

- 4) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *1999*;284:143-147
- 5) Kamihara H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 2001;103:897-903
- 6) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Sasaki K et al. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 2001;103:879-903
- 7) Tabata Y, Ikada Y. Vascularization effect of basic fibroblast growth factor released from gelatin hydrogels with different bioblast growth factor released from gelatin hydrogels with different biodegradabilities. *Biomaterials* 1999;20:2169-2175
- 8) Murahara T, Ikeda H, Duan J, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *The Journal of Clinical Investigation* 2000;105:1527-36
- 9) Gangji V, Hauzer JP, Matos C et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *L Bone Joint Surg Am* 2004;86:1153-1160

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

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)

大腿骨頭壊死症に対する再生医学を利用した治療法を開発する上で、その骨再生過程で大腿骨頭が脆弱になる時期が必ず存在する。この時期に、松葉杖や坐骨支持装具などを使用せずに日常生活動作を過ごせるための創内関節外股関節免荷装具を考案し、その機能を評価した。感圧伝導ゴムセンサを用いた計測では、装具の装着により荷重部での骨頭の免荷が実現できた。しかし、股関節屈曲方向の可動域制限、ベアリング機構の耐久性、装具装着時の股関節外転筋や大腿骨近位骨髄への侵襲や血行障害などの可能性が考えられ、デザインの改良が必要である。

1. 研究目的

骨壊死後に観察される骨再生機序は、既存の壊死骨の上に破骨細胞による骨吸収を経ないで骨形成が生じる添加骨形成である。既存の死骨が長期間吸収されずに残存するため、外科的手術で力学的環境を変化させても、その修復の時間は短縮しない。現在、骨頭内の壊死領域を搔爬し、骨形成能をもつ骨髄間葉系細胞を移植して壊死部を再生させる細胞治療が臨床応用されている[1]。この細胞治療では、新生骨を形成する過程で一時的に骨頭の力学的強度が低下するため、骨頭の免荷が必要不可欠となる。組織の生物学的反応の増大により壊死骨を再生させる細胞治療と、力学環境を制御できる股関節免荷デバイスを組み合わせ、組織再生に基づく新しい治療法の確立が望まれる。我々は、この時期に松葉杖や坐骨支持装具などを使用せずに日常生活動作を過ごせるための創内関節外股関節免荷装具を考案した(図1)。

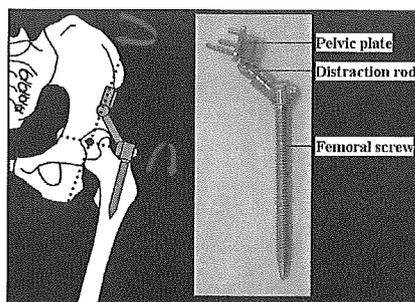


図1

この装具は臼蓋上部に固定するプレート部と、ふたつのジョイントを含む接続部、大腿骨髄腔内に挿入するロッドから構成される。この装具のコンセプトは、十分な骨頭の免荷、歩行と排泄動作における可動域を維持すること、数か月の使用に耐える耐久性と安全性をもつこと、簡単に低侵襲な装着、追加手術を妨げないことである。本研究の目的は、この股関節免荷装具の力学的機能のうち、免荷機能を圧力センサを用いて、関節可動域をゴニオメータを用いて検討することである。

2. 研究方法

免荷機能を測定するための実験装置を図2に示す。

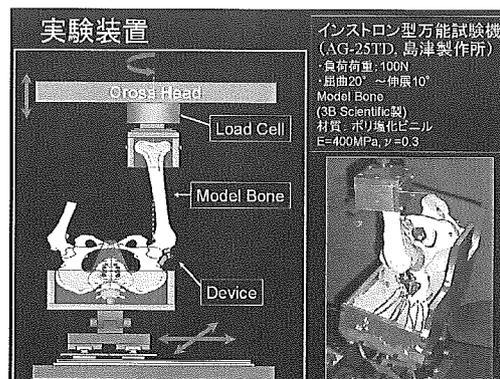


図2

万能試験機に骨盤と大腿骨のモデルボーンを逆向き

に固定し、大腿骨部が上下に動くことで股関節に荷重を、骨盤部をスライドすることで股関節の可動域を再現した。骨がプラスチックモデルであることを考慮し、荷重は100Nとし、伸展10°屈曲20°の範囲内での圧力変化を測定した。荷重は図3の矢印で示す方向で与え、関節の接触面を均一にするため、骨頭を球体に、臼蓋をカップ形状に置換した。球体に置換した骨頭の上に、圧さ0.8mm、直径5mmの13個の感圧伝導ゴムセンサ[2]を貼付した(図3)。

