

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17年度 総括・分担研究報告書

平成18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、福島若葉)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 - 中間報告 - .....1  
福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)  
藤岡幹浩、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)  
玉腰暁子 (名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学)  
永井正規 (埼玉医科大学公衆衛生学)
- (2) 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 - .....7  
田中 隆、福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)  
山本卓明、神宮司誠也 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野)  
西井 孝、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学講座)  
坂井孝司、大園健二 (独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター)  
兼氏 歩、松本忠美 (金沢医科大学 運動機能病態学)  
堀内博志、小林千益 (信州大学医学部 運動機能学講座)  
川崎雅史、長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)  
寺西 正、松野丈夫 (旭川医科大学・整形外科)  
藤岡幹浩、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)  
高岡邦夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)
- (3) 腎移植後大腿骨頭壊死症の統計解析 .....14  
柴谷匡彦、藤岡幹浩、新井祐志、上島圭一郎、高橋謙治、浅野武志、末原 洋、平田哲朗、  
石田雅史、中村文紀、濱口裕之、小嶋晃義、阪尾敬、栗林正明、齋藤正純、今井 寛、  
久保俊一 (京都府立医科大学大学院医学研究科 整形外科)  
福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

### 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) 腎移植患者の骨壊死発生の危険因子 .....17  
 高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、花之内健仁、中村宣雄、  
 吉川秀樹 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

## 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 大腿骨頭壊死に対する Pentosan 投与(2) .....20  
 熊谷謙治、村田雅和、宮田倫明、穂積 晃、尾崎 誠、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)  
 丹羽正美  
 (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)
- (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:ピタバスタチンの効果  
 .....24  
 赤池雅史、栗飯原賢一、八木秀介、東 博之、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 生体情報内科学)
- (3) 大量ステロイド薬による血管内皮細胞障害に対する CNP の制御機構 .....28  
 田中良哉、岡田洋右、谷川隆久、廣瀬暁子 (産業医科大学医学部第一内科学講座)
- (4) SHRSP 大腿骨頭壊死 - 高齢ラットを対象にして- .....31  
 熊谷謙治、村田雅和、尾崎 誠、宮田倫明、穂積 晃、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 構造病態整形外学)  
 丹羽正美  
 (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)
- (5) ION における脂肪細胞の役割に関する研究  
 - 第 6 報 骨髄内脂肪細胞の表面形態変化について- .....35  
 北島 将、重松正森、馬渡正明、佛淵孝夫 (佐賀大学医学部 整形外科)
- (6) ステロイド投与による可溶性血管内皮プロテイン C 受容体(EPCR) と  
 可溶性トロンボモジュリンの変動に関する検討 .....37  
 小荒田秀一、長澤浩平 (佐賀大学 医学部 膠原病リウマチ内科)

## 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)ステロイド投与後早期における骨内の DNA 酸化障害の骨壊死発生への関与 .....42  
 市堰 徹、兼氏 歩、北村憲司、松本忠美 (金沢医科大学 整形外科)  
 上田善道、勝田省吾 (金沢医科大学 第2病理学)

