

対照研究を行う。最終的に収集した 73 セット (症例 73、対照 252) を解析する。

- 過去の腎移植症例のうち、MRI による追跡で確認された ION 確定例と未発症例を比較する。

【結果】

- 一次調査では、対象となった 4,722 科から 999 科 (21.2%) を抽出して調査を実施し、577 科 (57.8%) から回答を得た。「患者あり」と回答した 327 科より、5,612 人の患者数が報告された。この結果より、2004 年 1 年間の受療患者数は、11,400 人 (95%信頼区間 (CI): 10,100-12,800) と推定された。男女比は 1:0.8 であった。
二次調査で情報を収集した 1,049 人について (2005 年 9 月 30 日現在)、中間的解析をおこなった。2004 年 1 年間に確定診断された症例は 22% であり、これを「新患」と定義すると、年間新患数は 2,500 人と推定された。男女共に受療患者のピークは 50 代であった。確定診断時年齢のピークは、男性では 40 代、女性ではより早期の 30 代にピークを認めた。誘因の分布は、「ステロイド全身投与歴」が 49%、「アルコール愛飲歴」が 28%、「両方あり」が 3%、「両方なし」が 20% であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 52% となった。ステロイド全身投与の対象となった疾患は、SLE が 33% と最多であった。確定診断時の病型は Type C-2 が最も多かった。病期は Stage 2 から Stage 3B まで幅広く分布していた。手術の術式は、人工骨頭・関節置換術が 67% と最多であり、骨切り術は 23% であった。
- 多変量解析の結果、肝障害の既往で OR=4.91 (95%CI: 1.13-21.3, p=0.034) 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=28.6 (95%CI: 7.06-116, p=0.000) と著明なリスク上昇を認めた。「喫煙歴なし」に比べて、禁煙者では OR=1.96 (95%CI: 0.58-6.59, p=0.278)、現在喫煙者は OR=2.94 (95%CI: 7.06-116, p=0.000) であり、量反応関係も有意であった (p=0.024)。非飲酒者に比べて、エタノール摂取量が 250g/週以上では OR=3.13 (95%CI: 1.09-9.04, p=0.035) と有意な上昇を認め、量反応関係も有意であった (p=0.037)。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=4.36 (95%CI: 1.25-15.3, p=0.021) と有意な上昇を認め、また量反応関係も有意であった (p=0.012)。

Flusher (aldehyde dehydrogenase 活性欠損者) と non-flusher に層化した解析では、飲酒は non-flusher のみで関連を示し、flusher では関連を認めなかった。即ち、flusher ではより少量の飲酒でリスクが上昇するのではないかと、という仮説は否定的であった。

- 移植時年齢が 1 歳上がる毎に OR=1.05 (95%CI: 1.01-1.08, p=0.018) と有意なリスク上昇を認めた。術後 28 日までのプロトコール別ステロイド総投与量では、small (815mg) に比べて、middle (895mg) では OR=2.40 (95%CI: 0.74-7.79, p=0.145)、large (1,015mg) では OR=3.20 (95%CI: 1.01-10.1, p=0.048) であり、large で有意なリスク上昇を認めると共に、量反応関係も境界域の有意差を示した (p=0.050)。

シクロスポリン (vs. タクロリムス)、死体腎 (vs. 生体腎)、拒絶反応あり (vs. なし)、HLA マッチング数 < 3 (vs. 3-6) では有意な OR の上昇または低下を認めなかった。

【考察】

- 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、ION の背景因子 (特にステロイド性) の変化が興味深い。
- ステロイド非投与に対する投与のリスクが算出できた。その他、肝疾患、飲酒、喫煙の関与についても再確認できた。飲酒との関連は non-flusher のみで認めたことより、アルコールとの独立した関連が更に強固になった。
- 術後早期 (28 日間) のステロイド投与量が発生リスクと関連する。また、middle-dose protocol (895mg) に比べて、large-dose protocol (1,015mg) における僅かなステロイドの増加 (総量で 200mg、1 日平均で約 7mg) が ION の発生リスクを増大させている。

【本年度における目標の達成度】

- 1) 全国疫学調査マニュアルに沿って段階的に調査を進めることにより、本年度の目標は達成でき

た。更に二次調査における記入漏れの再確認作業を実施しており、他疾患(他研究班)の全国疫学調査に比べて遥かに高精度の成果が期待される。

- 2) 前年度の解析を更に発展させ、多変量解析により 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。
- 3) 1989年2月～2005年3月の腎移植例325例のうち、追跡できた211症例について解析した点で、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) 現在、二次調査個人票の記入もれ確認作業および再記入依頼を行っている。二次調査の最終結果は、次年度に報告する予定である。
- 2) 既往歴、薬剤使用歴、喫煙、飲酒などの要因毎に、カテゴリー分けや調整因子を検討し、更に詳細な解析を進める。
- 3) 移植後 ION 確定までの時間を考慮して解析(Cox's proportional hazard modelを使用)することの可能性を含めて検討する。

B. 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態 I) (担当:長谷川幸治)

【研究目標】

移植術の普及によって晩期合併症の一つの大腿骨頭壊死症の総数が増加している。研究班では骨髄移植などでも約10-20%が骨頭壊死を発生することを明らかにしてきた。このため臓器移植が成功しても、大腿骨頭壊死症の発症によって股関節機能が破壊され、日常生活動作(ADL)の著明な障害だけでなく、生活の質(QOL)も著しく障害される。このため臓器移植による大腿骨頭壊死症は、重要な課題と考えて研究を継続してきた。移植臓器は腎臓、骨髄、肝臓、心臓、肺などで行われている。原疾患が泌尿器科、移植外科、心臓外科、外科、血液内科などで治療され、大腿骨頭壊死症として整形外科で診断されるまでに時差があった。研究班の努力により各科との連携によって骨頭壊死の危険因子を同定して、各科に結果を還元することでより安全で効果がある移植医療の治療体系が構築されつつある。しかし未だ各患者にあった治療体系は完備しているとは言い難い。このため移植患者が多い腎臓、肝臓、骨髄移植患者に対する大腿

骨頭壊死危険因子を同定し、その予防法・治療法を確立することである。

【方法】

腎臓、肝臓、骨髄移植を行っている研究班施設の患者を登録して患者背景、原疾患、治療内容、骨頭壊死発症診断、治療経過(ステロイド使用量、免疫調節剤使用量)について解析する。最も先行研究が行われている腎移植ではすでに蓄積されている患者の危険因子を同定する。肝移植は生体肝移植を対象として骨頭壊死の発症頻度と危険因子の同定を行う。骨髄移植では患者背景、原疾患、治療経過(ステロイド使用量、免疫調節剤使用量)などについて検討する。

【結果】

腎移植後の大腿骨頭壊死は高尾ら、柴谷らから危険因子の同定が報告された。高尾らは腎移植233例のMRIスクリーニングで11例(4.7%)に骨壊死を認め、移植早期に腎機能が不良なdelayed graft function(DGF)がOR:8.19(95%CI:2.27-29.4)となり骨壊死の危険因子であったと報告した。柴谷らは骨壊死の発生の危険因子は高容量ステロイド投与プロトコルであり、OR:3.20であったと報告した。しかし免疫抑制剤の種類や急性graft versus host disease(GVHD)に対するステロイドパルス療法は危険因子に影響がなかったとしている。

骨髄移植は臍帯血移植、幹細胞輸血など治療体系が変化したため前回使用したプロトコルの合意がえられず、症例収集ができなかった。改めて症例の収集を予定している。

【考察】

臓器移植は先端医療として確立しつつある。移植臓器がGVHD(移植片対宿主病)によって拒絶反応を起こす場合には、大量のステロイド療法や免疫調節剤が使用される。その結果として、生命や臓器が救済されても、晩期合併症として大腿骨頭壊死を約10-20%発生する。大腿骨頭壊死症は股関節の破壊によって著しい関節の障害を生ずる。したがって、その原因を究明することで、さらに臓器移植後の患者のADL、QOLを向上させることが可能である。

腎移植では、腎機能が不良なdelayed graft

function(DGF)、高容量ステロイド投与プロトコールが危険因子であった。しかし免疫抑制剤の種類や急性 graft versus host disease(GVHD)に対するステロイドパルス療法は危険因子に影響がなかった。骨髄移植は、retrospective study での壊死発生率は 19/100 例 (19%) であった。4 つの危険因子は慢性 GVHD の発生、年齢(若年者)、ステロイド総投与量、ステロイドパルス療法であった。prospective study によって壊死発生率は 4/30 例(13.3%) であった。壊死発生時期は移植後 3 カ月-1 年であり、壊死発生の危険因子は血清総コレステロール(mg/dl)で壊死群では最大値が有意に高いことがわかった。より治療成績を上げるために骨髄移植の方法が変更され、今後は治療法の差による骨壊死発生率の検討が必要である。

【今年度における目標の達成度】

腎移植における骨壊死発生の危険因子は同定できた。骨髄移植は治療法の変更のため症例収集ができなかった。

【今後の展望と来年度の研究予定】

移植患者に対する大腿骨頭壊死の危険因子を同定し、その予防法・治療法を確立することで移植患者の ADL、QOL の向上をはかることである。

腎臓、肝臓、骨髄の臓器移植にともなう骨壊死の発生頻度、危険因子の同定を継続して行う。また臓器移植に対する保存療法、手術療法の治療成績、問題点について検討する。

C. ステロイドの微小循環への作用 (病態Ⅱ) (担当:小林千益)

【概要】

ステロイドの微小循環への作用に関し、主に血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常について研究を行った。

血管内皮障害に関しては、松本俊夫、赤池雅史らが NO bioavailability 低下による内皮機能低下が **アスピリン**や **ピタバスタチン**で改善されることを示した。進藤裕幸、熊谷謙治らは、ステロイドによる酸化ストレスを緩和するために用いた **Pentosan** によって SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生頻度を抑制した。田中良哉、岡田洋右らは、高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を **C 型ナトリウム利尿剤**

ペプチド(CNP)で抑制した。松本忠美、兼氏 歩らは、抗酸化剤である **還元型グルタチオン**でステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制したが、DNA の酸化傷害の抑制が主な機序であると考えられた。

