

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 久保 俊一

疾 患 名； 特発性大腿骨頭壊死症

1 . 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について(特定疾患の研究班が独自に
 解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存し
 ていないもの。)

(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	昭和 52 年 西尾篤人	Sugioka Y. Idiopathic necrosis of the femoral head (author's transl) 特発性ステロイド性大腿骨頭壊死症の疫 学、病態、病因、大腿骨頭回転骨切り術、 人工関節置換術の適応と術後成績に関し て概説した。	Ryumachi . 1977 May;17(3):340-58.
2	昭和 54 年 西尾篤人	Inoue A, Ono K. A histological study of idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. 骨頭壊死症の切除骨頭の病理組織を検討 した。	J Bone Joint Surg Br. 1979;61-B:138-43.
3	昭和 55 年 西尾篤人	Inoue A, Ono K, Takaoka K, Yoshioka T, Hosoya T A comparative study of histology in Perthes' disease and idiopathic avascular necrosis of the femoral head in adults (IANF). ペルテス病と骨頭壊死症の病理組織を比 較検討し、早期の変化は類似していること を示し、同様な虚血発作により発生してい る可能性を示した。	Int Orthop. 1980;4:39-46.
4	昭和 59 年 小野啓郎	Atsumi T., Kuroki Y. Hemodynamic change of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head 大腿骨頭壊死症の動脈系の変化を選択的	Orthopaedic Transactions. J. B. J. S. 10 : 316-17 1986

		血管造影にて描出した。本来の血管系はみられず、全て異常な経路が描出された。	
5	昭和 59 年 小野啓郎	Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K A Microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head 手術時摘出大腿骨頭壊死症骨頭に、栄養動脈の microangiography を施行した。 Superiore retinacular artery は起始部で途絶し、修復血管の増生が観察された。 修復血管の骨頭圧壊、subchondral fracture による進入の障害を示した。	Clinical Orthopaedics & Related Research 246 : 186-194 1989
6	昭和 59 年 小野啓郎	Atsumi T., Kuroki, Y., Sugimori, H., Yamano, K. A study of impairment of the hemodynamics and revascularization in idiopathic necrosis of the femoral head 初期から進行期に至る大腿骨頭壊死症の動脈系の変化を選択的血管造影にて描出した。	Orthopaedic Transactions. J. B. J. S.13:518 1989
7	昭和 61 年 小野啓郎	Ogata K, Sugioka Y, Urano Y, Chikama H Idiopathic osteonecrosis of the first metatarsal sesamoid. 骨壊死病変が第一中足骨の種子骨にも発生することを報告し、骨壊死は全身性の病変であることを確認した。	Skeletal Radiol. 1986;15(2):141-5.
8	昭和 62 年 小野啓郎	Takatori Y, Kamogawa M, Kokubo T, Nakamura T, Ninomiya S, Yoshikawa K, Kawahara H Magnetic resonance imaging and histopathology in femoral head necrosis. 手術により摘出した骨頭の組織像と術前の MRI T1 強調像を比較することで、帯状低信号像は骨髄脂肪組織が線維性結合組織によって置換された部位であり、壊死域と健常域とを分界していることを明らかにした。	Acta Orthop Scand. 1987 Oct;58(5):499-503.
9	昭和 62 年	Saito S, Inoue A, Ono K Intramedullary haemorrhage as a	J Bone Joint Surg Br. 1987;69:346-51.

	小野啓郎	possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage. 無症候の大腿骨頭壊死症の core biopsy 標本で骨髓内出血が見られることをしめし、その病態との関連を示した。	
10	昭和 63 年 小野啓郎	Saito S, Ohzono K, Ono K Minimal osteonecrosis as a segmental infarct within the femoral head. 小さな骨壊死の発生位置が血流供給の分界部と相関し、それが微小循環の単発の虚血発作としておきている可能性をしめした。	Clin Orthop. 1988;231:35-50.
11	昭和 63 年 小野啓郎	Atsumi T. and Kuroki Y. Impairment of the hemodynamics and revascularization in Perthes' disease 小児大腿骨頭壊死症のペルテス病の血行障害と修復を選択的血管造影にて示した。	Bone Circulation and Bone necrosis(Arlet J., Mazires B. eds.) Springer-Verlag pp 295-299 1989
12	昭和 63 年 小野啓郎	Atsumi T. and Kuroki Y. Vascular changes of idiopathic necrosis of the femoral head 初期から進行期に至る大腿骨頭壊死症の動脈系の変化を選択的血管造影にて描出した。特に superior retinacular artery の起始部での途絶を示した。	Bone Circulation and Bone necrosis(Arlet J., Mazires B. eds.) Springer-Verlag pp 311-315 1989
13	平成元年 杉岡洋一	Nagasawa K, et al: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. SLE におけるステロイド性大腿骨頭壊死の発症には抗リン脂質抗体の存在やステロイド投与後の血液凝固異常が関係している。	Ann Rheum Dis 48:672-676, 1989.
14	平成 4 年 杉岡洋一	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. 大腿骨頭壊死症の切除骨頭を用い、血管造影を行い、その血流途絶が骨内でおこって	Clin Orthop. 1992 ;277:79-88.

		いることを示した。	
15	平成 4 年 杉岡洋一	Atsumi T, Kuroki Y Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. (In Symposium of Recent Advance of Avascular Necrosis.) 骨頭栄養血管は非壊死発症例においても起始部において途絶を示した。壊死初期例においても同様であった。血行障害後修復が発症に關与する。	Clinical Orthopaedics & Related Research 277 22-30 1992
16	平成 4 年 杉岡洋一	Saito S, Ohzono K, Ono K Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapital arterioles. 無症候で単純 X 線上異常を認めない大腿骨頭壊死症の core biopsy 切片にて、骨頭内にて血管障害を強く認めることを示した。	Clin Orthop. 1992 ;277:98-110.
17	平成 4 年 杉岡洋一	Kokubo T, Takatori Y, Ninomiya S, Nakamura T, Kamogawa M Magnetic resonance imaging and scintigraphy of avascular necrosis of the femoral head. Prediction of subsequent segmental collapse. MRI を用いた前向き研究を行い、単純 X 線像が正常な骨頭の中に MRI T1 強調像で帯状低信号像を呈する例を見出した。そして圧潰する大腿骨頭はこれらの帯状低信号像を示す骨頭であること、帯状低信号像の走行にはパターンがあり、特定のパターンを示す骨頭だけが帯状低信号像の部位で圧潰することを明らかにした。本研究から、圧潰するリスクの高い大腿骨頭と圧潰範囲を予見できるようになった。MRI 画像の分析から壊死域の位置と形状にパターンがあり、4 型に類型分類できること	Clin Orthop. 1992 Apr; (277):54-60.

		を見い出した。この結果から、本症の発生機序には (1) 骨頭の栄養血管が終動脈として機能していること、(2) 骨頭の血流量が低下すること、の2点が重要であるとする仮説を提出した。	
18	平成5年 杉岡洋一	Sugioka Y. Idiopathic osteonecrosis of the femoral head 特発性大腿骨頭壊死症の疫学、病態、病因、そして関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の適応と術後成績に関して概説した。	Nippon Rinsho. 1993 Jan;51 Suppl:929-37.
19	平成5年 杉岡洋一	Atsumi, T. Bone arteriography of the femoral head of humans in normal and pathological conditions 大腿骨頭壊死症の動脈系の変化を選択的血管造影にて描出した。正常例との血行経路の比較検討も行った。	Bone Circulation and Vascularization in Normal and Pathological Conditions. NATO ASI Series, Series A. 247:293-299 1993
20	平成6年 二ノ宮節夫	Nagasawa K, et al: Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: Long term observations. SLEにおけるステロイド性大腿骨頭壊死の発生から発症に至るまで長期間にわたって観察し、約1/3に壊死が発生し、またそのうちの1/3(全体の10%)に臨床的な壊死の発症が起こることを明らかにした。	Br J Rheumatol 33:343-347, 1994.
21	平成8年 二ノ宮節夫	Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K, Muraki M Revascularization in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head 骨頭栄養血管は壊死発症例においても起始部において途絶を示し。経時的に修復血管が進入することを、骨頭圧壊が起こるまで選択的血管造影にて示した。	Clinical Orthopaedics& Related Research325 168-172 1996
22	平成9年 二ノ宮節夫	Shoichi Shinoda, Yukiharu Hasegawa, Shoji Kawasaki, Nobumasa Tagawa, Hisashi Iwata: Magnetic resonance imaging of bone lesions in divers:	Skeletal Radiol 26:354-359,1997.

		comparison with plain radiographs. 二次性大腿骨頭壊死症の潜函病における MRI による病変部位診断の検討を行った。	
23	平成 9 年 二ノ宮節夫	Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K. Histopathologic alterations of retinacular vessels and osteonecrosis. ステロイド性大腿骨頭壊死症の骨頭の栄養動静脈のうち、静脈系には血管壁の肥厚が認められることを組織学的に世界で初めて証明し報告した。	Clin Orthop. 1997 Sep; (342):192-204.
24	平成 9 年 二ノ宮節夫	Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. 本研究では大腿骨頭壊死 (ONF) の MRI における初期異常像の特徴を明らかにするために、腎移植を受けた患者の大腿骨頭の MR 画像の経時的変化を調査した。T1 強調像での帯状低信号像および T2 強調像での帯状高信号像が ONF の初期の異常像であることが分かった。異常像を示す領域と荷重部の位置関係によって圧潰の危険率の予測が可能なが明らかとなり、ONF の予後判定に極めて有用な知見が得られた。	Magn Reson Imaging 15(9) 1017-1023, 1997.
25	平成 10 年 二ノ宮節夫	Toshiki Iwase, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro, Takayasu Itoh, Seiki Iwasada, Shinji Kitamura, Hisashi Iwata: Synovial fluid cartilage metabolism marker concentrations in osteonecrosis of the femoral head compared with osteoarthritis of the hip. 関節液の診断で疾患ごとにマトリックスの分解産物の濃度が異なることが判明した。関節症より壊死の方が MMP の濃度が高かった。	J Rheumatol 25:527-531, 1998.
26	平成 10 年 二ノ宮節夫	Atsumi T., Yamano K. Superselective angiography in osteonecrosis of the femoral head	OSTEONECROSIS . Urbaniak, JR, Jones, JP eds. American Academy

		ステロイド投与例非壊死、壊死例の血行変化、また大腿骨頭壊死症の動脈系の変化を選択的血管造影にて描出した。回転骨切り後の血行変化を描出した。	of Orthopaedic Surgeons pp 247-251 1998
27	平成 11 年 高岡邦夫	Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG.: The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. これまで世界的に不明であった骨壊死再発の有無に関して、606 例の病理標本を用いて検討した結果、壊死の再発は極めて稀（約 0.3%）であることを報告した。	J Bone Joint Surg Br 81B: 328-332, 1999
28	平成 11 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Kubo T, Hirasawa Y, Noguchi Y, Iwamoto Y, Sueishi K.: A clinicopathologic study of transient osteoporosis of the hip. 骨壊死の早期病変として提唱されている一過性大腿骨頭萎縮症の病理組織像を検討した結果、骨壊死とは異なる病態であることを解明した。	Skeletal Radiol 28: 621-627, 1999
29	平成 11 年 高岡邦夫	Miyanishi K, Yamamoto T, Iriya T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y. Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. 特発性大腿骨頭壊死症患者においては脂質輸送のマーカである apoB/apoA1 比が上昇しており、末梢方向に脂質が輸送されやすい傾向にあることを世界で初めて報告した。	Ann Rheum Dis. 1999 Aug;58(8):514-6.
30	平成 11 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. A differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. これまで骨壊死と考えられてきたもののなかには、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が含まれていることを病理組織像に基づいて世界で初めて報告した。	Arthritis Rheum 42: 2719-2723, 1999

