

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阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患である。治療は長期間・多数回に及び、医療経済学的に問題が大きい。また、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから労働経済学的にも大きな損失を生じる。さらに、本疾患の半数以上が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ことは国民の医療に対する安心と信頼を揺るがせる重大な問題である。そのため、病因を解明して予防・診断・治療体系を確立し、質の高い医療サービスが適切に提供される体制を確保することが急務である。

これらの点に鑑みて、本研究では特発性大腿骨頭壊死症の全国規模の疫学調査と新しい予防法の開発および治療の標準化に重点をおく。疫学調査では記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法で発生要因を解明する。予防では脂質代謝異常の抑制や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による安全で信頼性の高い予防法の開発を行う。治療の標準化では診断基準の適正化を図ったうえで、現行の治療法を厳密に評価し、手術を安全に行うためのコンピューター手術支援システムと再生医療を用いた画期的な低侵襲治療法の開発を研究の重点領域とする。

1. 研究目的

本研究ではステロイド剤投与に関連して発生するという医原性の側面を持つ特発性大腿骨頭壊死症に対して、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。

次頁の全体研究計画における《疫学》から《クリティカルパス》までの 12 項目を研究班内のサブグループとして位置づけ、分担研究者と研究協力者の全員を各サブグループに配分して研究を推進した。研究項目が多岐にわたるため、本総括研究報告書においては研究の方法や結果などをこれら 12 項目に沿ってわかりやすく記載することとする。

全体研究計画

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》
2. 病態解析
 - ① 臓器移植後大腿骨頭壊死症 《病態1》
 - ② ステロイドの微小循環への作用 《病態2》
 - ③ 動物モデルの確立 《病態3》
3. 予防法の開発
 - ① 血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防 《予防1》
 - ② 遺伝子解析 《予防2》
4. 治療指針の確立
 - ① 診断基準、病型分類、病期分類の検証 《治療1》
 - ② 合理的な治療法の確立
 - 1) 既存治療法の評価(治療の標準化)
 1. 骨頭温存手術の評価 《治療2》
 2. 人工股関節置換術の評価 《治療3》
 - 2) コンピュータ手術支援システム 《治療4》
 - 3) 再生医療を用いた低侵襲治療法 《治療5》
 - ③ クリティカルパス 《クリティカルパス》
5. 研究成果の普及

2. 研究方法

《疫学:疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明》

1) 全国疫学調査

2005年に「特定疾患の疫学に関する研究班」と共同で、全国疫学調査を実施した。2004年1月1日から12月31日の受療患者について規定のプロトコールに則り、全国の病院から層化無作為抽出して、受療患者数と患者特性を調査した。

(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、京都府立医科大学倫理委員会の承認を得た。

2) 定点モニタリング

本疾患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の報告を受けて登録するシステムである。今回は本システム開始時から現在まで8年間かけて収集した新患症例1,126人を解析した。新患用調査票の主要項目は診断時画像所見、背景因子など、手術用調査票の主要項目は、術直前の病

型・病期分類、施行した術式、過去の手術施行歴などである。

(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、大阪市立大学倫理委員会の承認を得た。

3) 定点モニタリングによる収集データの generalizability

定点モニタリングと全国疫学調査の比較性を確認するために、定点モニタリングシステムに登録されている新患症例 1,597 人と手術症例 1,139 人から、2004 年の新患症例 224 人、手術症例 124 人を抽出した。これを 2005 年に実施した全国疫学調査の報告症例 1,502 人のうち 2004 年に確定診断を受けた者 275 人と比較した。

(倫理面への配慮)

前述の1)全国疫学調査および2)定点モニタリングに記している通りであり、各々、京都府立医科大学倫理委員会と大阪市立大学倫理委員会の承認を得た。

4) 多施設共同症例・対照研究

全国 8 施設において、定点モニタリングの登録症例から 2002 年 1 月以降に初診し過去 1 年以内に初めて確定診断された者を症例として症例・対照研究を行った。最終的に収集した 73 セット(症例 73、対照 252)を対象として多変量解析を行った。