脂質代謝障害に関しては、松本忠美、兼氏 歩らがステロイド投与後早期に骨髄内細動脈内に微小脂肪塞栓を観察し、佛淵孝夫、重松正森らはヒト骨髄組織培養系でステロイド投与によって脂肪細胞の数とサイズの増大と細胞外脂肪滴の増加を観察した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、松本俊夫、赤池雅史らのピタバスタチン、進藤裕幸、熊谷謙治らによる **Pentosan**、松本忠美、兼氏 歩らによる還元型グルタチオン、山本卓明、神宮司誠也らによるピタバスタチンの実験で脂質代謝改善効果が確認されている。特に、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**、**ピタバスタチン**は、骨壊死発生頻度抑制効果も示された。

凝固線溶異常に関しては、長澤浩平らが SLE 患者へのステロイド投与に際しワーファリンを併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、ワーファリンとスタチンを併用する前向き研究を行っている。また、長澤浩平らは、SLE 患者の 60%でステロイド投与後に可溶性 EPCR 増加を認め、それによる凝固機能亢進の ION 発生への関与の可能性を示した。

また、ウサギの大腿骨髄内微小循環を蛍光物質をトレーサーとして *in vivo* で観察できる実験系を堀内博志、小林千益らが開発した。今後、ステロイドや各種 ION 予防薬候補による作用を観察する予定である。

特に、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**、**ピタバスタチン**は、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果が示され、ION 予防薬として今後の発展が期待される。

1. 研究目的

ステロイドの微小循環への作用に関し、主として血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常に関し研究を行った。

血管内皮障害に関しては、松本俊夫、赤池雅史らが NO bioavailability 低下による内皮機能低下を **アスピリン**や **ピタバスタチン**で改善できるか検討した。進藤裕幸、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロ

イドによる酸化ストレスを緩和するために *Pentosan* を用い、骨頭壊死発生頻度の抑制効果を調べた田中良哉、岡田洋右らは、高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を *C 型ナトリウム利尿剤ペプチド(CNP)* で抑制できるか検討した。松本忠美、兼氏 歩らは、抗酸化剤である還元型グルタチオンでステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制できるか検討した。

脂質代謝障害に関しては、松本忠美、兼氏 歩らがステロイド投与後早期に骨髄内細動脈内に微小脂肪塞栓を走査電顕で観察した。佛淵孝夫、重松正森らはヒト骨髄組織培養系でステロイド投与によって脂肪細胞の数とサイズと細胞外脂肪滴の変化を観察した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、松本俊夫、赤池雅史らがピタバスタチン、進藤裕幸、熊谷謙治らが *Pentosan*、松本忠美、兼氏 歩らが還元型グルタチオン、山本卓明、神宮司誠也らがピタバスタチンで実験を行った。

凝固線溶異常に関しては、長澤浩平らが SLE 患者へのステロイド投与に際しワーファリンを併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、ワーファリンとスタチンを併用する前向き研究を行っている。また、長澤浩平らは、SLE 患者へのステロイド投与による可溶性 EPCR の変化を調べた。

また、ウサギの大腿骨髄内微小循環を蛍光物質をトレーサーとして *in vivo* で観察することを堀内博志、小林千益らが試みた。

2. 研究の方法と結果

[松本俊夫、赤池雅史ほか]

デキサメサゾン投与マウスでは血圧上昇、大腿動脈の阻血後反応性充血(血管拡張反応)の減弱、大動脈内皮型 NO 合成酵素(eNOS)発現の減少(NO bioavailability 低下)がみられた。これらはいずれも、アスピリン投与により改善した(昨年度の研究)。本年度の研究では、ピタバスタチン投与によりいずれも改善した。アスピリンとピタバスタチンは eNOS の発現増加により NO 産生を亢進させることで NO bioavailability を増加させ、グルコシル化による血管内皮機能低下を改善することが示唆された。特にピタバスタチンは脂質代謝改善作用(Chol 値抑制, HDL 値亢進)もあり、大腿骨頭壊死症の予防薬として有効である可能性がある。

[小林千益、堀内博志ほか]

信州大第1生理と共同で、ウサギの大腿骨髄内の微小循環を、蛍光物質(FITC [MW 77,000])をトレーサーとして生きた状態(*in vivo*)で観察できる実験系を開発した。蛍光物質は、耳静脈からの投与直後より、大腿骨髄内で観察され、まず毛細血管網が確認され、次いで周囲骨髄への漏出も観察できた。今回の研究では、蛍光物質を骨髄で同定できるまでの時間と、投与開始後特定時間での蛍光物質の拡散範囲に関し、コントロール群とステロイド投与群間に差は見出せなかった。今後、蛍光物質の分子量を変えることで両群間に差を生じるか検討する予定である。

[進藤裕幸、熊谷謙治ほか]

昨年度の研究では、SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイド投与によって骨髄内酸化ストレスと骨頭壊死発生頻度が有意に増加した。

本年度は、SHRSP/Nagasaki ラットにステロイドを投与する実験系で、*Pentosan* の併用によって、骨頭壊死の発生頻度を有意に減少できた。その作用機序として、主に、ステロイドによる脂質代謝異常の改善(HDL 値、TG 値の上昇抑制)が示され、酸化ストレス抑制効果はわずかであった。

[田中良哉、岡田洋右ほか]

培養臍帯静脈由来内皮細胞の高濃度ステロイドによる増殖抑制とアポトーシス誘導を、*C 型ナトリウム利尿剤ペプチド(CNP)*が抑制した。

[松本忠美、兼氏 歩、福井清数ほか]

ステロイド投与家兎モデルの大腿骨髄の走査電子顕微鏡による観察で、ステロイド少量投与後 8 日目では直径 10 μ m 程度の、14 日目では直径 50 μ m 程度の微小脂肪塞栓(脂肪滴)を細動脈内に観察した。ステロイド投与後早期に見られる微小脂肪塞栓が虚血を生じ ION を発生すると考えられた(Jones & Sakorich の脂肪塞栓説を支持)。

抗酸化剤である還元型グルタチオン常用量投与で、ステロイド性骨壊死モデルの骨壊死発生率を有意に抑制した。還元型グルタチオンがステロイドによる DNA 酸化障害を緩和し、内皮障害、脂質代謝異常、凝固亢進などを総合的に改善した結果、ON 発生を

抑制したと考えられた。

[長澤浩平ほか]

昨年度の研究では、ステロイド投与 SLE 患者で、ワーファリンとスタチンを併用する効果を前向きに調べた。14 例中 1 例に ION の発生が見られたのみで、以前行ったワーファリンのみを併用する治療より ION の予防効果が期待された。

膠原病患者 242 名(SLE100 名)で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を ELISA で測定した。疾患活動期に、可溶性 EPCR は 31.6%で、可溶性トロンボモジュリンは 27.1%で亢進していた。ステロイド投与後に SLE では 60%で可溶性 EPCR が亢進した。SLE では、原疾患による血管内皮傷害に加え、ステロイド投与による可溶性 EPCR の増加が凝固系の機能亢進を起こし、ION を生じる可能性がある。

[田中 栄ほか]

マウス尾阻血モデルで、8時間尾部結紮による阻血後の再灌流によって、1週間後に3~4割の骨細胞で apoptosis と empty lacunae を生じ、2週間で壊死、4週間で骨新生を生じた。今後、このモデルを用いて、遺伝子発現、薬効検定、遺伝子改変マウスでの研究などを行う予定。

[佛淵孝夫、重松正森、北島将ほか]

変形性股関節症に対する人工股関節置換術時に採取した骨髄組織の培養系で、ステロイド投与により脂肪細胞の数の増加、サイズの増大、細胞外脂肪滴の増加を観察した。

[山本卓明ほか]

ステロイド投与家兎モデルで、ピタバスタチン(第3世代スタチン)投与により骨壊死発生率が低下した(70%→37%)。作用機序は、脂質代謝改善(T Chol, LDL 値の抑制)が考えられた。

[久保俊一、藤岡幹浩、石田雅史ほか]

SLE 初発患者に高脂血症改善薬アトルバスタチンをステロイドと併用することで予防効果をみる前向き研究を開始した。

3. 考察

ステロイドの微小循環への作用に関し、主に血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常に関する研究を行った。

血管内皮障害に関しては、NO bioavailability 低下による内皮機能低下がアスピリンやピタバスタチンで改善されることを示した。ステロイドによる酸化ストレスを緩和するために用いた Pentosan によって SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生頻度を抑制した。高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を C 型ナトリウム利尿剤ペプチド(CNP)で抑制した。抗酸化剤である還元型グルタチオンでステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制した。

脂質代謝障害に関しては、ステロイド投与後早期に骨髄内細動脈内に微小脂肪塞栓を観察したが、これは Jones & Sakorich の脂肪塞栓説を支持するものである。ヒト骨髄組織培養系でステロイド投与によって脂肪細胞の数とサイズの増大と細胞外脂肪滴の増加を観察した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、ピタバスタチン、Pentosan、還元型グルタチオンで脂質代謝改善効果が確認されている。特に、Pentosan、還元型グルタチオン、ピタバスタチンは、骨壊死発生頻度抑制効果も示された。

凝固線溶異常に関しては、SLE 患者へのステロイド投与に際しワーファリンを併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、ワーファリンとスタチンを併用する前向き研究を行っている。また、SLE 患者の 60%でステロイド投与後に可溶性 EPCR が増加し、凝固機能亢進の ION 発生への関与の可能性が示された。

また、ウサギの大腿骨髄内微小循環を蛍光物質をトレーサーとして *in vivo* で観察できる実験系を開発した。今後、ステロイドや各種 ION 予防薬候補による作用を観察する予定である。

特に、Pentosan、還元型グルタチオン、ピタバスタチンは、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果が示され、ION 予防薬として今後の発展が期待される。

D. 動物モデル

(病態Ⅲ)

(担当: 神宮司誠也、山本卓明)