31	平成 12 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head and medial femoral condyle. これまで骨壊死と考えられて来た膝関節と股関節における病変は、実は軟骨下脆弱性骨折である可能性が高いことを世界で初めて報告した。	Skeletal Radiol 29: 40-44, 2000
32	平成 12 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG.: Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折における病理組織学的特徴を骨壊死との鑑別の観点から世界で始めて詳細に報告した。	Am J Surg Pathol 24: 464-468, 2000
33	平成 12 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Bullough PG.: Spontaneous osteonecrosis of the knee - The result of Subchondral Insufficiency Fracture これまで膝関節における骨壊死と考えられて来た特発性膝骨壊死の病因が、軟骨下脆弱性骨折である可能性が高いことを病理所見に基づき世界で初めて提唱した。	J Bone Joint Surg Am 82A: 858-866, 2000
34	平成 12 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Yamaguchi T, Lee KB, Bullough PG.: A clinicopathologic study of osteonecrosis in the osteoarthritic hip. 変形性股関節症にも骨壊死が合併することを病理組織学的所見に基づき報告した。さらにその骨壊死には病変の広がりにより 2 つのタイプが存在することも判明した。	Osteoarthritis and Cartilage 8: 303-308, 2000
35	平成 12 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Bullough PG.: The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint. A preliminary report. 骨壊死を基盤として発生するとされていた急速破壊型股関節症の病因の一つとし	Arthritis Rheum 43: 2423-2427, 2000

		て、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が重要であることを世界で初めて報告した。	
36	平成 12 年 高岡邦夫	Jingushi S, Lohmander LS, Shinmei M, Hoerrner LA, Lark MW, Sugioka Y, Iwamoto Y. Markers of joint tissue turnover in joint fluids from hips with osteonecrosis of the femoral head. 大腿骨頭壊死症における関節液を検討した結果、軟骨障害を示唆するマーカーの上昇を認め、軟骨障害も早期より発生していることを示した。	J Orthop Res. 2000 Sep;18(5):728-33.
37	平成 12 年 高岡邦夫	Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. 両大腿骨頭、左上腕骨頭および右肩甲骨に多発性骨壊死をきたした 35 歳男性を検討した。この患者は遺伝性アンチトロンビン III 欠損症であることが診断されていたがその他の骨壊死の危険因子は既往になかった。この症例ではアンチトロンビン III 欠損のため全身性に血栓塞栓症が生じたものと考えられ、多発性骨壊死の病態を考える際の重要な所見であった。	Clin Orthop 378(9):306-311,2000.
38	平成 12 年 高岡邦夫	Kubo T, Yamamoto T, Inoue S, Horii M, Ueshima K, Iwamoto Y, Hirasawa Y Histological findings of bone marrow edema pattern on MRI in osteonecrosis of the femoral head. SLE に対してステロイド治療歴があり大腿骨頭壊死症を発症した 36 歳の女性に対して MRI を施行した。骨頭壊死発生時は T1 強調画像で骨頭に band 像を認め、発症時には T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号のびまん性の領域が大腿骨頸部まで広がっていた。組織学的に漿液性滲出、組織間出血や軽度の線維化を示していた	J Orthop Sci :5,520-523,2000.

		が、壊死領域の拡大の所見はなかった。このことは壊死症発症後の T1 強調画像での低信号の拡がりは壊死の拡大ではなく、骨頭圧潰による二次的な骨髄浮腫であることを示しており、臨床上重要な知見である。	
39	平成 12 年 高岡邦夫	Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K Osteonecrosis of the patella in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: MRI findings in 60 patients. 大腿骨頭壊死症患者を対象に膝蓋骨骨壊死の有無を MRI にてスクリーニングし、9/60 例に骨壊死を認め、膝の多部位に骨壊死のある患者に多く発生することを認めた。	Acta Orthop Scand. 2000;71:447-51.
40	平成 12 年 高岡邦夫	Atsumi T, Yamano K, Muraki M, Yoshihara S, Kajihara T The blood supply of the lateral epiphyseal arteries in Perthes' disease 小児大腿骨頭壊死症の [°] ル [°] ス病の血行障害と修復を選択的血管造影にて示した。	The Journal of Bone and Joint Surgery82-B:392-398 2000
41	平成 12 年 高岡邦夫	Atsumi T, Yoshihara S, Hiranuma Y Revascularization of the artery of the ligamentum teres in Perthes' disease 小児大腿骨頭壊死症の [°] ル [°] ス病の血行障害と修復を選択的血管造影にて示した。	Clinical Orthopaedics & Related Research386 :210-217 2001
42	平成 12 年 高岡邦夫	村木稔、渥美敬 特発性大腿骨頭壊死症の各病期、病型における血行変化—選択的動脈造影からの検討 班会議病期、タイプ分類における各病期の血管変化の頻度を選択的血管造影にて研究した。	別冊整形外科 35, 37-42 ,1999
43	平成 13 年 高岡邦夫	Masashi Kawasaki, Yukiharu Hasegawa, Seiji Kondo, Hisashi Iwata: Concentration and localization of YKL-40 in hip joint diseases. 関節液マーカーによる早期診断が YKL-40 で可能となる可能性がある。	J Rheum 28:341-345, 2001

44	平成 13 年 高岡邦夫	Yukio Torii, Yukiharu Hasegawa, Seiki Iwasada, Toshikazu Kubo, Hisashi Iwata: Osteonecrosis of the femoral head after allogenic bone marrow transplantation. 疫学的研究によって骨髄移植に対する retrospective study で 13% に骨壊死が発生した。その後骨髄移植術後の前向き研究でも同様の結果が得られた。	Clin Orthop 382:124-132, 2001
45	平成 13 年 高岡邦夫	Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, Shibatani M, Ueshima K, Hamaguchi H, Inoue S, Sugano N, Sakai T, Torii Y, Hasegawa Y, Hirasawa Y Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. 大腿骨頭壊死症の病態を探るために、腎移植症例に対して脂肪抑制画像を含めた MRI による予見的調査を行い、壊死発生初期の異常像を検討した。T1・T2 強調画像における初期異常像は全て band 像であった。浮腫性変化を鋭敏に捉える脂肪抑制画像を用いても、壊死発生を意味する band 像の出現以前に明らかな骨髄浮腫を観察することはなく、骨髄浮腫が原因となって骨壊死を発生させている可能性は極めて少ないと推測できた。	Magn Reson Imaging 19(7):985-991,2001.
46	平成 13 年 高岡邦夫	Miyanishi K, Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y.: Subchondral changes in transient osteoporosis of the hip. 骨壊死の早期病変として提唱されている一過性大腿骨頭萎縮症における MRI 所見を検討した結果、骨頭軟骨下に骨折線を示唆する知見が得られ、骨壊死とは別の疾患と考えられた。	Skeletal Radiol 30: 255-261, 2001

47	平成 13 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head.Histopathologic correlation with MRI 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折における、画像所見と病理組織像を世界で初めて対比させ、その特徴的所見を報告した。	Skeletal Radiol 30: 247-254, 2001
48	平成 13 年 高岡邦夫	Kubo T, Kimori K, Nakamura F, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Hirasawa Y, Ushijima Y, Nishimura T Blood flow and blood volume in the femoral heads of healthy adults according to age: Measurement with positron emission tomography (PET) 運動器、特に生体の骨組織の循環動態に関しては、その測定の困難さからこれまで詳細な報告は認められない。本論文において positron emission tomography (PET)を用いて生体の骨組織の定量的な血流量、血液量の測定方法確立した。さらに加齢により血流量は減少し、血管床容積は増加するという老化に伴う骨組織の循環動態の変動も明らかにした。今後、本法は運動器疾患(阻血性疾患など)の病態、病因解明に幅広く活用できることを示した。	Ann of Nucl Med 15(3):231-235,2001
49	平成 13 年 高岡邦夫	Kubota T, Ushijima Y, Okuyama C, Kubo T, Nishimura T Tracer accumulation in femoral head during early phase of bone scintigraphy after renal transplantation 大腿骨頭壊死症の診断および病態検索には血行動態の把握が重要である。本研究では 3 相骨シンチグラフィによって、大腿骨頭壊死症における血行動態の早期変化を捉えることが可能かどうかを調査するため、腎移植症例 19 例の移植術後 3 9 週にシンチグラフィを実施し、3 相すべての画像において、骨幹部に対する大腿骨頭のカウント比 (HD ratio) を求めた。大腿	J Nucl Med 42: 1789-1794, 2001.

		<p>骨頭壊死症を発症した4例8股ではすべて、第2相におけるHD ratioが有意に低かった。従って、3相骨シンチグラフィにおける第2相は腎移植後の大腿骨頭壊死症患者の血流動態の早期評価に有用と考えられた。</p>	
50	平成14年 高岡邦夫	<p>Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Shirasawa K, Noguchi Y, Iwamoto Y.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head and acetabulum. 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患に大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折があるが、本骨折が臼蓋側にも同時に発生する場合があることを病理所見に基づき世界で初めて報告した。</p>	J Bone Joint Surg Am 84A: 1205-1209, 2002
51	平成14年 高岡邦夫	<p>Yamamoto T, Takabatake K, Iwamoto Y.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head resulting in rapid destruction of the hip joint. A sequential radiographic study. 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折において、本骨折を契機として急速に股関節破壊が進行することがあり、特に骨壊死との鑑別が必要である。</p>	Am J Roentgenol (AJR) 178: 435-437, 2002
52	平成14年 高岡邦夫	<p>Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S, Ota H, Taketomi T, Takaoka K.: Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry's disease. Fabry病は α-galactosidase 欠損により ceramide trihexoside (CTH) の組織内沈着を生じる代謝性疾患である。我々は Fabry 病症例に発症した特発性大腿骨頭壊死症 (ION) に対して、人工股関節置換術を施行した症例を経験した。これまで骨にも CTH が沈着するとされていたが、明確に示された報告はなかった。今回、その手術時採取検体 (骨組織) を MALDI-TOF-MS 法により解析した。ステロイド性骨壊死症から採取した骨髄からは CTH は検出されな</p>	Arthritis Rheumatism 46:1922-5, 2002

		<p>ったが、Fabry 病症例から採取した壊死部および非壊死部の骨髄からは CTH が検出された。しかしながら、骨壊死症の病態を明らかにするには至らなかった。</p>	
53	<p>平成 15 年 高岡邦夫</p>	<p>特発性大腿骨頭壊死症の発生と肝 CYP3A4 activity の相関に関する研究 ステロイド剤代謝酵素である肝 CYP3A4 活性と特発性大腿骨頭壊死症の発生について検索した結果、肝 CYP3A4 活性低下はステロイド性大腿骨頭壊死症発生の原因である可能性が示された</p>	
54	<p>平成 16 年 久保俊一</p>	<p>Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. PAI-1 4G/5G と MTHFR C677T の 2 つの SNP と特発性大腿骨頭壊死症の発生との関連性は、欧米人で有意差が認められているが、日本人では有意差を認めなかった。</p>	<p>Transplantation 77: 220-225, 2004.</p>
55	<p>平成 16 年 久保俊一</p>	<p>Miyanishi K, Yamamoto T, Iriasa T, Motomura G, Jingushi S, Sueishi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. ステロイド性骨壊死の動物モデルを用いた解析により、ステロイド剤の種類により骨壊死発生率が異なることを世界で初めて報告した。</p>	<p>Rheumatology (Oxford). 2004 Dec 14; [in press]</p>
56	<p>平成 16 年 久保俊一</p>	<p>Horii M, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Suehara H, Kubo T Initial change in transient osteoporosis of the hip on magnetic resonance images: a case report. 一過性大腿骨頭骨萎縮症の MRI 上の最初</p>	<p>Mod Rheumatol. : 14, 264-266, 2004.</p>

		の変化を観察できた。	
57	平成 16 年 久保俊一	Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. ステロイドを投与した家兎において壊死を認める以前に DNA 酸化障害が見られた。	Rheumatology (Oxford). 2004 Dec 14; [Epub ahead of print]
58	平成 16 年 久保俊一	Nagasawa K, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. ステロイド性大腿骨頭壊死の発生はほとんどが 3 ヶ月以内の早期に起こり、ステロイドパルス療法が強く関連している。	Lupus in press.