- (2) ステロイド投与家兎大腿骨髄の観察:骨髄細動脈における微小脂肪塞栓の存在 ……………44  
 福井清数、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、北村憲司、松本忠美  
 (金沢医科大学整形外科)  
 木南利栄子、篠原治道 (金沢医科大学解剖学Ⅱ)
- (3) マウス骨壊死モデルの解析 ……………46  
 田中 栄 (東京大学医学部附属病院 整形外科)  
 大熊千晶 (順天堂大学医学部 整形外科)
- (4) ピタバスタチンによるステロイド性骨壊死予防効果 ……………50  
 西田顕二郎、山本卓明、本村悟郎、神宮司誠也、岩本幸英 (九州大学整形外科)
- (5) 骨壊死動物モデル組織診断検討会の報告 ……………52  
 高尾正樹、菅野伸彦、中村宣雄、坂井孝司 (大阪大学 整形外科グループ)  
 岩切健太郎 (大阪市立大学 整形外科グループ)  
 山本卓明、西田顕二郎 (九州大学 整形外科グループ)  
 加畑多文 (金沢大学 整形外科グループ)
- (6) グルタチオン合成阻害による骨および骨髄への影響:酸化ストレス誘発 Rat における骨壊死 ……………61  
 市堰 徹、兼氏 歩、北村憲司、松本忠美 (金沢医科大学 整形外科)  
 上田善道、勝田省吾 (金沢医科大学 第2病理学)
- (7) 常用量のグルタチオンによるステロイド性骨壊死の抑制効果の検討 ……………63  
 北村憲司、市堰 徹、兼氏 歩、福井清数、松本忠美 (金沢医科大学 整形外科)  
 勝田省吾 (金沢医科大学 第Ⅱ病理学)
- (8) 走査型電子顕微鏡を用いたステロイド投与家兎大腿骨髄の観察:微小脂肪塞栓の存在について ……………65  
 福井清数、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、北村憲司、松本忠美 (金沢医科大学整形外科)  
 木南利栄子、篠原治道 (金沢医科大学解剖学Ⅱ)
- (9) 家兎骨髄内微小循環系におけるステロイド剤の影響 -新しい方法による骨髄内循環系の観察- ……………68  
 堀内博志、小林千益、酒井典子、小平博之、薄井勇紀、加藤博之  
 (信州大学医学部 整形外科)
- (10)ステロイド性骨壊死モデルにおける性差の検討 ……………70  
 西田顕二郎、山本卓明、神宮司誠也、岩本幸英 (九州大学整形外科)

## 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、山路 健)

- (1) 高脂血症治療薬を用いたステロイド性大腿骨頭壊死症予防法の研究 ……………72
- 石田雅史、藤岡幹浩、平田哲朗、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)
- 津田裕士 (順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科)
- 山路 健、金井美紀、関谷文男 (順天堂大学医学部 膠原病内科)
- 田中良哉、岡田洋右 (産業医科大学 第一内科学)
- 三森経世、川端大介 (京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学)
- 竹内 勤、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)
- 川人 豊 (京都府立医大大学院医学研究科 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))
- (2) 全身性エリテマトーデス患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症に対する  
 抗高脂血症剤の予防効果の検討 ……………75
- 関谷文男、山路 健、金井美紀(順天堂大学医学部 膠原病内科)
- 梁 広石、津田裕士 (順天堂東京江東高齢者医療センター 内科)
- (3) ステロイド誘発特発性大腿骨頭壊死症の発生素因についての検討  
 一家兔での種々の高脂血症治療薬予防投与とステロイド誘発骨壊死発生との相関 ……………77
- 高岡邦夫、岩切健太郎、金城養典、政田俊明、岩城啓好  
 (大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科)

## 2) 遺伝子解析 (予防Ⅱ)

(サブグループリーダー: 中島滋郎、高橋謙治)

- (1) ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生と CBP 遺伝子多型の関連 ……………80
- 中島滋郎、田村京子 (大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)
- 平田哲朗、藤岡幹浩、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)
- 福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
- (2) マウスにおける破骨細胞特異的遺伝子破壊系の確立 ……………83
- 加藤茂明<sup>1,2</sup>、高田伊知郎<sup>1</sup>  
 (<sup>1</sup>東京大学分子細胞生物学研究所、<sup>2</sup>科学技術振興機構 (ERATO))
- (3) 特発性大腿骨頭壊死症の発生と肝 CYP3A 活性の相関に関する研究 ……………85
- 高岡邦夫、金城養典、岩切健太郎、岩城啓好  
 (大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科)
- 小田 裕 (大阪市立大学大学院医学研究科 麻酔・集中治療医学)
- 廣田良夫、近藤享子 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

- (4) ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析 —リポ蛋白質を対象にして— ……91  
 平田哲朗、藤岡幹浩、高橋謙治、新井祐志、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 運動器機能再生外科学)  
 里見佳子、西野輔翼 (京都府立医科大学大学院医学研究科 分子生化学)  
 秋岡清一、岡本雅彦、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)  
 福島若葉、田中 隆、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
- (5) ステロイドホルモン受容体への組織特異的作動リガンド創出の可能性 ……95  
 加藤茂明 (東京大学分子細胞生物学研究所、科学技術振興機構 (ERATO))