【研究目標】

1. 動物モデルにより、ステロイド投与による微小循環系への影響について検討する。
2. 動物モデルを用いて、薬剤による骨壊死発生予防の検討を行う。
3. さらに尾部結紮による新たな骨壊死動物モデル作成、骨壊死動物モデルにおける性差によるステロイド投与影響の違いや、施設間における骨壊死に関する組織診断の違いの有無についても検討した。

【方法】

研究目標1について:ステロイド剤をウサギに投与した後、1, 5, 8, 14 日目に還流固定後大腿骨を採取し、電顕用に処理した後、急速凍結し割断させ、割面を走査電顕にて骨髄内同情脈を観察した(福井ら)。また、ステロイド剤をウサギに投与した 24 時間後に、麻酔下に大腿骨外側皮質を一部切除し、実態顕微鏡にて観察した。さらに蛍光物質を静注し、骨髄内微小循環系を観察した(堀内ら)。

研究目標2について:骨壊死発生と高脂血症、またステロイド代謝の主要酵素である CYP3A6 の活性との関与度を明らかにする為に、CYP3A6 を誘導しない非スタチン系高脂血症治療薬(プロブコール)、CYP3A6 を誘導しないスタチン系高脂血症治療薬(プラバスタチン)、または CYP3A6 誘導作用を有するスタチン系高脂血症治療薬(シンバスタチン)を家兔に予防投与した後、ステロイド剤を大量投与し、その後さらに各薬剤を継続投与し、骨壊死の発生頻度について検索した(高岡ら)。第3世代のスタチン系製剤で、強力な総コレステロール低下作用および HDL-コレステロール上昇作用を有する第3世代のスタチン系製剤である、HMG-CoA 還元酵素阻害剤ピタバスタチンの骨壊死予防効果を、ステロイド性骨壊死モデルを用いて検討した(西田ら)。ステロイド投与家兔における生体内酸化ストレスの影響について、骨内 DNA 酸化障害の関与、及びグルタチオン合成阻害による骨壊死発生について検討した(市堰ら)。また、抗酸化剤である還元型グルタチオンの常用量投与により骨壊死発生予防ができるかステロイド投与家兔モデルにて検討した(北村ら)。

研究目標3について:尾部結紮モデルにおいて詳細な組織学的検討を行った(田中ら)。これまでウサギオスをを用いた実験を行ってきたが、性差によるステ

ロイド剤の影響に違いがあるかどうか検討する為に、ウサギメスをを用いた投与実験を行った(西田ら)。骨壊死動物モデルの組織診断が複数の研究施設でどの程度一致しているか、またその組織診断基準の統一性がどの程度あるかを検証するため、4 施設からそれぞれ 7-11 標本合計 35 標本を持参し、各施設代表者が全部の組織診断を行い、結果を比較した(高尾ら)。

【結果】

研究目標1について:ステロイド投与家兔において微小脂肪塞栓が骨髄細動脈内にみられた。微小脂肪塞栓の発生を投与後8日に認めた。ステロイド投与後8日目では直径 10 μm 程度の極めて小さな細動脈が、14 日目には直径 50 μm 程度の大きな細動脈が脂肪滴により閉塞していた(福井ら)。コントロール群とステロイド投与群の家兔で、比較を行ったが 2 群間での差は見出せなかった(堀内ら)。

研究目標2について:高脂血症治療薬投与 3 群は Control 群に比し骨壊死頻度は低下した。また、CYP3A6 活性誘導作用の無いプラバスタチン群に比し、CYP3A6 誘導作用を有するシンバスタチン群では骨壊死頻度が低下した(高岡ら)。コントロール群では骨壊死発生率が 70%であったのに対し、ピタバスタチン投与群では 43%であった(西田ら)。ステロイド投与早期に、その後骨壊死発生が高頻度に認められる大腿骨近位骨幹部に酸化障害を受けた骨髄細胞を認めた。またグルタチオン合成阻害剤である buthionine sulfoximine を投与した動物に高頻度に骨壊死を認めた(市堰ら)。常用量のグルタチオン投与により骨壊死発生を 90%から 30%まで減少させることができた。

研究目標3について:マウス尾部結紮モデルでは再還流後 7 日目より骨細胞のアポトーシスが認められ、RANKLE 発現細胞も認められた。その後破骨細胞が増加した(田中ら)。メスウサギを用いた骨壊死発生率は、33%であった。病理組織像については、骨髄造血細胞壊死を伴い骨梁内骨細胞が empty lacnae を示す、典型的な骨壊死像を呈しており、雄家兔における骨壊死所見と同様のものではあった(西田ら)。骨壊死と骨髄壊死の判定基準に施設間で不一致があることが明らかとなった。完全に診断が一致したものは全 35 標本中 8 標本(22.9%)で、内訳は骨壊死と診断し

た3標本と正常と診断した5標本であった。3施設で診断が一致したのは9標本(25.7%)で、内訳は3施設で骨壊死と診断した6標本、骨髄浮腫と診断した1標本、正常と診断した2標本であった。2施設で診断が一致したものが最も多く16標本(45.7%)で、全く一致しなかったものは2標本(5.7%)であった。骨壊死と診断した施設と正常あるいは骨髄浮腫と診断した施設があった標本が16標本(45.7%)であった(高尾ら)。

【考察】

研究目標1について:これまでの一連の研究を含めて、本研究により新しくわかった知見として以下の3つが挙げられる。第1に脂肪細胞分断化により生じた脂肪滴が静脈系に流入していたこと、第2に脂肪滴が血中において癒合、肥大化していたこと、第3に直径10 μ m程度の極めて細い骨髄内細動脈が脂肪滴により完全に閉塞していたことである。しかし静脈系に出現した脂肪滴が動脈中に出現した脂肪滴であったかどうかは本研究では検討できていないため詳細は不明である。静脈系に流入した非常に小さな脂肪滴が、従来の報告にあるように肺を通過して動脈循環に流入し、末梢組織で癒合、肥大化し、直径10 μ m程度の極めて細い細動脈を閉塞させた結果、組織の虚血を招く可能性があるのではないかと考えている(福井ら)。蛍光物質を用いることによりin vivoで家兎骨髄内微小循環系を観察可能なシステムを確立出来た。しかしながら、今回の実験系ではステロイド投与の際に生じると考えられる、骨髄内循環系の変化を捉えることが出来なかった。その原因としては、実験標本の準備段階での個体差やdetectがファジーであることなどが考えられ、標本改良の必要があると考えた(堀内ら)。

研究目標2について:高脂血症治療薬をステロイド投与前に予防投与することにより骨壊死発生頻度はControl群に比し、減少した。これはCYP3A活性に関わりなく高脂血症予防による効果と考察される。また、非スタチン系高脂血症治療薬のプロブコール投与群に比し、スタチン系高脂血症治療薬投与群で骨壊死発生頻度は減少した。これについては、CYP3A活性に関わりなくスタチンの特異的薬理作用が示唆された。さらに、CYP3A6を誘導しない高脂血症治療薬のプラバスタチン投与群に比し、CYP3A6を誘導する高脂血症治療薬のシンバスタチン投与群で骨壊死発生は減少した。よって、CYP3A6活性誘導が壊死発

生抑制に関与することも示唆された(高岡ら)。抗高脂血症剤である、プロブコールの投与における同様の実験の結果では骨壊死発生率は37%であり、ピタバスタチン投与群とほぼ同等の結果であった。LDL-Cについては、前回同様、プロブコール群、ピタバスタチン群ともにコントロール群より有意な低下を認めていた。さらにピタバスタチン群では、プロブコール群と比してさらに有意な低下を認めた。しかしながら、骨壊死発生率に両群間の差を認められていないことを考えると、単純に脂質を低下させることが、必ずしも骨壊死発生減少に結びつくわけではないと考えられる(西田ら)。今回の二つの実験より酸化ストレスが骨壊死に関与していることが改めて示唆された。酸化ストレスをターゲットとした抗酸化剤である還元型グルタチオンが常用量でも予防に効果があることが動物モデルにて示された。

研究目標3について:尾部結紮モデルにおいて骨壊死発生および、その後の骨吸収のメカニズムが一部明らかとなった。SLE患者におけるステロイド治療後の壊死発生については性差が報告されているが、今回の雌家兎における骨壊死発生率は33%(2/6)であり、雄と有意差を認めるものではなかった(西田ら)。施設間に判定の違いが生じた原因として、1. 骨壊死と骨髄壊死を区別するかどうか施設により方針が異なること、2. partial empty lacunaeを骨壊死に含めるかどうか方針が異なること、3. 組織変化が軽度の時の骨髄壊死の判定基準が異なること、4. アーチファクトの評価が異なることが考えられた(高尾ら)。