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	昭和 56 年 松野誠夫	Takaoka K, Yoshioka T, Hosoya T, Ono K, Takase T The repair process in experimentally induced avascular necrosis of the femoral head in dogs. 犬の骨壊死モデルでその修復機転を組織学的に検討し、人の場合と同じく厚い線維性組織層が最終形態であることをしめた。	Arch Orthop Trauma Surg. 1981;99:109-15.
2	平成元年 杉岡洋一	Hirano T, Iwasaki K Necrosis of the femoral head in growing rats. Occlusion of lateral epiphyseal vessels. SHR に大腿骨頭壊死が頻発し、その原因としては外側骨頭血管の関与を証明した。	Acta Orthop Scand. 1989;60(4):407-410.

3	平成4年 杉岡洋一	Iwasaki K, Hirano T Idiopathic necrosis of the femoral epiphyseal nucleus in rats. SHR に大腿骨頭壊死が頻発し、その原因としては外側骨頭血管やメカニカル・ストレスの関与などを示唆した。	Clin Orthop. 1992 ;(277):31-40.
4	平成4年 杉岡洋一	Matsui M, Saito S, Ohzono K, Sugano N, Saito M, Takaoka K, Ono K Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis. 馬血清2回投与後にステロイド投与にて骨壊死発生が増強されることを示した。	Clin Orthop. 1992 ;277:61-72.
5	平成4年 杉岡洋一	Naito M, Schoenecker PL, Owen JH, Sugioka Y. Acute effect of traction, compression, and hip joint tamponade on blood flow of the femoral head: an experimental model. 動物モデルを用いた解析により、牽引が骨頭内圧、股関節内圧に及ぼす影響およびその血流量への影響を水素クリアランス法を用いてを検討した。	J Orthop Res. 1992 Nov;10(6):800-6.
6	平成5年 杉岡洋一	Naito S, Iwasaki K Femoral head necrosis and osteopenia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs). SHR の大腿骨頭壊死は SHRSP でその発生頻度が高く、骨壊死には血圧の他骨密度の関与を証明した。	Bone. 1993 14(5):745-753.
7	平成7年 二ノ宮節夫	Yamamoto T, Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K. Corticosteroid enhances the experimental induction of osteonecrosis in rabbits with Shwartzman reaction. 過凝固状態にステロイド剤を併用投与することで、家兎において実験的骨壊死の作成に世界で初めて成功し、その病態を報告した。	Clin Orthop. 1995 Jul;(316):235-43.

8	平成7年 二ノ宮節夫	Matsui M, Ohzono K, Nakamura N, Sugano N, Masuhara K, Nakata K, Takaoka K, Ono K, Ochi T The immune reaction to heterologous serum causes osteonecrosis in rabbits. 馬血清をウサギに3週間隔で2回投与することにより、大腿骨に骨壊死を発生させることに成功した。	Virchows Arch. 1995;427:205-11.
9	平成8年 二ノ宮節夫	Hirano T, Iwasaki K. Characteristics of blood vessels feeding the femoral head liable to osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats. SHR の大腿骨頭壊死の原因究明を3D血管樹脂鑄型を用いて研究し、その原因としては外側骨頭血管の関与を証明した。	Calcif Tissue Int. 1996;58(3):201-205.
10	平成8年 二ノ宮節夫	Oda J, Hirano T, Iwasaki K Vascular occlusion and cartilage disorders in osteonecrosis of the femoral head in rats. SHR の大腿骨頭壊死の原因として外側骨頭血管に注目し血管の軟骨流入部の関与を証明した。	Int Orthop. 1996;20(3):185-9.
11	平成8年 二ノ宮節夫	Nakata K, Masuhara K, Nakamura N, Shibuya T, Sugano N, Matsui M, Ochi T, Ohzono K Inducible osteonecrosis in a rabbit serum sickness model: deposition of immune complexes in bone marrow. 血清病骨壊死ウサギモデルにて免疫複合体の沈着が微小血管損傷とそれに続く骨壊死発生と有意に関連していることを示した。	Bone. 1996 ;18:609-15.
12	平成9年 二ノ宮節夫	Yamamoto T, Sueishi K, Sugioka Y.: The pathogenesis of osteonecrosis based on animal models. In: Urbaniak JR. and Jones JP, Jr. (ed): Osteonecrosis 特発性ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因と病態に、過凝固状態と高脂血症が重要であることを動物モデルを用いた解析に	Am Acad Orthop Surg pp.167-173, 1997

		より報告した。	
13	平成 9 年 二ノ宮節夫	Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. ステロイド投与により全身の静脈の内膜に変性を生じることを報告した。	Clin Orthop 334:37-42, 1997
14	平成 9 年 二ノ宮節夫	Nishino M, Matsumoto T, Nakamura T, Tomita K Pathological and hemodynamic study in a new model of femoral head necrosis following traumatic dislocation. 成犬の股関節を脱臼させ、内外側回旋動静脈を結紮すると80%の確立で壊死が発生することを報告した。更に虚血 4 週以内に MRI で壊死の徴候を捕らえることができることを報告した。	Arch Orthop Trauma Surg 116:259-262, 1997
15	平成 9 年 二ノ宮節夫	Atsumi T, Shen WJ, Wang GJ Preservation of femoral head blood circulation with lovastatin in steroid treated rabbits 家兎にステロイドを投与後 microangiography を施行し、大腿骨全域の動脈が障害されることを明らかにした。続いて lipid clearing agents を投与群では、障害が明らかに起きないことを示した。	Journal of Musculo skeletal Research1: 13-19 1997
16	平成 9 年 二ノ宮節夫	Nakamura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K, Kadoya M Early magnetic resonance imaging and histologic findings in a model of femoral head necrosis. 大腿骨頭壊死発生の 2・3 週後には MR 画像上壊死が捉えられる事を報告した。	Clin Orthop 334:68-72, 1997
17	平成 9 年 二ノ宮節夫	Yamamoto T, Iriya T, Sugioka Y, Sueishi K. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. これまで不可能とされてきたステロイド	Arthritis Rheum. 1997 Nov;40(11):2055-64.

		剤投与による実験的骨壊死モデルを、極めて再現性よく作成することに世界で初めて成功した。	
18	平成 10 年 二ノ宮節夫	Sakai T, Sugano N, Tsuji T, Miyazawa T, Nakamura N, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a nontraumatic rabbit osteonecrosis model. 血清病骨壊死ウサギモデルを用い、骨壊死発生を、MRI を用いて評価し、造影脂肪抑制画像が骨壊死検出にもっとも鋭敏であることをしめし、本モデルにおける骨壊死発生機序を検証した。	J Orthop Res. 1999 ;17:784-92.
19	平成 10 年 高岡邦夫	Yamamoto T, Sueishi K.: Steroid treatment and osteonecrosis. [letter] ステロイド投与と骨壊死発生との因果関係は不明であったが、動物実験モデルを用いた解析によれば明確に因果関係があったことを報告した。	Arthritis Rheum 41:1709-1710, 1998
20	平成 11 年 高岡邦夫	Tomita M , Hirano T. (指導 進藤裕幸) Dietary restriction reduces the prevalence of osteonecrosis of the caput femoris in spontaneously hypertensive rats. カロリー摂取制限を行い、SHR の大腿骨頭壊死の頻度減少を証明した。	Calcif Tissue Int. 1999 ;64(3):259-62.
21	平成 11 年 高岡邦夫	Fukuoka S, Hotokebuchi T, Terada K, Kobara N, Fujii H, Sugioka Y, Iwamoto Y. Assessment of subchondral bone blood flow in the rabbit femoral condyle using the laser speckle method. 新しい血流測定器械であるレーザースペックル法を用いて大腿骨顆部の軟骨下の血流を正確に測定することが出来ることを、動物モデルで確認し世界で初めて報告した。	J Orthop Res. 1999 May;17(3):368-75.
22	平成 11 年	Fukuoka S, Hotokebuchi T, Jingushi S, Fujii H, Sugioka Y, Iwamoto Y.	J Orthop Res. 1999 Jan;17(1):80-7.

	高岡邦夫	Evaluation of blood flow within the subchondral bone of the femoral head: use of the laser speckle method at surgery for osteonecrosis. 新しい血流測定器械であるレーザースペックル法を用いて大腿骨頭の軟骨下の血流を正確に測定することが出来ることを手術中に確認し世界で初めて報告した。	
23	平成 12 年 高岡邦夫	Serial magnetic resonance imaging in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model: an experimental longitudinal study. 血清病骨壊死ウサギモデルを用い、その発生と修復機転を MRI にて経時的にとらえ、造影 MRI が骨壊死発生とその修復反応を見るうえで有用であることを示し、本モデルでの骨壊死発生、修復機転の経時的变化を明らかにした。	Magn Reson Imaging. 2000;18:897-905.
24	平成 12 年 高岡邦夫	Suehiro M, Shindo H. Etiologic factors in femoral head osteonecrosis in growing rats. SHR を用いて荷重の大腿骨頭壊死への関与をラットに起立させることで証明した。	J Orthop Sci. 2000; 5(1):52-56.
25	平成 12 年 高岡邦夫	Kabata T, Kubo T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K, Katsuda S, Horii T, Uto N, Kitajima I Apoptotic cell death in steroid induced osteonecrosis: an experimental study in rabbits. ステロイド性骨壊死モデル家兎において壊死周囲組織にアポトーシスがみられ、壊死の早期にアポトーシスの関与が示唆された。	J Rheumatol. 27:2166-71,2000
26	平成 13 年 高岡邦夫	Sato M, Sugano N, Ohzono K, Nomura S, Kitamura Y, Tsukamoto Y, Ogawa S Apoptosis and expression of stress protein (ORP150, H01) during development of ischaemic osteonecrosis in the rat. ラットの大腿骨切断骨壊死モデルを用い、	J Bone Joint Surg Br. 2001;83:751-9.

		虚血性壊死の過程でアポトーシスの形態をとることを示した。	
27	平成 13 年 高岡邦夫	Miyanishi K, Yamamoto T, Iriasa 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. ステロイド性骨壊死の動物モデルを用いた解析により、骨壊死発生群では脂質輸送のマーカである LDL/HDL の比が増大していることを解明した。	Rheumatology (Oxford). 2001 Feb;40(2):196-201.
28	平成 13 年 高岡邦夫	Iriasa T, Yamamoto T, Miyanishi K, Yamashita A, Iwamoto Y, Sugioka Y, Sueishi K.: Osteonecrosis induced by a single administration of low-dose lipopolysaccharide in rabbits. エンドトキシンを用いた骨壊死動物モデルの作成に世界で初めて成功し、この骨壊死は過凝固状態が病因として重要であることを示した。	Bone 28: 641-649, 2001
29	平成 14 年 高岡邦夫	Miyanishi K, Yamamoto T, Iriasa T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. ステロイド性骨壊死の動物モデルを用いた解析により、骨壊死発生群では骨髓内の脂肪細胞は増大し、骨髓内圧も上昇していることを報告した。	Bone. 2002 Jan;30(1):185-90.
30	平成 14 年 高岡邦夫	Horii T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K Effects of steroids on femoral diaphyseal intramedullary circulation	Arch Orthop Trauma Surg. 122:506-9,2002

		<p>in rabbits. ステロイド投与家兎の大腿骨内の血管形態を観察したところ、静脈系や sinusoid に変化を認めたものの動脈系の変化はなかった。</p>	
31	平成 14 年 高岡邦夫	<p>Iida T, Mine S, Fujimoto H, Suzuki K, Minami Y, Tanaka Y Hypoxia-inducible factor-1α induces cell cycle arrest of endothelial cells. 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発症過程では、組織阻血と血管再生・新生の障害により壊死が生じるとされる。血管内皮細胞に組織阻血状態で誘導される転写因子 hypoxia-inducible factor (HIF)-1 を遺伝子導入すると、p21 の発現、G0/1 期静止細胞の増加、早期アポトーシス細胞と細胞 DNA 断片化が誘導された。即ち、血管内皮細胞では、組織阻血状態で誘導される HIF-1 により細胞周期の停止や細胞死が誘導され、血管の再生や新生の障害を介して特発性大腿骨頭壊死症を齎す可能性が示唆された。</p>	Genes Cells 7: 143-149, 2002
32	平成 14 年 高岡邦夫	<p>Kawahara T, Shindo H. Effects of caloric restriction on development of the proximal growth plate and metaphysis of the caput femoris in spontaneously hypertensive rats: microscopic and computer-assisted image analyses. カロリー摂取制限を行い、大腿骨頭の成長軟骨とその周囲の組織学的変化を観察し、SHR の骨壊死に栄養の関係を指摘した。</p>	Microsc Res Tech. 2002;59(4):306-312.
33	平成 15 年 高岡邦夫	<p>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. グルココルチコイド過剰は人において酸化ストレス亢進により血管内皮機能を低下させることを明らかにした。さらにグル</p>	Circ Res 92(1):81-87,2003.

