

H. 骨頭温存手術

(治療Ⅱ)

(担当: 瀧美 敬)

1. 研究目的

若年罹患者が少なくない特発性大腿骨頭壊死症の治療に重要な骨頭温存手術の標準化に向けて有効性および普及程度等を検討すること。

2. 研究方法

班会議参加施設における特発性大腿骨頭壊死症の手術治療の実施状況を把握し、その方法、頻度等の検討を行った。特発性大腿骨頭壊死症の手術療法は大別すると、(1)残存する生存域を骨切りにより荷重部に移動する方法と、(2)壊死病巣の位置は変えずに、同部に骨移植(単純骨移植、血管柄付き骨移植)を行うものがある。(1)に代表されるのは、大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術である。(2)には、海綿骨移植、血管柄付腓骨・腸骨移植術である。これらの手術療法は自然経過を変えるものでなくてはならず、圧潰の進行しない小範囲壊死症例に行っても有効性はない。各種の骨頭温存手術に対して、多方面からの有効性の検討を行った。

3. 研究結果及び考察

班会議所属施設における特発性大腿骨頭壊死症に対する手術実施状況:3年間(2004-6)における班会議所属施設(20施設)での特発性大腿骨頭壊死症に対する手術実施状況(2004-6)では、全体では人工物置換は58%、骨頭温存手術は42%に行われていた。しかし、各施設における頻度では骨頭温存手術は0-71%と幅があり、骨頭温存手術が普及しているとは言い難い現状であった(表1)。行われた手術法については

各施設において適応等の差があるためか一貫性はないが、大腿骨頭前方回転骨切り術が55%と最も多く、彎曲内反骨切り術が22%、後方回転骨切り術が13%であった。(表2)。

血管柄付腸骨移植術:名越による深腸骨回旋動脈静脈を有茎とした血管柄付き腸骨移植術の長期経過からの有効性の報告がなされ、術前 Type C-1 においては、術後 17 関節中 13 関節で骨頭圧潰が防止されたが、術前 Type C-2 では、18関節中15関節に骨頭圧潰が生じており、本手術の適応が術前 Type C-1 以下の範囲の壊死病巣に限られることが示され

た。また、病期に関する適応は Stage 2, 3A のあまり進行していない症例に限られることが報告された。藤原は、52 例の血管柄付腸骨移植術の成績の検討から 10 年生存率は 57%であり、成績は術前 Type C-1 では良好、Type C-2 では不良と報告された。これらの報告から血管柄付腸骨移植術に適応の限定が示された。

大腿骨頭回転骨切り術・転子間彎曲内反骨切り術:骨切り術後は、安定した股関節を得るために内反が必要になることが少なくなく、よって脚長差が生じやすい。池村らは転子間彎曲内反骨切り術後の脚長差が平均 25.3° の内反角度で、脚短縮が平均 13.2mm であることを報告し、跛行は 39.0%(41 例中 16 例)に認め、補高使用率は 24.4%(41 例中 10 例)であり、跛行を認める患者の平均脚長差は 16.1±2.2 であるとした。神宮司らは転子間彎曲内反骨切り術の低侵襲性について大腿骨頭前方回転骨切り術との比較検討を行った。総出血量は、彎曲内反骨切り術が 344(190-600)ml であるのに比し前方回転骨切り術では 904(210-1655)ml であり、術中出血量では彎曲内反骨切り術は 169(80-300)ml、前方回転骨切り術は 419(140-1000)ml であった。適応が異なるが転子間彎曲内反骨切り術が低侵襲な手術治療であることが示された。

玉置らは転子間彎曲内反骨切り術の工夫として、内反に前方回転を(平均 23°、15~30°)を加え、作図上内反のみを行った場合が平均 67%(56~89%)、実際に内反に前方回転を加えた場合は平均 88%(74~105%)であったと報告した。この方法は彎曲内反骨切り術においてより広い健康域を術後に得ることができる方法であることが示された。

新しい工夫として菅野らはナビゲーションを用いた大腿骨頭回転彎曲骨切り術を、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、大腿骨彎曲内反骨切り術の MRI 評価を報告した。

大腿骨頭回転骨切り術:平沼らは前方回転骨切り術後に圧潰が関節前方に位置することから生じる術後関節不安定性と骨棘形成に関する検討を行い、本術式の術後経過に関する要因を検討した。神宮司らは骨切り術後 25 年以上経過した症例を検討し、術前 stage が早いほど予後が良好なことを報告した。このほか、関らは特発性大腿骨頭壊死症の治療に対する QOL 評価を骨切り群と THA 群、保存群に分けて行った。JOA スコア平均値は、骨切り群 86.7、THA 群

81.3、保存群 78.4 であり骨切り群が最も高いスコアであった。神宮司らは特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋形成不全について壊死域との関連を報告した。中村らは特発性大腿骨頭壊死症における骨頭前下方の骨変化から、頭頂部の圧潰後に骨頭は臼蓋内移動するため前後方向が修復されることを報告した。

4. 評価

特発性大腿骨頭壊死症は若年者が多く罹患し骨頭温存手術はきわめて重要である。各種の骨頭温存手術に対する報告がなされたが、班会議参加施設においても、その実施状況には極めて差があることが明らかとなった。

達成度に関しては不十分であり若年者罹患患者に対する骨頭温存手術の実施状況、更にはその成績調査が必要である。

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術は大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術を代表として本邦が先進している分野である。手技的な問題を含めて追従を許さない分野であり、この方面の更なる研究が必要である。社会的にも若年罹患者の骨頭を温存することは極めて重要である。

今後特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化を目的として更なる検討を行う必要がある。骨頭温存手術が普及しない理由として、人工物は手術が容易で入院期間も短いことに比べ、骨頭温存手術は手技的な難易度が高く入院期間も長いことがあげられる。これに対し、技術の普及、習得の促進、または治療のセンター化等が治療の標準化に必要である。誰でもどこでもできる治療ではないため容易ではないが、適応・手技の理解、習得が必要である。骨頭温存手術施行の実施状況に対する若年者罹患患者を中心とした調査、更にはその成績調査が必要である。その為には年齢別、Type, Stage 別に調査する必要がある。研究内容の効率性について有効かつ簡便な方法について検討し実行する必要がある。

若年者特発性大腿骨頭壊死症の治療における骨頭温存手術の標準化に向けて更なる研究が必要である。

表1 3年間（2004-6）の班会議所属施設における特発性大腿骨頭壊死症に対する手術実施状況（手術件数順）

施設No	手術総数	人工物置換	骨頭温存
1	119	48 (40%)	71 (60%)
2	107	31 (29%)	76 (71%)
3	83	37 (45%)	46 (55%)
4	66	35 (53%)	31 (57%)
5	61	53 (87%)	8 (13%)
6	54	26 (48%)	28 (52%)
7	53	53 (100%)	0
8	41	23 (56%)	18 (44%)
9	37	13 (35%)	24 (65%)
10	37	25 (68%)	12 (32%)
11	36	22 (61%)	14 (39%)
12	36	36 (100%)	0
13	35	31 (89%)	4 (11%)
14	31	21 (68%)	10 (32%)
15	29	20 (69%)	9 (31%)
16	23	11 (48%)	12 (52%)
17	20	9 (45%)	11 (55%)
18	18	14 (78%)	4 (22%)
19	15	13 (87%)	2 (13%)
20	12	10 (83%)	2 (17%)
合計	913	531(58%)	382(42%)

表2 3年間(2004-6)の班会議所属施設における特発性大腿骨頭壊死症に対する各種骨頭温存手術実施状況(骨頭温存手術件数順)

骨頭温存	前方回転骨切り	後方回転骨切り	内反骨切り	彎曲内反骨切り	腸骨移植	血管柄付き腸骨移植	血管柄付き腓骨移植	骨セメント充填	Core decompression	間葉系細胞移植
76 (71%)	18 (24%)	4 (5%)		54 (71%)						
71 (60%)	34 (48%)	29 (41%)		8 (11%)						
46 (55%)	37 (80%)	1 (2%)		8 (17%)						
31 (57%)	16 (52%)			6 (19%)		2 (7%)			4 (13%)	3 (10%)
28 (52%)	13 (46%)	8 (29%)		3 (11%)			5 (18%)			
24 (65%)	21 (88%)	1 (4%)					1 (4%)		2 (8%)	
18 (44%)	11 (61%)		7 (39%)							
14 (39%)	10 (71%)	2 (14%)		2 (14%)						
12 (32%)	11 (92%)	1 (8%)								
12 (52%)	9 (75%)	2 (17%)		1 (8%)						
11 (55%)			4 (36%)		1 (9%)	1 (9%)		5 (45%)		
10 (32%)	10 (100%)									
9 (31%)	9 (100%)									
8 (13%)	5 (63%)	1 (13%)	2 (25%)							
4 (11%)	4 (100%)									
4 (22%)	1 (25%)		3 (75%)							
2 (13%)		2 (100%)								
2 (17%)	2 (100%)									

I. 人工股関節置換術 (治療Ⅲ)
(担当:小林千益、松本忠美)

1. 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(BP)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(径が約 10mm)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いる。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、Thrust Plate や新世代の表面置換術(SR)やなども出てきている。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。

2. 研究方法

ION 調査研究班として ION に対する初回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。

【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 調査研究班所属整形外科で行った ION に対する初回人工物置換術を対象とした。人工物置換術とは、人工物による関節の部分もしくは前置換術であり、THA、人工骨頭置換術、SR などを含む。ION に続発した 2 次性股関節症に対する手術も含み、関節温存後の人工物置換術も含む。破綻した人工物置換術に対する手術(人工物再置換術は除外)や、関節切除後(Girdlestone)後の手術は除外する。

【調査方法と調査項目】 毎年 12 月末～翌年 1 月中旬に、報告書の表 1 に示す項目をそこに示す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。