【本年度における目標の達成度】

それぞれの研究において本年度の目標はほぼ達成したと思われる。

【来年度における研究予定】

それぞれの研究目標について今年度の研究を引き続き行い検討を重ねていく。

E. 血液凝固能抑制、脂質代謝異常 (予防I) (担当:藤岡幹浩、長澤浩平、山路 健、津田裕士)

【研究目的】

本研究の目的は骨壊死動物モデルにおいて壊死抑制効果が確認されている高脂血症治療剤、抗凝固剤および抗酸化剤を用い、ヒトにおいても大腿骨頭壊

死症発生が予防可能かどうかを検討することである。

【昨年度までの研究結果、基礎的背景】

- 1) SLE 患者 60 名を対象としてステロイドとともにワーファリンを投与した結果、骨壊死の発生・発症は共に減少傾向を示したが結局有意ではなかった(平成 13 年度報告書、佐賀医科大学)。ヒトでの検討では、このようにワーファリン単独の効果のみ試されているが、骨壊死の発生予防効果は乏しいことが報告されている。
- 2) 家兎を用いた動物実験モデルにおいて、ステロイド性骨壊死の発生率は、高脂血症治療剤 プロブコールの使用により、有意に低下(79%-43%)した。(平成 13 年度報告書、九州大学)
- 3) 上記において抗凝固剤であるワーファリン併用により、壊死発生率はさらに有意に低下し、1 割以下となった。(79%-43%-9%)(平成 14 年報告書、九州大学)
- 4) SLE 患者 11 名を対象としてステロイドとともにワーファリン+スタチン(シンバスタチンあるいはアトルバスタチン)を投与した結果、3 ヶ月以上の経過で ION の発生を認めていない。(平成 14-15 年度報告書、佐賀大学)
- 5) 家兎を用いた ION 動物モデルにおける酸化ストレスについてステロイド投与後 3 日から 5 日で発生していることを示した(平成 14-15 年度報告書、金沢医科大学)。
- 6) SLE 患者 10 名(初回発症 4 例、増悪 6 例)に対して、抗高脂血症薬アトルバスタチンを同時に投与開始し、血漿交換療法の併用をおこなった。高脂血症のコントロールが不良であった 1 例に ION が発生した。(平成 15 年度報告書、順天堂大学)
- 7) 酸化ストレスの抑制剤としてグルタチオンを 500/mg/kg/day を 7 日間投与することで、壊死発生を有意に低下することを示した。これを体重 50kg とすると、25g(125A)になる(平成 15 年度報告書、金沢医科大学)。
- 8) SLE 患者 14 人に対してステロイドと共にワーファリン+スタチンを投与した結果、3 ヶ月以上の経過で ION を認めたのは 1 例のみ(7%)であった。これは、予防措置をとらない場合の SLE 患者 29 人での ION 発生率 33%に比べ低かった。(平成 16 年度報告書、佐賀大学)
- 9) HMG-CoA 還元酵素阻害剤ピタバスタチンの使用により、家兎モデルでのステロイド性骨壊死発生率は有意に低下した。(平成 16 年度報告書、九州大学)
- 10) SLE の virgin case に対してアトルバスタチンを投与した 3 例で ION は発生していない。(平成 17 年度報告書、順天堂大学)
- 11) SLE 症例に対して抗凝固薬(ワーファリン)と抗高脂血症薬(シンバスタチンあるいはアトルバスタチン)をステロイド開始と同時に投与した。14 例中 1 例(7%)に大腿骨頭壊死症の発生を認めたが、発症には至っていない。従来のワーファリン投与のみ、あるいは何も投与しなかった時に比べて大腿骨頭壊死症の発生率は少なかった。(平成 17 年度報告書、佐賀大学)
- 12) ステロイド投与家兎壊死モデルにピタバスタチンを投与すると、ステロイド単独投与群では骨壊死発生率は 70%であったのに対してピタバスタチン投与群では 43%と低下した。(平成 17 年度報告書、九州大学)
- 13) 家兎ステロイド性骨壊死モデルに還元型グルタチオンを常用量投与した。ステロイド単独投与群では 10 羽中 7 羽に骨壊死を認めたが、グルタチオン群では 7 羽中に骨壊死を認めたものはなかった。(平成 17 年度報告書、金沢医科大学)

【研究方法と結果】

1. (藤岡幹浩、京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学)
(山路 健、津田裕士、順天堂大学膠原病内科)
(田中良哉、岡田洋右、産業医科大学第一内科)
(三森経世、川端大介、京都大学大学院臨床免疫学)
(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、京都府立医科大学大学院生体機能制御学)
(黒田 毅、新潟大学第二内科)

京都府立医科大学、順天堂大学、産業医科大学、京都大学、新潟大学、埼玉医科大学の共同研究として高脂血症治療薬による大腿骨頭壊死症予防の可

能性を検討している。患者背景を統一するため、対象を SLE の初発患者で過去にステロイド治療を受けていないもののみを対象として、症例数を集めるために多施設共同研究の形をとって共同研究を行っている。高脂血症治療薬を投与するか否かは症例登録後に京都府立医大において blocked randomization を用いて無作為に割り振られる。

多施設共同研究を行う以前からの症例を含めると、SLE の初発患者に高脂血症治療薬を用いたものは 10 例である。そのうち 6 例はステロイド剤投与開始から 1 年以上経過しているが、いずれの症例でも ION の発生を認めていない。一方、高脂血症治療薬を用いずにステロイド剤投与開始から 1 年以上経過した症例では 3 例中 2 例に ION が発生している。多施設共同研究を開始した平成 16 年以降に登録された高脂血症治療薬投与群は 5 例で、そのうち 2 例はステロイド剤投与開始後 1 年を経過している。現在のところどの症例にも ION は発生していない。

2. (山路 健、順天堂大学)

SLE 患者でステロイドを維持量から中等量以上(プレドニゾロン換算で 0.5mg/kg 以上)に増量した症例において、ION の発生がみられるかどうか、および高脂血症のコントロールと ION の関係について検討した。

7 症例のうち、スタチン投与にもかかわらず著しい高脂血症を認めた 1 例で ION が発生した。

3. (神宮司誠也、山本卓明、九州大学)

ピタバスタチンの骨壊死予防効果を、ステロイド性骨壊死モデルを用いて検討した。

コントロール群では骨壊死発生率が 70%であったのに対し、ピタバスタチン投与群では 43%であった。プロブコールの投与における同様の実験の結果では骨壊死発生率は 37%であり、ピタバスタチン投与群とほぼ同等の結果であった。LDL-C については、プロブコール群、ピタバスタチン群ともにコントロール群より有意な低下を認め、ピタバスタチン群では、プロブコール群と比してさらに有意な低下を認めた。

4. (高岡邦夫、大阪市立大学)

骨壊死発生と高脂血症、さらにステロイド代謝の主要酵素である CYP3A6 の活性との関係を検討した。CYP3A6 を誘導しない非スタチン系高脂血症治療薬(プロブコール)、CYP3A6 を誘導しないスタチン系高脂血症治療薬(プラバスタチン)、または CYP3A6 誘

導作用を有するスタチン系高脂血症治療薬(シンバスタチン)をステロイド性家兎骨壊死モデルに投与した。

高脂血症治療薬投与 3 群ともにコントロール群に比べて骨壊死頻度は低下した。また、非スタチン系のプロブコール投与群に比し、スタチン系治療薬投与群で骨壊死発生頻度は減少した。さらに、CYP3A6 活性誘導作用のないプラバスタチン投与群に比し、CYP3A6 を誘導するシンバスタチン投与群で骨壊死発生は減少した。

【考察】

1. まだ症例数が少なく解析する段階ではないが、症例数を集めるため多施設共同研究を開始した。スタチン単独で有意な壊死抑制効果が認められれば、合併症も少なく入院治療も必要としないため、臨床診療において福音となる可能性がある。
2. スタチン投与下においても脂質のコントロールが不良である場合、ION 発生のリスクは軽減されない可能性が考えられる。
3. プロブコール群とピタバスタチン群は共に骨壊死発生率の低下を認め、高脂血症を抑制することが骨壊死発生の予防につながる事が確認できた。また、両群間で脂質の低下に有意差があるにもかかわらず、骨壊死発生率に差がないことから、脂質を低下させることのみが骨壊死発生減少に結びつく訳ではないと推察できる。
4. 3 群ともに頻度が低下したことは高脂血症の改善による効果と考えられる。また、非スタチン系のプロブコール投与群に比し、スタチン系治療薬投与群で骨壊死発生頻度は減少した。これについては、CYP3A 活性に関わりなくスタチンの特異的薬理作用が影響している可能性がある。CYP3A6 活性誘導作用のないプラバスタチン群に比べて、誘導作用を持つシンバスタチン群では骨壊死頻度が低下したことから、CYP3A6 活性誘導が壊死発生抑制に関与することも推察される。

【本年度における目標の達成度】

それぞれの研究において本年度の目標はほぼ達成したと考える。

【来年度における研究予定】

高脂血症治療薬による大腿骨頭壊死症発生予防の多施設共同研究を進めていく。

F. 遺伝子解析

(予防Ⅱ)

(担当: 中島滋郎、高橋謙治)

【研究目標】

特発性大腿骨頭壊死症 (ION)、特に近年増加しているステロイドホルモン投与に関連した ION の発生を予測し、さらに予防することを目標とする。このために ION の疾患感受性に影響を与える因子を検索し、これをマーカーとして感受性の患者個体差を判定する方法を確立する。

【方法】

前年度から引き続き(1)ステロイド作用発現に関与する因子(2)ION そのものの病態に関与する因子、の2方面から、SNP 解析を中心としたゲノム遺伝子解析を ION の臨床例を用いて行い ION 発生予防に有用なマーカーを検索する。前年度までに有望と考えられたマーカーについては生化学的手法を用いてさらにその信頼性を確認するとともに、臨床応用へむけて簡便な評価方法の開発を目指す。ステロイド感受性に関してはステロイドホルモン受容体の骨組織特異的な分子機構の解明による候補遺伝子探索のための細胞生物学的研究を行う。

【結果】

候補遺伝子検索のための基盤となるステロイド作用機序の研究において、骨組織特異的なステロイド型核内受容体作用の分子機構解明のため SERM 依存的に結合する ER α 転写共役因子を単離した。一方、骨吸収を担っている破骨細胞の機能をさらに詳細に解析する目的で、破骨細胞特異的に遺伝子を破壊する実験系を確立した。

ステロイド作用発現に関与する因子の遺伝子多型解析については、グルココルチコイド受容体の重要な転写共役因子の一つである CBP(cAMP-response element binding protein-binding protein)の遺伝子の single nucleotide polymorphism (SNP)と腎移植後患者における ION の発生との関連について検討した。翻訳領域上にあり日本人での多型分布が判明している JST103922 多型では、ION 発生群では G/G 67.6% A/G 32.4%、非発生群では G/G 85.4%

A/G 14.6%で、有意の差を認めた(p=0.018)。

ION そのものの病態に関与する遺伝子研究では、腎移植後の症例を対象に、閉塞性血管障害との関連が報告されている Apolipoprotein B(ApoB)をコードする遺伝子の SNP を解析した。ApoB 遺伝子の C7623T 多型と ION 発生との間に強い相関を認め、T allele を含む症例で ION 発生のリスクが上昇することが判明した(adjusted odds ratio=6.37, p=0.011)。さらに、凝固・線溶系および脂質代謝に深い関わりを持つとされる Lipoprotein(a)[Lp(a)]に着目した。