		<p>コルチコイド過剰症患者の血管組織や培養血管内皮細胞を用いた検討により、グルココルチコイド過剰が血管内皮細胞での活性酸素産生を増加させる結果、一酸化窒素の消去を亢進することを明らかにした。本研究成果はグルココルチコイド過剰による酸化ストレス亢進が血管内皮機能障害をもたらす結果、大腿骨頭での循環障害を惹起し壊死をきたす可能性を示唆するものであり、本症の発症機序の解明に大きく寄与し、治療法の開発に新たな切り口を与えた。</p>	
34	平成 15 年 高岡邦夫	<p>Suzawa et al., Cytokines suppress adipogenesis and PPAR-α function through the TAK1/TAB1/NIK cascade 骨頭壊死に伴う炎症により、更に増悪する骨破壊を担うと考えられている炎症性サイトカインの機能を骨細胞レベルで明らかにした。</p>	Nature Cell Biol., 5, 224-230, 2003.
35	平成 15 年 高岡邦夫	<p>Kawano et al., Suppressive function of androgen receptor in bone resorption, グルココルチコイドと同類のステロイドホルモンである男性ホルモン受容体の骨組織での機能を明らかにした。その結果、骨芽細胞で機能することを明らかにした。</p>	PNAS, 100, 9416-9421, 2003.
36	平成 15 年 高岡邦夫	<p>家兎 CYP3A6 酵素活性から見たステロイド誘発特発性大腿骨頭壊死症発生素因についての検討 家兎のステロイド代謝酵素である肝 CYP3A6 活性を人為的に誘導・阻害した動物モデルを使用し検索した結果、CYP3A6 活性はステロイド性大腿骨頭壊死症発生の原因であることが示された。</p>	
37	平成 15 年 高岡邦夫	<p>Tsuiji T, Sugano N, Sakai T, Yoshikawa H Evaluation of femoral perfusion in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model with T2*-weighted dynamic MRI. 血清病骨壊死ウサギモデルを用い、その血流変化を T2*-weighted dynamic MRI でとらえ、本検査の有用性と、本モデルにおけ</p>	J Orthop Res. 2003;21:341-51.

		る血流変化の動態を検証した。	
38	平成 16 年 久保俊一	Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. ステロイドを投与した家兎において壊死を認める以前に DNA 酸化障害が見られた。	Rheumatology (Oxford). 2004 Dec 14; [Epub ahead of print]
39	平成 16 年 久保俊一	Horii M, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Suehara H, Kubo T Initial change in transient osteoporosis of the hip on magnetic resonance images: a case report. 一過性大腿骨頭骨萎縮症の MRI 上の最初の変化を観察できた。	Mod Rheumatol. : 14, 264-266, 2004.
40	平成 16 年 久保俊一	Miyanishi K, Yamamoto T, Iriha T, Motomura G, Jingushi S, Sueishi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. ステロイド性骨壊死の動物モデルを用いた解析により、ステロイド剤の種類により骨壊死発生率が異なることを世界で初めて報告した。	Rheumatology (Oxford). 2004 Dec 14; [in press]
41	平成 16 年 久保俊一	Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. PAI-1 4G/5G と MTHFR C677T の 2 つの SNP と特発性大腿骨頭壊死症の発生との関連性は、欧米人で有意差が認められているが、日本人では有意差を認めなかった。	Transplantation 77: 220-225, 2004.

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	昭和 63 年 小野啓郎	Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. アルコール摂取、喫煙、職種が大腿骨頭壊死症に与える影響について検討した。	Clin Orthop. 1988 Sep; (234):115-23.
2	平成 4 年 杉岡洋一	Ono K, Tohjima T, Komazawa T Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. SLE 患者 62 名を対象に骨頭壊死発生のリスク因子を SLE の臨床像、血液検査、ステロイド投与法から検討した。	Clin Orthop. 1992 ;277:89-97.
3	平成 5 年 杉岡洋一	Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. 非ステロイド性大腿骨頭壊死症の症例・対照研究を実施し, 飲酒、喫煙、および肝疾患の既往が、各々独立した危険因子であることを明らかにした。	Am J Epidemiol. 1993 Mar 1;137(5):530-8.
4	平成 10 年 二ノ宮節夫	Kubo T, Fujioka M, Yamazoe S, Yoshimura N, Oka T, Ushijima Y, Hasegawa Y, Hirasawa Y Relationship between steroid dosage and osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation as measured by magnetic resonance imaging. 使用したステロイドの量が ONF の発生に影響を与えるかどうかを、MRI を用いて	Transplant Proc 30:3039-3040,1998.

		ONFの有無を判定することにより検討した。その結果プレドニゾロンの投与量はONFの発生に関与していなかったが、急性拒絶反応時にパルス療法で用いる大量のメチルプレドニゾロンはONFの発生と関与する可能性があった。急性拒絶反応例ではONF発生に対してより注意が必要であることが分かった。	
5	平成 11 年 高岡邦夫	Hirota Y. et al. Osteonecrosis –Etiology, Diagnosis, and Treatment:SLE および腎移植後患者を対象とした症例・対照研究を実施し、ステロイド投与方法や投与量の違いにより、発症リスクがどのように異なるかを明らかにした。ステロイド 1 日平均投与量が最もIONの発症に関連していた。	ed. By Urbanik JR and Jones JP, American Academy of Orthopedic Surgeons, Illinois, pp. 51-58, 1998 別冊整形外科 35: 8-15, 1999 原因の解明について
6	平成 11 年 高岡邦夫	Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. 非ステロイド性大腿骨頭壊死症の症例・対照研究を実施し, 飲酒、喫煙、および肝疾患の既往が、各々独立した危険因子であることを明らかにした。	American J Epidemiol. 137: 530-538, 1993 別冊整形外科 35: 8-15, 1999
7	平成 11 年 高岡邦夫	廣田良夫、竹下節子 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 -頻度と分布 全国疫学調査を実施し、患者数の推計を行った。	別冊整形外科 35: 2-7, 1999
8	平成 13 年 高岡邦夫	Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application. ステロイドの経口および経静脈投与が大腿骨頭壊死症を誘発することはよく知られている。本研究では顔部湿疹に対してステロイド剤を外用し、大腿骨頭壊死症が発	J Ortho Sci 6(1):92-94,2001.

		症したまれな症例について報告した。臨床上、留意しなければいけない知見である。.	
9	平成 14 年 高岡邦夫	ステロイド治療と骨壊死 ステロイド使用の初発 SLE 患者 60 例について、ワーファリンによる大腿骨頭壊死の予防研究を予見的に行なった。ワーファリンにより、壊死の発生・発症とも部分的には抑制されたが、有意差を認めるまでには至らなかった。	日本医事新報 4099:19-25, 2002.
10	平成 15 年 高岡邦夫	Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. 薬剤輸送蛋白である P-glycoprotein (P-gp) をコードする multidrug resistance gene 1 (ABCB1, MDR1) の遺伝子多形性と特発性大腿骨頭壊死症の発生との間に有意な関連性を認めた。 (adjusted odds ratio = 0.10, P = 0.034)	Pharmacogenetics 13: 675-682, 2003.
11	平成 15 年 高岡邦夫	Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K, Nakajima S, Kubo T Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. cytochrome p(450) をコードする遺伝子の一塩基変異多型と特発性大腿骨頭壊死症との関連について調査したが、有意な関連を認めなかった。	J Orthp Sci 8 : 329-333, 2003.
12	平成 15 年 高岡邦夫	Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation 腎移植後の骨壊死発生率がタクロリムス投与群でシクロスポリン投与群よりも少ないことを case-control study にて示した。	Clin Orthop. 2003;415:163-70.

13	平成 15 年 高岡邦夫	Inoue S, Horii M, Asano T, Fujioka M, Ogura T, Shibatani M, Kim WC, Nakagawa M, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. 腎移植患者のステロイド平均投与量と腎移植 2 ヶ月後の BUN 値のみが、特発性大腿骨頭壊死症発生の有意な risk factor であった。	J Orthop Sci : 8, 751-756, 2003.
14	平成 15 年 高岡邦夫	Kitagawa et al., The Chromatin-Remodeling Complex WINAC Targets a Nuclear Receptor to Promoters and Is Impaired in Williams Syndrome. 骨組織での骨再生因子としてのビタミン D の作用点についてレセプターレベルでの相互作用分子複合体の機能解析を行った。	Cell, 113, 905-917, 2003.
15	平成 16 年 久保俊一	Horiuchi H, Hashikura Y, Hisa K, Saito N, Ikegami T, Nakazawa Y, Karakida O, Kobayashi S, Nawata M, Kawasaki S, Takaoka K.: Osteonecrosis of the femoral head in Japanese adults after liver transplantation. A preliminary report. 腎移植や骨髄移植に比べて、肝移植後に発生する IONF は現時点では肝移植後の合併症として臨床的に問題とはなっていなかった。移植臓器間の IONF 発生頻度に差が生じる原因については明らかでなかった。	J Orthop Sci 9:119-21, 2004
16	平成 16 年 久保俊一	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. 骨壊死動物モデルを用いた解析により、抗凝固剤と高脂血症治療剤の併用によりステロイド性大腿骨頭壊死症が予防できることをに世界で初めて報告した。	Arthritis Rheum. 2004 Oct;50(10):3387-91.

17	平成 16 年 久保俊一	Masahiro Wada, Kenji Kumagai, and Hiroyuki Shindo Warfarin reduces the incidence of osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rats. 大腿骨頭壊死の原因として易血栓形成性の関与を証明し、warfarin の投与によってその発生を抑制できた	Journal of Orthopaedic Science, 2004;9(6):585-590
18	平成 16 年 久保俊一	Horii M, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Suehara H, Kubo T Initial change in transient osteoporosis of the hip on magnetic resonance images: a case report. 一過性大腿骨頭骨萎縮症の MRI 上の最初の変化を観察できた。	Mod Rheumatol. : 14, 264-266, 2004.
19	平成 16 年 久保俊一	Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. PAI-1 4G/5G と MTHFR C677T の 2 つの SNP と特発性大腿骨頭壊死症の発生との関連性は、欧米人で有意差が認められているが、日本人では有意差を認めなかった。	Transplantation 77: 220-225, 2004.
20	平成 16 年 久保俊一	Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, Kaneuji A, Katsuda S Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. 抗酸化ストレス剤投与によりステロイド投与家兎における骨壊死発生を有意に抑制できた。	J Orthop Sci 9:509-15,2004

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	昭和 53 年 西尾篤人	Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. 特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術を、世界に先駆けて開発し、その理論的根拠、術式、適応、術後成績を報告した極めて画期的な論文。	Clin Orthop. 1978 Jan-Feb; (130):191-201.
2	昭和 57 年 松尾誠夫	Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis. Follow-up statistics. 1978 年に世界に先駆けて報告した特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の術後臨床成績を報告した。	Clin Orthop. 1982 Sep; (169):115-26.
3	昭和 58 年 松尾誠夫	Sugioka Y. Rotational transtrochanteric osteotomy of the femoral head. 世界で始めて開発された特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術における注意点、適応、臨床成績を報告した。	Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1983;69 Suppl 2:9-19.
4	昭和 58 年 松尾誠夫	Sugioka Y. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head. 特発性大腿骨頭壊死症に対する有効な関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の適応と注意点、臨床成績を報告した。	Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1983;69 Suppl 2:20-2.
5	昭和 59 年 小野啓郎	Sugioka Y. Transtrochanteric rotational osteotomy in the treatment of idiopathic and steroid-induced femoral head necrosis, Perthes' disease, slipped capital	Clin Orthop. 1984 Apr; (184):12-23.

		femoral epiphysis, and osteoarthritis of the hip. Indications and results. 特発性およびステロイド性大腿骨頭壊死症、ペルテス病に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の適応と臨床成績を報告した。	
6	昭和 62 年 小野啓郎	Sugioka Y. Results and indications of transtrochanteric rotational osteotomy. Original technique 世界で始めて開発された大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の術式と適応を報告した。	Chirurgie. 1987;113(6):617-23.
7	昭和 63 年 小野啓郎	Saito S, Ohzono K, Ono K Joint-preserving operations for idiopathic avascular necrosis of the femoral head. Results of core decompression, grafting and osteotomy. 骨関節温存手術のうち core decompression や骨移植術の成績が悪いことを示し、転子部骨切りでは浅く前内側に局在した骨壊死では成績が比較的良好であることを示した。	J Bone Joint Surg Br. 1988;70:78-84.
8	平成元年 杉岡洋一	Saito S, Saito M, Nishina T, Ohzono K, Ono K Long-term results of total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A comparison with osteoarthritis. セメント使用 THA の長期成績比較を大腿骨頭壊死症と変形性股関節症で行い、大腿骨頭壊死症で failure rate が高く、stage III、両側性、両側 THA、大きな壊死領域が成績不良因子であった。	Clin Orthop. 1989;244:198-207.
9	平成 2 年 杉岡洋一	Uchida Y, Sugioka Y. Effects of vascularized bone graft on surrounding necrotic bone: an experimental study. 壊死骨に対する血管柄付きの骨移植の効果について動物モデルを用いて解析した。	J Reconstr Microsurg. 1990 Apr;6(2):101-7; discussion 109, 111.
10	平成 3 年	Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K,	J Bone Joint Surg Br.

