったのに対し、未成熟家兎は5%(1/20羽)であった。関連する要因として、未成熟家兎ではステロイド代謝酵素であるCYP3A活性が高く、ステロイド投与後も生体内NO産生が低下していなかった。

## 1. 研究目的

小児におけるステロイド性骨壊死の発生は稀であることが報告されている。腎移植患者において、10歳以下の患者ではステロイド性骨壊死が発生しなかったという報告<sup>1)</sup>や、小児SLE患者では成人SLE患者と比較してステロイド性骨壊死発生率が低かったと報告<sup>2)</sup>されている。これら報告からは、小児では臨床的にステロイド性骨壊死が発生しにくい可能性が示唆されるが、基礎実験においてその可能性を検討した報告はない。

本研究の目的は、成熟、未成熟家兎においてステロイド性骨壊死発生率および関連する要因を比較検討することである。

## 2. 研究方法

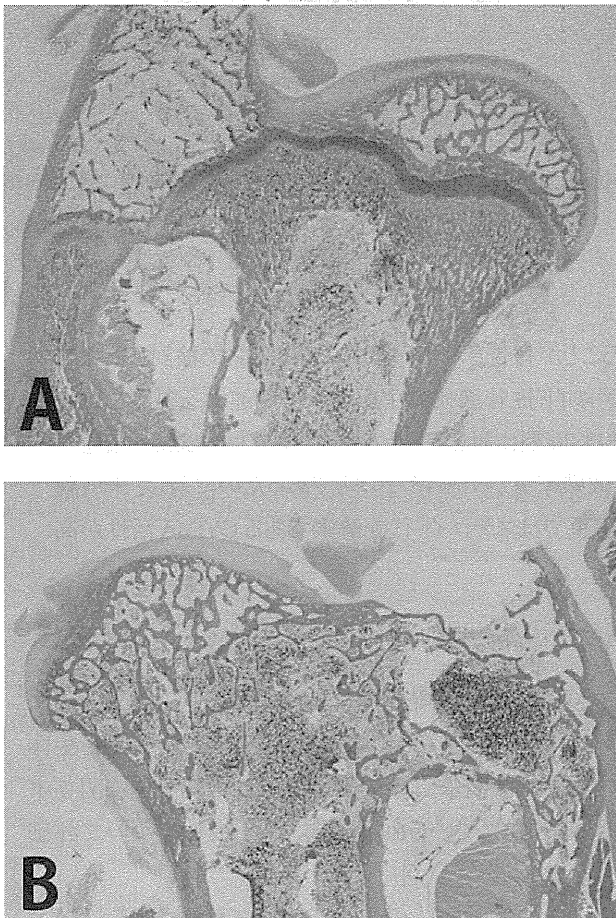
未成熟家兎は骨端軟骨が残存している家兎と定義し、15週齢の家兎を用いた(図1A)。一方成熟家兎は骨端軟骨が消失している家兎と定義し、30週齢の家兎を用いた(図1B)。15週齢の未成熟雄家兎20羽、30週齢の成熟雄家兎20羽を対象とし、メチルプレドニゾロン 20mg/kgを一回右殿筋内に筋注し、2週で犠牲死とした。ステロイド投与前から犠牲死まで各週採血を行った。

骨壊死は病理組織学的に評価した。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、周囲の骨髄造血細胞壊死を伴う骨梁内骨細胞がempty lacunaeを示すものに加え、骨細胞の核濃縮が著明で他の健全な骨細胞と明らかにその形態が異なるものを骨壊死と判定した<sup>3)</sup>。

さらに、骨壊死発生率に関する要因として、メチルプレドニゾロンの主な代謝酵素であるCYP3A活性、生体内血管拡張因子であるNO活性、骨壊死発生に関与すると報告されている血清脂質、血小板数について評価を行った。

CYP3A活性は、CYP3Aによって代謝されるミダゾラムを0.5mg/kg静注し、60分後のミダゾラムとミダゾラム代謝物の血中濃度比を算出したものを簡易指標として用いた。評価はステロイド投与前と投与48時間後で行った。また生体内では不安定で即時に代謝され消失するNOを評価する指標として、NOの酸化分解物である硝酸イオン( $\text{NO}_3^-$ )を測定した。評価はステロイド投与前と投与1週後で評価した。血清脂質としては、ステロイド投与前および投与1週後、2週後の中性脂肪(TG)、総コレステロール(Tchol)、low-density/high-density lipoprotein比(LDL/HDL ratio)の変化を評価した。

