

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予防と治療の
標準化を目的とした総合研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

平成 17 年 3 月

主任研究者 久保 俊一

目 次

1. 研究者名簿

2. 研究サブグループ

3. 総括研究報告

主任研究者 久保俊一

4. 研究成果の刊行に関する一覧

5. 分担研究報告

A. 疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明 (疫学)

(サブグループリーダー：廣田良夫、田中 隆)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 —多施設共同症例・対照研究— ……1

大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学

田中 隆、廣田良夫

- (2) 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究
—新患症例に関する8年間の集計・確定診断年別の経年変化— ……6

大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学

福島若葉、田中 隆、廣田良夫

東海大学福岡短期大学・情報処理学科

竹下節子

(共同研究者)

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学 高岡邦夫、小林章郎

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座

構造病態整形外科学

進藤裕幸、熊谷謙彦

旭川医科大学 整形外科

松野丈夫

金沢医科大学 運動機能病態学

松本忠美、兼氏 歩

昭和大学藤が丘病院 整形外科

渥美 敬

佐賀大学医学部 整形外科

佛淵孝夫、重松正森

新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能再建医学講座 整形外科学分野

遠藤直人、徳永邦彦

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

大園健二

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻

運動・形態外科学 整形外科学

長谷川幸治

九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野

神宮司誠也、山本卓明

信州大学医学部 運動機能学講座

小林千益、堀内博志

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻	
病態制御医科学講座 整形外科学	安永裕司
大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座	
	菅野伸彦、西井 孝
東京大学医学部附属病院 整形外科	田中 栄
京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学	
	藤岡幹浩、高橋謙治
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科学	
	小宮節郎
久留米大学医学部附属医療センター 整形外科	樋口富士男
宮崎大学医学部 整形外科	帖佐悦男
北海道大学大学院医学研究科 高次診断治療学専攻	
機能再生医学講座 整形外科学分野	眞島任史
札幌医科大学 整形外科学講座	名越 智
金沢大学医学部医学系研究科 機能再建学	加畑多文
横浜市立大学医学部 整形外科	稲葉 裕

B. 病態解析

1) 臓器移植後大腿骨頭壊死症

(病態Ⅰ)

(サブグループリーダー：長谷川幸治)

- (1) 肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症 ……………11

信州大学医学部整形外科

小林千益、堀内博志、脇谷滋之、天正恵治、加藤博之

信州大学医学部第一外科

橋倉泰彦、中澤勇一、池上俊彦、宮川眞一

信州大学医学部保健学科

斎藤直人

2) ステロイドの微小循環への作用

(病態Ⅱ)

(サブグループリーダー：小林千益)

- (1) SHRSP を利用した大腿骨頭壊死研究 -Steroid Hormone 負荷と酸化 stress- ……………13

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学

進藤裕幸

長崎大学医学部・歯学部附属病院 整形外科学

熊谷謙治

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学

鈴木暢彦、尾崎 誠、村田雅和、宮田倫明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座神経感覚薬理学

丹羽正美

- (2) グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害に対する治療法の検討 ……19

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学

赤池雅史、栗飯原賢一、東 博之、松本俊夫

- (3) 糖質コルチコイドによる血管障害機構に関する研究 ……24

産業医科大学医学部第一内科学講座

田中良哉、岡田洋右

- (4) ION における脂肪細胞の役割に関する研究

第5報；骨髄内脂肪細胞のアポトーシスについて ……27

佐賀大学整形外科

重松正森、佛淵孝夫

- (5) SHRSP 大腿骨頭壊死に対する Pentosan 投与(1) ……29

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学

進藤裕幸

長崎大学医学部・歯学部附属病院 整形外科学

熊谷謙治

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学

鈴木暢彦、村田雅和、宮田倫明、穂積 晃 尾崎 誠

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座神経感覚薬理学

丹羽正美

3) 動物モデル

(病態Ⅲ)

(サブグループリーダー：神宮司誠也、山本卓明)