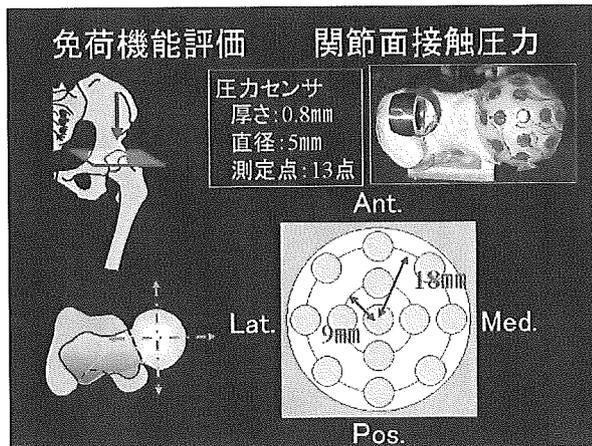


図3

関節可動域の検討に図4で示すように、腸骨と大腿骨骨幹部に6自由度ゴニオメータ[3-4]を装着し測定した(図4)。

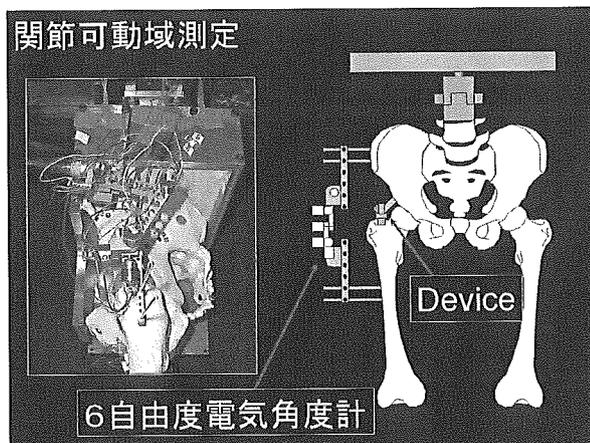


図4

3. 研究結果

免荷機能: いずれの角度でも、装具なしの場合、骨頭に高い圧力分布が観察され、股関節免荷装具を装着した場合、骨頭は完全に免荷された。この圧力分布のグラフを図5に示す。

可動域機能: 検討する下肢の動きは、日常生活に必要な不可欠な洋式便座に座る角度で調査した。黒色の

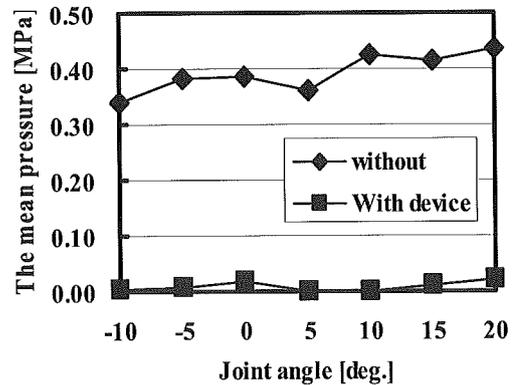


図5

バー(Reference)[5]で示した可動域は、文献上洋式便座に座るときに必要なとされる股関節の可動域で、灰色のバー(Sit down)で示した角度は、実際に健常者にマーカをつけて便座に座る動作を10回繰り返して、ゴニオメータにて測定した角度である。点描のバー(with device)で示した可動域は、検者に免荷装具を装着した場合の股関節可動域で、免荷装具を装着した場合、屈曲、回旋、内外転において便座に座るのに必要な角度を確保できなかった(図6)。