調査項目は、患者背景、手術関連、術後経過の 3 セク

ションからなる。前2者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を含む。術後経過のセクションでは、人工物置換術で最も問題となっている術後脱臼と、再手術を要する臨床的破綻について調べる。術後脱臼に関しては、その有無と、生じた場合は単回か反復性(2回以上)かを調査する。臨床的破綻とは経過観察中に再手術を要すると判断した場合であり、その判定日、判定理由(破綻内容)、再手術の施行の有無、再手術施行日、再手術施行内容(人工物を再置換した場合は、置換した部品を入力)、臨床的破綻にも関わらず再手術未施行の場合はその理由を入力する。

(倫理面への配慮)

本研究は既存資料のみを使用する観察研究であるが、個人情報保護等に十分配慮する。患者氏名や施設内 ID など、個人が特定できる項目は削除し、代わり登録順の「症例番号」をつけ、前記エクセルファイルで調査結果を提出していただく。なお、「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の対照表は各施設で保管する。従って、登録された情報には個人を特定するデータは含まれない。本研究は、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。

3. 研究結果及び考察

[2006 年までの調査結果]2006 年までの調査では、ION 調査研究班参加整形外科 24 施設の過去 10 年間(1996 年 1 月～2005 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 1370 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 49 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 56%、アルコール多飲が 28%で、ION の病期は 3 が 56%、4 が 39%であった。手術関連では、後側方進入法が 75%で、手術の種類としては THA が 72%、BP が 24%、SR が 5%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 3.2 年(0～10 年)で、術後脱臼は 5%(単回 2.6%、反復性 2.4%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.2%であり、その 68%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

[術後脱臼の危険因子]術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 6.8%、BP で 0.6%、SR で 0%)、THA 群に絞って危険因子の検討を行った。その結果、手術進入法と骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。前外側進入法が後側方進入法より脱臼率が有意に低かった。32mm 以上の大骨頭は、それより小さなものより有意

に脱臼率が低かった。また、骨頭径 22、26、28mmの間には脱臼率の有意な差がなかった。

[耐用性に関する危険因子]臨床的破綻(要再手術)を生じた 44 関節より反復性脱臼、感染、異所性骨化による 8 関節を除いた mechanical failure の 36 関節(82%)について、股臼コンポーネントと大腿骨コンポーネントに分けて検討を行った。臨床的破綻を終点とした生存率は、股臼コンポーネントでは 5 年で 95%、9 年で 91%で、大腿骨コンポーネントでは 5 年で 99%、9 年で 99%であった。股臼コンポーネントの臨床的破綻には、手術進入法と機種が関連していた。前外側進入法は他の進入法と比べ股臼コンポーネントの耐用性が劣った。耐用性が劣った股臼コンポーネントは、PSL ソケット、AMS-HA ソケット、使用頻度が少ない機種(10 例未満の使用頻度の機種の寄せ集めの群)であった。AMS-HA ソケットの破綻7例中 6 例は、セラミック股臼ライナーの破損であった。大腿骨コンポーネントの破綻には、手術の種類が関連しており、大腿骨コンポーネントの機種も関連の傾向を示した。SR は THA や BP より耐用性が劣った。耐用性が劣った大腿骨コンポーネントは、Spongiosa metal II、Birmingham SR、使用頻度が少ない機種(10 例未満の使用頻度の機種の寄せ集めの群)であった。

[本登録監視システムの意義]このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表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。これまでの調査で、過去 10 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 1370 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(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

4. 評価

1) 達成度について

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、過去 10 年までさかのぼって調査を行い、24 施設の初回人工物置換術 1370 関節の情報が得られた。ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子を明らかにでき、当初の目的をほぼ達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の調査対象は 1370 関節と、ION に対する人工物置換術に関する調査研究としては、検索した範囲では報告がなく、国際的にも類を見ない大規模な調査研究と言える。

変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録監視システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

今回整備した 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は、前述のような成果を挙げ、学術的・国際的・社会的意義が大きいので、今後も ION 調査研究班として継続していく予定である。その際、今回問題点として同定された THA の脱臼、再手術を要する mechanical failure の問題と、それらの危険因子については特に注意深く監視していく予定である。

4) 研究内容の効率性について

ION に対する人工物置換術では、新しいインプラントが次から次へと開発され使用されてきている。これらも含めて、ION に対する人工物置換術の実態を把握し、問題点とその危険因子を同定するために、ION 調査研究班としての ION に対する人工物置換術の登録監視システムは、有効かつ効率のよい調査方法である。本登録監視システムの整備に際しては、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た。研究対象は、現在も用いられているインプラントが使用された 1996 年 1 月初め以降に限定した。それらの結果、効率よく必要な情報が得られた。

5. 結論

本研究によって、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(報告書の表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。

これまでの調査で、過去 10 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 1370 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(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。

ION に対する人工物置換術は、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、男性が多く、ステロイド全身投与例が過半数を占め、アルコール多飲が約 1/4 を占めた。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置換術に関しハイリスク群であるといえる。

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 MIS 7%、手術の種類で表面置換術 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 47%など)。

平均 3.2 年(最長 10 年)の術後経過観察で、脱臼(5.0%)と再手術を要する臨床的破綻(3.2%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。脱臼には後側方進入法が危険因子となっており、骨頭径に関し脱臼予防のためには径 32mm 以上の大骨頭を用いることが必要であることが明らかとなった。臨床的破綻の大部分を占めた mechanical failure については、股臼コンポーネントの危険因子は前外側進入法と特定の機種であり、大腿骨コンポーネントでは表面置換術と特定の機種の耐用性が劣った。これらの危険因子に関しては、今後とも注意を要する。

本調査結果は、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群である ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視行っていく予定である。

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)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の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 向上を図ることが全体研究の目的である。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。そこで、本サブグループの研究目的は、治療の標準化のために特発性大腿骨頭壊死症の MR 画像評価の標準化をはかり、コンピュータ手術シミュレーションによる適切な手術法の決定方法や、手術を安全で正確に行うためのコンピュータ手術支援システムを開発することで、3 次元的な骨壊死病変の位置と大きさの評価から骨切り術や人工関節における手術計画にコンピュータシミュレーションを導入し、この 3 次元的に立案し

た治療計画を実際に実行できる手術ナビゲーション法を確立することである。

2. 研究方法

3次元的に再構築できるMR画像の撮像法で、従来骨壊死の診断基準に用いてきたSpin Echo法T1強調画像に相当するGradient Echo法の3D-SPGR法を用いて骨壊死領域の位置と大きさの経時的变化を評価できる方法を考案した。これは、骨壊死病変のある骨全体の形態から異なる時期に撮像したMR画像データセットを位置あわせ(Registration)し、再度任意の部位の同一断面(MPR画像)で骨壊死像の変化を評価できる方法である。このRegistration法が、骨壊死の好発部位である股関節部(大腿骨頭)と膝関節部(大腿骨顆部および脛骨近位部)で、精度が実用的レベルであるかの精度検証実験を行った。遺体大腿骨および脛骨にMR画像用マーカーをつけた精度検証モデルで撮像方向を変化させてMR画像を取得し、このデータセットを実験に使用した。

臨床的には、圧潰のない病期の大腿骨頭壊死症30関節において1年以上間隔をあけて3D-SPGR法によるMR画像が撮像できた画像データセットで、従来のMR画像冠状断像による骨壊死病変の変化とImage Registrationを行った骨壊死病変の変化を比較検討した。また、膝関節部骨壊死症の30関節においても、Image Registration法で骨壊死病変の経時的变化を評価した。

次に、3D-SPGR法から大腿骨頭壊死症の転子間骨頭回転骨切り術のシミュレーションを行う手法を考案した。DICOM描画ソフトウェア(Virtual PlaceTM M; Aze Ltd., Tokyo, Japan)を用いてMR画像から大腿骨、壊死領域および寛骨臼を抽出し(segmentation)、それらの三次元ポリゴンモデルをコンピュータ上で作成した。モデルでの頸部軸は、骨頭の中心を通るように定めた。大腿骨頭回転骨切り術のシミュレーションでは、頸部軸を中心にして骨頭回転を前方には80度まで、後方には150度まで行なった。さらに骨頭回転に加えて、頸部の内反を30度まで行なった。内反の角度は、股関節正面方向の投影角とした。シミュレーション後に荷重部健全域の割合および脚長減少量を、股関節正面方向の平面投影像上にて計測した。荷重部健全域の割合は厚生労働省の分類に従って計測し、Type A, Type B, Type C1, Type C2に分類した。このシミュレーションを用いて、Type C1およびC2の症例で、骨頭の回転や内反でどの程度病型が変化できるかを検討した。

最後に、上述の大腿骨頭壊死症の転子間骨頭回転骨

切り術のシミュレーションで、手術適応のあると判断された症例で、脚短縮が起りにくいように骨切りデザインを球状にし、大転子切離や腸腰筋切離をしないでよい前方および後側方進入による骨切り術を手術ナビゲーション下に施行し、経過を評価した。症例は37歳女性で、SLEに対するステロイド治療歴のある両側大腿骨頭壊死症例である。右側はType C2、Stage 3Aであった。MR画像データから、骨盤、大腿骨、壊死病変部のコンピュータモデルを作成し、回転骨切り術のシミュレーションを行った。手術ナビゲーションは、われわれが開発したCTベースのシステムを用い、骨切りツールは寛骨臼回転骨切り用のものを用いた。3次元画像を用いた手術ナビゲーションによる臨床での使用は、当施設の倫理委員会で承認され、書面による説明と同意のもと施行された。