	杉岡洋一	Saito S, Nishina T, Kadowaki T Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. 大腿骨頭壊死の自然経過を観察し、荷重部における壊死領域の広がりが予後を規定していることを示した。	1991;73:68-72.
11	平成 4 年 杉岡洋一	Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Saito M, Saito S Rotational osteotomy for non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. 回転骨切り術 41 関節 6.3 年の follow で臨床、単純 X 線画像上の成功率がともに 56% で、AO screw による偽関節、1/3 以下の後方健全域症例の collapse 進行、術前病期が成績不良因子であることをしめした。	J Bone Joint Surg Br. 1992;74:734-9.
12	平成 4 年 杉岡洋一	Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis. 単純 X 線 AP 像での分類で骨頭壊死症の予後予測が可能であることをしめした。	Clin Orthop. 1992;277:73-8.
13	平成 4 年 杉岡洋一	Takaoka K, Nishina T, Ohzono K, Saito M, Matsui M, Sugano N, Saito S, Kadowaki T, Ono K Bipolar prosthetic replacement for the treatment of avascular necrosis of the femoral head. BHA の平均 5 年 83 関節の成績を Austin-Moore type の人工骨頭と比較し、人工骨頭の proximal migration が BHA で有意に少ないことをしめした。	Clin Orthop. 1992;277:121-7.
14	平成 5 年 杉岡洋一	Takatori Y, Kokubo T, Ninomiya S, Nakamura S, Morimoto S, Kusaba I Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. 骨頭壊死の MR 画像の自然経過を調査した。	J Bone Joint Surg Br. 1993 Mar;75(2):217-21.

15	平成 4 年 杉岡洋一	Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. 大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の有効性とその長期成績を、世界で初めて多くの症例を解析することにより報告した。	Clin Orthop. 1992 Apr; (277):111-20.
16	平成 5 年 杉岡洋一	Hisashi Iwata, Shuhei Torii, Yukiharu Hasegawa, Haruo Itoh, Masanori Mizuno, Eiichi Genda and Yuji Kataoka: Indications and results of vascularized pedicle iliac bone graft in avascular necrosis of the femoral head. 血管柄付腸骨骨移植の成績についての短期成績を報告したもの。成績は良好であった。	Clin Orthop 295:281-288, 1993.
17	平成 6 年 二ノ宮節夫	Sugioka Y, Motai M. Diagnosis and therapy of idiopathic femur head necrosis 特発性大腿骨頭壊死症の診断と治療方針について、特に関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術について長期例を用いて報告した。	Nippon Naika Gakkai Zasshi. 1994 Nov 10;83(11):1937-42.
18	平成 6 年 二ノ宮節夫	Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K, Ono K Prognostication of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Significance of location and size of the necrotic lesion. 骨頭壊死症の予後因子として、単純 X 線 AP 像とともに側面像での壊死範囲が重要であることを示した。	Clin Orthop. 1994;303:155-64.
19	平成 6 年 二ノ宮節夫	Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. SLE 患者を対象とした MRI prospective study で、T1 強調画	Clin Orthop. 1994;305:190-9.

		像でのバンド像が特異的な初期変化であること、大きな病変は予後が悪いこと、SLE治療開始後1年以降は新たな発生が少ないことをしめした。	
20	平成7年 杉岡洋一	Toshiki Iwase, Yukiharu Hasegawa, and Hisashi Iwata: Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for Gaucher's disease. 骨切り術の症例報告。Gaucher病に対する骨頭回転骨切り術は有用であった。	A Case report. Clin Orthop 317:122-125, 1995.
21	平成8年 二ノ宮節夫	Atsumi T, Kuroki Y Modified Sugioka's osteotomy more than 130 degrees posterior rotation for osteonecrosis of the femoral head with large lesion. (In Symposium of Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head) 青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する高度後方回転骨切り術の適応と成績を報告した。	Clinical Orthopaedics & Related Research 334: 98-107 1996
22	平成8年 二ノ宮節夫	Kobayashi S, Eftekhari NS, Terayama K: Long term bone remodeling around the Charnley femoral prostheses. 人工股関節置換術後長期の大腿骨コンポーネント周囲の骨リモデリングを調べた。大腿骨頭壊死症と他の疾患の間に、有意な差は無かった。	Clin Orthop 326:162-173, 1996
23	平成8年 二ノ宮節夫	Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. 大腿骨頸部骨折後の骨頭壊死が骨折後1ヶ月でMRI上band像として確認できることを示した。	J Bone Joint Surg Br. 1996;78:253-7.
24	平成9年 二ノ宮節夫	Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients.	Magn Reson Imaging 15(9) 1017-1023, 1997.

		本研究では大腿骨頭壊死（ONF）のMRIにおける初期異常像の特徴を明らかにするために、腎移植をうけた患者の大腿骨頭のMR画像の経時的変化を調査した。T1強調像での帯状低信号像およびT2強調像での帯状高信号像がONFの初期の異常像であることが分かった。異常像を示す領域と荷重部の位置関係によって圧潰の危険率の予測が可能なことが明らかとなり、ONFの予後判定に極めて有用な知見が得られた。	
25	平成9年 二ノ宮節夫	Sugano N, Nishii T, Shibuya T, Nakata K, Masuhara K, Takaoka K Contralateral hip in patients with unilateral nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. 片側性の大腿骨頭壊死症の健常側のMRIによるfollow upを平均5.5年おこない、1/46例のみ骨頭壊死の発生とそれに続くcollapseの発生を認め、片側性の多くの場合、その対側は中期的に正常であることを示した。	Clin Orthop. 1997;334:85-90.
26	平成9年 二ノ宮節夫	Kobayashi S, Eftekhar NS, Terayama K, Joshi RP: Comparative study of total hip arthroplasty between younger and older patients. 人工股関節置換術の長期成績を、手術時50歳未満の群と50歳以上の群の間で、比較検討した。大腿骨頭壊死症と他の疾患の間に、有意な差は無かった。	Clin Orthop 339:140-151, 1997
27	平成9年 二ノ宮節夫	Yukiharu Hasegawa, Hisashi Iwata, Shuhei Torii, Toshiki Iwase, Kouichi Kawamoto, and Seiki Iwasada: Pedicle bone grafting for nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A five to eleven year followup. 血管柄付腸骨骨移植の成績についての中長期成績を報告したものの。	Arch Orthop Trauma Surg 116:251-258, 1997.
28	平成9年 二ノ宮節夫	Seiki Iwasada, Yukiharu Hasegawa, Toshiki Iwase, Shinji Kitamura, Hisashi Iwata: Transtrochanteric rotational osteotomy	Arch Orthop Trauma Surg 116:447-453, 1997.

		<p>for avascular necrosis of the femoral head.</p> <p>骨頭回転骨切り術の早期症例には合併症が多い。この手術は高度の技術力が必要である。骨折の合併症を防ぐために固定器具を開発した。</p>	
29	平成 9 年 二ノ宮節夫	<p>Hosokawa A, Mohtai M, Hotokebuchi T, Jingushi S, Sugioka Y.</p> <p>Transtrochanteric rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Indications and long-term follow-up. In: Urbaniak JR. and Jones JP, Jr. (ed): Osteonecrosis</p> <p>大腿骨頭壊死症に対する関節温存治療である大腿骨頭回転骨切り術の適応と術後成績について長期例を用いて解析し、本術式の有用性を確認した。</p>	Am Acad Orthop Surg pp.309-314, 1997
30	平成 9 年 二ノ宮節夫	<p>Hotokebuchi T, Kubota H, Mohtai M, Jingushi S, Fukuoka S, Iwamoto Y, Sugioka Y.</p> <p>Transtrochanteric rotational osteotomy for Legg-Calve- Perthes Disease.</p> <p>大腿骨頭回転骨切り術は小児の骨壊死であるペルテス病に対しても有効であることを、長期例を用いて解析した。さらに適応についても明確な基準を確立した。</p>	J Orthop Sci 2; 1997:396-404
31	平成 9 年 二ノ宮節夫	<p>Kobayashi S, Takaoka K, Saito N, Hisa K:</p> <p>Factors affecting aseptic failure of fixation after primary Charnley total hip arthroplasty: multivariate survival analysis.</p> <p>人工股関節置換術の長期耐用性とそれに及ぼす危険因子を、多変量生存率解析で調べた。股関節疾患が大腿骨頭壊死症であることは、長期耐用性の危険因子とはなっていないかった。</p>	J Bone and Joint Surg 79A (Nov):1618-1627, 1997
32	平成 9 年 二ノ宮節夫	<p>Kobayashi S, Takaoka K, Saito N, Hisa K:</p> <p>Long-term bone remodeling around Charnley femoral prostheses:</p>	Archives of the American Academy of Orthopaedic Surgeons

		comparison of cementing techniques. 人工股関節置換術後長期の大腿骨コンポ ーネント周囲の骨リモデリングを調べた。 セメント栓を使用した新しいセメント手 技の採用によって、大腿骨コンポネント 近位部周囲の廃用性骨萎縮の頻度が有意 に高くなっていた。大腿骨頭壊死症と他の 疾患の間に、有意な差は無かった。	1:30-33, 1997
33	平成 9 年 二ノ宮節夫	渥美 敬、黒木良克、山野賢一、村木 稔、 武村 康、平沼泰成 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭後方回 転骨切り術の成績と適応 青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する 後方回転骨切り術の成績を報告した。	東日本臨床整形外科学会 雑誌 94:30-433, 1997
34	平成 10 年 二ノ宮節夫	Sakai T, Sugano N, Ohzono K, Matsui M, Hiroshima K, Ochi T MRI evaluation of steroid- or alcohol-related osteonecrosis of the femoral condyle. 大腿骨顆部骨壊死にて mid-coronal および mid-sagittal 像にお ける壊死領域の広がり大きいものが collapse のリスクが高いことを示した。	Acta Orthop Scand. 1998;69:598-602.
35	平成 10 年 二ノ宮節夫	Yukiharu Hasegawa, Tatsuo Matsuda, Seiki Iwasada, Toshiki Iwase, Shinji Kitamura, Hisashi Iwata: Scintigraphic evaluation of the femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. 骨頭回転骨切り術後の骨シンチグラムが 手術後の再圧潰を予測出来る。Cold in hot の像は圧潰を生ずる可能性が高い。	Arch Orthop Trauma Surg 117:23-26, 1998.
36	平成 10 年 二ノ宮節夫	Kubo T, Yoshimura N, Oka T, Shibatani K, Fujioka M, Makinodan A, Hasegawa Y, Hirasawa Y Long-term X-ray follow-up of osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. 大腿骨頭壊死症は腎移植後の大きな合併 症の一つである。本研究では腎移植後に大 腿骨頭壊死症を発症した患者の長期にわ	Transplant Proc 30:3036-3038, 1998.