#### 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) ステロイド股関節内注入後に急速に骨頭圧潰が進行した症例 ……97  
 山本卓明、神宮司誠也、岩本幸英 (九州大学整形外科)
- (2) 片側の特発性大腿骨頭壊死と診断後、  
 5年経過して反対側に骨頭壊死が発生した一例 ……102  
 大園健二、上杉彩子、坂井孝司、李 勝博、西原俊作、小橋潤己  
 (国立大阪医療センター 整形外科)
- (3) 非常に稀な Inflammatory pseudo-tumor of the lung の治療後  
 両側大腿骨頭壊死症を発症した症例 ……105  
 高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、花之内健仁、中村宣雄、吉川秀樹  
 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)
- (4) ステロイド多量投与後短期における股関節液貯留に関する検討 ……107  
 加藤英治、渥美 敬、平沼泰成、柁原俊久、玉置 聡、中村健太郎、朝倉靖博、中西亮介、  
 渡辺 実 (昭和大学藤が丘病院整形外科)
- (5) 造影 MRI による特発性大腿骨頭壊死症の反応性組織と圧潰進行の関連性の検討 ……110  
 西井 孝、菅野伸彦、三木秀宣、小山 毅、花之内健仁、吉川秀樹  
 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)  
 坂井孝司、大園健二 (国立大阪医療センター 整形外科)
- (6) PET を用いて大腿骨頭内循環動態を測定した一過性大腿骨頭骨萎縮症  
 ～追加症例の検討～ ……113  
 平田哲朗、藤岡幹浩、石田雅史、中村文紀、牧之段淳、久保俊一  
 (京都府立医大大学院運動器機能再生外科学)

	渡部浩司、飯田秀博 (国立循環器病センター研究所 放射線医学部)	
(7)	特発性大腿骨頭壊死症の MRI によるスクリーニングの意義 高野玲子、徳永邦彦、宮坂 大、伊藤知之、遠藤直人 (新潟大学歯学総合研究科機能再建医学講座整形外科学分野)	117
(8)	特発性大腿骨頭壊死症の病期・病型分類と予後 大園健二、坂井孝司、西原俊作、李 勝博 (国立大阪医療センター 整形外科)	121
(9)	特発性大腿骨頭壊死症における bone marrow edema と臨床症状悪化との関連 伊藤 浩、平山光久、谷野弘昌、松野丈夫 (旭川医科大学医学部 整形外科)	123
(10)	大腿骨頭壊死における関節内変化 神宮司誠也 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野)	126
(11)	SLE 患者に発生した大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 山本卓明、神宮司誠也、岩本幸英 (九州大学整形外科)	129
(12)	特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下骨折の鑑別を要した 1 例 小平博之、小林千益、堀内博志、脇谷滋之、天正恵治、青木哲宏 (信州大学医学部運動機能学講座) 斎藤直人 (信州大学医学部保健学科)	133

## 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)	特発性大腿骨頭壊死症の健常域について -Type A、Type B 単純 X 線像と 45 度屈曲位像の比較- 玉置 聡、渥美 敬、平沼泰成、柘原俊久、朝倉靖博、中村健太郎、加藤英治、渡辺 実 (昭和大学藤が丘病院整形外科)	136
(2)	西尾式大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の低侵襲性について 神宮司誠也、光安浩章、山本卓明、首藤敏秀、中島康晴、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野)	139
(3)	特発性大腿骨頭壊死症に対する骨切り術後 25 年以上経過した症例 神宮司誠也、安田健太郎、山本卓明、首藤敏秀、中島康晴、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野)	141
(4)	特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付腸骨移植の有効性についての検討 藤原正利 (西神戸医療センター)	143
(5)	大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き腸骨移植術 名越 智、加谷光規、高田潤一、和田卓郎、桑原 弘樹、佐々木幹人、山下敏彦	147