- (1) ステロイド投与家兎において骨髄静脈系に出現する細胞は骨壊死に関与するか？ ……33

金沢医科大学整形外科

福井清教、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、松本忠美

金沢医科大学解剖学Ⅱ

篠原治道、木南利栄子

- (2) ステロイド投与量が骨壊死発生に及ぼす影響 —動物モデルでの検討— ……36

九州大学整形外科

本村悟朗、山本卓明、宮西圭太、西田顕二郎、神宮司誠也、岩本幸英

- (3) 異なる種類のステロイド剤が骨壊死発生に及ぼす影響 ……38

九州大学整形外科

宮西圭太、山本卓明、入佐隆彦、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英

九州大学大学院医学研究院 病理病態学

居石克夫

- (4) 家兎骨髓内微小循環系におけるステロイド剤の影響
—新しい方法による生体骨髓内微小循環系の観察— ……………40

信州大学医学部整形外科

小林千益、堀内博志、酒井典子

- (5) 新たなマウス骨壊死モデル作成の試み ……………42

東京大学医学部附属病院 整形外科

田中 栄

C. 予防法の開発

1) 血液凝固能抑制、脂質代謝異常

(予防I)

(サブグループリーダー：藤岡幹浩、長澤浩平、津田裕士)

- (1) ステロイド性大腿骨頭壊死症予防のための予見的研究 ……………45

佐賀大学医学部内科

長澤浩平、小荒田秀一

- (2) ステロイド治療による特発性大腿骨頭壊死症の
予防に関する薬剤の有用性についての検討 ……………49

順天堂大学医学部膠原病内科

関谷文男、木村 桂、梁 広石、山路 健、金井美紀、津田裕士、橋本博史

京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学

藤岡幹浩

京都府立医大大学院医学研究科 生体機能制御学

川人 豊

- (3) ピタバスタチンによるステロイド性骨壊死予防効果 ……………51

九州大学整形外科

西田顕二郎、山本卓明、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英

- (4) ステロイド性骨壊死モデルにおけるグルタチオン常用量による骨壊死抑制効果の検討
……………53

金沢医科大学 整形外科

北村憲司、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、福井清数、松本忠美

2) 遺伝子解析

(予防II)

(サブグループリーダー：加藤茂明、中島滋郎、高橋謙治)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症の発生と肝 CYP3A4 活性との相関に関する研究 ……55
大阪市立大学大学院整形外科学
高岡邦夫、金城養典、大橋弘嗣、岩城啓好、政田俊明、岩切健太郎
大阪市立大学大学院麻酔・集中治療医学
小田 裕
大阪市立大学大学院公衆衛生学
近藤享子、廣田良夫
- (2) 核内ステロイドレセプターGR 転写共役因子群の探索 ……61
東京大学分子細胞生物学研究所
加藤茂明
- (3) 核内ステロイドレセプター転写共役因子の骨組織での機能 ……66
¹東京大学・分子細胞生物学研究所・核内情報研究分野
²東京大学・医学部・整形外科
加藤茂明¹、河野博隆^{1, 2}、川口 浩²、山田高嗣^{1, 2}
- (4) 核内ステロイドレセプターGR 転写共役因子群の探索 ……67
東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野
高田伊知郎、藤木亮次、清水崇史、加藤茂明
- (5) ステロイド性大腿骨頭壊死症発生に関与する遺伝子の検討 ……68
大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学 小児科
中島滋郎、田村京子
- (6) ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析
-Lipoprotein(a)を対象にして- ……71
京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
平田哲朗、藤岡幹浩、高橋謙治、浅野武志、石田雅史、久保俊一
京都府立医科大学大学院医学研究科 分子生化学
里見佳子、西野輔翼
京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学
秋岡清一、岡本雅彦、吉村了勇
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
田中 隆、廣田良夫

D. 治療指針の確立

1) 診断基準、病型分類、病期分類

(治療I)

(サブグループリーダー：大園健二、神宮司誠也)

