

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18年度 総括・分担研究報告書

平成19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—最終結果—	…………… 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 (国立長寿医療センター病院治験管理室)	
永井正規 (埼玉医科大学公衆衛生学)	
(2) 定点モニタリングシステムにより収集した特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴	
—全国疫学調査結果との比較—	…………… 7
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 (国立長寿医療センター病院治験管理室)	
永井正規 (埼玉医科大学公衆衛生学)	
(3) 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— (進捗状況)	…………… 12
阪口元伸、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)	
田中 隆 (医療法人朋愛会 朋愛病院)	
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)	
大園健二 (独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院)	
李 勝博 (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)	

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) 骨髄移植後大腿骨頭壊死に対する人工股関節置換術 15

山口 仁、長谷川幸治、増井徹男、加納稔也、関 泰輔、坪井真幸、松田達男

(名古屋大学大学院医学系研究科 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 大腿骨頭壊死モデルでの脂肪細胞の検討 ① 18

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

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の効果: 培養血管内皮細胞を用いた検討 22

赤池雅史、栗飯原賢一、池田康将、八木秀介、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 26

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) ION における脂肪細胞の役割に関する研究

第7報; ステロイド投与下での骨髄内脂肪細胞の反応 30

重松正森、佛淵孝夫 (佐賀大学医学部 整形外科)

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) 日本白色家兎に対する酸化ストレス誘発剤を用いた骨壊死誘発 33

三秋恒平、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、北村憲司、福井清数、松本忠美

(金沢医科大学 整形外科)

- (2) マウス骨壊死モデルの開発とその解析 36

田中 栄 (東京大学医学部附属病院 整形外科)

大熊千晶、懸田健史 (順天堂大学医学部 整形外科)

- (3) ステロイド性骨壊死モデルにおける性差の検討 - 第二報 - 41

西田顕二郎、山本卓明、池村 聡、神宮司誠也、岩本幸英 (九州大学整形外科)

- (4) 家兎大腿骨における血行動態依存性骨髄内圧調節の検討

—動脈圧及び静脈圧の影響—	44
小平博之、堀内博志、小林千益、天正恵治（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）	

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	46
石田雅史、藤岡幹浩、平田哲朗、栗林正明、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、梁 広石	
（順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科）	
山路 健、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、野島崇樹、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	51
関谷文男、山路 健(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 総合診療科）	
(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	55
—家兎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—	
高岡邦夫、岩切健太郎、金城養典、政田俊明、徳原善雄、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）	
(4) ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防は可能か —抗凝固薬とスタチン併用による予見的研究—	58

長澤浩平、小荒田秀一（佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科）
堀内孝彦（九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学）
末松栄一（国立病院機構九州医療センター 膠原病内科）

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) 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 …………… 62
- 3遺伝子の関連に関して —
- 平田哲朗、藤岡幹浩、新井祐志、高橋謙治、浅野武志、
栗林正明、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）
田村京子、中島滋郎（大阪大学大学院医学系研究科 小児科学）
近藤亨子、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）
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）
- (2) ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生とNCOA2 遺伝子多型の関連 …………… 66
- 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）
- (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 …………… 69
- 高岡邦夫、金城養典、岩切健太郎、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）
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、近藤亨子（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）
- (4) 破骨細胞特異的エストロゲンレセプター(ER)欠損マウスでは骨量減少を認める …………… 73
- 加藤茂明、今井祐記、高田伊知郎、松本高広、中村 貴
（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) 臼蓋の脆弱性骨折後に Protrusio Acetabuli を来した症例 …………… 76
- 山本卓明、神宮司誠也、岩本幸英（九州大学整形外科）
- (2) ‘特発性大腿骨頭壊死症’当科紹介例の検討 …………… 79

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 81
長谷川幸治、増井徹男、山口 仁、加納稔也、関 泰輔、松田達男
(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)
- (2) 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 (第二報) 84
池村 聡、山本卓明、神宮司誠也、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
(九州大学 整形外科)
- (3) 特発性大腿骨頭壊死症に対する転子間彎曲内反骨切り術の工夫
—より広範囲な健常域を獲得するために— 86
玉置 聡、渥美 敬、柁原俊久、平沼泰成、朝倉靖博、渡辺 実
(昭和大学藤が丘病院整形外科)