図1 大腿骨近位 (A)未成熟家兔 (B)成熟家兔



### 3. 研究結果

骨壊死発生率は、成熟家兔群が75% (15/20羽)であったのに対し、未成熟家兔群は5% (1/20羽)であり、両群間に有意な差が認められた(図2)。

両群の骨壊死像を比較すると、核濃縮を伴う骨髄造血細胞壊死が認められるのは両群で同様であったが、成熟家兔では壊死周辺部に好酸性を示す漿液成分が認められ、壊死境界が比較的明瞭であるのに対して、未成熟家兔では壊死周囲に既に修復反応と考えられる細胞浸潤が認められ、境界が不明瞭となっていた(図3A,B)。

CYP3A活性は、ステロイド投与前、投与48時間後ともに、未成熟家兔群が有意に高値であった(図4)。

硝酸イオンは、ステロイド投与前は両群で有意な差は認められなかったが、成熟家兔群ではステロイド投与後有意に低下したのに対し、未成熟家兔群では有意な変化が認められず、投与後1週では未成熟家兔群が有意に高値であった(図5)。

血清脂質は、中性脂肪、総コレステロールとも、ステロイド投与前、投与1週後で未成熟家兔群が有意に高値

であり、LDL/HDL比は両群で有意な差は認められなかった(図6)。

血小板値は各週とも未成熟家兔群が有意に高値であった(図7)。

図2 骨壊死発生率

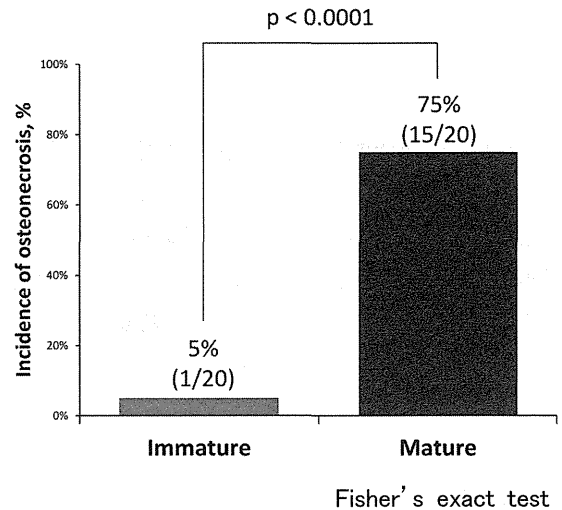


図3 骨壊死病理組織像(HE染色 ×100)

(A)未成熟家兔骨壊死組織像

(B)成熟家兔骨壊死組織像

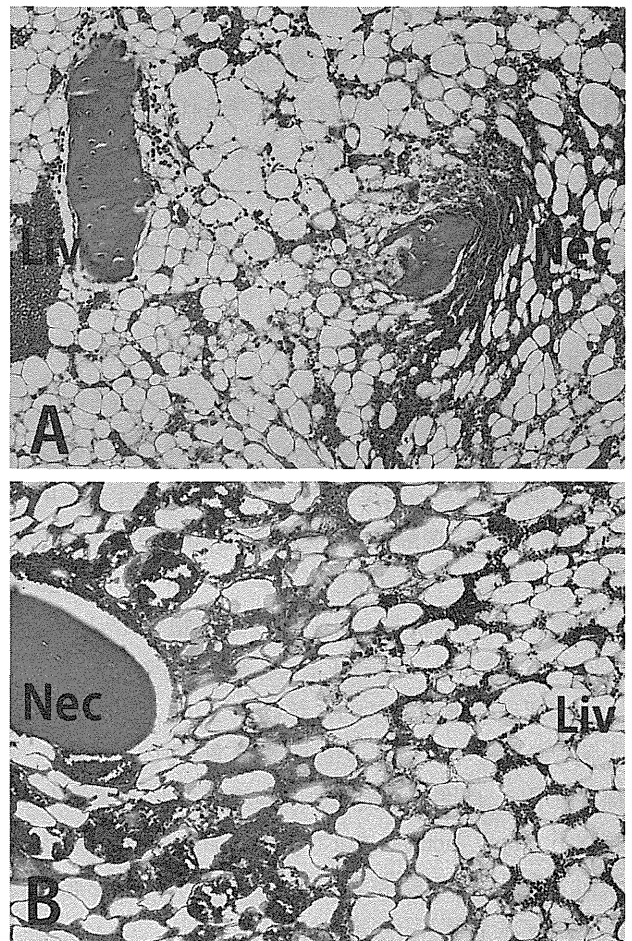
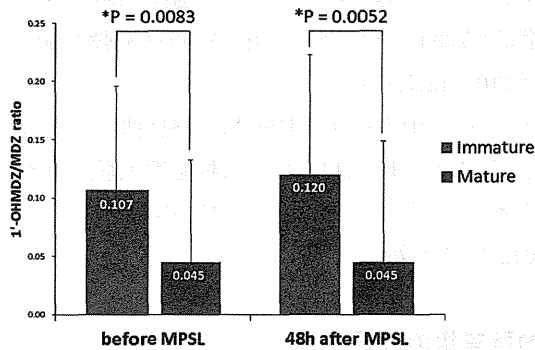