(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、大阪市立大学倫理委員会の承認を得た。

《病態1:臓器移植後大腿骨頭壊死症》

腎臓、肝臓、骨髄の各移植手術を行っている研究班施設で、患者背景、原疾患、治療内容、大腿骨頭壊死症診断、ステロイド使用量、免疫抑制剤使用量について解析した。

(倫理面への配慮)

移植症例に対する大腿骨頭壊死症のスクリーニングは、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。

《病態2:ステロイドの微小循環への作用》

ステロイドの微小循環への作用について、骨髄内脂肪細胞への影響と血管内皮機能障害に関する研究を行った。血管内皮機能障害では、NO bioavailability 低下で生じる酸化ストレス亢進による血管内皮機能障害を薬剤で改善することを目指した。また、高濃度ステロイドによる血管内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を抑制することも目標とした。さらに抗酸化剤による壊死予防実験を行った。

(倫理面への配慮)

動物モデルを使う研究については、動物愛護について十分配慮するとともに、当該施設において動物実験施行上の倫理規定に従って実験を遂行した。

《病態3:動物モデルの確立》

各種動物モデルを用いて本疾患の病因、病態について検討し、発生予防を試みた。また、動物モデルの作成方法や壊死の病理診断法の施設間での隔たりを解消するために多施設による共同研究グループとして骨壊死動物モデル組織診断検討会を組織し、作成方法と評価方法の標準化を図った。

(倫理面への配慮)

動物愛護には十分に配慮し、各施設において動物実験施行上の倫理規定に従って研究が行われた。

《予防1:血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防》

脂質代謝異常治療薬による予防効果は期待度が高いため、これに関連して前向き臨床研究を開始した。2004 年から高脂血症治療薬であるアトルバスタチンの壊死予防効果を検証するため SLE 症例を対象として厳密な randomized controlled trial による多施設共同前向き臨床研究を開始している。その他にも抗凝固薬と脂質代謝異常治療薬の組み合わせによる前向き臨床研究および、ステロイド剤増量例に対する脂質代謝異常治療薬の効果に関する前向き臨床研究を開始し継続中である。

(倫理面への配慮)

共同臨床研究施設全てにおいて倫理審査委員会の承認を得ており、インフォームド・コンセントを文書で受けることを徹底した。

《予防2:遺伝子解析》

ステロイドの機能発現に関与する因子の検索、ステロイド感受性因子および疾患関連因子の遺伝子多型、そして肝 CYP3A 活性との関連について解析した。また、本疾患発生と有意な関係を認めた3つの遺伝子多型の相互関連を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関する研究については、当該施設において倫理委員会およびヒトゲノム研究審査委員会により承認を受けた。

《治療1:診断基準、病型分類、病期分類の検証》

診断基準(1996年策定)、病型分類・病期分類(2001年改訂)の妥当性を検証するため、症例報告を集積し、課題の検討を行った。また、診断基準の精度や改訂の必要性、追加すべき除外項目の新規策定、補足事項の要否などについても検討した。

(倫理面への配慮)

臨床研究を行うにあたっては患者のプライバシーを保護し、必要に応じ倫理委員会の承認を受けて臨床研究を行う方針とした。

《治療2:骨頭温存手術の評価》

本疾患に対する骨頭温存手術の実態を把握して標準治療を設定するために、全国20施設において骨頭温存手術の調査を行った。各手術法の施行頻度や成績などの臨床情報を収集した。

(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、個人情報保護に十分配慮した。収集された情報に個人を特定するデータは含まれない。

《治療3:人工股関節置換術の評価》

本疾患に対する人工物置換術の実態を把握して標準治療を設定するために、全国24施設において人工関節の登録監視システムを整備し、2006年から運用を開始した。そして、現行の人工関節が使用されるようになった1996年から2005年までの症例を対象として臨床情報を収集した。今後リアルタイムで臨床情報の調査が行えるシステムとなっている。

(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、個人情報保護に十分配慮した。登録された情報に個人を特定するデータは含まれない。信州大学