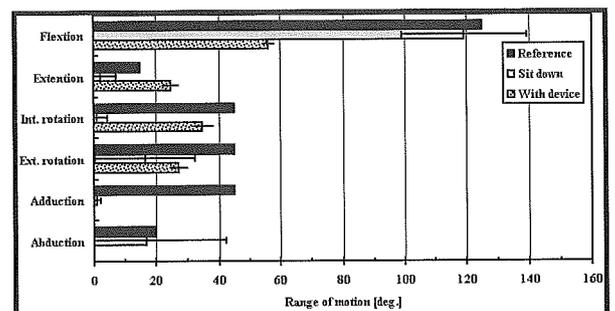


図6

4. 考察

股関節免荷装具を装着した状態での感圧伝導ゴムを用いた骨頭にかかる圧力測定結果は、今回調査した伸展5度から屈曲20度の範囲において、ほぼ0MPaを示していた。BergmannらによるTHA後の被験者の関節反力測定における報告[6]では、歩行は日常生活で重要な椅子に座る・立つ動作等に比べ、最も大きな関節反力を生じると報告している。また、歩行中の関節角度は伸展位約5°、屈曲位約20°であった。このことから、股関節免荷デバイスを装着した場合、骨頭への負荷が最も大きい歩行という動作において、その免荷機能を十分に期待できる可能性があると考えられる。

洋式便座への着座動作時の股関節可動域の測定結果から、便座への着座動作には股関節の屈曲、外転、外旋方向の運動が必要であった。個人差はあるものの、本実験の被験者の着座動作は概ね、まず両足を肩幅程度に開き、股関節を屈曲させることにより上体を前屈みの状態を保ち、膝関節を屈曲しながら便座に腰を下ろす傾向が認められた。股関節免荷デバイスを装着した股関節は、その構造上、外転・内転方向の運動を拘束されたが、その他の屈曲・伸展及び内旋・外旋方向の可動域はある程度確保され、特に、内旋、外旋及び伸展の可動域においては、正常股関節の可動域を表す文献値とほぼ同程度の可動域が得られた。屈曲方向の可動域において、股関節免荷デバイスを装着した場合、約 60° しか可動域が得られなかった。便座への着座動作には屈曲の可動域が約 120° 必要であることから、股関節免荷デバイスを装着した場合、着座動作は困難であると考えられる。実際には、脊椎など他の関節が代替運動を行うため、手すり等の補助装置を用いることで着座動作も可能であると考えられるが、本装具を装着した状態での屈曲角度を拡大する工夫が必要である。

さらに、本装置では、ジョイント部の耐久性や、大腿骨近位部の髓内血行や股関節外転筋に対する侵襲など、臨床応用前に解決しなければならない課題が残っており、今後、これらの問題も考慮しつつ改良を重ねる必要がある。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存型治療の新しい治療装具『股関節免荷装具』を開発し、その免荷機能と股関節可動域について評価し、以下の結論を得た。

- (1) 歩行に必要な伸展位 10° から屈曲位 20° において、十分な免荷機能を期待できる。
- (2) 股関節免荷デバイスを装着した場合、内転・外転、屈曲は拘束されるが、他の可動域は確保される。
- (3) デバイス装着下では洋式便座への着座動作に必要な十分な屈曲角度は得られない。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

- 1) 山子剛、伊藤雅之、徳永邦彦、遠藤直人、原利昭:股関節免荷デバイスの力学的機能の評価。第 32 回 日本臨床バイオメカニクス学会、北海道、2005.10.29.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Gangji, V. , et al. , Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells, J Bone Joint Surg Am, Vol. 86: 1153-1160, 2004.
- 2) 原利昭, ほかに4名, 感圧導電ゴムを用いた関節内接触圧力分布測定システム, 機論 58-551A: 152-157, 1992
- 3) 寺島和浩, ほかに4名, CRを用いた膝運動三次元解析システムの開発, 整形外科バイオメカニクス, Vol. 13: 213-217, 1991
- 4) 寺島和浩, ほかに4名, CRを用いた膝運動三次元解析システムの信頼性についての検討, 整形外科バイオメカニクス, Vol. 13: 219-223, 1991
- 5) 関節可動域合同委員会, 関節可動域表示ならびに測定法に関する検討と関節可動域合同委員会案, 日本リハビリテーション医学会誌, Vol. 31: 77-81, 1991
- 6) Bergmann, G. , et al. , Hip contact forces and gait patterns from routine activities, J. Biomechanics, 34 : 859-8712001