図4 CYP3A 活性



Midazolam 0.5mg/kg 静注 60 分後の血中 1'-OH Midazolam/Midazolam 濃度比

図5 硝酸イオン(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

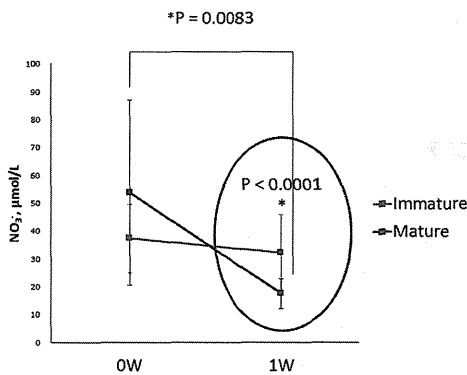
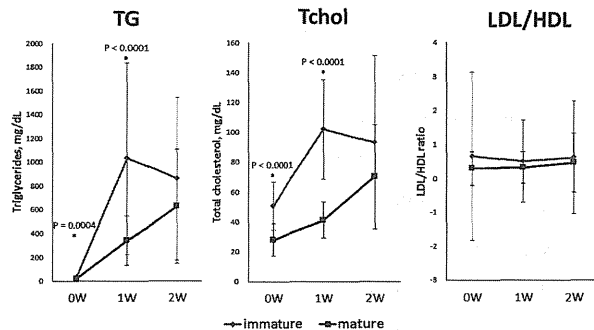


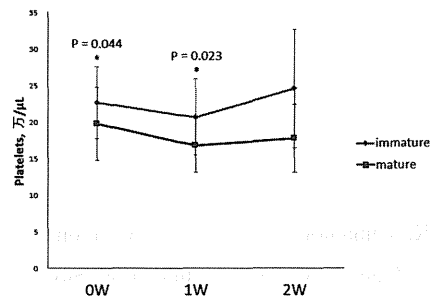
図6 脂質

中性脂肪(TG)、総コレステロール(Tchol)、low/high density lipoprotein cholesterol 比(LDL/HDL ratio)



Mann-Whitney U test

図7 血小板数



#### 4. 考察

本研究により、未成熟家兎は成熟家兎に比べステロイド性骨壊死発生率が低いという結果が得られた。またその要因として、CYP3A 活性や NO 産生能の違いが関与している可能性が示唆された。

CYP3A 活性は成熟家兎に比べ未成熟家兎で有意に高かった。CYP3A 活性に関する報告として、ステロイド性骨壊死症患者の CYP3A 活性は、健康人及びアルコール性骨壊死患者に比し、有意に低かったとする報告や、小児では CYP3A 代謝薬剤の代謝率が高く、体重あたりで成人の 2 倍量を使用する必要があるという報告がある<sup>4,5)</sup>。小児では CYP3A によるステロイド代謝活性が高いため、ステロイド性骨壊死が起きにくい可能性が示唆された。

また、硝酸イオンは未成熟家兎で有意に低下しないという結果であった。ステロイド性大腿骨頭壊死において NO や endothelin-1 などの血管収縮因子を介した虚血発生の可能性が報告されており<sup>6)</sup>、未成熟家兎では NO 産生が低下しにくくステロイド性骨壊死が起きにくい可能性が示唆された。

家兎における骨壊死発生に関する要因として、中性脂肪値や LDL/HDL 比などの血清脂質が関与していたとの報告がある<sup>7,8)</sup>。しかし本研究では中性脂肪、コレステロール、血小板とも、骨壊死発生が少ない未成熟家兎群で高値であり、LDL/HDL 比に有意な差は認められず、本研究の結果には血清脂質の関与は認められなかった。

#### 5. 結論

未成熟、成熟家兎におけるステロイド性骨壊死を比較し、未成熟家兎では有意に骨壊死発生率が低かった。関連する要因として、成熟家兎に比べ未成熟家兎では CYP3A 活性が高く、ステロイド投与後も NO 産生が低下しにくいことが関与している可能性が考えら

れた。

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Immature rabbits show low incidence of steroid induced osteonecrosis as compared with mature rabbits. The 16th International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2012. January 12-13, 2012, Brussels, Belgium.
  - 2) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. Incidence Rate of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
  - 3) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Nakashima Y; Mawatari T; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. The Lesion Site and Morphological Characteristics of Transient Osteoporosis of the Hip. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
  - 4) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英。一過性大腿骨頭萎縮症の画像解析 一病変部位と股関節の形態異常一。第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5.17-20 京都。
  - 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英。大腿骨頭壊死症、変形性股関節症、急速破壊型股関節症における関節液中骨・軟骨代謝マーカーの比較。第26回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋。
  - 6) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英。日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率。第26回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋。
  - 7) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. The morphological study of transient osteoporosis of the hip. RSNA 2012. November 25-30, 2012, Chicago,

IL, USA.