医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した。

《治療4:コンピュータ手術支援システム》

三次元的に再構築できるMRIの撮像法である3D-SPGR法を用いて骨壊死領域の位置と大きさの経時的変化を評価できる方法(Image Registration法)を考案し、実際に壊死症例60例で評価した。また本法を応用して骨頭温存手術のシミュレーションを行う手法を開発した。さらに実際に臨床応用して有用性を評価した。

(倫理面への配慮)

臨床応用は大阪大学の倫理委員会で承認され、書面による説明と同意のもとに施行された。

《治療5:再生医療を用いた低侵襲治療法》

2003年4月から骨髄間葉系細胞移植による細胞治療を開始した。また、2005年7月から細胞源を骨髄単核球に変更した。有効性を動物実験で評価したうえで、骨髄単核球移植による治療効果の臨床研究を行った。

(倫理面への配慮)

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た。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を受けた。

《クリティカルパス》

入院治療の標準化を目的として、分担研究施設でクリティカルパスを採用し、2004年2月から電子カルテも導入した。入院診療ではクリティカルパスを中心に、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、本疾患の入院治療における有用性を検討した。

3. 研究結果及び考察

《疫学:疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明》

1) 全国疫学調査

2004年1年間の受療患者数は11,400人、男女比は5:4、年間新患数は2,220人と推定された。男女共に年齢のピークは50代で、確定診断時年齢のピークは男性では40代、女性では30代であった。背景因子は「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」が3%、「両方なし」が15%で、「両方あり」を含めると、ステロイド関連は54%と過半数を占めた。ステロイド投与の対象となった疾患は、SLEが31%と最多であった。受療患者全体でみても新患に限っても、この10年間、ステロイド関連大腿骨頭壊死症の割合に明らかな上昇傾向を認めない。

2) 定点モニタリング

男女比は約6:4で、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。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、「両方あり」を含めると、ステロイド関連は54%であった。ステロイド投与の対象となった疾患はSLEが23%と最多であった。

本システム開始以降の短期的経年変化については、男女比、背景因子、確定診断時年齢の分布、いずれの変量についても明らかな傾向を認めなかった。

3) 定点モニタリングによる収集データの generalizability

定点モニタリングでは、全国疫学調査結果と比較して、確定診断時年齢が低く、かつ骨切り術施行の頻度が高く、ともに境界域の有意差を認めた。定点モニタリングは当研究班員の所属する特定大規模施設を調査対象としているため、速やかに確定診断を受ける場合が多く、また、高度な技術を要する骨切り術施行の傾向が顕著になったものと推察する。一方、性比、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患、確定診断時の病期・病型分類に関しては、明らかな差を認めなかった。

4) 多施設共同症例・対照研究

多変量解析による調整オッズ比(OR)は、以下の通りである。

- ① ステロイド全身投与は OR=28.6 と有意なリスク上昇を認めた。
- ② エタノール摂取量 250g/週以上(vs. 非飲酒)では OR=3.13 であり量反応関係も有意であった。
- ③ 「喫煙歴なし」に比べて、禁煙者では OR=1.96、現在喫煙者は OR=2.94 であり、量反応関係も有意であった。
- ④ 肝障害の既往は OR=4.91 と有意なリスク上昇を認めた。
- ⑤ Flusher (aldehyde dehydrogenase 活性欠損者)と

non-flusher に層化した解析では、飲酒との関連は non-flusher のみについて認め、flusher では認めなかった。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。

《病態1:臓器移植後大腿骨頭壊死症》

投与開始後8週間という早期のステロイドの量が発生に有意に影響することを証明した。これは予防の時期を考えるうえで重要である。腎移植で delayed graft function (DGF)症例で8.19倍と壊死発生の有意なOR上昇を認めた。肝移植では222例で発生率が0%で、他の移植と異なり肝移植では本疾患が発生しないことを明らかにした。これは今後の移植医療を考えるうえで非常に重要な点と考えている。