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄間葉系細胞移植

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)

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)

特発性大腿骨頭壊死症に対し、骨再生を目的として骨髄間葉系細胞と連通孔性ハイドロキシアパタイト (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IP-CHA) の複合体 (A 群) および IP-CHA 単独 (B 群) による移植治療を開始した。対象は A 群 3 例 3 関節 (男性 1 例、女性 2 例)、B 群 6 例 7 関節 (男性 5 例、女 1 例) で、両側罹患例の片側に THA または関節温存手術を施行し、stage 2 または 3A で Type C-1 または C-2 の対側に施行した。A 群では 1 例を除き単純 X 線、MRI 上リモデリングが示唆され、B 群でも術後 6 ヶ月頃より緩徐に骨陰影の増強を認めた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は青壮年期に発症することが多いため、可能な限り関節温存に努力すべきである。本邦では大腿骨頭回転骨切り術や内反骨切り術、血管柄付き腸骨移植術などが主に行われてきたが、両側罹患例では長期の療養期間を要するため、青壮年期の患者では治療方針の決定に難渋することが少なくない。

近年、再生医療はあらゆる分野において注目を集めており、運動器疾患においても骨、軟骨、神経などの基礎的研究^{1),2)}、臨床応用³⁾が盛んに行われている。我々は 2003 年 4 月より、ION に対し組織工学的手法を用いた骨再生治療として、骨髄間葉系細胞 (MSC) と連通孔性ハイドロキシアパタイト:ネオボーン® (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IP-CHA) を用いた低侵襲な方法による治療を開始した。Stage 3-A までの症例に対し、低侵襲な方法で圧潰の進行を防止できれば、極めて有利であると考えられる。本症に対して IP-CHA の単独移植を施行した症例も含め、短期の臨床成績を評価した。

2. 研究方法

A. 対象

MSC と IP-CHA の複合体移植例 (A 群) は 3 例 3 関節で、男性 1 例、女性 2 例であった。年齢は 51 歳、40 歳、26 歳で、病因はステロイド性 2 例、アルコール性 1

例であった。病期は Stage 2:2 関節、Stage 3A:1 関節で、病型は Type C-1:2 関節、Type C-2:1 関節、術後経過観察期間は 1 年 5 ヶ月から 2 年 7 ヶ月 (平均 1 年 10 ヶ月) であった。いずれも両側罹患例で、片側に THA を施行した際に骨髄細胞を採取・培養し、4 週後対側に移植した。Steinberg の方法⁴⁾による壊死体積率は、症例 1:13.6%、2:13.2%、3:95.2% であった。

IP-CHA の単独移植例 (B 群) は 6 例 7 関節で、男性 5 例、女性 1 例であった。年齢は 28 歳から 73 歳 (平均 53.3 歳) で、病因はステロイド性 2 例、アルコール性 4 例であった。病期は Stage 2:1 関節、Stage 3A:6 関節で、病型は Type C-1:1 関節、Type C-2:6 関節、術後経過期間は 6 ヶ月から 1 年 (平均 10 ヶ月) であった。両側に本法を施行した 1 例と片側罹患例の 1 例以外は、片側に THA または骨温存手術を行い、同時に対側に本法を施行した。Steinberg の方法による壊死体積率は 12.0% から 55.2% (平均 22.4%) であった。

B. 方法

1) MSC の単離・培養・複合

MSC は、片側に THA を行った際、腸骨より骨髓液を採取し、15% 自家血清及び抗生剤を添加した DMEM 培地にて 4 週間単層培養後、ディッシュに付着した細胞を回収し使用した。移植の足場材料として用いた人工骨は、連通気孔を有する多孔体 HA (気孔率:75%、平均気孔径:150 μ m、気孔間連通率:90%以上) で、培養増殖した MSC を術中に注入し複合体を作成した。