ステロイド性 ION の臨床例に対する研究では、CYP3A4 の活性との関連を前年度から症例数を増やして解析した。ステロイド性 ION 患者24名、アルコール性 ION 患者28名、健常人72名で検討した結果、ステロイド性 ION 患者では肝 CYP3A 活性が有意に低く(p<0.0001)、肝 CYP3A 活性低値は ION 発生リスクを 10.1 倍高めていた。さらに CYP3A4 活性の評価に低侵襲な1回採血による方法が従来の多数回採血による評価と良い相関を示すことを確認した。

【考察】

ステロイド作用機序に関する分子生物学的研究では核内レセプターにおける骨組織特異的な転写共役因子に成功した。グルココルチコイド受容体の骨組織特異的な相互作用因子の同定と分子機構の解明が進めば、ION 発生におけるステロイドホルモンの関与のメカニズム解明が期待できる。

遺伝子多型解析ではステロイド作用発現に関与する遺伝子として、グルココルチコイド受容体転写共役因子 CBP 遺伝子の JST103922、ION そのものの病態に関与する遺伝子として ApoB 遺伝子の C7623T で ION 発生との関連が明らかとなった。現在までに ION 発生との関連が明らかとなっている P-glycoprotein 遺伝子 C3435T と併せ3遺伝子多型で ION の関連が示されたことになり、今後3遺伝子のハプロタイプ解析を行い、より詳細な遺伝子による ION 発生予測方法確立の可能性が示された。

一方、生化学的手法を用いて、ステロイドの主要な代謝酵素である CYP3A4 の肝臓での活性がステロイド性 ION の発生と強く関連していることがほぼ確実となった。CYP3A4 活性の評価は全身麻酔時の midazolam clearance を用いていたが、より簡便な一回採血法の有用性が確認され、臨床応用への可能

性がひろがった。

【本年度における目標の達成度】

ION 発生予防に利用可能な遺伝的マーカーの信頼性が確認されるとともに、新たなマーカーも確認された。臨床応用可能とする技術開発研究も進み、本年度の目標はほぼ達成した。

【来年度における研究予定】

来年度には症例の積み上げをはかるとともに、引き続き新しいマーカー発見のための研究を行っていく。また、複数のマーカーの組み合わせにより精度の高い発生予測システムを構築していく予定である。

G. 診断基準、病型分類、病期分類 (治療 I) (担当:大園健二、神宮司誠也)

【はじめに】

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準は平成 8 年に新基準を策定し、病期分類、病型分類は平成 13 年 6 月付けにて改訂案を策定、小冊子を作成頒布し、現在臨床、行政の現場で広く活用されているところである。平成 17 年度は引き続きこれらの診断基準、病期分類、病型分類の妥当性と、股関節機能の予後予測への有用性の検証、鑑別すべき疾患との差異をより明らかにすることを目的に研究が実施され、今後の診断、治療の精度のさらなる向上を図る成果が得られた。

1. 特発性大腿骨頭壊死症診断基準: 新診断基準に関しては X 線 2 項目 + 検査項目 3 項目のあわせて 5 項目中、2 項目を満たせば確定診断としていたところ典型的な MRI band 像 1 項目を以て確定診断と認定できないかについては病理検査 1 項目(骨生検標本での骨壊死像)だけでは確定診断としていない厳密な診断基準であるという現状も認識し慎重に議論を継続しているところである。また除外項目として腫瘍、腫瘍類似疾患、骨端異形成症があげられているがさらに鑑別診断を要する数疾患を除外項目として追加記載する方向で検討が必要である。
2. 病期分類: 病期分類に関しては Stage 2、3A、3B の区分が有用性が高いことが示された反面、stage 3B と stage 4 の区分に研究者間でも相違のあることがわかった。これは stage 3B と stage 4

の定義に改訂すべき内容があるという指摘もあることから、今後この両者の区分を明確にする方向で討議を進める必要がある。

3. 病型分類: 病型分類の有用性も広く認知されるに至ったが一部症例では追加的な検査を行うことで予後予測、治療法選択の精度が向上するものと期待される。

【研究発表】

<病期・病型分類に関する研究>

「特発性大腿骨頭壊死症の健常域について—TypeA、TypeB 単純 X 線像と 45 度屈曲位像の比較—」(玉置 聡、渥美 敬ほか、昭和大学藤が丘病院)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症において股関節単純 X 線正面像、杉岡による骨頭側面像で描出できない骨頭前方外側壊死域に対して、股関節 45 度屈曲位像評価の結果が報告された。X 線正面像で病型分類 TypeA、B に分類される症例に対して、股関節 45 度屈曲位像における臼荷重部の健常域について検討している。対象は、股関節 X 線正面像で TypeA、B に病型分類された ION 25 例 33 関節であるが、結論として単純 X 線正面像で壊死域の荷重部にしめる領域が小さな症例でも、股関節 45 度屈曲位像では臼荷重部が広範囲壊死の症例が存在するという。股関節 45 度屈曲位像で広範囲壊死の症例は圧潰が進行しやすいと言え、本撮影法は予後を評価する簡便な方法として示された。

「特発性大腿骨頭壊死症の病期・病型分類と予後」(大園健二、坂井孝司ほか、国立大阪医療センター)の報告では特発性大腿骨頭壊死症と診断した 167 例について病型分類を行い、病期の進行と治療法との関連を retrospective に極めて詳細に調査したところ、TypeC2 例では TypeC1 例と比べて stage3B、Stage4 に進行し手術にいたる症例が多かったことが示された。また 10 年以上経過しても stage3A で圧潰の進行が停止し、手術を施行していない症例が見られたという。このように Type A、Type B、Type C1、Type C2 では、各々の病型において予後が明確に異なることが検証され、特に Type C1 と Type C2 の分類は予後予測や治療方針決定に際して重要であることが示された。

「大腿骨頭壊死における関節内変化」(神宮司誠也、九州大学)の研究では、現在の ION 病期分類の

課題が指摘された。Stage 3A, 3B, 4 おおの 37 関節、7 関節、4 関節の臼蓋側および大腿骨頭側の関節軟骨厚さを計測したところ Stage 3A, 3B では軟骨厚さは臼蓋、骨頭共に保たれていたが Stage 4 では臼蓋側で軟骨の摩耗が認められ骨頭側の摩耗は顕著でなかったという。臼蓋の骨棘形成は、骨頭のそれと比べ、関節症進展により関与していると考えられ、Stage 分類における、関節症に関する記述を再検討することで Stage3B と 4 の境界線が明確にできる可能性を示した。

<鑑別診断を要する疾患>

「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」(平田哲朗、藤岡幹浩ほか、京都府立医大)の報告では、一過性大腿骨頭骨萎縮症(transient osteoporosis of the hip: TOH)の病態解明のため、positron emission tomography (PET)を用いて 5 症例について大腿骨頭の血行動態の解析を行ったところ血流量および血管床容積は増加しており増加時期は有症状期に一致していることが示された。TOH は特発性大腿骨頭壊死症と混同されやすい疾患であるが明らかに全く異なる病態であり鑑別疾患に含めておく必要があろう。

「SLE 患者に発生した大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折」(山本卓明、神宮司誠也ほか、九州大学)の研究、「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、小林千益ほか、信州大学)の研究では大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)は特発性大腿骨頭壊死症と紛らわしい点が多く慎重に鑑別疾患に含めておく必要があることが示された。また「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」(山本卓明、神宮司誠也ほか、九州大学)の研究で SIF や RDC(急速破壊型股関節症)類似の病態も提示され鑑別を要する病態であることが示された。

<病態に関する研究>

「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」(高尾正樹、菅野伸彦ほか、大阪大学)の研究では、非常に稀な inflammatory pseudo-tumor of the lung のステロイド治療後に両側 ONFH を発症した症例について報告された。呼吸器疾患に発生する骨壊

死については、喘息がよく知られ、近年 SARS 症例の 5%に認めたとする報告があるが、呼吸器疾患を基礎疾患とするステロイド関連の ION についての文献上の報告は依然少ないのが現状である。

「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」(加藤英治、渥美敬ほか、昭和大学藤が丘病院)の研究では、ステロイド投与後早期の MRI にて股関節液の貯留を認める症例が観察されたという。ネフローゼ症候群、SLE、IgA 腎症、シェーグレン症候群、慢性糸球体腎炎、結節性多発性動脈炎などの基礎疾患の治療としてステロイドを多量投与され、投与後3ヶ月以内に MRI 撮像した 14 症例 28 関節を研究対象としている。少量の関節液を認める Grade 1 は 11 関節、大腿骨頸部の全周にわたり貯留している Grade 2 は 15 関節、明らかな関節液貯留を認める Grade 3 は 2 関節に観察され、Grade 2 以上を関節液の増加と判断すると約 60%の症例で関節液が貯留していたという。ステロイド多量投与後短期に股関節液貯留の増加を認める症例があることから、タンポナーデ効果が ION の発生要因の1つであるという仮説が提示された。

「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」(大園健二、上杉彩子ほか、国立大阪医療センター)の報告では、ION の片側発生例の反対側に骨壊死発生をみた稀な症例が提示された。特発性大腿骨頭壊死症の片側発生例では、MRI で異常を認めなかった反対側の大腿骨頭に遅れて壊死が発生する症例は稀である。報告では右アルコール性特発性大腿骨頭壊死症と診断されてから 5 年後に MRI にて左大腿骨頭壊死の発生を認めた。38 歳の男性でアルコール多飲歴のほかにビュルガー病に罹患しており、反対側の大腿骨頭壊死の発生にビュルガー病が関与している可能性が指摘された。

「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」(西井孝、菅野伸彦ほか、大阪大学)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症 29 例 47 関節(Stage 1/2/3A/3B, 19/3/19/6 関節)のガドリニウム造影後脂肪抑制 MRI 所見より、圧潰進行と反応性組織反応との関連性について検討されている。Stage 1/2 の全症例で MRI 上壊死部境界に限局性の線状造影効果を認めたのに対し、Stage 3A/3B の 84/83%で壊死部境界に拡大した線