- (1) 急速破壊型股関節症における臼蓋側の早期 MRI 所見 ……………77
九州大学整形外科
西田顕二郎、山本卓明、本村悟朗、首藤敏秀、中島康晴、神宮司誠也、岩本幸英
- (2) 大腿骨頭壊死症と鑑別を要した若年成人の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の検討 ……………79
九州大学整形外科
山本卓明、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英
- (3) PET を用いて大腿骨頭内循環動態を測定できた一過性大腿骨頭骨萎縮症の 2 例 ……………83
京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
平田哲朗、藤岡幹浩、栗林正明、中村文紀、石田雅史、今井 寛、牧之段淳、
高橋謙治、久保俊一
国立循環器病センター研究所 放射線医学部
渡部浩司、飯田秀博
- (4) 特発性大腿骨頭壊死症の長期予後 10 年以上経過例について ……………86
国立大阪医療センター整形外科
坂井孝司、大園健二、李 勝博、森本大樹、小橋潤己
- (5) 大腿骨頭圧潰を契機に急速に股関節破壊が進行した症例 ……………89
九州大学整形外科
山本卓明、大宮克弘、牛島正博、西田顕二郎、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英
- (6) 特発性大腿骨頭壊死症の圧潰形態に関する臨床病理学的検討 ……………93
九州大学整形外科
本村悟朗、山本卓明、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、西田顕二郎、岩本幸英
- (7) 特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死 ……………96
国立大阪医療センター整形外科
坂井孝司、大園健二、李 勝博、森本大樹
大阪大学医学部整形外科
菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、高尾正樹、小山 毅、吉川秀樹
- (8) 大腿骨頭壊死症の長期的修復過程 ……………98
大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学
菅野伸彦、高尾正樹、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、吉川秀樹
協和会病院整形外科
中村宣雄

2) 合理的な治療法の確立

a. 治療の標準化

1. 骨頭温存手術

(治療II)

(サブグループリーダー：渥美 敬)

- (1) 大腿骨頭壊死症の転子間彎曲内反骨切り術後に生じた骨切り部遷延治癒例の検討 ……101
名古屋大学医学部 整形外科
長谷川幸治、川崎雅史、増井徹男、山口 仁、加納稔也
- (2) 特発性大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術
—術後関節不安定性と骨棘形成に関する検討— ……103
昭和大学藤が丘病院整形外科
平沼泰成、渥美 敬、柘原俊久、玉置 聡、中村健太郎、朝倉靖博、
加藤英治、渡辺 実
- (3) 特発性大腿骨頭壊死症における骨頭前下方の骨変化 ……107
昭和大学藤が丘病院整形外科
中村健太郎、渥美 敬、平沼泰成、加藤英治、渡辺 実
- (4) 特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋形成不全 ……110
九州大学大学院医学研究院整形外科学
神宮司誠也、岡本健太郎、首藤敏秀、山本卓明、中島康晴、岩本幸英
- (5) 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨彎曲内反骨切り術のMRI評価 ……112
名古屋大学整形外科
増井徹男、長谷川幸治、川崎雅史、山口 仁、加納稔也

2. 人工股関節置換術

(治療III)

(サブグループリーダー：松本忠美、小林千益)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨温存型人工股関節・Thrust plate hip prosthesisの成績 ……115
広島大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科学
安永裕司
- (2) 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節置換術の術後短期合併症の検討：
多施設共同研究 ……116
- | | |
|-----------------|----------------------|
| 信州大整形 | 小林千益、堀内博志 |
| 九大整形 | 山本卓明、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英 |
| 佐賀大整形 | 佛淵孝夫、重松正森 |
| 久留米大医学部附属医療センター | 樋口富士男 |
| 国立病院大阪医療センター整形 | 大園健二、坂井孝司 |
| 阪大整形 | 菅野伸彦、高尾正樹 |
| 長崎大整形 | 進藤裕幸、榎本 寛、岡野邦彦、尾崎誠 |

大阪市大整形
京府医大整形
金沢医大整形

大橋弘嗣、高岡邦夫
久保俊一、藤岡幹浩、高橋謙治
松本忠美、兼氏 歩、杉森端三

(3) 大腿骨頭壊死症に対する Thrust plate hip prosthesis(TPP)の短期成績 ……119

九州大学大学院医学研究院整形外科学分野

辰元要仁、中島康晴、神宮司誠也、首藤敏秀、山本卓明、岩本幸英

b. コンピュータ手術支援、シミュレーション (治療Ⅳ)

(サブグループリーダー：菅野伸彦)

(1) 3D-MR image registration 法を用いたステロイド関連、アルコール関連膝骨壊死症の
経時的評価 ……121

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

菅野伸彦、高尾正樹、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、吉川秀樹

協和会病院人工関節センター

中村宣雄

(2) 大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の MRI での手術シミュレーション ……124

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

菅野伸彦、小山 毅、西井 孝、三木秀宣、高尾正樹、吉川秀樹

c. 再生医療、遺伝子治療 (治療Ⅴ)