		たる X 線変化について報告し、その予後を左右する因子を明らかにした。	
37	平成 10 年 二ノ宮節夫	Kobayashi S, Takaoka K, Tsukada A, Ueno M: Polyethylene wear from femoral bipolar neck-cup impingement as a cause of femoral prosthetic loosening. Bipolar 人工骨頭置換術後、人工骨頭ネックと Bipolar カップのポリエチレンの衝突によって生じるポリエチレン摩耗粉が、異物性肉芽による骨融解を惹起し、人工骨頭の破綻に至る機序を明らかにした。	Arch Orthop Trauma Surg 117:390-391, 1998.
38	平成 10 年 二ノ宮節夫	渥美敬 大腿骨頭壊死症の治療における選択的動脈造影の意義 各病期における血行変化、更に大腿骨頭回転骨切り術における血行変化と手術時の血行温存について述べた。	日本整形外科学会雑誌 72:407-417, 1998
39	平成 11 年 高岡邦夫	Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. 班会議にて開発した骨頭壊死症の診断基準の評価を多施設にて行い、大項目 2 つで sensitivity 91%、specificity 99%であることをしめた。	J Bone Joint Surg Br. 1999;81:590-5.
40	平成 11 年 高岡邦夫	Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S, Kajihara T Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis 青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の成績を報告した。	Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 119:388-393 1999
41	平成 11 年 高岡邦夫	Seiki Iwasada, Yukiharu Hasegawa, Shinji Kiatmura, Ken-ichi Yamauchi, Hisashi Iwata: MRI and scintigram for transtrochanteric rotational osteotomy. 骨頭回転骨切り術手術後の MRI とシンチグラム の有用性をのべたものである。	Skeletal Radiol 28:56-61, 1999

42	平成 11 年 高岡邦夫	渥美敬、村木稔 他 大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術-適応と成績に対する考察- 重度青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の適応と成績を報告した。	別冊整形外科 35:133-138,1999
43	平成 11 年 高岡邦夫	柁原俊久、渥美敬 他 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭前方回転骨切り術後に生じる骨頭外側骨棘の役割 圧壊骨頭に対する前方回転骨切り術後の辺縁部骨棘形成とその役割について述べた。骨棘形成が長期の関節温存に貢献する。	別冊整形外科 35,128-132,1999
44	平成 11 年 高岡邦夫	大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の適応・術式・成績 前方・後方大腿骨頭回転骨切り術の適応・術式について述べ、5年以上成績から成績良好・不良の原因について言及した。 手術手技による血行障害と術後の不十分な血行障害が成績不良の原因であった。	Hip Joint (日本股関節学会雑誌) 28 :8-16,2002
45	平成 11 年 高岡邦夫	Yukiharu Hasegawa, Toshiki Iwase, Seiki Iwasada, Shinji Kitamura, Ken-ichi Yamauchi, Toshikazu Kubo, Hisashi Iwata: Pedicle bone graft versus transtrochanteric osteotomy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head. 骨頭回転骨切り術と血管柄付腸骨骨移植を同一症例で比較検討したもの。	Nagoya J Med Sci 62:47-55,1999.
46	平成 11 年 高岡邦夫	Yukiharu Hasegawa, Toshiki Iwase, Seiki Iwasada, Shinji Kitamura, Hisashi Iwata: Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A case report. 骨切り術の症例報告。妊娠後の骨壊死の症例報告で骨頭回転骨切り術を行った。	Arch Orthop Traum Surg 119:12-14,1999.
47	平成 12 年	Iwasada S, Hasegawa Y, Shinji K,	J Orthop Sci 5:

	高岡邦夫	Yamauchi K, Iwata H: Osteophyte formation after Osteophyte of the femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy. 大腿骨頭回転骨切り術の手術後に形成される骨棘の形成は成績には差がなかった。	345-355, 2000.
48	平成 12 年 高岡邦夫	Nakai T, Masuhara K, Nakase T, Sugano N, Ohzono K, Ochi T Pathology of femoral head collapse following transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. 前方回転骨切後の大腿骨頭を組織学的に検討し、修復反応が乏しいことと、非壊死部に OA 変化が見られることを示した。	Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120:489-92.
49	平成 12 年 高岡邦夫	Nakai T, Masuhara K, Nakase T, Sugano N, Ohzono K, Ochi T Scintigraphic assessment of the rotated femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. 転子部回転骨切り後 3 週間の骨シンチ検査がその後の成績を予測する上で有用であることを示した。	J Bone Joint Surg Am. 2000;82-A:1421-5.
50	平成 12 年 高岡邦夫	Nakai T, Masuhara K, Matsui M, Ohzono K, Ochi T Therapeutic effect of transtrochanteric rotational osteotomy and hip arthroplasty on quality of life of patients with osteonecrosis. 転子部回転骨切りと THA との平均 9 年の経過で、術後の QOL 変化を比較検討し、THA 患者のほうが有意に多く QOL 改善が得られていることをしめした。	Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120:252-4.
51	平成 12 年 高岡邦夫	Kubo T, Kobayashi M, Ishida T, Yamazoe S, Fujioka M, Inoue S, Hirasawa Y Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head treated with transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with vascularized	J Ortho Sci 5(6):610-613,2000.

		<p>iliac bone grafting.</p> <p>49 歳男性の広範囲の大腿骨頭壊死症に対して血管柄付き腸骨移植を併用した転子間大腿骨頭前方回転骨切り術を施行した。移植骨の挿入部を工夫することによって、本術式は広範囲の大腿骨頭壊死症に対する有用な手術方法になり得ることが明らかとなった。</p>	
52	平成 12 年 高岡邦夫	<p>Miyanishi K, Noguchi Y, Yamamoto T, Iriya T, Suenaga E, Jingushi S, Sugioka Y, Iwamoto Y.</p> <p>Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術における適応は、術後健常部占拠率が 36%以上得られるものであることを、統計学的手法により世界で初めて明らかにした。</p>	J Bone Joint Surg Br. 2000 May;82(4):512-6.
53	平成 12 年 高岡邦夫	<p>Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K: Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total-hip arthroplasty. 人工股関節置換術の長期耐用性とそれに及ぼす危険因子を、多変量生存率解析で調べた。股関節の骨質の不良が、人工股関節置換術の耐用性を制限していた。股関節疾患が大腿骨頭壊死症であることは、長期耐用性の危険因子とはなっていなかった。</p>	Lancet 355 (April 29): 1499-1504, 2000
54	平成 12 年 高岡邦夫	<p>Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K</p> <p>MR findings of necrotic lesions and the extralesional area of osteonecrosis of the femoral head. 造影脂肪抑制 MRI 画像が壊死領域周囲の骨髓浮腫を含む修復過程を明瞭に描出することを示した。</p>	Skeletal Radiol. 2000;29:133-41.
55	平成 13 年 高岡邦夫	<p>Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K</p> <p>Bone scintigraphy for osteonecrosis of</p>	Ann Rheum Dis. 2001;60:14-20.

		<p>the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging. 骨シンチ検査の膝骨壊死における有用性を検討し、骨顆部発生の壊死領域の大きな症例において検出感度が高いことを示した。</p>	
56	平成 13 年 高岡邦夫	<p>Kawasaki Masashi, Yukiharu Hasegawa, Seiki Iwasada, Sugiyama, Takara Tajima, Hisashi Iwata: Posttraumatic osteonecrosis prediction. 外傷性大腿骨頭壊死症の MRI による早期圧壊は壊死部位によって決定できる。</p>	<p>Clin Orthop 384:152-157, 2001</p>
57	平成 13 年 高岡邦夫	<p>Kobayashi S, Eftekhar NS, Terayama K, Iorio R, Takaoka K: Primary Charnley total hip arthroplasty: a comparison of American and Japanese cohorts followed for 10 to 20 years. 人工股関節置換術の術後 10-20 年成績を、日米間で比較した。主な日米間の差は、日本人患者の方が体格が小さいことと、亜脱臼性股関節症が多いことに関連したものであった。大腿骨頭壊死症に関しては、日米間に明らかな差は無かった。</p>	<p>J Arthroplasty 16 (3): 340-350, 2001</p>
58	平成 13 年 高岡邦夫	<p>Yasunaga Y, Hisatome T, Ikuta Y, Nakamura S. A histological study of the necrotic area following transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. 特発性大腿骨頭壊死に対する大腿骨頭回転骨切り術後平均 2.5 年での壊死領域の修復について組織学的に検討した。</p>	<p>J Bone Joint Surg Br 83-B: 167-170, 2001.</p>
59	平成 13 年 高岡邦夫	<p>Zoroofi RA, Nishii T, Sato Y, Sugano N, Yoshikawa H, Tamura S Segmentation of avascular necrosis of the femoral head using 3-D MR images. 3DMRI の data から骨壊死領域を半自動的に抽出するシステムを開発し、30 例にお</p>	<p>Comput Med Imaging Graph. 2001;25:511-21.</p>

		いて検証した。	
60	平成 13 年 高岡邦夫	Atsumi T, Yoshiwara S Rotational open wedge osteotomy in a patient aged older than 7 years with Perthes' disease--a preliminary report 小児大腿骨頭壊死症のペルテス病に対する新しい術式を報告した。	Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery122 346-349 2002
61	平成 14 年 高岡邦夫	Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic resonance imaging. 大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰のリスクを壊死領域の 3 次元的な位置関係から解析し、比較的小さな壊死でも前方に局在している病変は骨頭圧潰のリスクがあることをしめした。	J Orthop Res. 2002;20:130-6.
62	平成 14 年 高岡邦夫	Sakai T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Ohzono K, Yoshikawa H Bone scintigraphy screening for osteonecrosis of the shoulder in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head.肩関節の骨壊死症における骨シンチ検査の有用性を検討した。	Skeletal Radiol. 2002;31:650-5
63	平成 14 年 高岡邦夫	Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. 大腿骨頭壊死症の中で 2mm 以下の圧潰で内側 2/3 を越えない病変は骨頭圧潰の発生後の進行が停止し症状が軽減する症例が多いことを示した。	Clin Orthop. 2002;400:149-57.
64	平成 14 年 高岡邦夫	Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the	J Orthop Sci. 2002;7:601-5.

		femoral head. 2001年に班会議にて改訂された大腿骨頭壊死症の診断基準、病期、病型分類をまとめた。	
65	平成 15 年 高岡邦夫	Yukiharu Hasegawa, Shinji Sakano, Toshiki Iwase, Seiki Iwasada, Shuhei Torii, Hisashi Iwata: Pedicle Bone Grafting versus Transtrochanteric Rotational Osteotomy for Avascular Necrosis of the Femoral Head. 骨頭回転骨切り術と血管柄付腸骨骨移植を同一症例で比較検討したもの。どちらも成績に差はなかった。手術適応が骨頭回転骨切り術の方が広く、広範囲の骨壊死に対応が可能である。	J Bone Joint Surg Br 85:B 191-198, 2003.
66	平成 15 年 高岡邦夫	Kishida Y, Nishii T, Sugano N, Nakanishi K, Sakai T, Miki H, Ochi T, Yoshikawa H Measurement of lesion area and volume by three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging in osteonecrosis of the femoral head. SPGR 法による MRI 画像の骨壊死の定量測定における有用性を検証した。	J Orthop Res. 2003;21:850-8.
67	平成 15 年 高岡邦夫	Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Shirasawa K, Noguchi Y, Iwamoto Y.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head and acetabulum. Indications for total hip arthroplasty. [letter] 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患である軟骨下脆弱性骨折の大腿骨頭と臼蓋側の両側に発生したものに対する治療方針、特に人工関節置換術の時期について報告した。	J Bone Joint Surg Am 85A: 572, 2003
68	平成 15 年 高岡邦夫	患者への股関節疾患の啓蒙書である。手術を勧められた患者への解りやすい病気や手術および合併症の解説を大腿骨頭壊死についても記載したもの。	長谷川幸治：新よくわかる股関節の病気.手術をすすめられたひとのために.名古屋大学出版会(名古屋) 2003
69	平成 15 年	Inoue S, Horii M, Suehara H, Ueshima K,	J Orthop Sci 8: 664-668,