《病態2:ステロイドの微小循環への作用》

骨髄内脂肪細胞に関してステロイド投与後早期に骨髄内細動脈の微小脂肪塞栓を電子顕微鏡で観察した。ヒト骨髄組織培養系で脂肪細胞の増加とサイズの増大を認めた。NO bioavailability 低下で生じる酸化ストレス亢進による血管内皮機能障害をアスピリン、ピタバスタチン、アトルバスタチンが改善することを証明した。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)で抑制できた。Pentosan で酸化ストレスを緩和することでラット骨壊死モデルの壊死発生頻度を抑制した。抗酸化剤である還元型グルタチオンで家兎壊死モデルの骨壊死発生率を有意に低下させた。これらの具体的な薬剤は本疾患の臨床的予防薬として使用できる可能性が判明した。

《病態3:動物モデルの確立》

家兎、ラット、マウスにおいて多様な骨壊死モデルを確立した。各モデルにおいて酸化ストレス、脂肪細胞機能不全、脂質代謝と骨壊死との関連を明らかにした。また、骨壊死によって発現する遺伝子を同定した。予防に関しては、ピタバスタチンと還元型グルタチオンの骨壊死予防効果を新たに確認した。また、肝代謝酵素 CYP3A 誘導能が骨壊死予防効果に関連することを明らかにした。評価方法として、骨髄内循環を in vivo で観察できる方法を確立した。骨壊死の組織所見に関しては共同研究グループで骨壊死の組

織診断精度について検討し、問題点を明らかにした。

《予防1:血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防》

アトルバスタチンを用いた多施設共同前向き臨床研究において、投与群では壊死発生は皆無であり、有効かつ安全な予防薬となる可能性が高い。抗凝固薬と脂質代謝異常治療薬の組み合わせによる前向き臨床研究でも有望な結果がでている。ステロイド増量例に対する前向き臨床研究ではまだ症例数の蓄積が少ない。

《予防2:遺伝子解析》

ステロイドの機能発現に関して、骨におけるグルコルチコイドシグナルに SRC-1 は関与していないことが明らかになった。CBP 遺伝子、ApoB 遺伝子および apo(a) phenotype と本疾患発生との間に有意な関連を認めた。肝 CYP3A 活性低値は本疾患発生のリスクを約 9 倍上昇させることが判明した。3つの遺伝子多型の総合解析の結果、組合せによって本疾患発生のリスクが約 23 倍にもなるハイリスクグループが存在することが明らかになった。

《治療1:診断基準、病型分類、病期分類の検証》

現在の診断基準は感度、特異度ともに 99%であることが検証され、精度の高い基準であるが、なお偽陰性や偽陽性も存在する。診断基準の除外項目の追加が検討している。特に一過性大腿骨頭骨萎縮症は本疾患と全く異なり大腿骨頭内の血流が増加していることを Positron Emission Tomography を用いた先進的な研究で発見し、有効な鑑別診断法となることを証明した。

病型分類は十分周知が図られて臨床研究の分野で十分機能しているが、臼蓋形成不全などで正確な壊死範囲の評価ができない場合がある。病期分類については Stage3B と Stage4 の境界線になお課題が残っている。

《治療2:骨頭温存手術の評価》

手術症例 913 関節の臨床情報を収集した。最近の骨頭温存手術の実態と問題点が明らかになった。具体的には血管柄付腸骨移植術には適応の限界が

あり重症例には効果がないこと、大腿骨頭回転骨切り術と転子間湾曲内反骨切り術は成績良好であるが脚短縮を生じやすいことが明らかになった。

《治療3:人工股関節置換術の評価》

人工物置換症例 1,370 関節を登録し、患者背景、手術内容、術後経過を確認した。術後脱臼は 5%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。人工物の種類や手術手技で耐用性に差があることが判明した。最近の人工物置換術の実態および予後に影響を与える危険因子が初めて明らかとなった。

《治療4:コンピュータ手術支援システム》

Image Registration 法では 0.6mm 以下の精度で壊死領域の正確な三次元定量ができることが確認でき、大腿骨頭の壊死は他の部位に比べて縮小しにくいことが新たに判明した。手術シミュレーションによって、手術の適応決定と術前計画が厳密に行えた。臨床応用例では X 線コントロールよりも正確なナビゲーションが可能で、術前計画通りの手術が低侵襲に施行できた。術後の経過も良好である。