(サブグループリーダー：遠藤直人、安永裕司、徳永邦彦)

(1) 大腿骨頭壊死症に対する遺伝子治療実験 ……127

新潟大学大学院医歯学総合研究科・機能再建医学講座・整形外科学分野

徳永邦彦、遠藤直人、北原 洋、伊藤知之、近藤直樹、伊藤雅之、高野玲子

(2) 自己骨髄単核球細胞移植による血管新生と骨形成 ……128

広島大学大学院整形外科

安永裕司、久留隆史、田中隆治、山崎琢磨、越智光夫

3) クリティカルパス (クリティカルパス)

(サブグループリーダー：佛淵孝夫)

E. 研究成果の普及

(ガイドライン)

(サブグループリーダー：久保俊一)

研究者名簿

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予防と治療の標準化を目的とした総合研究
平成16年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
主任研究者	久保 俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
分担研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科
	進藤 裕幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
	松野 丈夫	旭川医科大学 整形外科
	松本 忠美	金沢医科大学 運動機能病態学（整形外科）
	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院 整形外科
	佛淵 孝夫	佐賀大学医学部 整形外科
	遠藤 直人	新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能再建医学講座 整形外科学分野
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門 生体制御医学講座 生体情報内科学
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野
	田中 良哉	産業医科大学 第一内科学
	吉村 了勇	京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学
	大園 健二	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動・形態外科学 整形外科学
	神宮司誠也	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野
	小林 千益	信州大学医学部 運動機能学講座
	安永 裕司	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻 病態制御医科学講座 整形外科学
	津田 裕士	順天堂大学医学部 膠原病内科
	菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座
田中 栄	東京大学医学部附属病院 整形外科	
中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学講座（小児科）	
藤岡 幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学	

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予防と治療の標準化を目的とした総合研究
平成16年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学
	小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科学
	樋口富士男	久留米大学医学部附属医療センター 整形外科
	帖佐 悦男	宮崎大学医学部 整形外科
	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科
	竹下 節子	東海大学福岡短期大学 情報処理学科
	田中 隆	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科
	眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 高次診断治療学専攻 機能再生医学講座 整形外科学分野
	小林 章郎	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学
	名越 智	札幌医科大学 整形外科学講座
	川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能制御学
	黒田 毅	新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 (第二内科)
	山路 健	順天堂大学医学部 膠原病内科
	兼氏 歩	金沢医科大学 運動機能病態学 (整形外科)
	加畑 多文	金沢大学医学部医学系研究科 機能再建学
	岡田 洋右	産業医科大学 第一内科学
	徳永 邦彦	新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能再建医学講座 整形外科学分野
	高橋 謙治	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
	熊谷 謙治	長崎大学大学院医歯学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
	山本 卓明	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野
	西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座
	堀内 博志	信州大学医学部 運動機能学講座
赤池 雅史	徳島大学医学部歯学部附属病院 内科	
稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科	
重松 正森	佐賀大学医学部 整形外科	

研究サブグループ

研究サブグループ

(○：サブグループリーダー)

1. 疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明 (疫学)

○廣田良夫、○田中 隆、竹下節子、高岡邦夫、進藤裕幸、松野丈夫、松本忠美、
渥美 敬、佛淵孝夫、遠藤直人、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、
安永裕司、菅野伸彦、田中 栄、藤岡幹浩、小宮節郎、樋口富士男、帖佐悦男、
眞島任史、小林章郎、名越 智、兼氏 歩、加畑多文、徳永邦彦、高橋謙治、
熊谷謙治、山本卓明、西井 孝、堀内博志、稲葉 裕、重松正森