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) 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 88
治療Ⅲ(人工物置換術)サブグループ
小林千益(信州大学医学部運動機能学講座)
松本忠美(金沢医科大学 運動機能病態学)
佛淵孝夫(佐賀大学 整形外科)
大園健二(独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院)
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)
- (2) 特発性大腿骨頭壊死症の QOL 評価 102
関 泰輔、長谷川幸治、増井徹男、山口 仁、加納稔也、松田達男
(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)
- (3) 大腿骨頭壊死症に対する金属対金属表面置換型人工股関節全置換術の術後 5 年成績 105
西井 孝、菅野伸彦、三木秀宣、花之内健仁、吉川秀樹
(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

b. 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) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植 108

山崎琢磨、寺山弘志、石川正和、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)

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)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死術後のクリティカルパスに関する研究 112

重松正森、佛淵孝夫 (佐賀大学 整形外科)

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18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
	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
	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
	大園 健二	関西労災病院 整形外科
	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18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
	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
	岩城 啓好	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
	岡田 洋右	産業医科大学 第一内科学
	赤池 雅史	徳島大学医学部歯学部附属病院 循環器内科
	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)
	神野 哲也	東京医科歯科大学 医学部附属病院 整形外科
	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
	加畑 多文	金沢大学医学部医学系研究科 機能再建学
	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
	堀内 博志	信州大学医学部 運動機能学講座
	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
	徳永 邦彦	新潟大学大学院医歯学総合研究科 整形外科
	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
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 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

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18年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	西山 隆之	神戸大学大学院 医学系研究科 整形外科学
	有島 善也	鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学
	野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 免疫膠原病内科
	山口 耕史	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
	李 勝博	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 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、○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、杉山 肇、眞島任史、岩城啓好、名越 智、兼氏 歩、神野哲也、高橋謙治、加畑多文、新井祐志、堀内博志、熊谷謙治、徳永邦彦、山本卓明、西井 孝、稲葉 裕、西山隆之、有島善也、山口耕史、李 勝博
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、堀内博志、西井 孝
 - 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、堀内博志、熊谷謙治、赤池雅史
 - 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、岩城啓好、黒田 毅、山本卓明、野島崇樹
 - 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、藤岡幹浩、徳永邦彦、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、李 勝博
 - 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、杉山 肇、
眞島任史、岩城啓好、名越 智、兼氏 歩、神野哲也、高橋謙治、加畑多文、新井祐志、
堀内博志、熊谷謙治、徳永邦彦、山本卓明、西井 孝、稲葉 裕、西山隆之、有島善也、
山口耕史、李 勝博

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-一般-003)

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、実際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
説明 (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
説明 (疫学)

(担当: 廣田良夫、福島若葉)

I. 全国疫学調査

1. 研究目的

IONの患者数を推計するとともに記述疫学像を明らかにする。

2. 研究方法

平成17年度の調査を踏まえ、記入漏れ項目や整合性のない回答について再確認し、最終解析を行う。(倫理面への配慮)

一次調査は受療患者数と性別のみの調査であり、倫理面の問題はない。二次調査個人票には調査対象者番号のみ記載することとし、京都府立医科大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果及び考察

最終的に1,502人の情報を解析した。男女共に受療患者のピークは50代。確定診断時年齢のピークは、男性では40代、女性では30代。背景因子の分布は、「ステロイド全身投与歴あり」が51%、「アルコール

ル愛飲歴あり」が 31%、「両方あり」が 3%、「両方なし」が 15%。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 54%。ステロイド全身投与の対象となった疾患は、SLE が 31%と最多。手術の術式は、人工骨頭・関節置換術が 65%、骨切り術は 25%。

受療患者全体でも新患に限っても、この 10 年間では、ステロイド関連 ION の割合に明らかな上昇傾向を認めない。

4. 評価

1) 達成度について

二次調査における記入漏れ等の再確認を実施しており、他疾患(他研究班)の全国疫学調査に比べて、完璧な調査を達成した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ION の疫学像を国レベルで調査した例は、海外にない。患者数や背景因子の分布を明らかにしたことは、患者管理や疾病対策の観点から学術的・社会的意義が大である。

3) 今後の展望について

ステロイド投与による原疾患のコントロールや、ION の診断治療レベルの変化を確認する意味からも、定期の疫学調査を実施すべきである。

4) 研究内容の効率性について

規定のプロトコールに即して、全国の病院より層化無作為抽出して実施する現行の全国疫学調査は、最も効率性を備えていると考えられる。

5. 結論

2004 年1年間の受療患者数は 11,400 人(95%信頼区間:10,100-12,800)と推定された。男女比は 1:0.8 であった。年間新患数は 2,220 人と推定された。背景因子の分布は、「ステロイド全身投与歴あり」が 51%、「アルコール愛飲歴あり」が 31%、「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 54%となった。