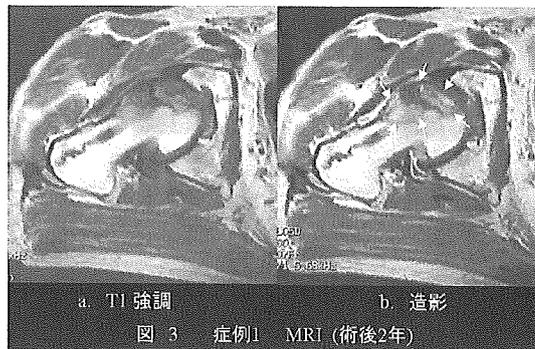
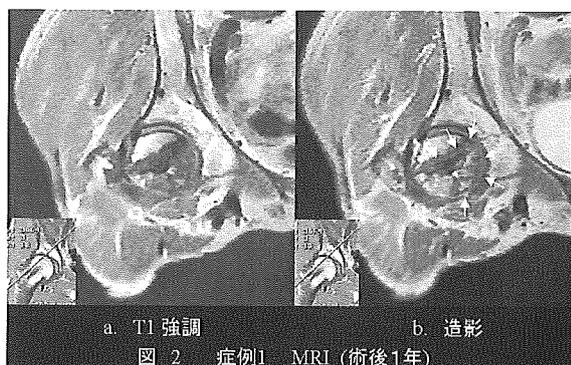
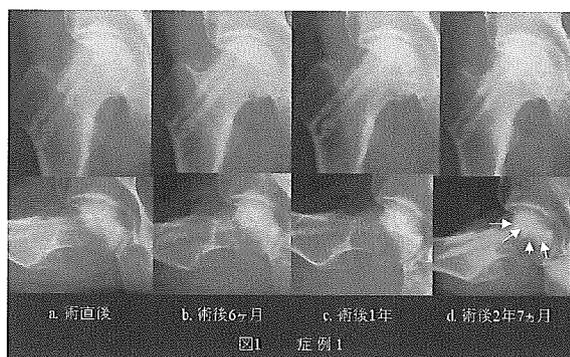
2) 手術方法

大転子遠位から大腿骨頭内側の壊死領域までイメージ下に径6~10mmで2~3カ所の骨孔を作成し、培養増殖したMSCとドリリング孔より1mm小さい径の円柱状のIP-CHAの複合体を透視下に壊死部へ移植した。移植したMSCの数は2~5×10⁵個であった。後療法は術後2週間目より部分荷重を開始し、以後漸増した。

3. 結果

A 群

症例1:50歳男性。両ステロイド性骨頭壊死症で、右Stage 2、Type C-2、左Stage 4、Type C-2であった。まず左股関節にthrust plate hip prosthesis(以下TPP)によるTHAを施行し、同時に骨髓液を採取した。次に4週間培養後、右股関節にMSC・IP-CHAの複合体移植を施行した。術後6ヶ月より複合体移植部のX線透過性が減少し骨陰影の増強を認め、術後2年7ヶ月の現在、さらなる骨陰影の増強を認めており、複体内への新生骨の伝導が示唆された(図1)。術後1年のMRIでは、骨頭前方の壊死領域および移植した複体内にT1強調像で軽度高信号を示し、ガドリニウム造影にてエンハンスされる像が観察され(図2)、さらに術後2年では、それらがより明確となり骨髓組織の侵入が生じている可能性が示唆された(図3)。



症例2:40歳女性。両ステロイド性骨頭壊死症で、右Stage 3A Type C-1、左Stage 3A Type C-2であった。肝機能障害のため、左側にTPPによるTHAを施行し、4週後右股関節に本法を施行した。術後より疼痛は消失し、単純X線術後3ヶ月より複合体移植部位の骨陰影の増強を認めたが、術後1年で荷重部の圧潰と疼痛が出現してきた。しかし術後1年6ヶ月の現在では、圧潰の進行はなく疼痛は消失しており、骨陰影の増強を認めている。術後6ヶ月のMRIでは、T1強調像にて移植複体内に高信号を認め、エンハンス効果も認めたことから骨髓組織の侵入が示唆されていた。