《治療5:再生医療を用いた低侵襲治療法》

骨髄間葉系細胞移植症例においては単純 X 線像における壊死部の骨陰影の増強および MRI における壊死領域の造影効果を認め、対照よりも早期の骨形成が確認できた。骨髄単核球を用いた動物実験で骨形成の増加と著明な血管新生を認めた。骨髄単核球移植による臨床研究においては、全例で骨壊死部に圧潰の進行を認めず、移植部および修復層の骨陰影の増強を認め、造影 MRI で移植部周囲の一部に造影効果を認めた。

《クリティカルパス》

導入効果として、オーダー漏れの防止、オーダーリング業務軽減および患者情報の誤入力防止が挙げられた。クリティカル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、電子化については変化に対応できないこと、履歴管理ができないことなど日常の診療に応用するのが困難な面を有することが判明した。

4. 評価

1) 達成度について

《疫学：疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明》

1) 全国疫学調査

本疾患に対する全国疫学調査は 1976 年以来 4 回行われている。直近の調査は 1995 年に施行され、記述疫学特性に経年変化が示唆されたため継続的な調査が必要と考えられたが、多大な労力を要するためその後は行われていなかった。当研究班は 2005 年に 10 年ぶりの全国疫学調査を行った。さらに、二次調査では報告医療機関に対して記入漏れ等の欠損データの補完を行い完璧な調査とした。このような再確認作業は他の難治性疾患の研究班の全国疫学調査では行われておらず、「記入無し」として集計されている。よって研究の達成度は非常に高いと考えている。

2) 定点モニタリング

本モニタリングシステムは 1997 年 6 月に開始してから 8 年目である。当研究班以前の 2003 年度まで参加定点数は 14 施設であったが、この 3 年間で 23 施設まで飛躍的に拡大させた。このシステムのみで我が国における新規発生数の 40% を捉えることができるまでに成長し、世界最大の新患症例データベースとなっている。また、難治性疾患研究班のなかでも、現在に至るまで定点モニタリングシステムを維持しているのは当研究班のみである。研究班共有のデータベースとしての構築が着々と進んでおり、当初予想した以上の達成度である。

3) 定点モニタリングによる収集データの generalizability

定点モニタリングシステムと全国疫学調査における患者情報の比較検討により、研究デザイン上、比較性の維持確保を達成できた。

4) 多施設共同症例・対照研究

全国 8 施設において 14 年ぶりに多施設共同症例・対照研究を行った。発生要因、特にステロイド投与例の非投与例に対する真のリスクが初めて定量されたことで達成度は十分に高い。

《病態1：臓器移植後大腿骨頭壊死症》

腎移植と肝移植に伴う大腿骨頭壊死症の発生状況を監視する目標は達成した。腎移植においては単

変量解析と多変量解析によって骨壊死発生の危険因子の独立した影響を同定でき、満足できる達成状態といえる。肝移植では大腿骨頭壊死症が発生しないという重要な知見が得られた。骨髄移植は症例収集に難渋したが、これは臍帯血移植、幹細胞輸血など治療体系が変化したため同一プロトコールでの症例収集ができなかったためである。改めて症例の収集を予定している。

《病態2：ステロイドの微小循環への作用》

アスピリン、ピタバスタチン、アトルバスタチン、C 型ナトリウム利尿剤ペプチド(CNP)、還元型グルタチオン、Pentosan という具体的な薬剤について、ステロイドによる障害を改善できる基礎的根拠を示せたことは、これらが臨床的予防薬として使用できる可能性に直結する。本疾患の予防という、当研究班における大きな課題の解決の端緒のみならず既に本幹となるものであり、達成度は高い。

《病態3：動物モデルの確立》

複数の動物壊死モデルを確立した。それらを用いた病態研究や予防研究も進行しており、当該期間における目標を達成していると思われる。

《予防1：血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防》

前向き臨床研究では厳密な randomized controlled trial の study design で施行しているため、症例数を増やすために多施設共同研究を開始してデータの蓄積を進めている。まだ症例数が十分でないため有意差とはいえないが、投与群で壊死発生は認めておらず、当初の研究目標は達成したと言える。