II. 定点モニタリング

1. 研究目的

全国疫学調査は多大な費用と労力を要するので、10 年毎位にしか実施できない。従ってこれを補完する目的で、研究班員所属施設から患者を登録しても

らい、記述疫学特性の継続的調査を実施する。

2. 研究方法

ION の患者が集積すると考えられる医療施設を定点として、新患および手術症例を所定の様式により逐一(あるいは随時)報告し、登録するシステムである。(倫理面への配慮)

「疫学研究の倫理指針」に基づき、調査実施の情報公開のため、ポスターを参加施設で掲示している。また、大阪市立大学大学院大医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果及び考察

現在はモニタリングシステム開始後 8 年目に当たる。これまでに登録された新患症例のうち、1997 年以降の確定診断例で、確定診断から記入日までが 3 年以内である者 1,126 人につき集計した。男女比は約 6:4。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%、「両方なし」が 12%、「両方あり」が 5%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 54%となった。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。ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が 23%と最多であった。

4. 評価

1) 達成度について

1997 年 6 月に開始して以降、現在は 23 施設の整形外科が参加し、定点数、登録数とも順調に増加している。当初予想した以上の達成度である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本モニタリングシステムで得られる患者の記述疫学特性は、専門医療施設の患者を代表した情報であり、海外の報告との比較性に優れている。

3) 今後の展望について

本システムで収集した記述疫学特性と全国疫学調査に基づく情報とを比較し、各々の情報の長所・短所および限界を明らかにして適切な活用を図る。

4) 研究内容の効率性について

ION の患者が集積する医療施設を定点として、新患および手術症例を所定の様式により逐一(あるいは

随時) 報告し、登録するシステムであり、簡便且つ効率的である。

5. 結論

定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査結果と比較して、ION 確定診断時年齢が低く、骨切り術施行の頻度が多い傾向を認めた。一方、性比、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患、ION 確定診断時の病期・病型分類に関しては、明らかな差違を認めなかった。

本システム開始以降の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。経年変化を捉えるためにはさらに長期的な視野での検討が必要と考えられ、今後も本システムを継続する必要がある。

Ⅲ. 多施設共同症例・対照研究

1. 研究目的

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. 研究方法

定点モニタリングによる登録症例のうち、2002 年 1 月以降に初診し、過去 1 年以内に初めて ION と確定診断された者を症例とし、症例・対照研究を行う。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者 5 例までとした。

(倫理面への配慮)

「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、参加拒否を可能とする必要があるため、意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。なお、本研究は大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果及び考察

最終的に収集した 73 セット(症例 73、対照 252)を対象とした多変量解析の結果は、昨年度に報告済みである。

上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入漏れを認める。現在、本研究の質の向上を目的として、欠損データを補完するための再調査を行っている。今後、補完作業終了後に最終

解析を行い、ION 発生に関する各種要因についてより詳細に検討する予定である。

4. 評価

1) 達成度について

欠損データの再調査に多大の労力を傾注している。前年度の解析で一応の結果を得ているが、最終解析は翌年度に持ち越される。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ステロイド非投与に対する投与のリスク定量は未だなされておらず、本結果の学術的・社会的意義は大きい。

3) 今後の展望について

欠損データが補充され次第、最終解析を行う。相対危険の大きな変化は生じないと思われるが、数値の安定化に大きな期待が持てる。

4) 研究内容の効率性について

定点モニタリングによる登録症例を用いた点で、新たな症例収集の時間と労力を省くことが出来た。本手法は他の特定疾患研究に応用することが可能である。

5. 結論

現在までの解析で、ステロイド全身投与歴を有する者で OR 28.6 (95%CI: 7.1-115.6)という結果を得ている。飲酒、喫煙、肝障害の既往との関連も検出している。

Ⅳ. 腎移植症例の追跡研究

1. 研究目的

腎移植後の ION 発生のリスク因子(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。

2. 研究方法

過去の腎移植症例を追跡し、MRI によるスクリーニングによって、ION 確定例と未発症例を比較する。

(倫理面への配慮)

腎移植症例に対する MRI によるスクリーニングは、それ自体が妥当且つ必要な医療行為である。用いる情報は総て既存情報である。