- 8) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英。一過性大腿骨頭萎縮症の股関節形態特徴。第38回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟
- 9) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英。日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率。第38回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟

## 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) Stern PJ, Watts HG. Osteonecrosis after renal transplantation in children. J Bone Joint Surg Am. 1979 Sep;61(6A):851-6.
- 2) 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 Feb;62(2):609-15.
- 3) 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.
- 4) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, Kondo K, Takaoka K. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther. 2006 Oct;80(4):396-402.
- 5) Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. Pharmacotherapy. 2009 Jun;29(6):680-90.
- 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) Miyanishi K, Yamamoto T, Irida T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y. A high low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a potential risk factor for corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology.* 2001 Feb;40(2):196-201.
- 8) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Kondo K, Hirota Y, Iwamoto Y. Risk factors for developing osteonecrosis after prophylaxis in steroid-treated rabbits. *J Rheumatol.* 2008 Dec;35(12):2391-4. Epub 2008 Nov 1.



# 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  
(九州大学大学院医学研究院整形外科)

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<sup>1, 2)</sup>、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<sup>3, 4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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

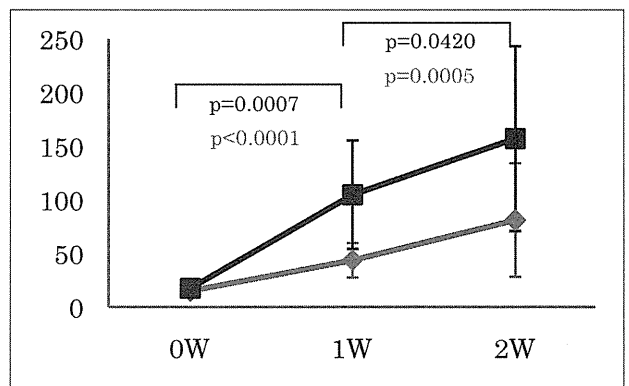


図2 中性脂肪

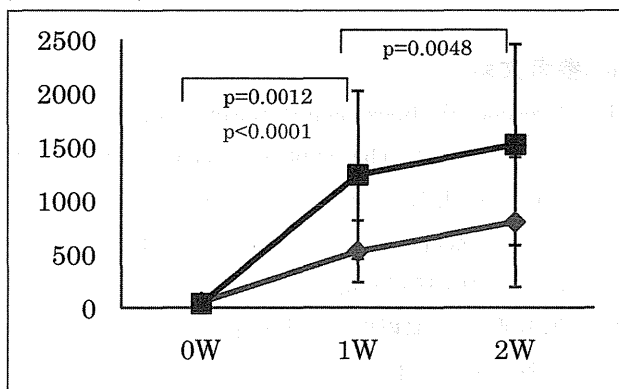
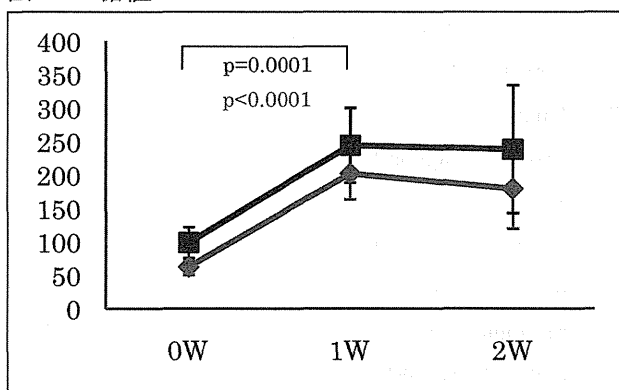


図3 血糖値



#### 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<sup>6)</sup>。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<sup>7-10)</sup>。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<sup>9,11)</sup>、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<sup>12)</sup>、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兔モデルにおいて、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 15<sup>th</sup> 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, Knoke 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, Iriasa 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.

Epub 2003 Aug 11.

- 8) Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1211-8.
- 9) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998 May 5;97(17):1695-701.
- 10) Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, Kaneuji A, Katsuda S. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. *J Orthop Sci*. 2004;9(5):509-15.
- 11) Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003 Jan 10;92(1):81-7.
- 12) Drescher W, Li H, Lundgaard A, Bünker C, Hansen ES. Endothelin-1-induced femoral head epiphyseal artery constriction is enhanced by long-term corticosteroid treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Nov;88 Suppl 3:173-9.