	高岡邦夫	Shiga T, Fujioka M, Takahashi K, Asano T, Kim WC, Nakagawa M, Kubo T Minimum 10-year radiographic follow-up of a cementless acetabular component for primary total hip arthroplasty with a bulk autograft. Lord-type threaded cup に使用した自家骨移植の大きさが 20%以上の症例では、20%以下の症例に比べて loosening を認める率が高かった。	2003.
70	平成 15 年 高岡邦夫	Ohta H, Kobayashi S, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Takaoka K: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty: a 3-year follow-up. セメント非使用人工股関節置換術後の大腿骨コンポーネント周囲の骨密度変化を DXA 法で調べた。大腿骨頭壊死症と他の股関節疾患の間に、有意な差は無かった。	J Bone Miner Metab 21: 229-233, 2003
71	平成 15 年 高岡邦夫	Yasunaga Y, Hisatome T, Tanaka R, Yamasaki T, Ochi M. Bone preserving prosthesis with a single axis for treatment of osteonecrosis of the femoral head: Mid-term results of the thrust plate hip prosthesis. 特発性大腿骨頭壊死に対する骨温存型人工股関節 thrust plate hip prosthesis の中・短期成績を報告した。	J Orthopaedic Sci 8(6):818-22, 2003.
72	平成 16 年 久保俊一	Kishida Y, Sugano N, Nishii T, Miki H, Yamaguchi K, Yoshikawa H Preservation of the bone mineral density of the femur after surface replacement of the hip. 表面置換型 THA 術後の大腿骨近位部における骨量変化を DEXA にて計測し、その骨量温存性を従来の THA との比較でしめした。	J Bone Joint Surg Br. 2004;86:185-9.
73	平成 16 年	Horii M, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Suehara H, Kubo T	Mod Rheumatol. : 14, 264-266, 2004.

	久保俊一	Initial change in transient osteoporosis of the hip on magnetic resonance images: a case report. 一過性大腿骨頭骨萎縮症の MRI 上の最初の変化を観察できた。	
74	平成 16 年 久保俊一	Sakano S, Hasegawa Y, Torii Y, Kawasaki M, Ishiguro N: Curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. 西尾による開発された弯曲内反骨切り術の大腿骨頭壊死症に対する短期成績は健常域 20%以上あれば良好であった。	J Bone Joint Surg Br 359-365, 2004
75	平成 16 年 久保俊一	Zoroofi RA, Sato Y, Nishii T, Sugano N, Yoshikawa H, Tamura S Automated segmentation of necrotic femoral head from 3D MR data. 3DMRI の data から骨壊死領域を自動抽出するシステムを開発し、50 例において検証した。	Comput Med Imaging Graph. 2004;28:267-78.
76	平成 16 年 久保俊一	Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. PAI-1 4G/5G と MTHFR C677T の 2 つの SNP と特発性大腿骨頭壊死症の発生との関連性は、欧米人で有意差が認められているが、日本人では有意差を認めなかった。	Transplantation 77: 220-225, 2004.
77	平成 16 年 久保俊一	Lee SB, Sugano N, Nakata K, Matsui M, Ohzono K Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head. Stage III の大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭置換術と THA との成績比較を同一イ	Clin Orthop. 2004;424:161-5.

		ンプラントにて prospective に比較し、THA のほうが成績良好であることをしめした。	
78	平成 16 年 久保俊一	Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. Progressive collapse of transposed necrotic area after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change. 特発性大腿骨頭壊死に対する大腿骨頭回転骨切り術後平均 6.5 年での壊死領域陥没の進行について X 線学的に検討した。	Archives Orthop Trauma Surg 124:77-81, 2004.
79	平成 16 年 久保俊一	Gotoh T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M Biomechanical analysis and quantitative analysis of bone scintigraphy on thrust plate hip prosthesis. 屍体大腿骨を用いて骨温存型人工股関節 thrust plate hip prosthesis の荷重伝達を従来型髓内ステムと比較検討した。また、臨床例における thrust plate hip prosthesis 術後骨シンチグラムを経時的ならびに定量的に検討した。	Archives Orthop Trauma Surg 124, 357-362, 2004

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	平成 16 年 久保俊一	Nakamae T, Sunagawa T, Ishida O, Suzuki O, Yasunaga Y, Hachisuka H, Ochi M. Acceleration of surgical angiogenesis in necrotic bone with a single injection of fibroblast growth factor-2. ウサギの腸骨を採取後凍結して壊死骨	J Orthop Res 22(3): 509-13, 2004.

		とし、伏在動静脈束移植と FGF-2 の投与による骨再生を検討した。	
2	平成 16 年 久保俊一	Ito Y, Tanaka N, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Agung M, Ochi M. Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat. ラット骨欠損部に対して連通孔を有するハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系幹細胞を移植し、骨形成能を検討した。	J Biomed Mat Res 1;69A:454-61, 2004.
3	平成 16 年 久保俊一	Hisatome T, Yasunaga Y, Ochi M, Tabata Y, Ikada Y. Neovascularization and bone regeneration by implantation of autologous bone marrow mononuclear cells. ウサギの骨欠損モデルを用いて骨髄単核球細胞と b-FGF による骨形成能について検討した。	Biomaterials (in press)

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	昭和61年	Clinical study of the blood flow in the femoral head using the electrochemically generated hydrogen clearance method 電気分解式水素クリアランス法を用いて臨床的に大腿骨頭血流量が測定できる事を証明した	Biomedical Engineering V 149-155, 1986.
2	平成6年	Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, Di Palma G, Mallozzi M, Tesone ER, Tirri G. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. SLE症例の大腿骨頭壊死発症と抗カルジオリピン抗体の関係を調査し、大腿骨頭壊死症の原因の1つであることが判明した。	Lupus. 1994 Feb;3(1):37-41.
3	平成9年	Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, et al. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. 大腿骨頭壊死31症例を調査し、大腿骨頭壊死症と凝固線溶系との関連性を認めた。	Clin Orthop 1997; 334: 43.

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	平成10年	Panarelli M, Holloway R, Fraser R et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction and other metabolic intermedite phenotypes in normal human subjects. 皮膚やリンパ球でのステロイドホルモンへの反応性の差異とGR遺伝子のBc/Iによる制限断片長多型(RFLP)とに関連がある。	J Clin Endocrinol Metab 83:1846, 1998
2	平成10年	Huizenga NAT, Koper JW, DeLange P et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids <i>in vivo</i> . 健常成人において、GR遺伝子のコドン363の遺伝子変異(N363S)を有するとの骨塩量が多い。	J Clin Endocrinol Metab 83:144, 1998

3	平成 10 年	Smolenicka Z, Bach E, Schaer A et al. A new polymorphic restriction site in the human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 gene. 11 β -HSD 2 遺伝子の G534A 多型と高血圧あるいは腎不全の発症は関連がある。	J Clin Endocrine Metab 83:1814, 1998
---	---------	---	--------------------------------------

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	平成 14 年	Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroidtreated renal allograft recipients. 腎移植後の大腿骨頭壊死患者の、PAI-1 遺伝子を解析し、4G/4G 多型が特発性大腿骨頭壊死発症と関連していることがわかった。	Transplantation 2002; 74: 1147.

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	平成 11 年	Chen YW, Chang JK, Huang KY, Lin GT, Lin SY, Huang CY. Hip arthroplasty for osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. SLE 患者を対象に調査を行い、人工骨頭より人工股関節全置換術の方が成績がよかった。	Kaohsiung J Med Sci . 1999 Dec;15(12):697-703.

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
	<p>《総括》 ステロイド性大腿 骨頭壊死症の原因 解明</p>	<p>《総括》 大腿骨頭壊死症は膠原病、喘息、 腎炎あるいは臓器移植などに対 するステロイド剤投与に誘発さ れる医原性の側面があり、本症 の発生に対する医療訴訟の事例 が増加しつつあります。しかし、 ステロイド剤の薬理作用と本疾 患発生の関連については不明な 点も多く、確立された予防法や 科学的、医療経済的に合理的な 治療法がないのが現状です。そ のため、信頼性の高い予防法を 開発することと、確実な診断法 と機能回復・再生を目指した合 理的な治療法を確立することが 急務であります。</p>	<p>《総括》 従来の研究班で行われてきた 病因・病態の解明を目指した研 究に加えて、実際的な予防法の 開発と治療の標準化に重点を おく。予防ではステロイド剤投 与の個別化を目的としたステ ロイド感受性の遺伝子レベル での検索と血液凝固能や脂質 代謝異常の抑制による信頼性 の高い予防法の開発を行う。治 療の標準化では現時点で最適 と考えられる標準治療を設定 する。そして、コンピュータ手 術シミュレーションによる適 切な手術法の決定や、手術を安 全で正確に行うためのコンピ ューター手術支援システムの 開発、再生医療を用いた低侵襲 治療法の開発を研究の重点領 域とする。 本疾患に対して、信頼性の高 い予防法を開発すること、そし て確実な診断法と機能回復・再 生を目指した合理的な治療法 を確立して患者のQOL向上を図 ることが本研究の目的である。</p>
1	<p>病態解析 (1) 臓器移植後 大腿骨頭壊死症の 臨床的研究</p>	<p>移植症例は手術を起点としてス テロイド剤の投与が始まるた め、ステロイド投与前から対象 を選択できる。また、一定のプ ロトコールのもとにステロイド が投与されるため、ステロイド 性大腿骨頭壊死症の病因研究の 対象として有用である。</p>	<p>腎移植、肝移植、骨髄移植、心 臓移植に伴う本疾患の発生状 況を監視し、早期発見・早期治 療を行う。異なった移植間での 大腿骨頭壊死症の発生状況を 調査することで病態解析に寄 与する。</p>

	《以下、小項目》	《以下、小項目》	《以下、小項目》
1	骨頭壊死に伴う炎症により、更に増悪する骨破壊を担うと考えられている炎症性サイトカインの機能を骨細胞レベルで明らかにする。	発病後の骨破壊の分子メカニズムの一端を明らかにしており、解決の糸口となる可能性がある。 Suzawa et al., Cytokines suppress adipogenesis and PPAR- α function through the TAK1/TAB1/NIK cascade, Nature Cell Biol., 5, 224-230, 2003.	病態部分でのサイトカインでの機能を明らかにする。
2	グルココルチコイドと同類のステロイドホルモンである男性ホルモン受容体の骨組織での機能を明らかにする。そして骨芽細胞で機能することを明らかにする。	同様の手法により、グルココルチコイド受容体の骨組織での機能を明らかにすることにより、解決の糸口になると期待される。 Kawano et al., Suppressive function of androgen receptor in bone resorption, PNAS, 100, 9416-9421, 2003.	グルココルチコイド受容体の骨組織特異的ノックアウトマウスの作出を行う。
3	ステロイド投与に伴う高脂血症が大腸骨頭壊死症発症の危険因子となるかどうかを明らかにする。	ステロイド投与大量投与症例に対し、高脂血症の治療により発症を抑えられるかを見いだせば可能である。	現在、高脂血症治療群と非治療群との症例・対照研究を実施中である。

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	病態解析 (2)ステロイド剤の微小循環に対する作用についての基礎的・臨床的研究	ステロイドの血管運動機能への影響、血管内皮機能障害の機序、骨髄脂肪細胞への影響が判明すれば、ステロイドによって微小循環が変化した際の骨細胞の壊死、アポトーシスの発生機序が解明できる。	血管の運動機能(収縮、弛緩)へのステロイド剤の影響を検討する。ステロイド剤の血管内皮機能障害の機序について検索を進める。ステロイド剤の骨髄内脂肪細胞への影響について調べる。微小循環が変化した際の骨細胞の壊死・アポトーシス発生の機序につ