2. 病態解析

A. 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態Ⅰ)

○長谷川幸治、小林千益、菅野伸彦、吉村了勇、藤岡幹浩、堀内博志

B. ステロイドの微小循環への作用 (病態Ⅱ)

○小林千益、田中良哉、松本俊夫、進藤裕幸、松本忠美、佛淵孝夫、長澤浩平、松野丈夫、
田中 栄、赤池雅史、加畑多文、岡田洋右、熊谷謙治、堀内博志、重松正森

C. 動物モデル (病態Ⅲ)

○神宮司誠也、○山本卓明、遠藤直人、兼氏 歩、加畑多文

3. 予防法の開発

A. 血液凝固能抑制、脂質代謝異常 (予防Ⅰ)

○藤岡幹浩、○長澤浩平、○津田裕士、神宮司誠也、三森経世、竹内 勤、天野宏一、
川人 豊、兼氏 歩、山路 健、山本卓明、黒田 毅

B. 遺伝子解析 (予防Ⅱ)

○加藤茂明、○中島滋郎、○高橋謙治、高岡邦夫、久保俊一、徳永邦彦、藤岡幹浩

4. 治療指針の確立

A. 診断基準、病型分類、病期分類 (治療Ⅰ)

○大園健二、○神宮司誠也、菅野伸彦、藤岡幹浩、山本卓明、西井 孝

B. 合理的な治療法の確立

1) 治療の標準化

a. 骨頭温存手術 (治療Ⅱ)

○渥美 敬、佛淵孝夫、長谷川幸治、神宮司誠也、山本卓明

b. 人工股関節置換術 (治療Ⅲ)

○松本忠美、○小林千益、佛淵孝夫、大園健二、菅野伸彦

2) コンピュータ手術支援、シミュレーション (治療Ⅳ)

○菅野伸彦、藤岡幹浩、西井 孝、兼氏 歩

3) 再生医療、遺伝子治療 (治療V)

○遠藤直人、○安永裕司、○徳永邦彦、高橋謙治

C. クリティカルパス (クリティカルパス)

○佛淵孝夫

5. 研究成果の普及 (ガイドライン)

○久保俊一、高岡邦夫、進藤裕幸、松野丈夫、松本忠美、渥美 敬、佛淵孝夫、
遠藤直人、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、安永裕司、菅野伸彦、
田中 栄、藤岡幹浩、小宮節郎、樋口富士男、帖佐悦男、眞島任史、小林章郎、
名越 智、兼氏 歩、加畑多文、徳永邦彦、高橋謙治、熊谷謙治、山本卓明、
西井 孝、堀内博志、稲葉 裕、重松正森

総括研究報告

特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究

(H16-難治-03)

主任研究者 久保 俊一 京都府立医大大学院医学研究科
運動器機能再生外科学 教授

特発性大腿骨頭壊死症は大腿骨頭が原因不明の病態によって阻血性壊死に陥り、股関節機能が失われて患者の QOL が著しく侵される難治性疾患である。膠原病、喘息、腎炎あるいは臓器移植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、本疾患の発生に対する医療訴訟の事例が増加しつつある。また、重症急性呼吸器症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome：SARS）などに対しても本疾患の発生が危惧されている。そのため、発生の予防と、発生した場合の効果的な治療法の確立が急務である。これらの点に鑑みて、本研究では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、コンピューター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。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症はいまだその病態が解明されていない。確実な予防法と根本的な治療法も確立しておらず、後遺症を残す可能性が高い難治性疾患である。従来の研究班によるわが国の疫学調査では、ステロイド剤で治療された SLE 患者や臓器移植患者の 10%前後に本疾患が発症することが明らかにされている。また、本疾患患者の半数以上にステロイド剤投与歴があり、本疾患とステロイド剤との因果関係が示されてきた。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ある。本研究ではステロイド剤投与に関連しているという医原性の側面を持つ本疾患に対して、重点的・効率的に研究を行い、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 向上を図ることを目的とする。予防法の開発には遺伝子解析を含めた病態の解明が不可欠である。また、実験モデルや臨床例での予防薬の有効性の検討が必要である。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る。さらに、早期診断により見いだされた病変に対する低侵襲治療法の開発も必要である。

2. 研究の必要性

ステロイド剤は膠原病、喘息、腎炎などの治療のみならず、種々の臓器移植後の免疫抑制にも広く使われている。近年の傾向としては基礎疾患治療のためにステロイド剤が使用された患者の割合が増加してきている。本疾患は医原性の側面を持つうえに、好発年齢が青・壮年期であるため荷重関節の破壊による QOL の低下は大きい。そのため、発生の予防、発生した場合