状または結節状の造影効果を認められた。7 症例での術前造影 MRI 所見と摘出骨頭組織所見の対比では、MRI 造影効果部位は血管組織と細胞成分に富む線維性組織が侵食した領域に相当していたという。軟骨下骨骨折線にそって細胞成分に富む線維性組織の介在や MRI 上造影所見を認めた例はなく、圧潰の進行と壊死部境界の反応性組織の活動性亢進との関連性が示唆された。

「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、平山光久ほか、旭川医科大学)の研究では、早期 ION の 61 例 83 関節を 3~4 ヶ月毎に単純 X 線像で、6 ヶ月~1 年毎に MRI で経過観察している。経過観察期間は平均 5 年(3 ヶ月~14 年)であり 36 関節(43%)で症状が増悪し、Harris Hip score が 70 点未満となるか手術を受けていた。Bone marrow edema は 28 関節(34%)に認められ、うち 27 関節(96%)で症状が増悪していた。Bone marrow edema を認めた例の壊死体積は、認めなかった例と比べ有意に大きく、Bone marrow edema の発生は、症状増悪に最も強く関連する要因であるといえる。

【小括および今後の課題】

病期・病型分類に関する課題に関してはいくつかの課題が明らかとなった。病型分類は標準的なレントゲン所見や MRI 所見から簡便に分類するものであるため、境界線にある症例の病型判定には一定の限界もある。臨床の場にあつては様々な補助的診断法を推奨して、より精密な予後予測や治療方針の決定に臨む必要があるだろう。しかしすべて複雑な分類体系とするのはかえって混乱を招くので、現在の病型分類を用いた継続的な検討が望まれるところである。

病期分類では stage 3A, 3B の区分が予後の相違や治療方針を決定する上で非常に有用であることが確かめられつつある。その一方で stage 3B と stage 4 の境界線が曖昧な点は否めないところでもある。今後治療方針決定にも有用となるような明確な区分方法を提案する必要がある。

診断基準については「典型的な MRI band 像」1 項目を以て確定診断と認定できないか検討中であるが、紛らわしい band 像を有する ION 以外の症例も報告されており、現状では病理検査 1 項目(骨生検標本での骨壊死像)だけでは確定診断としていない厳

密な診断基準であるということも認識し、今後さらに慎重に討議を継続する必要がある。診断基準に付記された除外項目については、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)、急速破壊型股関節症(RDC)、一過性大腿骨頭萎縮(TOH)は十分な症例数と臨床的所見、特異な画像的所見が検討報告されてきたので、鑑別を要する疾患として除外項目に追加すべきものとして提案する。

ION 発生に関わる様々な基礎疾患についても症例報告を蓄積しており、MRI の診断技術の進歩とともに詳細な病態も明らかにされつつあり、今後の研究発展を期待したい。

H. 骨頭温存手術

(治療Ⅱ)

(担当: 瀝美 敬)

若年者に好発する特発性大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術は重要である。しかし、大腿骨頭回転骨切り術に代表される骨頭温存手術は適応、手技等に高度技術を要する為容易に行えるものではなく、その実施状況は明らかではない。2002 年 1 月から 2004 年 12 月までの 3 年間に、分担研究者所属 20 施設において特発性大腿骨頭壊死症に対して行われた手術症例を対象として、人工物置換術および骨頭温存手術の手術件数、更に骨頭温存手術に関しては術式に対してもアンケート調査を行った。最も手術件数が多かった施設は 119 関節に手術が行われ、そのうち 71 関節が関節温存手術であった。一方、53 関節の手術症例の施設で全例人工物置換術の施設もあった。全体では、人工物置換術は 531 関節(58%)であり、関節温存手術は 382 関節(42%)であった。関節温存手術 382 関節のうち、大腿骨頭前方回転骨切り術は 211 関節に行われ、後方回転骨切り術が 51 関節に施行されていた。彎曲内反骨切り術が 82 関節と比較的多く行われていた。今回の報告は、年齢、病期、type が分けられていないため、今後これらの調査が必要である。新しい試みとして、長谷川らは自家骨移植を併用した大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の短期経過を報告した。骨切り後の脚長差は術後患者満足度に影響を及ぼすが、池村らは大腿骨転子間彎曲内反骨切り術において、平均 25.3° の内反角度で、平均 13.2mm の脚短縮が生じることを報告した。名越らは、血管柄付き腸骨移植術の報告で stage 3 および type C-2 症例では高頻度に術後の再圧壊が

生じることを報告した。玉置らは特発性大腿骨頭壊死症 type A、type B のX線像での健常域について、単純 X 線像と 45 度屈曲位正面像の比較を行い、骨頭前方の壊死域は屈曲位では臼荷重部に対して広範囲になることを示し、病像の進展に関与する可能性を示した。

I. 人工股関節置換術 (治療Ⅲ) (担当: 小林千益、松本忠美)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)研究班所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登録監視システムの整備

【要旨】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。また、最近では、新世代の表面置換術や Thrust Plate などもクローズアップされてきている。これらも含めて、ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目(表 1)と手順(毎年 12 月末～翌年 1 月中旬に各施設で調査を行い、結果をエクセルファイルで提出していただく)を決定した。

今回の調査研究によって、ION 調査研究班参加整形外科での ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

本年度の調査では、過去 10 年間に行われた ION に対する人工物置換術を登録し、それらの術後経過も調べた。ION に対する初回人工物置換術 1062 人 1283 関節の情報が得られ、最近の ION に対する人工物置換術の実態と問題点が明らかとなった。

患者背景では、手術時年齢が平均 49 歳と比較的若く、男性が過半数を占め、ステロイド全身投与暦が過半数にあり、アルコール多飲歴が約 1/4 にあった。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物術に関しハイリスク群であるといえる。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプ

ラントや治療法をいち早く同定することは、必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多いだけに社会的意義も大きい。ION Stage については、骨頭圧潰はあるが股関節症に至っていない Stage 3 が 55%と最も多かったが、Stage 3 に焦点を絞って検討することが必要である。手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法、手術の種類、コンポーネント摺動面の材質など)。

平均 3.3 年の術後経過観察で、脱臼を 5.3%に生じ、その半数は反復性であった。再手術を要すると考えられる臨床的破綻が 41 関節 3.2%にあり、その 71%(29 関節)に再手術が行われていた。今後、術後脱臼、臨床的破綻、再手術に関する多変量解析を、大阪市立大学公衆衛生学の廣田良夫教授らと伴に行う予定である。

【研究目的】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックが polished 加工ではなく、oscillation 角が 50° 前後で、osteolysis や骨頭の近位移動などが問題となっていた。新世代の Bipolar 人工骨頭は、細い polished neck で oscillation 角が 70° 前後以上となっており、1996 年頃より使用されてきている。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、新世代の表面置換術や Thrust Plate などもクローズアップされてきている。これらも含めて、ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

【研究方法】

ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

調査項目：毎年 12 月末～翌年1月中旬に、表 1 に示す項目をその手順に従って各施設で調査し、結果を「各施設の ION に対する初回人工物置換術のエクセルファイル」に入力し提出していただく。なお、本研究は既存資料のみを使用する観察研究で、個人情報保護等に十分配慮しているが、念のため代表して信州大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施する。

表 1. 調査項目と調査手順：（左のアルファベットはエクセル列に一致）

患者背景	A) 症例番号：	「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の 対照表 は各施設で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
	B) 両側人工物置換術例の 対側の症例番号 ：	1996 年1月以降の 初回 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第 A 列の 症例番号 を記入、両側例でない場合は「N」 このエクセル表に記載した患者数(人数)を把握するために必要です。	半角入力
	C) 施設名：	JOA の略名で	
	D) 手術日：	年は西暦 4 桁で	半角入力
	E) 年齢：	整数	半角入力
	F) 性別：	M, F を入力	半角入力
	G) ION 背景：	Steroid, Alcohol, Both, None(狭義の ION), ?(不明)	半角入力
	H) ION Stage：	できるだけ新分類で:1, 2, 3A, 3B, 4	半角入力
	I) その股関節の 以前の手術 ：	できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
	手術関連	J) Approach：	できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入、MIS は進入路と内容も記載
K) 手術の種類：		できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
L) 臼蓋コンポーネントの 会社名 ：		製造会社名(手術時の社名)を記入。	
M) 臼蓋コンポーネントの 機種 ：		機種・表面加工等、 Bipolar ではその世代が分かる様に詳しく記入。	
N) 臼蓋側摺動面の 材質 ：		polyethylene(PE)は highly X-linked を区別して下さい	半角入力
O) 臼蓋側 セメント使用の有無 ：		N, Y, *(not applicable; Bipolar, Unipolar など)を入力	半角入力
P) 大腿骨コンポーネントの 会社名 ：		製造会社名(手術時の社名)を記入。	
Q) 大腿骨コンポーネントの 機種 ：		機種・表面加工等が分かる様に詳しく記入。	
R) 大腿側 セメント使用の有無 ：		N, Y を入力	半角入力
S) 人工骨頭径：		Bipolar は内骨頭径、単位は mm	半角入力
術後経過	T) 人工骨頭の 材質 ：	Bipolar は内骨頭、材質を記入	
	U) 最近の経過観察日：	年は西暦 4 桁で	半角入力
	V) 術後脱臼：	記入例に従ってコピー&ペーストで記入：n(なし)、単回、反復性(2 回以上)	
	W) 臨床的破綻(要再手術)：	臨床的に再手術を要する と判断する状態。 N, Y を入力	半角入力
	X) 判定日：	臨床的破綻 Y の場合のみ 記載。 年は西暦 4 桁で	半角入力
	Y) 判定理由(破綻内容)：	臨床的破綻 Y の場合のみ 破綻内容を記載 特に 破綻した部品 が分かる様に「 部品:内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	半角入力
	Z) 再手術の 施行の有無 ：	Y, N を入力	半角入力
	AA) 再手術 施行日 ：	前項目が Y の場合記入。 年は西暦 4 桁で	半角入力
	AB) 再手術 内容 ：	置換した部品が分かる様に「 部品:内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。 conversion=部品の種類の変更、revision=破綻部品の置換、exchange=未破綻部品の交換	
	AC) 臨床的破綻 Y で再手術 施行 N の理由 ：	臨床的破綻 Y で 再手術施行 N の場合のみ記載 経過観察中、全身状態不良、患者が拒否 など	

