

# 和田政浩 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Warfarin reduces the incidence of osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rats

( 大腿骨頭壊死に対するワーファリンの抑制効果 :

大腿骨壊死モデル - 高血圧自然発症ラットを用いて )

Masahiro Wada, Kenji Kumagai, Masakazu Murata, Yasuko S-Yamashita,  
and Hiroyuki Shindo

Journal of Orthopaedic Science • 9 : 585 590 2004 年

長崎大学医学部附属病院整形外科教室

( 指導教授 : 進藤裕幸教授 )

## 緒 言

われわれは 1988 年以來、大腿骨頭壊死モデルとして高血圧自然発症ラット ( spontaneously hypertensive rat ,以下 SHR )を用いその病態解明を行ってきた。今までの知見より SHR の大腿骨頭壊死発生は 15 週齡から 17 週齡に好発し、その頻度はおおむね 40 - 50%であることが分かっている。しかしながらその発生機序については未だその詳細は不明である。臨床例においては、大腿骨頭壊死の発症はステロイド投与患者に多発し、とりわけ投与開始時の初期に血液凝固能の亢進が指摘され、壊死との関連性について検討がなされている。今回我々は SHR に warfarin を投与し、壊死の発生頻度にどのような影響を及ぼすかを検討した。また血液学的検査ならびに免疫組織学的に血管内皮機能についても評価した。

## 対象と方法

対象は 5 週齡の雄 S H R 24 匹で、warfarin 投与群 ( 以下 warfarin 群 ) と warfarin 非投与群 ( 以下 water 群 ) の 2 群各 12 匹に分けて観察した。Warfarin 群は 6 週齡より warfarin を 1.2mg/l の濃度で飲水として投与し、water 群は通常水を飲水として投与した。屠殺時まで経時的に血圧、体重、飲水量を測定した。15 週齡から 17 週齡で屠殺し、組織学的に両群の大腿骨頭の壊死発生率を調べ、壊死が認められるものについては骨頭に対する壊死占拠率を計測した。血液学的には屠殺時に血小板数および protein C 活性、血液凝固時間を測定した。血管内皮機能については eNOS ( 血管内皮一酸化窒素合成酵素 ) 抗体を用いた免疫組織学的検査にて評価した。さらに雄 Wistar Kyoto rat ( 以下 WKY ) 17 匹を用い、SHR と比較検討した。

## 結 果

壊死発生率についてみると、warfarin 群で 10.5%、water 群で 52.6%と有意差を認めたが、壊死占拠率に関しては warfarin 群で 1.12%、water 群で 0.81%と両群間に有意差は認めなかった。なお、WKY では壊死を認めたものはなかった。血液学的検査についてみると血小板数、protein C 活性は warfarin 群では 400 万/mm<sup>3</sup>、4.65%、water 群では 404 万/mm<sup>3</sup>、9.25%でいずれも両群間に有意な差は認めなかった。一方 WKY のそれは 275 万/mm<sup>3</sup>、90.1%で両群に比べ有意差を認めた。血液凝固時間についてみると warfarin 群は water 群や WKY と比べ有意に延長されていたが、water 群と WKY では有意差は認めなかった。eNOS 抗体を用いた免疫組織学的検査では WKY では血管内皮の染色性を示したのに対し SHR では warfarin 群、water 群ともにその染色性を示さなかった。

## 考 察

骨頭壊死の発生機序については未だその詳細は分かっていない。SHR は WKY に比べ血小板数が多く、protein C 活性が低く、血管内皮機能の障害が示唆され、何らかの易血栓形成性の状態を呈していると考えられる。今回われわれは血液凝固能を低下させる目的で warfarin を投与し、組織学的に壊死発生を調査した。今回の結果より SHR においては warfarin 投与によって壊死発生を抑制でき、このことは大腿骨頭壊死の発生には易血栓形成性を含む何らかの循環障害が関与しているものとする。