の治療の標準化、そしてより効果的な治療法の開発は急務である。その際、医療経済の観点や安全性の観点からクリティカルパスなどを用いた入院管理の標準化も重要である。

3. 研究の特色

本研究の特色は基礎医学（病理学、生理学、分子生物学、疫学）の専門家や内科（骨代謝、内分泌、循環器、膠原病）専門医と整形外科専門医が協力して多方面から特発性大腿骨頭壊死症の予防、診断、治療を目的とした研究を行っている点である。本疾患に関して、このような組織だった研究グループは国外には見られない。今後は、信頼性の高い予防法、確実な診断法および機能回復・再生を目指した合理的な治療法の開発を大きな課題として研究を進める方針である。従来の研究班の研究と比較して本研究における独創的な点として、予防と治療の標準化をテーマとする。

A. 予防

予防のためにはステロイド剤の骨循環に対する薬理作用の研究による病態解明が必須である。ステロイド剤投与のリスク判定を目的としたステロイド感受性に関連した遺伝子多型の解析と、血液凝固能や脂質代謝異常の改善による信頼性の高い予防法の開発を研究の重点領域とする。

B. 治療の標準化

現時点で最適と考えられる標準治療を設定する。そのために既存の各治療法の成績を科学的に検証し比較する。各症例に最適な治療法を選択するために、壊死領域を三次元的に評価し、コンピューター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。また、安全で画期的な治療法の新規開発にも重点をおく。そのために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の開発導入と、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。

4. 研究計画

A. 疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明

全国疫学調査を実施する。それ以外に、従来の研究班が1997年から行っている定点モニタリングを継続する。定点モニタリングでは、研究班に所属する

18施設のみ調査で全国疫学調査で得られる症例の約1/4以上を把握できており、全国の経年的な患者動向を推定できる。本年からは対象施設を拡大する。今後も継続して本疾患の年次推移と動向を監視し、発生要因を推定、さらには、症例・対照研究で発生要因を特定する。

B. 病態解析

1) 臓器移植後の本疾患の臨床的研究

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。また、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、ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因研究の対象として重要である。

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

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。

3) 動物モデルの確立

大腿骨頭壊死症動物モデルを確立する。また、そのモデルを用いて本疾患の病因、病態を解明する。

C. 予防法の開発

1) 血液凝固能抑制による予防効果についての研究

血液凝固能抑制薬による本疾患発生の抑制効果について検討する。

2) 脂質代謝異常の関与に関する研究

高脂血症治療薬を中心とした薬物療法により本疾患発生が抑制可能かを検討する。

3) 遺伝子解析

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。この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本疾患発生の関連を解析する。これまでの研究で輸送タンパク(P-glycoprotein)の機能に影響を与える遺伝子多型が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。

D. 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

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する。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る。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する。

2) 合理的な治療法の確立

a) 治療の標準化

本疾患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し、標準治療を決定する。

b) コンピューター手術支援システムの開発・導入

骨頭温存手術および人工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、コンピューター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。

c) 再生医療・遺伝子治療を用いた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。

3) クリティカルパス

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。

E. 研究成果の普及

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。必要に応じてガイドラインの改訂を行い、up to dateな知見を盛り込んで実際の臨床の場での診断、治療の指

針となるようにする。

具体的な研究課題に取り組むために、上述の研究計画に対応させて共同研究を行うための13のサブグループを組織した。

A. 疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明 (疫学)

B. 病態解析

1) 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態Ⅰ)

2) ステロイドの微小循環への作用 (病態Ⅱ)

3) 動物モデル (病態Ⅲ)

C. 予防法の開発

1) 血液凝固能抑制、脂質代謝異常 (予防Ⅰ)

2) 遺伝子解析 (予防Ⅱ)

D. 治療指針の確立

1) 診断基準、病型分類、病期分類 (治療Ⅰ)

2) 合理的な治療法の確立

a. 治療の標準化

(1) 骨頭温存手術 (治療Ⅱ)

(2) 人工股関節置換術 (治療Ⅲ)

b. コンピューター手術支援、シミュレーション (治療Ⅳ)

c. 再生医療、遺伝子治療 (治療Ⅴ)

3) クリティカルパス (クリティカルパス)

E. 研究成果の普及 (ガイドライン)

5. サブグループにおける本年度の総括

A. 疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明 (疫学)

(担当：廣田良夫、田中 隆)