3. 研究結果及び考察

Image Registrationの精度を遺体大腿骨モデルで検証したところ、近位大腿骨、遠位大腿骨、近位脛骨とも0.6mm以下であり、MR画像の画素値レベルであることから、極めて高い精度であることが確認できた。この方法により、大腿骨頭および膝関節部の骨壊死の自然経過をMR画像で定量的に評価したところ、いずれにおいてもStage 1で骨壊死発生早期の症例のなかにMR画像で描出される骨壊死範囲の縮小する症例があることが明らかとなった。特に膝関節部では縮小を示す症例の頻度が高かった。縮小例の部位は、大腿骨顆部25膝中10膝、大腿骨骨幹14膝中10膝、脛骨骨幹10膝中8膝、脛骨プラトー6膝中2膝に認めたが、縮小率は部位による有意な差は認めなかった($p=0.36$, Kruskal-Wallis test)。ステロイド群についてステロイド初期投与からの時期を検討したが、縮小例はすべて大腿骨頭の場合、投与開始後1年以内、膝関節部の場合、投与開始後3年以内の症例であった。Image Registration法により、MR画像から3次元的に骨壊死病変部の変化を正確に捉えられることから、本法は、今後自然経過のみならず各種治療法の評価にも活用できるものと期待できる。

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率を定量的に評価する手法を確立し、Type CのMR画像データセットで、最適な回転角度の検討を行った。Type C2では前方回転よりも後方回転により荷重部健全率が增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率が增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 65%が術後に Type B となったが、さらに前方回転 60 度を加えれば 95%が術後に Type B または A に至った。本研究により、骨頭回転と内反の相乗効果により荷重部健康率が改善することが定量的に実証された。Type C2 の ION では前方回転よりも後方回転が適していることが多いが、後方回転・前方回転・内反の全てを合わせても、骨頭回転骨切り術の適応があるのは 50-65%程度であると考えられた。Type C1 の ION では、20 度までの内反を加えれば、大部分の例において前方回転骨切り術の適応があると考えられたが、適応がないと考えられる例も存在した。これらのことから、骨頭回転骨切り術では症例選択と術前計画が極めて重要であり、このシミュレーション手法が有用であると考えられた。

術前シミュレーションにもとづき、骨切りデザインを最適化し、ナビゲーションで計画に従って手術が施行できた。骨頭回転彎曲骨切り術は、全身麻酔下で左側臥位にて、小切開前方進入と後側方進入を組み合わせた進入法で行なった。内固定は AA Hip Plate を 110 度にて固定し、ラグスクリューを 1 本追加した。術後 3 週にて、右下肢の自動挙上や外転が可能となり、術後 3 ヶ月の時点にて、X 線写真では骨切り部の骨癒合は良好であり、疼痛なく荷重可能となった。1 年 3 ヶ月の経過で X 線学的に圧潰の進行はなく、大腿骨頸部の良好なりモデリングを認めた。ION に対して、MR 画像データからの骨切りシミュレーションおよび手術ナビゲーションを組み合わせると実際の臨床で用いた報告は、本報が最初である。骨頭中心を中心とした球面と頸部軸を軸とした円筒面の組み合わせによる転子間での三次元骨切りは、大転子を切離することなく、また腸腰筋を温存できるので、術後の筋力回復が早く、また骨頭前方回転に内反を加えても脚短縮や大腿骨頸部前捻の変化を最小限にできる。CT ベースの手術ナビゲーションを用いることで、立案した手術計画通りに骨切りを行なうことが容易となり、術中に X 線コントロールをするよりも三次元的に正確な術具の位置を誘導するのに有効であった。

4. 評価

1) 達成度について

平成 16 年から 18 年度で、Image Registration による異

なる MR 画像データセットの骨の形態を 3 次的に位置合わせして、正確に骨壊死病変の経時的変化を評価可能とした。これにより、大腿骨頭壊死症や膝関節部壊死症の自然経過中骨壊死病変の縮小する症例の存在とその特徴を明らかにできた。また、3 次元 MR 画像から、大腿骨頭壊死症に対する骨切り術のシミュレーションを可能とし、手術適応決定に役立たせるとともに、脚長に影響を与えにくい骨切り法を考案できた。このシミュレーションをもとに、手術ナビゲーションで忠実に手術計画を再現し、良好な結果が得られることを示せた。以上より、当初の目標は達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

大腿骨頭壊死症や膝の骨壊死症に Image Registration 法を用いて経時的に MR 画像で骨壊死病変を定量評価したものは過去になく、学術的にも意義は大きく国際学術雑誌に論文発表している。MR 画像からの手術シミュレーション法も他になく、現在、際学術雑誌に論文投稿中である。大腿骨頭壊死症例に対し、3 次的な MR 画像から手術シミュレーションで最適な手術計画を立案し、手術ナビゲーションで骨切り術を施行した例は他になく、これらのコンピュータ支援手術技術が大腿骨頭壊死症の治療の標準化に寄与する可能性を示せたことは社会的にも意義深いと思われる。

3) 今後の展望について

骨切りシミュレーションとナビゲーションが開発できたので、次に、表面置換型などの新しい人工関節や骨壊死部再生術へのコンピュータ支援手術の開発研究を行う予定である。

また、骨切りシミュレーションがどこの施設でも可能にするため、MPR 画像でのシミュレーション法を開発し、ソフトを配布できるようにしていく予定である。

4) 研究内容の効率性について

Image Registration、MR 画像による手術シミュレーション、手術ナビゲーションは、一連のコンピュータ手術支援技術であり、研究内容の効率は高いと思われる。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化において、コンピュータ手術支援およびシミュレーションが有用であることが示せた。

K. 再生医療、遺伝子治療 (治療V) (担当:遠藤直人、安永裕司、徳永邦彦)

再生医療

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多い。

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や臨床応用が行われている。Pittenger らにより骨髄細胞中の多分化能を持つ間葉系幹細胞の存在が報告されて以来、骨再生において重要な細胞源として利用されている。当科においても Ito らはラットモデルにて連通孔性ハイドロキシアパタイト: Neobone[®] (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IP-CHA) を足場材料として用いた骨髄間葉系細胞 (MSC) 移植を行い、良好な骨形成が得られたことを報告した。この結果に基づいて、我々は ION 発生後に低侵襲な方法で骨頭圧潰の進行を防ぎ、骨再生を促すことを目的に、2003 年 4 月より IP-CHA を用いた MSC 移植による細胞治療を開始した。以後、実験的研究により骨髄内の血管・骨再生のための細胞源として骨髄単核球 (BMMNC) の有用性が確認され、2005 年 7 月からは BMMNC 移植の臨床応用を開始している。このように ION に対して最も有用かつ臨床応用に適した細胞源を模索しながら骨髄細胞移植による低侵襲治療の開発を目指してきた。

2. 研究方法

(1) MSC 移植による治療効果の臨床研究

IP-CHA を足場材料とした MSC 移植を 3 例 3 関節に行った。平均手術時年齢は 39 歳 (26~51 歳) で、病因はステロイド性 2 例、アルコール性 1 例、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、平均経過観察期間は 3 年 (2 年 9 月 ~ 3 年 8 月)、Steinberg の方法による壊死体積率は、症例 1: 14%、2: 13%、3: 95% 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 週間後対側に移植した。対照として IP-CHA の単独移植を 3 例 4 関節に行い、

平均手術時年齢は 53 歳 (28~73 歳)、病因はステロイド性 1 例、アルコール性 2 例、病期は全例とも Stage 2、病型は全例とも Type C-2、平均経過観察期間は 1 年 9 月 (1 年 6 月 ~ 2 年)、平均壊死体積率は 28% (14~55%) であった。1 例に両側への IP-CHA 移植を施行した。

MSC は、片側に THA を行った際、腸骨より骨髄液を採取し、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、ディッシュに附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 IP-CHA 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 を術中に播種して移植に使用した。手術は大転子遠位から大腿骨頭の壊死領域に向けて軟骨下骨の直下までイメージ下に 6~10mm 径でドリリングを 2カ所に行い、MSC を浸潤させた円柱状の IP-CHA を骨孔よりに挿入し、骨壊死部へ移植した。

(2) BMMNC による血管新生・骨形成の基礎研究

日本白色家兔の腸骨より骨髄液を 10ml 採取し、BMMNC を Ficoll 法にて抽出した。血管新生因子である bFGF を徐放化させた 10 μ g bFGF gelatin hydrogel を用意し、家兔大腿骨内顆に作成した直径 6mm \times 深さ 7mm の骨欠損部にアテロコラーゲン (Col) のみ、Col+BMMNC (5×10^6 cells)、Col+bFGF、Col+bFGF+BMMNC (5×10^6 cells) の 4 群の移植モデルを作成し、移植後 2, 4, 8 週で屠殺し血管新生と骨新生を評価した。

(3) CD34 陽性 BMMNC による血管新生・骨形成の基礎研究

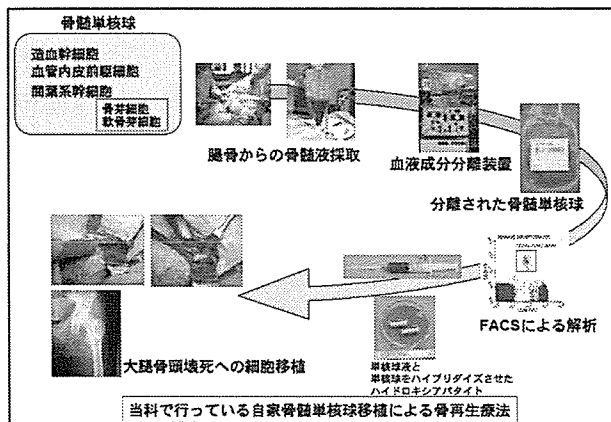
日本白色家兔より前述の方法にて BMMNC を抽出した。さらに磁気細胞分離システムを用いて CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞に分離した。それらの細胞 10 μ g bFGF gelatin hydrogel と溶解し Col に混和した後、家兔大腿骨内顆に作成した直径 6mm \times 深さ 7mm の骨欠損部に移植した。Col+bFGF+BMMNC (5×10^6 cells) (BMMNC 群)、Col+bFGF+ CD34 陽性細胞 (5×10^5 cells) (CD34 陽性群)、Col+bFGF+ CD34 陰性細胞 (4.5×10^6 cells) (CD34 陰性群)、Col+bFGF (FGF 群) の 4 群の移植モデルを作成し、移植後 2, 4, 8 週で屠殺し血管新生と骨新生を評価した。