- (札幌医大整形外科)
- (6) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術予備調査 ……150  
 骨頭温存手術 研究サブメンバー  
 渥美 敬、平沼泰成 (昭和大学藤が丘病院)  
 佛淵孝夫 (佐賀大学)  
 長谷川幸治 (名古屋大学)  
 神宮司誠也、山本卓明 (九州大学)
- (7) 特発性大腿骨頭壊死症に対して自家骨移植を併用した  
 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術 ……152  
 長谷川幸治、増井徹男、山口 仁、加納稔也、関 泰輔、坪井真幸  
 (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)
- (8) 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後の脚長差 ……155  
 池村 聡、山本卓明、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、岩本幸英  
 (九州大学 整形外科)

## 2. 人工股関節置換術

### (治療Ⅲ)

(サブグループリーダー: 小林千益、松本忠美)

- (1) 人工股関節置換術の術後短期合併症、術後脱臼、長期耐用性: 多施設共同研究 ……158  
 小林千益、堀内博志 (信州大学医学部 運動機能学)  
 山本卓明、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 整形外科)  
 佛淵孝夫、重松正森 (佐賀大学医学部 整形外科)  
 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)  
 大園健二、坂井孝司 (独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 整形外科)  
 菅野伸彦、高尾正樹 (大阪大学大学院医学系研究科・医学部 器官制御外科学)  
 進藤裕幸、榎本 寛、岡野邦彦、尾崎 誠  
 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・医学部 発生分化機能再建学)  
 大橋弘嗣、高岡邦夫 (大阪市立大学大学院医学研究科・医学部 整形外科)  
 久保俊一、井上重洋、藤岡幹浩、高橋謙治  
 (京都府立医科大学大学院医学研究科・医学部 運動機能再建外科学)  
 松本忠美、兼氏 歩、杉森端三 (金沢医科大学 整形外科)

## 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) 三次元 MRI を用いた骨頭回転骨切り術シミュレーション ……162  
 小山 毅、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、高尾正樹、花之内健仁、中村宣雄、吉川秀樹

(大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学)

- (2) ナビゲーションを用いた大腿骨頭回転湾曲骨切り術 .....165  
菅野伸彦、小山 毅、山梨 渉、西井 孝、三木秀宣、高尾正樹、花之内健仁、中村宣雄、  
吉川秀樹 (大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学)

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) ラット大腿骨頭壊死症モデルの骨組織再生評価のためのマイクロCTによる骨量計測法の開発  
.....169  
徳永邦彦 (新潟大学医歯学総合病院 整形外科)  
高野玲子、遠藤直人 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 整形外科)  
山子 剛、津田貴博 (新潟大学大学院 自然科学研究科)  
原 利昭 (新潟大学 工学部)
- (2) CD34 陽性骨髄単核細胞による血管新生と骨形成 .....173  
安原慎治、久留隆史、寺山弘志、越智光夫  
(広島大学大学院医歯薬総合研究科整形外科学)  
安永裕司 (広島大学大学院医歯薬総合研究科人工関節・生体材料学)  
田畑泰彦 (京都大学再生医科学研究所)
- (3) 特発性大腿骨頭壊死症に対する股関節免荷デバイスの検討 .....176  
徳永邦彦 (新潟大学医歯学総合病院 整形外科)  
山子 剛 (新潟大学大学院 自然科学研究科)  
伊藤雅之、遠藤直人 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 整形外科)  
原 利昭 (新潟大学 工学部)
- (4) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄間葉系細胞移植 .....179  
田中隆治、寺山弘志、山崎琢磨、石川正和、伊藤洋平、越智光夫  
(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 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学)

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17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 整形外科学
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	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
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科
	松野 丈夫	旭川医科大学 整形外科
	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
	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
	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
	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
	安永 裕司	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学講座
	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
	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
	中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学 小児科学
	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	
山路 健	順天堂大学医学部 膠原病内科	
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17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
	津田 裕士	順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科
	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
	馬渡 正明	佐賀大学医学部 整形外科
	中島 育昌	山梨大学大学院 医学工学総合研究部 整形外科
	杉山 肇	山梨大学大学院 医学工学総合研究部 整形外科
	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
	名越 智	札幌医科大学 整形外科学講座
	小林 章郎	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学
	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
	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
	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
	新井 祐志	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
	神野 哲也	東京医科歯科大学 医学部附属病院 整形外科
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	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
	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)
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	
赤池 雅史	徳島大学医学部歯学部附属病院 内科	