研究対象： 現在も用いられている THA や Bipolar 人工骨頭の新世代のインプラントが使用可能になりだした 1996 年 1 月初め以降に、ION 調査研究所所属整形外科 23 施設(表 2)で行った ION に対する初回人工物置換術(人工物再置換術は除外)を対象とした。

表 2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学: 松野丈夫、伊藤 浩
 北海道大学: 真島任史、大浦久典、井上正弘
 札幌医科大学: 名越 智
 新潟大学: 遠藤直人、徳永邦彦
 東京大学: 田中 栄、山本 基
 東医歯大: 神野哲也
 昭和大藤が丘: 渥美 敬、柁原俊久
 横浜市立大学: 稲葉 裕
 信州大学: 小林千益、堀内博志
 金沢大学: 加畑多文
 金沢医科大学: 松本忠美、兼氏 歩
 名大: 長谷川幸治
 京都府立医科大学:
 久保俊一、藤岡幹浩、石田雅史
 大阪大学: 菅野伸彦、西井 孝、高尾正樹
 独立法人国立病院機構大阪医療センター:
 大園健二、坂井孝司
 大阪市立大学: 高岡邦夫、岩城啓好
 広島大学: 安永裕司、田中隆治
 久留米大医療センター、久留米大:
 樋口富士男、熊谷 優
 佐賀大学: 佛淵孝夫、重松正森、肥後たかみ
 長崎大学: 進藤裕幸、榎本 寛、岡野邦彦、尾崎 誠
 宮崎大学: 帖佐悦男、坂本武郎
 鹿児島大学: 小宮節郎、有島善也
 (本調査に多大なご協力を賜った先生方に深謝申し上げます。)

【研究結果】

1996 年 1 月以降に 23 施設で ION に対して行った初回人工物置換術は、1062 人 1283 関節(両側手術例 221 人、442 関節)で、手術時年齢は 14~88 歳(平均 49 歳)で、女性が 45%、男性が 55%で、ION の背景はステロイド全身投与が 56%、アルコール多飲が 27%、両者ありが 2%、両者なしが 14%で(図 1)、ION の

Stage は、3 が 55%、4 が 40%、2 が 3%であった(図 2)。対象股関節の手術既往は、なしが 92%、骨頭回転骨切り術が 5%、血管柄付き骨移植術が 2%で、その他が 1%であった。

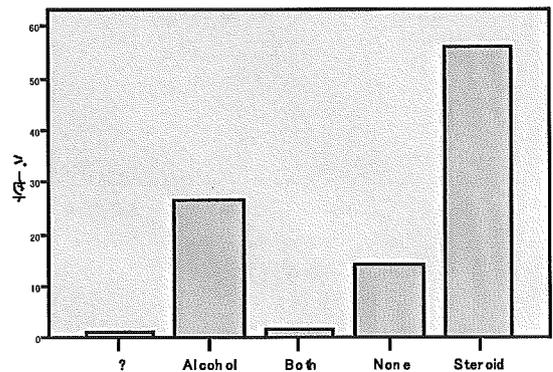


図 1. ION の背景

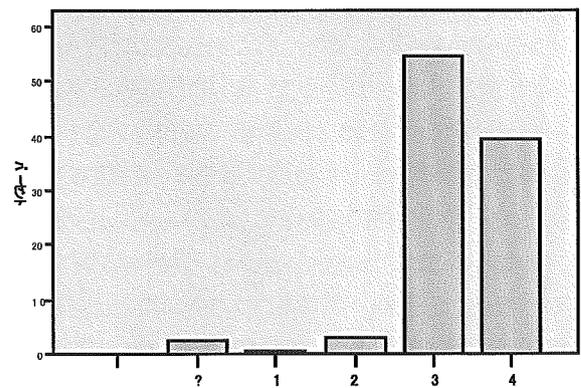
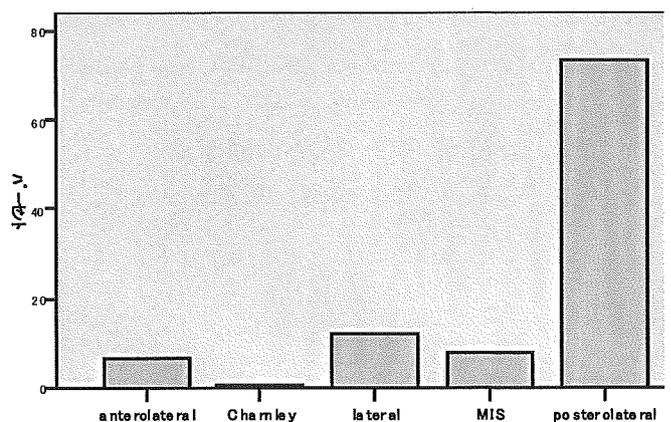


図 2. ION の Stage

手術の進入法は、posterolateral が 74%、lateral が 12%、MIS が 8%、anterolateral が 7%であった(図 3)。手術の種類は、THA が 74%、Bipolar 人工骨頭置換術が 21%、全表面置換が 3%、骨頭表面置換が 2%で



あった(図 4)。

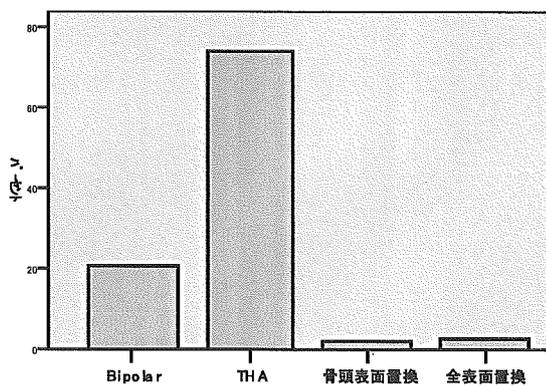


図4. 手術の種類

股臼コンポーネントは 17 社(上位3社は、Zimmer 25%、Stryker 19%、京セラ 13%)、50機種が用いられており、大腿骨コンポーネントは 18 社(上位3社は、Zimmer 25%、Stryker 19%、京セラ 13%)、73 機種が用いられていた。股臼コンポーネントの固定法は、bone-ingrowth 型が 73%、セメントが 4%、ねじ込み式が 0.5%、Bipolar 人工骨頭や骨頭表面置換で股臼コンポーネントの固定の必要がないものが 23%であった(図5)。大腿骨コンポーネントの固定法は、bone-ingrowth 型が 69%、セメントが 20%、bone-ongrowth 型が 6%、プレートが 6%であった(図6)。大腿骨コンポーネントの骨頭は、26mm 径が 34%と最も多く、次いで 28mm30%、22mm24%等の順であった。

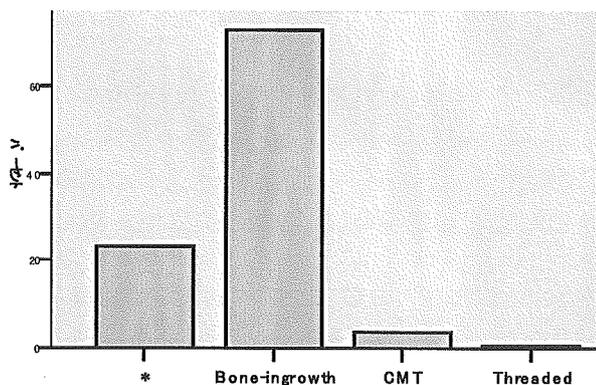


図5. 股臼コンポーネントの固定法
(CMT=セメント、*not applicable[Bipolar など])

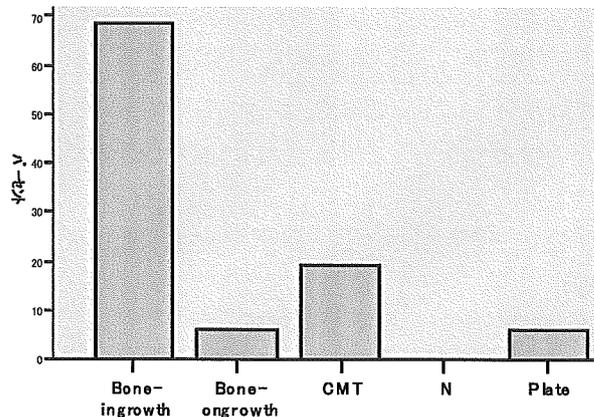


図6. 大腿骨コンポーネントの固定法
(CMT=セメント、N=詳細不明なセメントレス)

股臼コンポーネント摺動面の材質は、ポリエチレンが 45%、高度架橋ポリエチレンが 32%、アルミナが 11%、CoCr が 8%であった(図7)。大腿骨コンポーネント摺動面の材質は、CoCr が 54%、アルミナが 26%、ジルコニア 18%、ステンレス鋼が 2%であった(図8)。

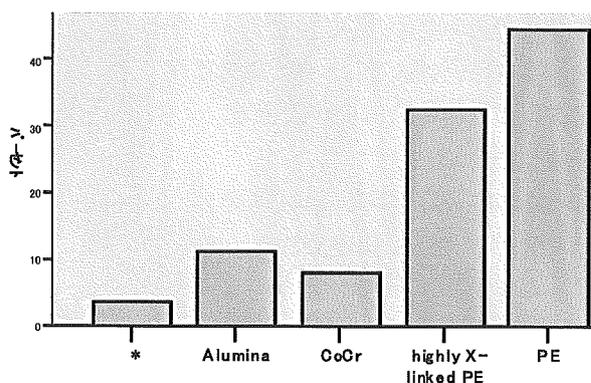


図7. 股臼コンポーネント摺動面の材質
(PE=ポリエチレン、*not applicable[骨頭表面置換など])