(4) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

2005 年 7 月から 2006 年 10 月までに IP-CHA を

足場材料とした BMMNC 移植を 11 例 14 関節に、TRO に細胞移植の併用を 11 例 11 関節に行った。このうち術後 6 ヶ月以上経過した BMMNC 単独移植例 10 関節、TRO+BMMNC 移植例 8 関節を対象とした。BMMNC 単独移植例の平均手術時年齢は 38 才(18~64 才)、術前病期は Stage 2 8 関節、Stage 3A 2 関節、術前病型は Type C-1 4 関節、Type C-2 6 関節、平均経過観察期間は 10 ヶ月(7 ヶ月~1 年 3 ヶ月)、平均壊死体積率は 20.2%であり、反対股には同時に血管柄付き腸骨移植を 1 関節に、TRO に BMMNC 移植の併用を 5 関節に行った。TRO に BMMNC 移植を併用した例の平均手術時年齢は 30 才(18~40 才)、術前病期は Stage 2 2 関節、Stage 3A 5 関節、Stage 3B 1 関節、術前病型は Type C-1 3 関節、Type C-2 5 関節、平均経過観察期間は 1 年(7~1 年 5 ヶ月)、平均壊死体積率は 23%であった。反対股には同時に血管柄付き腸骨移植を 2 関節に、BMMNC 単独移植を 3 関節に、人工骨頭置換術を 2 関節に行った。

手術開始時に腸骨稜より骨髓液を約 700ml 採取し、フィルターにて濾過した後に細胞遠心分離装置(Spectra, Gambro)を用いて骨髓液より BMMNC を含む分画液を抽出した。分画液中の総単核球数は約 2×10^9 cells であった。分画液を IP-CHA に浸潤させて移植に使用した(図 1)。手術は MSC 移植の手技と同様にして骨壊死部に BMMNC を移植した。また TRO を行った症例には前方に移動した壊死部に対し、まず骨頭下~骨頭軟骨の断裂部或いは皺形成部より 1cm 大の開窓を行い、可及的に壊死骨を搔爬した後に BMMNC 分画液を IP-CHA 顆粒に浸潤させて壊死部に移植した。



【図 1】
(倫理面への配慮)

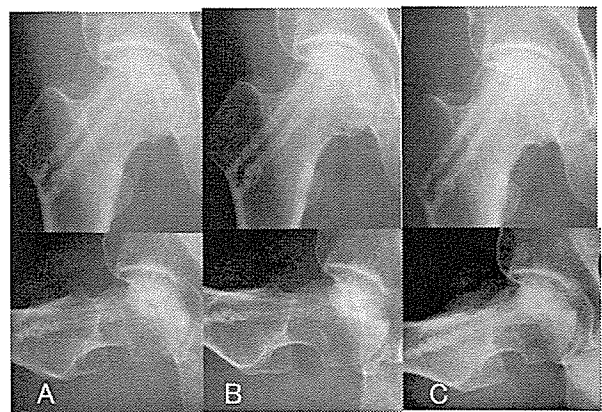
当施設にて行った動物実験は全て広島大学動物

実験施設の承認の下、施設使用規則に遵守して行っている。また、臨床治療研究については広島大学病院倫理委員会の承認の下に行っている。

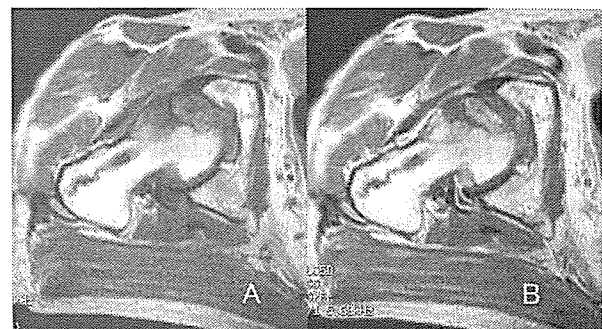
3. 研究結果及び考察

(1) MSC 移植による治療効果の臨床研究

MSC 移植群のうち 2 例では術後 3~6 ヶ月頃より単純 X 線にて壊死部の骨陰影の増強を認めた。症例 1 は骨頭圧潰を認めず術後 12 ヶ月頃より MRI にて壊死領域の造影効果を認めた(図 2,3)。症例 2 は術後 1 年より軽微な骨頭圧潰が生じたが非進行性であり、術後 6 ヶ月頃より MRI にて壊死領域の造影効果を認めた。また症例 3 には術後 1 年より骨頭圧潰が進行し術後 1 年 9 ヶ月時に THA を行った。対照群では 4 関節中 2 関節で 3mm 以上の骨頭圧潰の進行を認めた。圧潰の生じなかった 2 関節も術後 12 ヶ月頃より壊死部の骨陰影の緩徐な増強及び壊死部の軽度の造影効果を認めるのみであった。骨頭圧潰の防止効果については両群で明らかな差を認めなかったが、X 線ならびに MRI 所見から MSC 移植群がより早期の骨形成を示す傾向にあった。



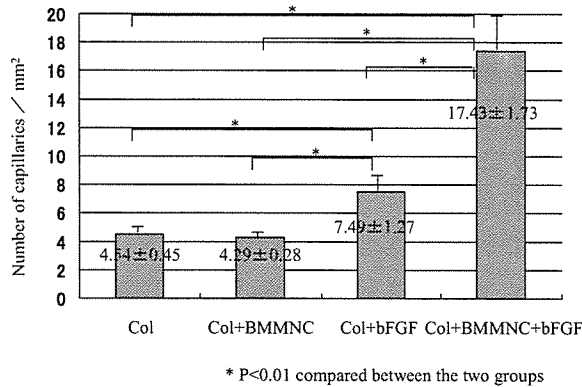
【図 2】50 歳男性 ステロイド性 ION
A:術後 6 ヶ月 B:1 年 C:3 年



【図 3】術後 1 年 MRI A:T1 B:T1 造影

(2) BMMNC による血管新生・骨形成の基礎研究

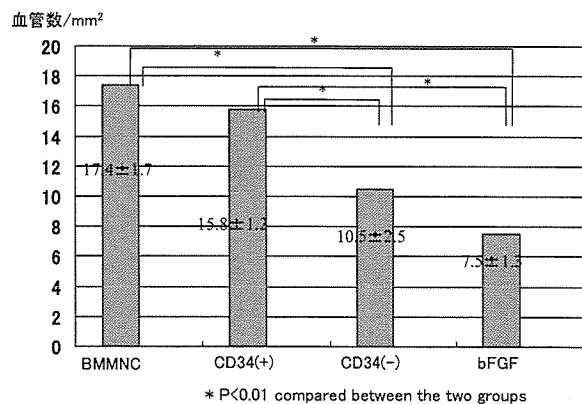
BMMNC は 10 μg bFGF gelatin hydrogel との併用にて移植後 2 週より血管内皮前駆細胞への分化及び著明な血管新生を認め(図 4)、移植後 8 週では他の群と比較して明らかな骨形成の促進を認めた。(Hisatome et al: Biomaterials, 2005)



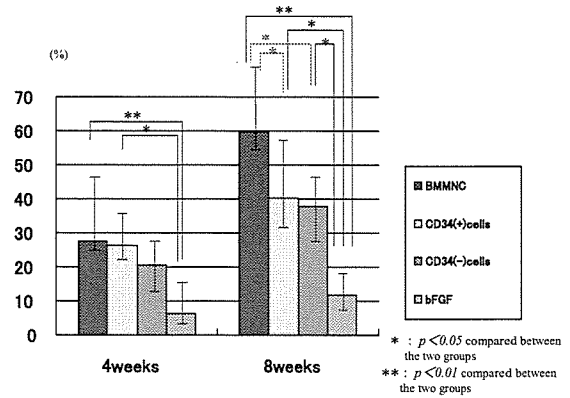
【図 4】BMMNC 及び bFGF による血管密度の比較

(3) CD34 陽性 BMMNC による血管新生・骨形成の基礎研究

移植後 2 週にて CD34 陽性群と BMMNC 群は CD34 陰性群や bFGF 群に比し有意に血管新生の増加を認めた(図 5)。移植後 4 週と 8 週で各群の骨形成率を計測すると、移植後 4 週にて CD34 陽性群と BMMNC 群は bFGF 群に比し有意に骨形成の増加を認めた。また移植後 8 週にて CD34 陽性群、BMMNC 群及び CD34 陰性群は bFGF 群に比し有意に骨形成の増加を認めた。特に BMMNC 群は CD34 陽性群や CD34 陰性群に比し有意に骨形成の増加を認めた(図 6)。