**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17年度研究者名簿**

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	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
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科
	有島 善也	鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学
	西山 隆之	神戸大学大学院 医学系研究科 整形外科学
	山口 耕史	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
	川端 大介	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学

# 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、○福島若葉、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、安永裕司、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、  
菅野伸彦、田中 栄、藤岡幹浩、小宮節郎、樋口富士男、帖佐悦男、馬渡正明、中島育昌、  
杉山 肇、眞島任史、名越 智、小林章郎、兼氏 歩、加畑多文、高橋謙治、新井祐志、  
神野哲也、徳永邦彦、熊谷謙治、山本卓明、西井 孝、堀内博志、稲葉 裕、有島善也、  
西山隆之、山口耕史

### 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、吉村了勇、小林千益、菅野伸彦、藤岡幹浩、西井 孝、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、進藤裕幸、長澤浩平、松野丈夫、松本俊夫、松本忠美、佛淵孝夫、田中良哉、  
田中 栄、馬渡正明、加畑多文、岡田洋右、熊谷謙治、赤池雅史、堀内博志

#### C. 動物モデル (病態Ⅲ)

○神宮司誠也、○山本卓明、松本忠美、菅野伸彦、田中 栄、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、○山路 健、田中良哉、神宮司誠也、三森経世、津田裕士、竹内 勤、  
天野宏一、川人 豊、兼氏 歩、岡田洋右、黒田 毅、山本卓明、川端大介

#### B. 遺伝子解析 (予防Ⅱ)

○中島滋郎、○高橋謙治、加藤茂明、高岡邦夫、久保俊一、徳永邦彦、藤岡幹浩、新井祐志

### 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、馬渡正明、山本卓明

##### b. 人工股関節置換術 (治療Ⅲ)

○小林千益、○松本忠美、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、兼氏 歩、西井 孝

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、新井祐志

C. クリティカルパス

(クリティカルパス)

○佛淵孝夫、馬渡正明

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、安永裕司、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、菅野伸彦、  
田中 栄、藤岡幹浩、小宮節郎、樋口富士男、帖佐悦男、馬渡正明、中島育昌、杉山 肇、  
眞島任史、名越 智、小林章郎、兼氏 歩、加畑多文、高橋謙治、新井祐志、徳永邦彦、  
熊谷謙治、山本卓明、西井 孝、堀内博志、稲葉 裕、有島善也、西山隆之、山口耕史

# 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)などに対するステロイド剤使用に際しても本疾患が高頻度で発生することが報告されている。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、本研究では病因・病態の解明を目指した研究に加えて、実証的な予防法の開発と治療の標準化に重点を置く。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、インフルエンザ脳症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。また、中国で発生した重症急性呼吸器症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS)に対してステロイド剤を大量に用いた患者の 90%以上で大腿骨頭壊死症が発生し、そ

の 90%以上が関節症へ進行して手術治療などを必要としたという報告がある。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。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。全国の経年的な患者動向を推定するために 1997 年から行っている定点モニタリングを続ける。定点モニタリングによる調査に参加する施設数は毎年増加している。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、脂質代謝異常の抑制による予防効果についての研究

血液凝固能抑制薬あるいは脂質代謝異常改善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。

##### 2) 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。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「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、福島若葉)

### 【研究目標】

- 1) 「特定疾患の疫学に関する研究班」と共同で全国疫学調査を実施し、IONの記述疫学像を明らかにする。
- 2) IONの発生要因を明らかにする。特にステロイド非投与に対する投与のリスクを算出する。
- 3) 腎移植後のION発生の予測因子(特に、ステロイド、免疫抑制剤併用、など)およびその関連の大きさを明らかにする。

### 【方法】

- 1) 規定のプロトコールに則り、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。
- 2) 定点モニタリングによる報告症例を用いて症例・