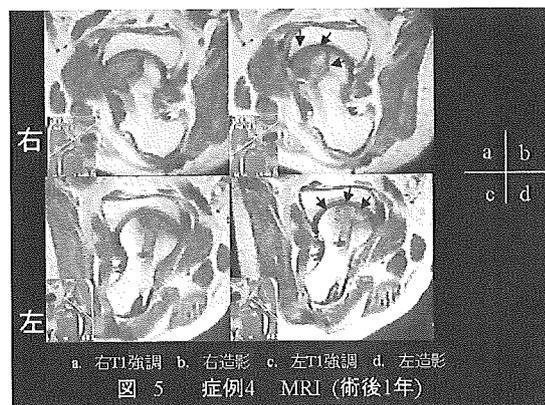
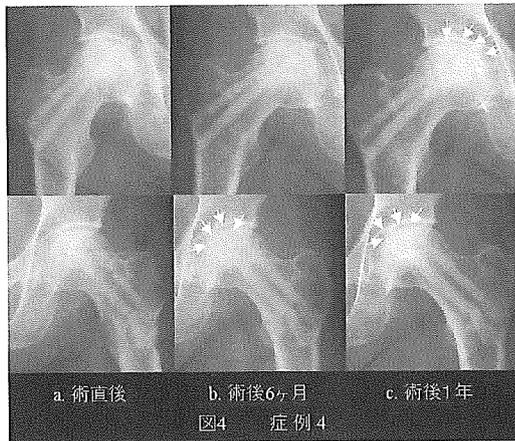
症例3:26歳女性。両アルコール性骨頭壊死症で、右Stage 3-A、Type C-2、左Stage 2、Type C-2であった。右股関節はTPPによる人工骨頭で置換し、左股関節に本法を施行したが、広範囲壊死例(壊死体積率95.2%)であり、術後1年より圧潰と疼痛が出現した。術後1年のMRIにおいても、移植部のT1高信号およびエンハンス効果に乏しく、骨髓組織の侵入を示唆する所見は認めなかった。術後1年5ヶ月の現在も圧潰が進行しており、THAへの変更を検討している。

B 群

単純X線上、概ね術後6ヶ月頃より緩徐に骨陰影の増強が出現する傾向を認めた。広範囲壊死(壊死体積率55.2%)のため術後8ヶ月で圧潰を生じた1例を除き、現在までのところ圧潰の出現や進行はなく、疼痛は消失している。

症例4:73歳、男性。両アルコール性骨頭壊死症で、両側ともStage 3A、Type C-2であった。THAを希望されなかったためMSCとIP-CHAの複合体移植も考慮したが、高齢のためMSCの増殖能も低いことが予想され、同意の下、IP-CHA単独移植を施行した。右股は術後1

年目頃より、左股は術後6ヵ月頃より緩徐に骨陰影の増強を認め、現在までのところ圧潰の進行はなく、疼痛も消失している(図4)。術後1年のMRIでは、両側ともにT1で高信号およびエンハンス効果を認めており、骨髄組織の侵入が示唆された(図5)。



4. 考察

近年、ION に対する治療として、血管新生や骨新生を期待し、骨髄単核細胞や BMP の移植の試みがなされ良好な短期成績が報告されている⁵⁾⁷⁾。一方、本法は移植細胞源に MSC を使用していること、細胞培養を行い増殖させて移植すること、scaffold を使用することにおいてこれらと異なり、骨伝導能に優れ、気孔間連通構造をもつ新規の多孔体 HA に、MSC を導入し生体活性をもたせ移植するという新しい治療法であり、ION に対する新たな骨再生治療として期待される。