【図 5】CD34(+)細胞の有無による血管密度の比較

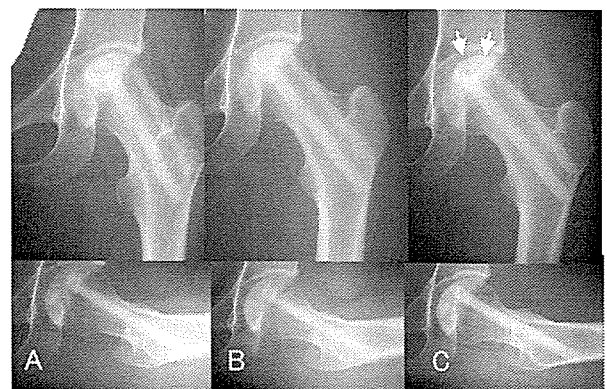


【図 6】CD34(+)細胞の有無による骨形成の比較

(4) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

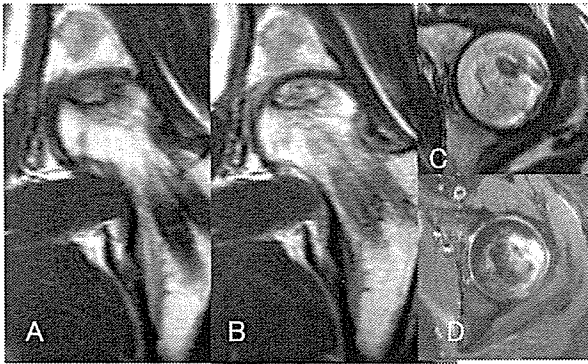
骨髓液より得られた BMMNC 分画液の質的評価では、フローサイトメーターを用いた解析にて、末梢血や骨髓液に比し血管内皮前駆細胞を含む CD34 陽性細胞が多く存在していた。

BMMNC 単独移植例では、8 関節も最終観察時まで骨壊死部に圧潰の進行を来したものは認めなかった。全例に術後 3-6 ヶ月頃より移植部及び修復層の骨陰影の増強を認め(図 7)、造影 MRI にて移植部周囲及び骨壊死領域の一部に造影効果を認めた(図 8)。TRO と BMMNC 移植の併用例でも、移動した骨壊死領域に圧潰の進行を認めなかった。細胞移植を小範囲にしか行えない例が多く明確な画像評価が困難な例が多かったが、2 関節に術後 3 ヶ月頃より移植部での骨陰影の増強を認めた(図 9)。



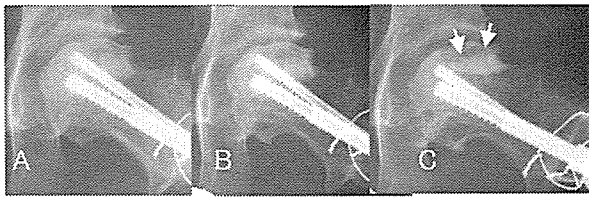
【図 7】18 才女性 ION(狭義)

A: 術後 2 ヶ月 B: 術後 3 ヶ月 C: 術後 7 ヶ月



【図 8】術後 2 ヶ月 MRI

A:T1 B:T1 造影 C:T1 D:T1 造影



【図 9】30 才男性 アルコール性 ION(Lauenstein 像)

A:術後 3 ヶ月 B:術後 6 ヶ月 C:術後 12 ヶ月

以前より ION に対する低侵襲な治療の一つとして core decompression が報告されているが、その成績は決して満足できるものではなく、また壊死の局在や大きさによる成績評価ではないために手術適応も明確になっていない。我々はまず MSC を細胞源とし足場材料を使用した組織工学的手法による移植治療を試みた。IP-CHA を用いた MSC 移植については Ito らによりラットモデルにて良好な骨形成が得られることが確認され、IP-CHA 単独移植群でも良好な骨形成を認めるものの、MSC 移植群の方が骨形成量や骨芽細胞分化がともに優れ、骨新生の速度、量、密度において MSC は重要な役割を果たすと考えられている。本研究例においても、MSC 移植群で早期にリモデリングを認めており、MSC 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。

しかし、MSC は骨再生に対する細胞源として有用である反面、培養期間を要するため二次的手術が必要となる点や、細胞の取り扱いの難しさなどの問題点を有する。近年、末梢血管障害に対する再生医療として BMMNC 移植の臨床応用が行われており、ION に対しても骨壊死部への血管・骨再生を目的として core decompression に加えた BMMNC の骨壊死部への注入が試みられている。Hernigou らは BMMNC が骨芽細胞やその前駆細胞を供給しうることを、Gangji らは BMMNC が血管内皮前駆細胞・間葉系

幹細胞の供給や血管新生因子の分泌に関与することを述べている。我々の基礎研究でも BMMNC が骨髄内における早期の血管内皮前駆細胞への分化及び血管新生に有用であり、CD34 陽性細胞単独の移植よりも血管新生や骨形成に有効であることを確認している。また BMMNC は細胞培養を要さないため、一期的に移植が可能な点で MSC よりも臨床応用に有利と考えられる。

以上の結果を踏まえて BMMNC の臨床応用を開始したが、我々は BMMNC 移植に対しても足場材料を用いることで、より多くの細胞を骨壊死領域に留めることが可能と考えており、骨伝導能に優れ気孔間連通構造により細胞活性の維持が可能な IP-CHA を用いている。特に骨壊死の外側縁や壊死の深い領域に高濃度の BMMNC を移植するように努めており、骨頭圧潰の防止を目指している。

BMMNC 移植では術後早期から修復層の陰影増強を認め、修復層の肥厚に伴い壊死領域の縮小する例も認めた。この所見は MSC 移植例の術後経過とは明らかに異なり、BMMNC が壊死領域内における局所血行の改善に寄与し健常骨側から骨形成が促進された可能性が考えられる。しかし、未だ細胞移植後の経過が短期であり、症例数を増やしながら今後も慎重な経過観察を続ける必要がある。

4. 評価

1) 達成度について

自家骨髄細胞を用いた骨壊死の再生医療として、骨髄単核球の有用性が確認され、同細胞を用いた臨床治療研究にも着手できたことは、当初の目標を達成できたものと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ION に対する再生医療分野は国内では極めて発展途上にあり、海外でも細胞注入治療の報告を僅かに認めるのみである。また本症は青壮年期に好発する難治性疾患であり、骨壊死部の組織再生を促進する治療が確立されることは学術的にも社会的にも非常に重要である。本細胞治療の有効性が証明されれば革新的な治療法として確立されうると考える。

3) 今後の展望について

骨髄単核球を用いた細胞移植治療の有効性を評価した上で、他の細胞源を用いた場合の効果や、臨床応用可能な成長因子の併用など、骨壊死部の圧

潰の進行を確実に予防する方法を探究していくことが必要である。

4) 研究内容の効率性について

動物実験による基礎研究では骨髄単核球の有用性を効率よく評価することができたが、臨床応用の際には手術適応を厳密に決めていたため適応症例が限られ、症例数・経過観察期間の点で研究期間内の十分な治療効果の判定には至らなかった。しかし術後の短期経過は良好であり、今後も定期的な経過観察を継続し、同時に症例を重ねながら、病期、病型、壊死体積による術前評価から明確な手術適応を決定したい。

5. 結論

ION に対し、BMMNC 移植を行った症例の短期経過を報告した。現在までに骨頭圧潰を来した例はなく、適応を厳密に選択すれば本法は ION の病期進行を防止する有効な治療法となりうる。

遺伝子治療

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症に対する治療は手術的治療が主体であり、壊死部の免荷ができて壊死部が骨再生する時間を短縮するものではない。本研究の目的は骨壊死後の骨再生過程を促進できる遺伝子治療を中心とした新しい治療を開発するための基礎データを収集することである。

2. 研究方法

1) ラット骨壊死モデルの検討: ラット股関節を脱臼させ頸部の軟部組織を電気メスで焼却する Norman 変法の再生医療実験への適応を検討した。

2) 骨再生過程における石灰化の μ CT を用いた三次元的解析装置の開発: μ CT と濃度既知の K_2PO_4 溶液を含有したファントムを作成し、標本の石灰度を三次元的に測定し、再生組織画像より有限要素法モデルを作成して力学的要素の変化を観察した。

3) 骨髄細胞の in vivo 遺伝子治療による修飾: in vivo electroporation による骨組織への遺伝子導入の導入効率が低く、組織侵襲を避けられないことから、より侵襲の少なく臨床応用しやすい in vivo sonoporation による遺伝子導入を試みた。

4) ステロイド投与下の骨再生に及ぼす影響: 特発性大腿骨頭壊死症に対する手術的治療が必要な症例

の中で、ステロイド投与下の症例は少なくない。骨再生治療効果がステロイド投与下でも十分効果をきたすかどうか検討する目的で、骨髄再生モデルでのステロイド投与の影響を検討した。

5) 関節外創内股関節免荷装具の開発: 再生医療後でも、ある一定期間の股関節の免荷が必要であり、杖などの支持装具の不要な関節外創内股関節免荷デバイスを開発し、その免荷効果と可動域を測定した。

(倫理面への配慮)

倫理面の配慮なし

3. 研究結果及び考察

1) ラット骨壊死モデル: Norman 変法では、組織変化の再現性が低く、ラットの週齢による違いがあった。また、遺伝子治療や細胞治療を行う上で、検体を注入するスペースの確保が困難であった。

2) μ CT を用いた三次元的観察: ファントムと検体を同時に撮影することで、三次元的な石灰化度測定が可能であり、画像から得られた有限要素法モデルにより力学的評価も可能だった。

3) 骨髄細胞に対する遺伝子導入: in vivo sonoporation では骨髄細胞に遺伝子を導入することはできなかった。

4) ステロイド投与下の骨髄再生: ステロイド大量投与はラット骨髄再生過程の骨形成・骨吸収をともに抑制していた。

5) 関節外創内股関節免荷デバイス: 開発したデバイスによって大腿骨頭の十分な免荷を得ることができたが、屈曲可動域が日常生活をする上で不十分だった。

4. 評価

1) 達成度について

骨壊死後の再生過程の評価について、従来の分子生物学的手法、組織学的手法は確立しており、さらに μ CT を用いた三次元での骨評価方法の開発にも成功した。しかし、骨壊死再生に対する in vivo での遺伝子導入方法、治療実験モデルとも現時点では未完成である。遺伝子導入法に関しては、導入のターゲットを増やす目的で、骨髄間葉系細胞を用いた ex vivo での遺伝子導入法の開発に変更した。治療実験モデルでは、骨壊死部に再現性があり、細胞や担体を作用できるための限定されたスペースをもつ bone conduction chamber の開発に変更した。ステロイド投与が骨壊死再生に及ぼす影響については、正常な