《予防2：遺伝子解析》

基礎的研究としてのステロイドの機能発現機序に対する解明は順調に達成されている。臨床面では、本疾患発生に有意に関連する遺伝子多型として、新たに CBP 遺伝子および ApoB 遺伝子が明らかになったことと、肝 CYP3A 活性や apo(a) phenotype の関連も明確になったことから、発生予測マーカーの発見、開発の目標も達成できた。

《治療1:診断基準、病型分類、病期分類の検証》

診断基準、病型分類、病期分類の妥当性と予後予測への有用性について臨床データが継続的に集積され、目標は達成されている。診断基準の質の高さを維持するためには今後も継続的な臨床研究が必須である。

《治療2:骨頭温存手術の評価》

非常に多くの手術症例の臨床情報が収集できたことから、治療の標準化を目指して骨頭温存手術の合併症と耐用性を検討するという当初の目標の達成度は高いと考える。集まったデータを今後さらに詳しく検討する余地は残されており、新たな解析結果を導くためのデータベースが作成できた。

《治療3:人工股関節置換術の評価》

本疾患に対する人工物置換術の合併症と耐用性を明らかにした点で研究開始当初の目的を十分達成した。さらに、長期間に渡って存続させうる登録監視システムを開発して、その運用を軌道に乗せたことで研究の達成度は非常に高い。

《治療4:コンピュータ手術支援システム》

2004年から2006年の3年間で三次元MR画像による病変の正確な評価をもとに骨切り術のシミュレーションを行い、実際に臨床応用を行った。以上より、手術を安全で正確に低侵襲で行えるコンピュータ手術支援システムを開発するという当初の目標は完全に達成できた。

《治療5:再生医療を用いた低侵襲治療法》

自家骨髄細胞を用いた再生医療として骨髄単核球の有用性を確認した。すでに同細胞を用いた臨床治療研究が進んでいることから、当初の目標を達成できたものとする。

《クリティカルパス》

クリティカルパスと電子カルテの有用性と問題点を確認できた点で目標は達成できた。また、これらを広報して普及に努めている。

2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について 《疫学:疫学調査による患者数の把握および発生要

因の解明》

1) 全国疫学調査

特発性大腿骨頭壊死症の疫学像を国レベルで調査した例は海外にない。今回は10年振りに全国疫学調査を施行し、現時点での患者数や背景因子の分布を明らかにしたことに加え、過去の疫学調査と比較した経年変化をも把握しており、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。

2) 定点モニタリング

現在全国23施設が参加する世界最大の新患症例データベースであり、学術的・国際的価値が大である。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。記述疫学特性の経年変化をよく把握できており、行政的な取り組みの効果を客観的に把握できている。

3) 定点モニタリングによる収集データの generalizability

世界最大の新患症例データベースに蓄積された情報の質を理解したうえで、患者特性の経年変化を継続的に観察すると共に国際比較を可能にした点で、学術的・国際的価値が大である。

4) 多施設共同症例・対照研究

発生要因、特にステロイド非投与に対する投与の相対危険度はこれまでは定量されていなかった。これを今回世界で初めて定量したことの学術的・社会的意義は大きい。

《病態1:臓器移植後大腿骨頭壊死症》

1997年に「臓器の移植に関する法律」が施行され、非血縁者間の造血幹細胞移植の効果的な推進も求められている。本疾患はステロイドに関連するという医原性の側面を持つ一方で、臓器移植の増加に伴って症例数が増えることが考えられるため、国民の医療に対する安心と信頼を揺るがせる大きな問題となりうる。各種臓器移植などに伴う本疾患の発生状況を監視し、早期発見・早期治療を行うことは社会的に極めて意義深い。また、これまでの報告ではX線学的な大腿骨頭壊死症の「発症」を基準としているものがほとんどであるのに対し、当研究班の研究ではMRIによるスクリーニングによって大腿骨頭壊死症の「発症」ではなく「発生」を把握してその「発生」に対するリスク因子を多変量解析の手法で明らかにしている点で、学術的価