Ito らは、動物実験にて MSC と IP-CHA の複合体移植により良好な骨形成が得られることを確認した⁸⁾。また IP-CHA 単独移植群でも良好な骨形成を認めるものの、複合体群の方が骨形成量や骨芽細胞分化がともに優れていたと報告しており、骨新生の速度、量、密度などにおいて MSC は重要な役割を果たしていると思われる。本臨床例においても、画像上 A 群が B 群に比べ早

期にリモデリングを認めており、MSC の存在が骨新生に対して、より有効に作用する可能性が示唆された。

本法の修復機序は、移植した MSC より放出されたサイトカインや成長因子などが、ドリリングにより母床から誘導された骨髄細胞を刺激し血管新生や骨新生が生じたり、また MSC より血管内皮細胞や骨細胞に分化するものも存在し、骨修復に関与しているものと推察される⁹⁾¹²⁾。

また骨頭圧潰の影響因子として、壊死域の大きさおよび部位は重要であり、Steinberg らは、壊死体積率 15% 以上に対する core decompression は、臨床的および X 線学的にも成績不良であったと報告し¹³⁾、Nishii らは MRI の 3 次元的な評価にて、壊死域の体積と圧潰には強い相関を認めるが、一方で壊死体積率 30% 以下の小さな領域でも、骨頭の上前方に位置するのは圧潰のリスクが高いと報告している¹⁴⁾。本症例では壊死体積率が 50% 以上の大きな 2 例は術後早期に圧潰を来したものの、Type C においても壊死体積率が概ね 20% までは病期の進行を免れており、本法の手術効果を示すものと考えられた。しかし 3 次元的評価も含めた手術適応ならびに scaffold、移植細胞、成長因子の選択については改善の余地があり、今後も更なる検討が必要であると考えている。

5. 結論

ION に対し、MSC と IP-CHA の複合体移植ならびに IP-CHA 単独移植を施行した症例について報告した。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中隆治, 安永裕司, 久留隆史, 山崎琢磨, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対し骨髄間葉系細胞移植を施行した 3 例. Hip Joint 31: 386-89, 2005

2. 学会発表

- 1) 田中隆治, 安永裕司, 久留隆史, 山崎琢磨, 越智光夫: 特発性大腿骨頭壊死症に対し骨髄間葉系細胞移植を施行した 3 例. 第 31 回 日本股関節学会, 長崎, 2004.10.16.
- 2) 田中隆治, 安永裕司, 寺山弘志, 山崎琢磨, 越智光夫: 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄間葉系細胞移植. 第 32 回 日本股関節学会, 新潟, 2005.11.7.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Adachi N, Sato K, Usas A, Fu FH, Ochi M, Han CW, Niyibizi C, Huard J. Muscle derived cell based *ex vivo* gene therapy for treatment of full thickness articular cartilage defects. J Rheumatol. 2002; 29: 1920-30.
- 2) Murakami T, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Tanaka N, Ikuta Y, Ochi M. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair. Brain Res. 2003; 974: 17-24.
- 3) Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in treatment of cartilage defects of the knee. J Bone Joint Surg. 2002; 84-B:571-8.
- 4) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br. 1995; 77: 34-41.
- 5) Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop 2002; 405: 14-23.
- 6) Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. J Bone Joint Surg 2004; 86-A: 1153-60.
- 7) Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. Clin Orthop 2004; 429: 139-45.
- 8) 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. J Biomed Mater Res. 2004; 69(3): 454-61.
- 9) Tang YL, Zhao Q, Qin X, Shen L, Cheng L, Ge J, Phillips MI. Paracrine action enhances the effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation on vascular regeneration in rat model of myocardial infarction. Ann Thorac Surg. 2005; 80 :229-36.
- 10) Mayer H, Bertram H, Lindenmaier W, Korff T, Weber H, Weich H. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation. J Cell Biochem. 2005; 95: 827-39.
- 11) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284: 143-7.
- 12) Oswald J, Boxberger S, Jorgensen B, Feldmann S, Ehninger G, Bornhauser M, Werner C. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. Stem Cells. 2004; 22: 377-84.
- 13) Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B, Hosick WB, Corces A, Bands RE, Hartman KE. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop. 2001; 386: 71-8.
- 14) 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. J Orthop Res. 2002; 20: 130-6.