骨髄の再生過程に及ぼす影響を骨髄損傷モデルで明らかにしており、現在同様な実験を骨壊死モデルで行い検証中である。再生医療の臨床の場で使用を考えている関節外創内股関節免荷デバイスは、そのプロトタイプを考案し、免荷作用と関節可動域を検証できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MRI を用いた特発性大腿骨頭壊死症の早期診断が可能になった現在、早期の本症に対する治療法は依然として 1970～1980 年代に開発された骨関節温存手術が主体である。より侵襲が少なく、骨壊死後の再生過程を短期間にする新しい治療の開発するため、遺伝子治療を用いた再生医療の応用を検討している。すでに国内外で骨髄間葉系細胞移植を用いた治療が臨床レベルでも報告されている。しかし、骨髄細胞に占める骨原細胞の割合は $1/10^5$ と少ないことから、我々はこれらの細胞に何らかの修飾が必要であると考えており、細胞治療に遺伝子導入を組み合わせた報告はない。このような新しい再生治療法を開発することによって、早期診断しえた治療が必要な本症に対して、より低侵襲で短期間に完結する治療法を提供できる可能性がある。

3) 今後の展望について

遺伝子導入法は導入のターゲットを増やす目的で細胞治療と組み合わせた ex vivo 形式での手法を開発する。実験モデルでは、再現性のある壊死領域を持ち、細胞や担体を作用できるスペースをもつ bone conduction chamber を使用する予定である。

4) 研究内容の効率性について

早期の臨床応用をめざして遺伝子導入を in vivo 形式で行ってきたため、十分な研究成果を挙げられなかった。すでに骨評価方法は確立できたので、遺伝子導入を ex vivo 形式に変換し、実験モデルをより簡略化することで、実験遂行の効率化をはかるつもりである。

5. 結論

In vivo での遺伝子導入による壊死骨再生は、導入効率、臨床応用の両面から現実的ではなく、すでに臨床でも効果が報告されている細胞治療を遺伝子導入によって修飾する ex vivo での遺伝子治療を本研究の最終ゴールとすべきである。骨壊死モデルを、従来のラット外傷性骨壊死モデルではなく、もっと簡

素化した骨再生モデルに変更し、同時に壊死部の骨搔破方法、細胞移植の際の担体、他の細胞修飾方法などの検討もしていく必要がある。

L. クリティカルパス

(クリティカルパス)

(担当: 佛淵孝夫)

1. 研究目的

医療におけるクリニカルパス(Clinical Path)とは、医師、ナース、理学療法士など複数の職種におよぶ診療、ケアの計画を、時間軸を用いて示したものである。医療費の高騰が問題となり、医療の効率性が追求される一方、医療の質の保障が求められる最近の医療事情を背景に、クリニカルパスは多分野で採用されている。また、近年オーダーリングシステム及び電子カルテが急速に普及しつつあるが、導入時の混乱や始動後の種々の問題など、解決すべき課題が山積されている。

我々は特発性大腿骨頭壊死症に対する術後リハビリテーションの効率化および早期社会復帰を目指してクリニカルパスを作成し、その成果を報告することによって、普及させることを分担テーマとしてきた。今回は電子カルテの導入からパスの実践に至るまでの経緯と成果及び問題を調査した。

2. 研究方法

当科では医療の標準化、効率化を目的として 2000 年度よりクリニカルパス(以下パス)を導入し、2004 年 2 月より電子カルテへ移行した。

電子カルテ導入後は、入院診療ではパスを中心に、外来診療ではオーダーリングのセット化とテンプレートを中心に診療システムを構成した。パスは入院日、手術日を設定し、起動することにより、術前・術後指示、内服、点滴、X 線検査、血液検査等、必要なオーダーリングが全て可能になるように作成した。

3. 研究結果及び考察

電子カルテ及び電子パスの成果としては、

- 1) 各種「セット」の使用により、時間短縮、オーダー漏れの防止になった。
- 2) オーダーリングの面で業務軽減につながった。
- 3) テンプレートなどの使用により、患者情報・所見の入力の標準化が可能となった。

などが挙げられた。しかしながら、問題点も多く

- 1) 入力の省略化が不十分である。

- 2) 医師間での詳細な情報が伝わりにくい。
- 3) 他部署との連携が非効率的である。
- 4) 毎月の高額なリース代。

など、解決すべき課題が山積している。特に電子パスの問題点としては

- 1) バリエーションに対応できない。
- 2) レスポンスが遅い
- 3) 履歴管理ができない

などの従来のパスと比較し、スタッフが診療の帰転としにくい面を有していた。

4. 評価

- 1) 達成度に着いて

臨床パスの導入については国内で一定の成果を得ていると思われるが、電子化については施設間に大きな差がある。

- 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

規模の大小に関わらず、電子化は病院及び診療所が直面している課題であり、時代背景に側したテーマと思われる。

- 3) 今後の展望について

電子カルテ導入・および電子カルテ版パス作成の予定している施設には以下を念頭に入れて望むことが望ましいと考えられる。

1. 導入チームづくりに関して

- ①実際に現場で業務している「現役」の参加
- ②全ての分野のスタッフの参加（医師だけでなくコメディカルも。また、内科系と外科系共に参加。）
- ③実際に運用している病院を調査する。（大事なものは用意されている説明ではなく現場の生の声。）

2. メーカーとのミーティング

- ①必ず競合させる
- ②導入後のアフターサービス及び各種費用を明文化する。

- 4) 研究内容の効率性について

前述のように時代に即したテーマであり、効果は大きいと思われる。

5. 結論

電子カルテ・オーダーリングシステム普及は時代の流れであり、すでに導入している施設の経験、ノウハウを伝承することは重要である。しかしながら、この伝承は施設任せでは、非効率で格差が出るため、何らかの

システム化が必要である。

M. 研究成果の普及

(ガイドライン)

(担当:久保俊一)

研究成果を広く普及させることは医療従事者、行政および国民のすべてが最適な医療を選択できるための情報提供の推進となる。

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。平成 20 年度を目途に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全国の医療機関に配布して情報を公開する。

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

主任研究者:久保俊一

- Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T: ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation, *J Orthop Sci*, 2007; in press.
- Tamura K, Nakajima S, Hirota Y, Takahashi K, Fujioka M, Kubo T, Iwatani Y, Ozono K: Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-induced osteonecrosis after kidney transplantation. *J Bone Miner Metab*, 2007; in press.
- Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T: Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol*, 34(3):516-522, 2007.
- Mori M, Nakajima M, Mikami Y, Seki S, Takigawa M, Kubo T, Ikegawa S: Transcriptional regulation of the cartilage intermediate layer protein(CILP) gene, *BBRC*, 341(1) :121-127, 2006.
- Kim W, Hosokawa M, Tsuchida Y, Kawamoto K, Chang K, Tokunaga D, Mikami Y, Kusakabe T, Kubo T: Distal hamstring lengthening in cerebral palsy:the influence of the proximal aponeurotic hand of the semimembranosus, *J Pediatric Orthop B* , 15(2): 98-103, 2006
- Nakamura S, Arai Y, Takahashi A, K, Terauchi R, Ohashi S, Mazda O, Imanishi J, Inoue A, Tonomura H, Kubo T: Hydrostatic Pressure Induces Apoptosis of Chondrocytes Cultured In Alginate Beads, *J Orthop Res*,24 : 733-739, 2006.
- Tokunaga D, Hase H, Mikami Y, Hojo T, Ikoma K, Hatta Y, Ishida M, Daniel I M, Mizobe T, Kubo T:Atlantoaxial Subluxation in Different Intraoperative Head Positions in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Anesthesiology*, 104(4): 675-679, 2006 .
- Kobashi H, Yaoi T, Oda R, Okajima S, Fujiwara H, Kubo T, Fushiki S:Lysophospholipid Receptors Are Differentially Expressed in Rat Terminal Schwann Cells,As Revealed by a Single Cell RT-PCR and In Situ Hybridization,*Acta Histochem Cytochem*, 39(2):55-60, 2006 .
- Tokunaga D, Hojo T,Takatori R, Ikoma K, Nakagawa K, Takamiya H, Ishida M, Kubo T:Posterior Tibial Tendon Tenosynovectomy for Rheumatoid Arthritis:A Report of Three Cases,*Foot Ankl Int*, 27(6): 465-468, 2006.
- Horie N, Murata H, Nishigaki Y, Matsui T, Segawa H, Nogawa M, Yuasa T, Kimura S, Maekawa T, Fushiki S, Kubo T:The third-generation bisphosphonates inhibit proliferation of murine osteosarcoma cells with induction of apoptosis, *Cancer Lett*,238: 111-118, 2006
- Sakabe T, Imai R, Murata H, Fujioka M, Iwamoto N, Ono T, Kubo T:Life Expectancy and Functional Prognosis After Femoral Neck Fractures in Hemodialysis Patients, *J Orthop trauma*, 20(5): 330-336, 2006.
- Ueshima K, Takahashi KA, Fujioka M, Arai Y, Horii M, Asano T, Hirata T, Suehara H, Tanaka T, Kubo T : Relationship between acetabular labrum evaluation by using radial magnetic resonance imaging and progressive joint space narrowing in mild hip dysplasia. *Magn Reson Imaging*, 24(5):645-50, 2006.
- Hamaguchi H, Fujioka M, Takahashi KA, Hirata T, Ishida M, Sakao K, Ushijima Y, Kubota T, Nishimura T, Kubo T : Age-related changes in the hemodynamics of the femoral head as evaluated by early phase of bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*, 20 : 35-40, 2006.
- Kawamoto K, Kim WC, Tsuchida Y, Tsuji Y, Fujioka M, Horii M, Mikami Y, Tokunaga D, Kubo T : Incidence of physeal injuries in Japanese children. *J Pediatr Orthop B*, 15 : 126-130, 2006.
- Inoue A, Takahashi KA, Arai Y, Tonomura H, Sakao K, Saito M, Fujioka M, Fujiwara H, Tabata Y, Kubo T : The therapeutic effects of basic fibroblast growth factor contained in gelatin hydrogel microspheres on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Arthritis Rheum*, 54 : 264-270, 2006.