値は高い。

《病態2:ステロイドの微小循環への作用》

本疾患の予防法は国際的にも全く確立されていない。薬剤による予防の可能性は学術的・国際的に極めて意義が大きい。本疾患は青・壮年期の発生が多く、予防対策の社会的意義も多大である。

《病態3:動物モデルの確立》

異なる機序による動物骨壊死モデルを複数の動物種で確立した。予防や治療の研究に際して最適なモデルを選択することができ、学術的な意義は非常に大きい。

《予防1:血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防》

本疾患はもともと発生数が少ないために、患者背景をそろえた前向き臨床研究は困難であり、予防法に関する信頼性の高い臨床研究は国内外に存在しない。われわれは国際的にも例を見ない規模のエビデンスレベルの高い前向き臨床試験を行っており、その学術的意義は高く国際的な評価にも十分に耐えうる。医原性の側面もある本疾患は、医療に対する信頼を大きく揺るがす存在である。その発生自体を予防する方法を確立しつつあり、この成果は社会的に大きな意義を持つものとなる。

《予防2:遺伝子解析》

核内受容体の機能解析や骨代謝への関与に関する研究成果は世界のトップレベルのものである。Nature Medicine、EMBO J、Proc Natl Acad Sci USA、Mol Endocrinol、J Biol Chemなどに掲載されており、この分野の研究の発展に広く寄与している。さらに、CYP3A 活性 (Clin Pharmacol Ther) および apo(a) phenotype (J Rheumatol) が掲載されており、CBP 遺伝子多型の学術論文も投稿中である。これら一連の研究が本疾患発生予測に応用できれば、予防法の確立を通じた社会的意義は大きい。

《治療1:診断基準、病型分類、病期分類の検証》

成果については国内および海外で論文掲載されたものも多く、学術的・国際的に高い評価を得ている。診断基準、病期、病型分類は日常診療において適正

な診断や予後判定、さらに治療法の選択に十二分に貢献していることは明らかで高い社会的意義を有する。

《治療2:骨頭温存手術の評価》

骨頭温存手術は海外よりも我が国の技術が圧倒的に先進している。国際的に追従を許さない分野であり、本研究の学術的・国際的意義は大きい。得られたデータは手術法など具体的なものであり、すぐに臨床にフィードバックできる情報である。治療法の選択指針となって治療の標準化に寄与するものであり、臨床的意義は非常に大きい。特に若年罹患患者の骨頭を温存することは極めて重要であるため、社会的にも意義深い。

《治療3:人工股関節置換術の評価》

本登録監視システムは我が国における人工物置換手術の実態をリアルタイムで収集するものである。すでに収集できた症例は 1,370 関節にのぼる。国際的にも類を見ない大規模な調査研究であり、学術的・国際的な意義は大きい。得られたデータは人工物の種類や手術法など具体的なものであり、すぐに臨床にフィードバックできる情報である。治療法の選択指針となって治療の標準化に寄与するものであり、臨床的意義は非常に大きい。

《治療4:コンピュータ手術支援システム》

Image Registration 法は本疾患の経過観察と治療法の評価に活用できる革新的な方法であり、臨床的な意義は非常に大きい。過去にこのような報告はなく、国際学術雑誌に論文発表している点で学術的にも意義は大きい。MR 画像からの手術シミュレーション法も世界に先駆けた成果であり、現在、国際学術雑誌に論文投稿中である。今後ますます発展が予想されるコンピュータ支援手術の分野で、本疾患の治療の標準化に寄与する結果を示せたことは社会的にも意義深いと思われる。

《治療5:再生医療を用いた低侵襲治療法》

本疾患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わずかに認めるのみである。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。

《クリティカルパス》

規模の大小に関わらず、医療機関が直面している課題であり、時代背景に即したテーマである。

3) 今後の展望について

《疫学：疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明》

1) 全国疫学調査

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

2) 定点モニタリング

経年変化をみる場合はさらに長期的な視野での検討が必要と考えられ、今後も本モニタリングシステムを継続する必要がある。

3) 定点モニタリングによる収集データの generalizability

本システムを継続してデータベースを拡充すると共に、経年変化を詳細に観察し、多角的な患者像比較を行っていく予定である。

4) 多施設共同症例・対照研究

今回の研究に関しては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。また、今後も各分担研究施設から継続的に症例・対照セットを収集し、多施設参加継続型症例・対照研究で発生要因を監視する。