			いて解析する。内皮の NO 産生を様々な薬剤で調節することによって大腿骨頭壊死症を予防する可能性を検討する。ウサギの皮下および骨髄内血管で追試を行う。SHR ラットの骨頭壊死発生への NO の関連を調べる。eNOS ノックアウトマウスにステロイドを投与して血流と組織変化を調べる。
2	病態解析 (3)動物モデルの確立およびそのモデルを用いた病因・病態解析	ステロイド性骨壊死動物モデルでは、パルス療法に相当する大量ステロイド投与で、再現性よく約7割に骨壊死が発生するが、その一方で約3割には骨壊死は発生していない。今回、ステロイド投与量を増やした結果、96%に骨壊死発生を認めた。 蛍光物質を用いることで家兎大腿骨髄内循環系を、in vivoで観察できる新しいシステムを開発した。	ステロイド性壊死モデルで96%に壊死を認めており、壊死モデルとして非常に有用である。病態を解明し治療法を開発するためのモデルとして活用していく。 また、家兎大腿骨髄内循環系を in vivoで観察できる新しいシステムを開発した。この実験系を用いることで、ステロイド剤投与の際に生じる循環系の実際の状態が観察可能であり成果が期待できると考えている。
	《以下、小項目》	《以下、小項目》	《以下、小項目》
1	阻血性変化に関する研究	可能性大と考える。	血管樹脂を使用した解析法の導入
2	Steroid Hormone 投与時の骨頭内変化	可能性大と考える。	免疫組織学的観察
3	ステロイドホルモン作用発現に関与する遺伝子(群)と大腿骨頭壊死症そのものの発症に関与する遺伝子(群)について、ゲノム遺伝子を用いた SNP 解	3年から5年以内に1個以上の候補遺伝子を決定する。	大腿骨頭壊死発症患者および対照患者のゲノム DNA を用いて解析を進める。

	析を行う。		
4	患者における上記遺伝子の mRNA レベルでの発現解析	既に末梢血リンパ球での CY3A4 および 11β-HSD 2 遺伝子の発現の測定系をほぼ確立している。	ステロイド投与患者での上記酵素遺伝子の発現を検討する。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	《疫学総括》 疫学調査により患者数を推計し発生要因を解明する。記述疫学特性の経年変化を把握する。	過去の全国調査結果との比較による長期的経年変化の検討では、ステロイド性大腿骨頭壊死症が経年的に増加していることが確認された。大腿骨頭壊死症の記述疫学特性に関する経年変化をみる場合は、長期的視野での検討が必要と考えられ、定点モニタリングシステムを継続する重要性が改めて強調された。	今後も継続して多施設症例・対照研究および定点モニタリングを実施して大腿骨頭壊死症の年次推移と動向を監視し、さらには症例・対照研究で発生要因を特定する。
1	疫学 (1) ステロイド、大量飲酒以外の危険因子を解明する。	探索的に関連要因を見出すことは可能である。ただし、次段階として因果性を追及する必要がある。	現在実施中の症例・対照研究を継続する。
2	疫学 (2) ステロイド投与が非投与に対してどれだけ発症リスクあげるかを解明する。	特発性大腿骨頭壊死症の患者を限定せず(ステロイド投与・非投与に拘らず)選択して、症例・対照研究を実施すれば解明可能。	現在、症例・対照研究を実施中である。
3	疫学 (3) 疾患特異的なステロイドのリスクを明らかにする。	ステロイド投与基礎疾患毎に症例・対照研究を実施すれば可能である。	現在実施中の症例・対照研究終了後、個々のステロイド使用基礎疾患毎に Study Base を構築し、症例・対照研究へと結びつけていく。

2	<p>効果的な予防法の開発 (1) 薬物療法</p>	<p>高脂血症治療薬単独あるいは血液凝固能抑制薬との併用により壊死抑制効果が発現する可能性が基礎実験で示されている。また、臨床研究でも症例数は少ないが新たな予防法として期待できる結果が認められてきている。</p>	<p>高脂血症治療薬を中心とした薬物療法により大腿骨頭壊死症発生が抑制可能かを検討する。平成16年度からSLE症例を対象とした多施設共同臨床研究を開始した。平成17年度からは多施設共同研究への参加施設数が大きく増加する予定である。</p>
3	<p>効果的な予防法の開発 (2) 遺伝子解析</p>	<p>ステロイド剤に対する感受性に個体差があることが示されている。これまでの研究でステロイド輸送タンパクの機能に影響を与える遺伝子多型が壊死発生と関与していることが判明しており、今後もステロイド反応性に関連する遺伝子多型について解析を継続する必要がある。 個体のステロイド感受性がステロイド投与前に判定できれば、これに基づいたステロイド剤投与量調節(テーラーメイド化)によって大腿骨頭壊死症が予防できる可能性が期待され、現時点でかなり有望な方法と考えられる。</p>	<p>ステロイドに対する薬剤感受性を規定している可能性のある分子の遺伝子多型と大腿骨頭壊死症発生の関連を解析する。本年度に解析を行う遺伝子としてはLPL(リポ蛋白リパーゼ)遺伝子、ApoA1遺伝子、ApoE gene 遺伝子、Fatty acid binding protein 2 (FABP2) 遺伝子、CETP(cholesterol ester transport protein) 遺伝子、Apo B 遺伝子、thrombomodulin (THBD) 遺伝子、eNOS 遺伝子、NADH/NADPH oxidase p22 phox (p22-PHOX) 遺伝子、Paraoxonase 1 (PON1) 遺伝子、Connexin 37 遺伝子などを予定している。</p>
4	<p>効果的な予防法の開発 (3) ステロイド代謝酵素活性</p>	<p>ステロイド性大腿骨頭壊死症患者は肝CYP3A4活性が低く、肝CYP3A4活性低値はステロイド性大腿骨頭壊死症発生のリスクを5.3倍高めていた。この結果より、ステロイド性大腿骨頭壊死症は肝CYP3A4活性低値がその原因の一つ</p>	<p>ステロイド性大腿骨頭壊死症で手術療法を行う症例を対象として、多施設共同研究として大腿骨頭壊死症発生と肝CYP3A4活性との関係を明らかにしていく。 midazolam投与後1回採血法により肝CYP3A4活性を簡便に把握する事ができ、この活性に基づいたステロイド剤投与量調節(テーラ</p>

		と考えられた。	ーメイド化)によりステロイド性大腿骨頭壊死症発生の予防ができる可能性が期待され、現時点でかなり有望な方法と考えられる。
5	治療指針の確立 (1) 診断基準、病型分類、病期分類の妥当性の検証と普及	特発性大腿骨頭壊死症調査研究班では1986年に診断基準、病型分類、病期分類を作成しました。1990年にMRI所見を診断基準に追加しました。その後、診断基準の感度と特異度を多施設共同研究で分析し、1996年には診断力の精度を保ちながら診断基準の簡素化を行いました。今後も多施設共同研究で診断基準、病型分類、病期分類に関する臨床研究を継続することが可能です。	診断精度の向上や治療成績の改善などに伴い、常に診断基準、病型分類および病期分類の見直しが必要であり、今後もその妥当性や股関節機能の予後予測への有用性の検証に努めることが重要と考えています。また、広く一般に普及させることに関しても努力する必要があります。 2001年に改訂した病型分類、病期分類および診断基準の妥当性と、股関節機能の予後予測への有用性について検証します。鑑別すべき疾患との差異をさらに明らかにし、診断の精度を向上させます。一過性大腿骨頭骨萎縮症、急速破壊型股関節症などと大腿骨頭壊死症の鑑別点をさらに明らかにします。
6	治療指針の確立 (2) 合理的な治療法の確立 (a) 治療の標準化	確実な診断法と機能回復・再生を目指した合理的な治療法を確立して患者のQOL向上を図る。合理的な治療法の確立のためには治療の標準化が重要であり、科学的・医療経済的に合理的な治療指針の作成を目標とする。	既存の各治療法の成績を科学的に検証し比較して現時点で最適と考えられる標準治療を決定する。大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術、人工骨頭置換術および人工股関節全置換術の合併症と耐用性を検討する。関節症性変化の少ない病期の大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術と人工骨頭置換術の成績を評価する。
7	治療指針の確立 (2) 合理的な治療法の確立 (b) コンピュータ手術支援	骨頭温存手術および人工股関節手術を安全で正確に低侵襲で行えるコンピューター手術支援システムを開発、導入する。	手技のばらつきを低減し、各種治療法の限界を明らかにしたうえで、壊死部の大きな症例でも治療できる新たな骨壊死再生治療法の可能性を探る。また、壊死領域を三次元的に評価し、コンピュータ手術シミュレーションによる手術

			適応の決定および予後予測を行えるシステムを構築する。MRI、CTを用いた3次元モデルを用いて最適な骨切りのシミュレーションを行うシステムを確立する。
8	治療指針の確立 (2) 合理的な治療法の確立 (c) 再生医療を用いた低侵襲治療法の開発	再生医療技術を用いた、早期病変に対する低侵襲治療法の開発	血管誘導能のある未分化間葉細胞を担体に埋め込んで骨壊死部に移植する。血管新生と骨新生による再生誘導を行うための基礎的データを収集する。骨形成能をもつ成長因子の応用も検討する。
9	治療指針の確立 (3) クリティカルパスの作成と普及	科学的・医療経済的に合理的な治療の実践のためにクリティカルパスが重要である。	入院治療の標準化を目指してクリティカルパスを整備し、普及させる。
10	研究成果の普及	平成16年度は平成15年度に作成された「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療のガイドライン」に小改訂を加えた。	Evidence based medicine (EBM) の概念に基づいて従来の研究班で作成された「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療のガイドライン」に新しい知見を加えて修正を行い、研究成果の普及に努める。平成17年度には改訂を行う予定である。
	《以下、小項目》	《以下、小項目》	《以下、小項目》
1	骨組織での骨再生因子としてのビタミンDの作用点についてレセプターレベルでの相互作用分子複合体の機能解析を行う。	発病後の速やかな骨喪失への回復剤の可能性が考えられる。 Kitagawa et al., The Chromatin- Remodeling Complex WINAC Targets a Nuclear Receptor to Promoters and Is Impaired in Williams Syndrome, Cell, 113, 905-917, 2003.	複合体の構成因子の生体内高次機能を探る。
2	薬剤投与による壊死頻度軽減	中等度	Pentosan など改善が予測される薬剤投与

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	疫学調査による発生要因の特定	ある。		今後も継続して多施設症例・対照研究および定点モニタリングを実施して大腿骨頭壊死症の年次推移と動向を監視し、さらには症例・対照研究で発生要因を特定する。
2	薬物療法による効果的な予防法の開発	ある。		多施設共同臨床研究により、高脂血症治療薬を中心とした薬物療法により大腿骨頭壊死症発生が抑制可能かを検討する。
3	遺伝子解析による効果的な予防法の開発	ある。		ステロイドに対する薬剤感受性を規定している可能性のある分子の遺伝子多型と大腿骨頭壊死症発生の関連を解析する。
4	ステロイド代謝酵素活性による効果的な予防法の開発	ある。		多施設共同研究として大腿骨頭壊死症発生と肝 CYP3A4 活性との関係を明らかにしていく。
5	診断基準、病型分類、病期分類の妥当性の検証と普及	ある。		診断精度の向上や治療成績の改善などに伴い、診断基準、病型分類および病期分類の有用性の検証に努め、広く一般に普及させることにしても努力する。
6	治療指針の確立、治療の標準化	ある。		各治療法の成績を科学的に検証し比較して現時点で最適と考えられる標準治療を決定する。
7	治療指針の確立、コンピュータ手術支援	ある。		手術を安全で正確に低侵襲で行えるコンピュータ手術支援システムを開発、導入する。
8	治療指針の確立、再生医療を用いた低侵襲治療法の開発	ある。		再生医療技術を用いた、早期病変に対する低侵襲治療法を開発する。
9	治療指針の確立、クリティカルパスの作成と普及	ある。		入院治療の標準化を目指してクリティカルパスを整備し、普及させる。

10	研究成果の普及	ある。		「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療のガイドライン」などを用いて研究成果の普及に努める。
----	---------	-----	--	---