- Kawamoto K, Kim WC, Tsuchida Y, Tsuji Y, Fujioka M, Horii M, Mikami Y, Tokunaga D, Kubo T : Effects of alternating current electrical stimulation on lengthening callus. *J Pediatr Orthop B*, 14 : 299–302, 2005.
- Nakamura F, Fujioka M, Takahashi KA, Ueshima K, Arai Y, Imahori Y, Itani K, Nishimura T, Kubo T : Evaluation of the hemodynamics of the femoral head compared with the ilium, femoral neck and femoral intertrochanteric region in healthy adults: measurement with positron emission tomography (PET). *Ann Nucl Med*, 19 : 549–555, 2005.
- Oshima Y, Watanabe N, Matsuda K, Takai S, Kawata M, and Kubo T: Behavior of transplanted bone marrow-derived GFP mesenchymal cells in osteochondral defect as a simulation of autologous transplantation, *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 53(2):207–216, 2005.
- Morihara T, Arai Y, Horii M, Chatani K, Fujita S, Tokunaga D, Kubo T: Arthroscopic treatment for septic arthritis of the shoulder in an infant, *J Orthop Sci*, 10: 95–98, 2005.
- Nomura Y, Kim W, Yamazoe S, Mikami Y, Fujioka M, Hojo T, Fujiwara H, Kubo T: A simple radiographic method for the evaluation of rotational angulation in supracondylar fractures of the humerus in children, *J Kyoto Pref Univ Med*, 114: 159–166, 2005.
- Seki S, Kawaguchi Y, Chiba K, Mikami Y, Kizawa H, Oya T, Mio F, Mori M, Miyamoto Y, Masuda I, Tsunoda T, Kamata M, Kubo T, Toyama Y, Kimura T, Nakamura Y, Ikegawa S: A functional SNP in CILP, encoding cartilage intermediate layer protein, is associated with susceptibility to lumbar disc disease, *nature genetics* 3(6), 607–612, June 2005.
- Nakamura S, Fukui M, Takeshita H, Tsuji Y, Murata H, Kubo T: Malignant solitary fibrous Tumor of the thigh accompanied by hypoglycemic coma. A case report, *Anticancer Research*, 25:2461–2464, 2005.
- Hirata T, Wakita K, Fujioka M, Nakamura F, Imahori Y, Ido T, Itani K, Nishimura T, Kubo T Reliability of one-point blood sampling method for calculating input function in Na¹⁸F PET. *Nucl Med Commun*, 26:519–525, 2005.
- Mototani H, Mabuchi A, Saito S, Fujioka M, Iida A, Takatori Y, Kotani A, Kubo T, Nakamura K, Sekine A, Murakami Y, Tsunoda T, Notoya K, Nakamura Y, Ikegawa S : A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese, *Human Molecular Genetics*, 14(8): 1009–1017, 2005.
- Ryu K, Takeshita H, Takubo Y, Hirata M, Taniguchi D, Masuzawa N, Kishimoto M, Kubo T: Characteristic appearance of large subcutaneous gouty tophi in magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol*, 15: 290–293, 2005.
- Kabata T, Kubo T, Matsumoto T, Hirata T, Fujioka M, Takahashi K A, Yagishita S, Kobayashi M, Tomita K: Onset of steroid-induced osteonecrosis in rabbits and its relationship to hyperlipaemia and increased free fatty acids, *Rheumatology*, 44:1233–1237, 2005.
- Takubo Y, Horii M, Kurokawa M, Mikami Y, Tokunaga D, Kubo T: Magnetic resonance imaging evaluation of the inferior glenohumeral ligament: Non-arthrographic imaging in abduction and external rotation, *J shoulder Elbow surg*, Sep/Oct: 511–515, 2005.
- Sugita M, Watanabe N, Mikami Y, Hase H, Kubo T: Classification of vertebral compression fractures in the Osteoporotic spine, *J Spinal Disord Tech*, 18(4), 2005.
- Hatta Y, Shiraishi T, Hase H, Yato Y, Ueda S, Mikami Y, Harada T, Ikeda T, Kubo T: Is Posterior spinal cord shifting by extensive posterior decompression clinically significant for multisegmental cervical spondylotic myelopathy?, *Spine*, 30(21):2414–2419, 2005.
- Hara K, Arai Y, Ohta M, Minami G, Urade H, Hirai N, Watanabe N, Kubo T: A new double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction using the posteromedial portal technique with hamstrings, *Arthroscopy*, 22(10):1274, 2005.
- Morihara T, Arai Y, Horii M, Chatani K, Fujita S, Tokunaga D, Kubo T: Arthroscopic treatment for septic arthritis of the shoulder in an infant, *J Orthop Sci*, 10:95–98, 2005.
- Terauchi R, Arai Y, Takahashi AK, Inoue A, Tonomura H, Asada H, Kishida T, Imanishi J, Mazda O, Kitajima I, Kubo T: The effect of apoptosis signal-regulating kinase 1 gene transfer on rat collagen induced arthritis, *J Rheumatol*, 32(12): 2373–2380, 2005.

- Kobayashi M, Watanabe N, Oshima Y, Kajikawa Y, Kawata M, Kubo T: The fate of host andgraft cells in early healing of bone tunnel after tendon graft, *Am J Sports Med*, 33(12): 1892–1897, 2005
- Ueda H, Murata H, Takeshita H, Minami G, Hashiguchi S, Kubo T: Unfiltered xenon light is useful photodynamic therapy with acridine orange, *Anticancer Res*, 25:3979–3984, 2005.
- Kira Y, Ogura T, Mikami Y, Aramaki S, Nakanishi F, Kubo T: A neurophysiological study on the sympathetic premotor nuclei in the pons and medulla oblongata, *Scand J Lab Anim Sci*, 32(1): 1–6, 2005.
- Tsuchida Y, Kim WC, Takahashi KA, Horii M, Mikami Y, Fujioka M, Kusakabe T, Chang K, Hosokawa M, Kubo T : Usefulness of epiphyseal quotient measurement on magnetic resonance images for outcome prediction in patients with early-stage Legg–Calve–Perthes disease. *J Pediatr Orthop B*, 14 : 16–23, 2005.
- Mikami Y, Kira Y, Ogura T, Aramaki S, Kubo T: Inducing peripheral sympathetic nerve activity by therapeutic electrical stimulation, *J Orthop Surg*, 13(2): 167–170, 2005.
- Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, and Kubo T: Relationship between post-renal-transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to coagulation and fibrinolytic system in Japanese. *Transplantation*, 77(2): 220–225, 2004.
- Terauchi R, Takahashi KA, Arai Y, Ikeda T, Ohashi S, Imanishi J, Mazda O, Kubo T: The mechanism of HSP70 protection pathway from apoptosis in chondrocytes. *Transaction of Orthopaedic Research Society* ;29: 600 , 2004.
- Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Hirata T, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T : MDR1 C3435T, G2677T/A polymorphism and osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Transaction of Orthopaedic Research Society*; 29: 600, 2004.
- Takahashi KA, Aramaki S, Kira Y, Inoue S, Okajima S, Tsuchida Y, Fujioka M, Kuribayashi M, Kubo T : A surface electromyographic analysis during walking before and after total hip arthroplasty. *New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia, Scientific Proceedings of Japanese–Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine*; 77, 2004.
- Kubo T, Takahashi KA : Recent topics about intra-articular therapy in osteoarthritis. *New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia, Scientific Proceedings of Japanese–Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine*. 9 , 2004.
- Tonomura H, Takahashi KA, Arai Y, Inoue A, Terauchi R, Saito M, Fujita S, Kubo T : The effect of PPAR ligand on cartilage degeneration during the development of experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis and Cartilage*;12: S40 , 2004.
- Sakao K, Takahashi KA, Tonomura H, Inoue A, Kunitomo T, Nakamura S, Hiraoka N, Kubo T : Gene expression of osteoblast from subchondral bone in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* ;12: S95 , 2004.
- Tonomura H, Takahashi KA, Terauchi R, Arai Y, Inoue A, Ohashi S, Morihara T, Kubo T : Glutamine protects chondrocytes from heat stress and NO-induced injury. *Osteoarthritis and Cartilage* ;12: S108, 2004.
- Inoue S, Asano T, Fujioka M, Ogura T, Shibatani M, Kim WC, Nakagawa M, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T :Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci*, 8: 751–756, 2004.
- Kishida T, Asada H, Gojo S, Ohashi S, Shin-Ya M, Yasutomi K, Terauchi R, Takahashi KA, Kubo T, Imanishi J and Mazda O: Sequence-specific gene silencing in murine muscle induced by electro-poration-mediated transfer of short interfering RNA. *J Gene Med*, 6: 105–110, 2004.
- Takahashi KA, Kubo T: Gene therapy for rheumatoid arthritis. *Frontiers in immuno-gene therapy* (Mazda, O., Edt), *J Sci Ind Res, India*, 127–139, 2004.
- Kishida T, Asada H, Gojo S, Ohashi S, Shin-Ya M, Yasutomi K, Terauchi R, Takahashi KA, Kubo T, Imanishi J, Mazda O: Sequence-specific gene silencing in murine muscle induced by electroporation-mediated transfer of short interfering RNA. *J Gene Med*; 6(1):105–10, 2004.
- Hirakawa H, Okajima S, Nagaoka T, Kubo T, Takamatsu T, Oyamada M: Regional differences in blood-nerve barrier function and tight-junction protein expression within the rat dorsal root ganglion. *Lippincott Williams & Wilkins*, 15:

405-408, 2004

- Yoshino N, Takai S, Watanabe Y, Nakamura S, Kubo T: Total knee arthroplasty with long stem for treatment of nonunion after high tibial osteotomy. *J Arthroplasty*; 19(4):528-31, 2004
- Sakuma K, Nakao R, Inashima S, Hirata M, Kubo T, Yasuhara M: Marked reduction of focal adhesion kinase, serum response factor and myocyte enhancer factor 2C, but increase in RhoA and myostatin in the hindlimb dy mouse muscles. *Acta Neuropathol*, 108: 241-249, 2004.
- Ogura T, Kira Y, Aramaki S, Nakanishi F, Lee K, Kubo T: An experimental study on the peripheral autonomic nerve potential in the spinal cord injury model by microneurography. *Scand J Lab Anim Sci*, 31: 57-65, 2004.
- Ogura T, Kira T, Aramaki S, Kubo T, Lee K, Katayama Y: Sympathetic skin response in patients with spinal cord injury. *J Orthop Surg*, 12: 35-39, 2004.
- Oshima Y, Watanabe N, Matsuda K, Takai S, Kawata M and Kubo T: Fate of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal cells during osteochondral repair using transgenic rats to simulate autologous transplantation. *Osteoarthritis and Cartilage*; 12: 765-849, 2004.
- Nishimura A, Ogura T, Hase H, Makinodan A, Hojo T, Katsumi Y, Yagi K, Mikami Y, Kubo T: A correlative electrophysiologic study of nerve fiber involvement in carpal tunnel syndrome using current perception thresholds. *Clin Neurophysiol*, 115: 1921-1924, 2004.
- Horii M, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Suehara H, Kubo T: Initial change in transient osteoporosis of the hip on magnetic resonance images: a case report. *Mod Rheumatol*, 14: 264-266, 2004.
- 久保俊一, 高橋謙治, 井上敦夫: 細胞増殖因子による変形性関節症治療, 細胞増殖因子と再生医療(松本邦夫, 田畑泰彦編), 143-148, メディカルレビュー社, 大阪, 2006.7.31.
- 外村 仁, 高橋謙治, 新井祐志, 藤岡幹浩, 阪尾 敬, 齊藤正純, 久保俊一: 変形性股関節症の骨頭下軟骨下骨骨芽細胞の遺伝子発現の解析, *Hip Joint*, 32: 588-592, 2006.
- 今井 寛, 高橋謙治, 藤岡幹浩, 新井祐志, 濱口裕之, 平田哲朗, 阪尾 敬, 久保俊一: 大腿骨頭の MRI における中枢凸帯状低信号像の検討, *Hip joint*, 32: 643-648, 2006.
- 藤岡幹浩, 久保俊一. 骨盤・股関節疾患. *整形外科*, 57(10): 1409-1417, 2006.
- 藤岡幹浩, 久保俊一: 大腿骨頭回転骨切り術, 整形外科術前・術後のマネジメント, 190-194, 医学書院, 東京, 2005.
- 大橋鈴世, 高橋謙治, 新井祐志, 寺内 竜, 井上敦夫, 外村 仁, 阪尾敬, 齊藤正純, 久保俊一: 関節内組織への in vivo エレクトロポレーション法による遺伝子導入の検討, *日本生体電気刺激研究会誌*, 19: 55-56, 2005.
- 小林千益, 久保俊一, 高岡邦雄: 「骨壊死: 最新の診断と治療」特発性大腿骨頭壊死症に対する人工関節置換術の成績: 人工骨頭置換術との比較, 別冊整形外科 48, 2005.
- 久保俊一, 藤岡幹浩: 骨壊死性疾患の予防と治療戦略, *The BONE* 7 月号 Vol.19.No.4, 2005. 7: 107-111.
- 久保俊一, 藤岡幹浩: 「運動器の 10 年」世界運動における筋・骨格系疾患の予防・治療戦略 骨壊死性疾患の予防と治療戦略, *骨 THE BONE*, 19, 459-463, メディカルレビュー社, 大阪, 2005.
- 堀井基行, 久保俊一, 「リハビリテーション医学第 2 版」, 第 4 章疾患とリハビリテーション, 12. 骨・関節疾患, 330-335, 医歯薬出版株式会社, 2005.
- 久保俊一, 藤岡幹浩: 大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術: 総論, 「骨・関節・靭帯」18(12)2005: 1059-1063
- 小林千益, 久保俊一, 高岡邦雄: 「骨壊死: 最新の診断と治療」特発性大腿骨頭壊死症に対する人工関節置換術の成績: 人工骨頭置換術との比較, 別冊整形外科 48, 2005.
- 浅野武志, 高橋謙治, 藤岡幹浩, 上島圭一郎, 平田哲朗, 石田雅史, 久保俊一: 【骨壊死—最新の診断と治療】ステロイド性大腿骨頭壊死症発生予防のための遺伝子診断, 別冊整形外科 48: 45-50, 2005.
- 久保俊一: 特発性大腿骨頭壊死症, 特定疾患介護ハンドブック[改定第 4 版]: 33-31, 2004.
- 久保俊一, 堀井基行: 診察・検査・画像診断, 4. 画像診断 3. MRI, ゴールドスタンダード整形外科: 386-399, 2004.
- 高橋謙治, 井上敦夫, 田畑泰彦, 久保俊一: 細胞増殖因子による変形性関節症治療, 遺伝子医学 MOOK, 再生医療への

ブレイクスルー—医学から医療へ—(田畑泰彦編),278-282, メディカルドゥ,大阪,2004.11.10.

- 藤岡幹浩,浅野武志,高橋謙治,平田哲朗,石田雅史,久保俊一:【大腿骨頭壊死症の基礎と臨床 最近の知見】ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子診断法の確立,関節外科,23:1308-1313,2004.
- 濱口裕之,井上重洋,藤岡幹浩,高橋謙治,中村文紀,原田智久,小嶋晃義,久保俊一:急速破壊型股関節症における早期MRI所見,Hip Joint,30-04:378-381,2004.
- 浅野武志,高橋謙治,藤岡幹浩,井上重洋,山添勝一,平田哲朗,久保俊一:ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析—薬物輸蛋白を対象として—,Hip Joint,30:206-209,2004.
- 濱口裕之,藤岡幹浩,井上重洋,柴谷匡彦,久保俊一,久保田隆生,牛嶋陽,西村恒彦:腎移植前後における大腿骨頭の組織内血液プール量の変化,日リウマチ・関節外会誌,22: 229-233,2004.
- 上島圭一郎,藤岡幹浩,高橋謙治,浅野武志,平田哲朗,井上重洋,久保俊一:腎移植患者における大腿骨頭壊死症発生とタクロリムスの生体内利用率の関連について,Hip Joint,30:215-218,2004.
- 中島滋郎,田村京子,浅野武志,藤岡幹浩,久保俊一,大菌恵一:ステロイド投与患者におけるステロイドホルモン感受性の検討,日内分泌会誌,80:417,2004.

分担研究者:高岡邦夫

- Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, Kondo K, Takaoka K: Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther, 80(4): 396-402, 2006.
- Matsushita N, Terai H, Okada T, Nozaki K, Inoue H, Miyamoto S, Takaoka K: Accelerated repair of a bone defect with a synthetic biodegradable bone-inducing implant. J Orthop Sci, 11(5): 505-11, 2006.
- Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, Shiraki M, Itabashi A, Nawata H, Nakamura T, Ohta H, Takaoka K, Ohashi Y: Risedronate Phase III Research Group. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab, 24(5): 405-13, 2006.
- Nakata N, Takaoka K: Use of glycyrrhizin in prevention of tissue damage caused by ischemia-reperfusion in rabbit hind limbs. J Orthop Sci, 11(4): 375-9, 2006.
- Hoshino M, Egi T, Terai H, Namikawa T, Takaoka K: Repair of long intercalated rib defects using porous beta-tricalcium phosphate cylinders containing recombinant human bone morphogenetic protein-2 in dogs. Biomaterials, 27(28): 4934-40, 2006.
- Zhao B, Katagiri T, Toyoda H, Takada T, Yanai T, Fukuda T, Chung UI, Koike T, Takaoka K, Kamijo R: Heparin potentiates the in vivo ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. J Biol Chem, 281(32): 23246-53, 2006.
- Kato M, Toyoda H, Namikawa T, Hoshino M, Terai H, Miyamoto S, Takaoka K: Optimized use of a biodegradable polymer as a carrier material for the local delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). Biomaterials, 27: 2035-2041, 2006.
- Sasaoka R, Nakamura H, Konishi S, Nagayama R, Suzuki E, Terai H, Takaoka K: Objective assessment of reduced invasiveness in MED. Compared with conventional one-level laminotomy. Euro Spine J, 15: 577-582, 2006.
- Sugama R, Koike T, Imai Y, Nomura-Furuwatari C, Takaoka K: Bone morphogenetic protein activities are enhanced by 3',5'-cyclic adenosine monophosphate through suppression of Smad6 expression in osteoprogenitor cells. Bone, 38: 206-214, 2006.
- Suzuki A, Terai H, Toyoda H, Namikawa T, Yokota Y, Tsunoda T, Takaoka K: A biodegradable delivery system for antibiotics and recombinant human bone morphogenetic protein-2: A potential treatment for infected bone defects. J Orthop Res, 24: 327-332, 2006.