【研究目標】

1) IONの発生要因を明らかにする。とくにステロイドの真のリスク(ステロイド非投与に対する投与のリスク)を算出する。

2) IONの定点モニタリング新患データベースをもとに、IONの基本特性を明らかにする。

3) 全国疫学調査を実施してIONの記述疫学像を明らかにする。

【方法】

1) 定点モニタリングによる報告症例を用いて症例・対照研究を行う。

2) 8年間の報告例について集計を行なうとともに、

確定診断年別の経年変化を検討する。

- 3) 全国の病院より層化無作為抽出して、受療患者数と患者特性を調査する。

【結果】

- 1) 肝障害の既往で OR=3.29 と有意なリスク上昇を認めた。本研究の主要命題のひとつであるステロイド全身投与歴で OR=13.5 と著明なリスク上昇がみられた。喫煙者は非喫煙者に比べて OR=2.49 と有意な関連を示し、1日喫煙本数と pack-years とともに有意な量反応関係を示した (trend P=0.024, 0.033)。エタノール摂取量が 800g/週以上では OR=2.95 と有意な上昇を認め、量反応関係も有意であった (trend P=0.028)。飲酒の累積効果をみるため、drink-years (エタノール gram /週×飲酒年数) を算出すると、その最大カテゴリーにおいては OR=2.37 と有意な上昇を認め、また量反応関係も境界域の有意性を示した (trend P=0.055)。
- 2) 本システム開始以降に報告された新患症例数は 1,126 人、男女比は約 6:4 であった。背景因子は、「ステロイド全身投与歴あり」が 49%、「アルコール愛飲歴あり」が 33%であった。「両者あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 54%であった。ION 確定診断時年齢は、20~50 代まで幅広く分布し、30~40 代にピークを認めた。本システム開始以降の短期的経年変化については、いずれの変量についても明らかな傾向を認めなかった。しかし、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 ION の増加を認めた。
- 3) 全国患者数推計のための一次調査を実施中である。その後、患者報告施設から個人情報収集するための二次調査を実施する予定である。現在は、二次調査の実施について倫理委員会に諮問すべく、資料を準備している段階である。

【考察】

- 1) ステロイドの真のリスクが算出できた初めての分析疫学研究である。その他、飲酒や喫煙の関与についても再確認できた。
- 2) ION 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、本システムを継続する重要性が改めて強調された。

- 3) 10 年ぶりの全国疫学調査であり、前回調査時との比較では、特に ION の背景因子の変化が興味深い。

【本年度における目標の達成度】

- 1) 単変量解析の段階ではあるが、ION の発生要因、特にステロイドのリスクを算出したと言う点で、本年度の目標は達成できた。
- 2) 1997 年から継続している定点モニタリングのデータをシステム変換し、再集計・解析するとともに、共同利用可能とした点で、本年度の目標は達成できた。
- 3) 全国疫学調査マニュアルに沿って段階的に調査を進めており、本年度の目標は達成できた。

【今後の展望および来年度における研究予定】

- 1) 欠損データを補充して多変量解析を実施し、ステロイドの独立した影響を明らかにする。
- 2) モニタリング・サイトを増加させる。ステロイド性 ION に関する詳細な解析を行うとともに、治療成績についても検討する。
- 3) 二次調査を実施した後、全国受療患者数の推計と記述疫学データの集計解析を行う。

B. 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態 I) (担当：長谷川幸治)

現在までに行った研究成果から臓器移植術において晩期合併症である大腿骨頭壊死は約 10%の症例に発症し、骨頭の圧潰を起こすと著しい歩行障害、さらには QOL の低下をきたすことが判明した。臓器移植で生命の救済が出来ても、運動器障害が残存することは大きな問題である。国内の研究は本研究班員以外はほとんど研究がない。国外研究では骨髄移植や腎移植における大腿骨頭壊死の頻度はほぼ同様であると報告されているが詳細な予防法の提言はなされていない。

本研究グループの目的は、臓器移植後大腿骨頭壊死の発症頻度をステロイド使用量、免疫抑制剤使用量などを検討して発症原因を見だし予防方法を提言することである。

研究は共通プロトコルで骨髄移植術、腎移植術、肝移植術の症例に対して前向きに症例を登録する。各移植術に対して年齢、性別、BMI、ステロイド投与量、投与方法、免疫抑制剤投与量、中性脂肪、コレステロール、PFA、移植前の股関節正面レントゲン、移植後 1 年の股関節正面レントゲン、術前 MRI、術後 6 カ月