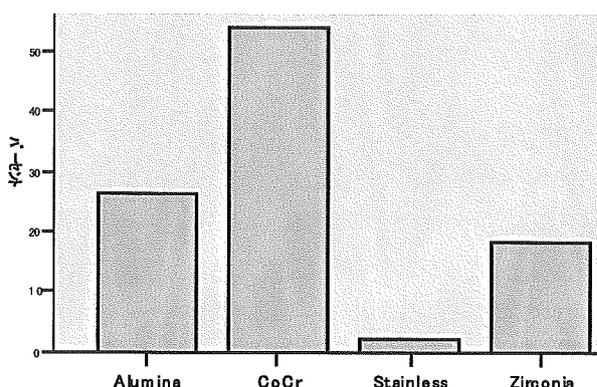


図8. 大腿骨コンポーネント摺動面の材質

経過観察期間は平均 3.3 年(最長 10 年)で、脱臼を 68 関節 5.3%に生じた(単回脱臼 2.7%、反復性脱臼 2.6%)。再手術を要すると考えられた臨床的破綻を 41 関節 3.2%に生じ(表3)、29 関節 2.3%に再手術が行われていた(表4)。残りの 12 関節で臨床的破綻にもかかわらず再手術を行っていない理由は経過観察中が 7 関節で、経過観察からの脱落が 3 関節等であった(表5)。

表3. 臨床的破綻

手術の種類	破綻内容	関節数
THA	ポリエチレン摩耗	11
	アルミナライナー破損	6
	コンポーネント非感染性ゆるみ	5(股臼 2, 大腿骨 3)
	反復性脱臼	4
	Osteolysis	3(股臼 2, 大腿骨 1)
	感染	3
	大腿骨骨折	1
	異所性骨化	1
	メタローシス	1
	金属アレルギー	1
Bipolar 人工骨頭置換術	外骨頭近位移動、股臼 osteolysis	2
全・骨頭表面置換術	骨頭表面置換物の非感染性ゆるみ	2
	大腿骨頸部骨折	1
計		41

表4. 再手術内容

手術の種類	再手術内容	関節数
THA	ライナーとヘッド再置換	11
	ライナーと大腿骨コンポーネント再置換	4
	ソケット再置換	3
	大腿骨コンポーネント再置換	2
	インプラント抜去、デブリ、洗浄	2
	大腿骨骨折の観血的整復固定術、大腿骨コンポーネント再置換	1
	人工骨頭交換	1
	不明	1
Bipolar 人工骨頭置換術	THA に conversion	2
全表面置換術	THA に conversion	2
計		29

表5. 臨床的破綻にもかかわらず再手術を行っていない理由

手術の種類	再手術を行っていない理由	関節数
THA	経過観察中	6
	経過観察から脱落	3
	保存的に感染を鎮静化	1
	全身状態不良	1
骨頭表面置換術	経過観察中	1
計		12

【考察】

今回の調査研究によって、ION 調査研究班参加整形外科での ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。これは、北欧で行われている国家単位の人工関節登録監視システム^{1),2),3)}と異なり、多施設共同研究である。北欧諸国は、人口も日本と比べはるかに少なく、社会保障制度用の個人番号で医療が管理されているため、国家単位の登録監視システムが可能である。それに比べ、人口が多く、個人番号を医療に用いることができない我国では、国家単位の登録監視システムを整備することは困難である。今回 ION 研究班で整備した ION に対する人工物置換術の登録監視システムは、全国各地の代表的医療施設(表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

本年度の調査では、過去 10 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術を登録し、それらの術後経過も調べた。その結果、最近の ION に対する人工物置換術の実施状況とその問題点が明らかとなった。

まず、患者背景としては、両側手術例が 1/3 を占めた。一般の THA の対象者(股関節症が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均 49 歳と若く、性別で男性が過半数を占め、ION の背景としてステロイド全身投与が過半数を占め、アルコール多飲が約 1/4 を占める特徴が明らかとなった。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物術に関しハイリスク群であるといえる。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプラントや治療法をいち早く同定することは、必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多いだけに社会的意義も大きい。

ION Stage については、骨頭圧潰はあるが股関節症に至っていない Stage 3 が 55%と最も多く、股関節症を生じた Stage 4 が 40%であった。このことは、骨頭圧潰後の疼痛の著しい時期に、人工物置換術を要する患者が多いことを示しており、Stage 3 に焦点を絞って治療法を検討することが必要である。ここ 10 年間で、インプラントの改良も進み、より良い人工股関節、新世代の Bipolar 人工骨頭(細い polished neck で外骨頭との oscillation 角が 70° 前後以上)、新世代の表面置換や、Thrust plate や Mayo Conservative Hip などの新治療法もクローズアップされてきている。Stage 3 で骨切り術などの骨頭温存治療ができない症

例に対する人工物置換術に焦点を絞って検討することが必要である。

手術関連では、進入法が従来の posterolateral 法が 3/4 を占めたが、lateral 法 12%、MIS(minimum incision surgery) 8%、anterolateral 7%は、最近の股関節外科の潮流を反映している。手術の種類としては、ION Stage 3 が 55%の対象群にもかかわらず、THA が 74%と多く、Bipolar 人工骨頭置換術が 21%と以外に少なく、表面置換術が 5%であった。インプラントは、股臼側と大腿骨側それぞれ、17 社と 18 社の、50 機種と 73 機種が用いられていた。コンポーネントの固定方法は bone-ingrowth 型が大部分を占め(股臼側 73%、大腿骨側 69%)、次いでセメント固定(股臼側 4%、大腿骨側 20%)であった。大腿骨コンポーネントの骨頭径は頻度順に、26mm、28mm、22mm 等であった。股臼コンポーネント摺動面の材質は、従来のポリエチレン 45%、高度架橋ポリエチレン 32%、アルミナ 11%、CoCr8%となっており、後3者の新素材が過半数を占めた。大腿骨コンポーネント摺動面の材質は、CoCr54%、アルミナ 26%、ジルコニア 18%、ステンレス鋼 2%で、セラミックが 44%であった。

術後経過は平均 3.3 年(最長 10 年)の観察で、脱臼を 5.3%に生じ、その半数は反復性であった。再手術を要すると考えられる臨床的破綻が 41 関節 3.2%にあり、その 71%(29 関節)に再手術が行われていた。臨床的破綻の内容では、ポリエチレン摩耗が 11 関節と最も多く、アルミナライナー破損 6 関節、コンポーネントの非感染性ゆるみ 5 関節、反復性脱臼 4 関節、osteolysis 3 関節、感染 3 関節などであった。今後、術後脱臼、臨床的破綻、再手術に関する多変量解析を、大阪市立大学公衆衛生学の廣田良夫教授らと伴に行う予定である。

【結論】

今回の調査研究によって、ION 調査研究班参加整形外科での ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

本年度の調査では、過去 10 年間に行われた ION に対する人工物置換術を登録し、それらの術後経過も調べた。ION に対する初回人工物置換術 1062 人 1283 関節の情報が得られ、最近の ION に対する人

工物置換術の実態と問題点が明らかとなった。

患者背景では、手術時年齢が平均 49 歳と比較的若く、男性が過半数を占め、ステロイド全身投与暦が過半数にあり、アルコール多飲歴が約 1/4 にあった。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物術に関しハイリスク群であるといえる。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプラントや治療法をいち早く同定することは、必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多いだけに社会的意義も大きい。ION Stage については、骨頭圧潰はあるが股関節症に至っていない Stage 3 が 55%と最も多かったが、Stage 3 に焦点を絞って検討することが必要である。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で lateral 法 12%、MIS 8%、anterolateral 7%；手術の種類で表面置換術が 5%；股臼コンポーネント摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 32%、アルミナ 11%、CoCr8%；大腿骨コンポーネント摺動面の材質がセラミック 44%など)。

平均 3.3 年の術後経過観察で、脱臼を 5.3%に生じ、その半数は反復性であった。再手術を要すると考えられる臨床的破綻が 41 関節 3.2%にあり、その 71%(29 関節)に再手術が行われていた。今後、術後脱臼、臨床的破綻、再手術に関する多変量解析を、大阪市立大学公衆衛生学の廣田良夫教授らと伴に行う予定である。

【研究発表】

1. 論文発表

小林千益:人工骨頭・人工股関節置換術:合併症予防のコツ. 岩本幸英(監), 久保俊一(編) 股関節外科の要点と盲点. pp272-273, 文光堂, 東京, 2005

2. 学会発表

小林千益、久保俊一、山本卓明、樋口富士男、菅野伸彦、大園健二、進藤裕幸、大橋弘嗣、佛淵孝夫、松本忠美:人工股関節置換術の長期耐用性に関する多施設共同研究. 日本整形外科学会学術総会(第 78 回), 横浜市, 2005

【参考文献】

1) Malchau H, et al: The Swedish total hip replacement register. J Bone Joint Surg 84-A:

2-20, 2002

- 2) Havelin LI, et al: The Norwegian arthroplasty register: 11 years and 73,000 arthroplasties. Acta Orthop Scand 71:337-353, 2000
- 3) Puolakka TJS, et al: The Finnish arthroplasty register: report of the hip register. Acta Orthop Scand 72: 433-441, 2001

J. コンピューター手術支援、シミュレーション

(治療Ⅳ)

(担当:菅野伸彦)

【研究目標】

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。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。

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

【方法】

平成 16 年度の研究成果として、ION に対して三次元 MR 画像データを用いた骨頭回転骨切り術シミュレーションにより任意の骨頭回転・内反の角度に対して術後に予定される荷重部健全度を定量的に評価する手法を確立した。そこで、この手法を用いて、Stage 3A までの病期の一連の ION 症例のうち Type C1, C2 各 20 関節に対し、骨頭回転骨切り術シミュレーションを前方回転 80 度まで、後方回転 150 度まで、内反 20 度までの範囲で行ない、術後に予定される荷重部健全度を評価し、術前後の Type 分類の変化を検討した。

【結果】

Type C2 では前方回転よりも後方回転により荷重部健全度が増大する例が多かったのに対し、Type C1 では後方回転よりも前方回転により荷重部健全度が増大する例が多かった。Type C2 の場合、内反のみでは術後に Type B には至らず、後方回転 120 度および内反 20 度の組み合わせでは 50%が術後に Type B または A に至り、後方回転 150 度および内反 20 度の組み合わせでは 65%が術後に Type B または A に至った。Type C1 の場合、内反 20 度のみでも