《病態1：臓器移植後大腿骨頭壊死症》

早期のステロイド投与量とリスク上昇の関連を明らかにしている。医原性の側面を持つ大腿骨頭壊死症発生の予防という観点から、この量反応関係をより詳細に解明することが今後の課題である。

《病態2：ステロイドの微小循環への作用》

抗酸化作用と脂質代謝改善作用を兼ね備えた薬剤が予防薬として有望であると考えられる。具体的な候補としてスタチン、還元型グルタチオン、および Pentosan は動物実験で既に明らかな壊死抑制効果を認めており、さらに基礎データを収集しつつ臨床研

究を継続する。

《病態3：動物モデルの確立》

遺伝子操作性に優れたマウスの骨壊死モデルが確立したことにより、より詳細な骨壊死の病態に関する情報が得られる。2006年までに確立できた動物モデルは酸化ストレスやスタチンの多面的作用など、今後重要性を増す分野に関わるものであり、予防と治療に関する研究を推進すると考える。

《予防1：血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防》

多施設共同研究によりさらに症例の蓄積が進み、エビデンスレベルの高い予防法を国内外に発信できる。

《予防2：遺伝子解析》

基礎研究としては、ステロイドホルモンの作用、特に骨における作用発現に関与する因子の探求を続ける。遺伝子解析については、さらに新規の遺伝子多型を検討するとともに、効率よくリスク評価できる組み合わせを検討する。本疾患の発生と関連が強い肝 CYP3A 活性については、さらに簡便かつ安全な検査法の確立を目指す。

《治療1：診断基準、病型分類、病期分類の検証》

整形外科分野の中にあっても本疾患の専門家と一般整形外科医師の間には診断基準や病期・病型分類に関するコンセンサスの不一致があり、病態の捉え方にも理解の不一致が存在する。これらの問題を解決するために、診断基準の改訂および除外項目の追記を進め、啓蒙活動を活発に行う。一般医家にも理解しやすい診断基準・病期病型分類の解説マニュアルおよびガイドラインを作成し広く配布する。

《治療2：骨頭温存手術の評価》

骨頭温存手術に関する全国レベルでの調査を継続し、その有効性を評価する。判明した情報はガイドラインを通じて広報し、医療従事者と国民が最適な医療を選択できるための指標とする。

《治療3：人工股関節置換術の評価》

登録監視システムを継続することにより長期予後に

関するデータが収集できる。また、判明した合併症や耐用性に関する情報はガイドラインを通じて広報し、医療従事者と国民が最適な医療を選択できるための指標とする。

《治療4:コンピュータ手術支援システム》

コンピュータ支援システムを各種の骨頭温存手術および人工物置換術に対して確立する。また、どこの施設でもシミュレーションが可能になるように、専用ソフトを配布していく予定である。

《治療5:再生医療を用いた低侵襲治療法》

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。病期、病型、壊死体積など術前情報に基づく手術適応を決定し、再生医療の臨床応用における安全性と有効性に関する評価を行う。

《クリティカルパス》

カルテの電子化については、まだまだ普及率が低いのが現状である。入院治療の標準化を図るためにも、多施設で電子カルテおよび電子パスの導入を行い、多方面から電子カルテおよび電子パスの成果や問題点を調査していく必要がある。

4) 研究内容の効率性について

《疫学:疫学調査による患者数の把握および発生要因の解明》

1) 全国疫学調査

規定のプロトコールに則して、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。

2) 定点モニタリング

大腿骨頭壊死症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)報告して登録するシステムであり、簡便且つ効率的である。

3) 定点モニタリングによる収集データの generalizability

定点モニタリングシステムによる情報収集の効率の良さは特筆すべきである。本システムは、全国疫学調

査における新患症例の報告情報の約 40%(224/550)をカバーしていると考えられる。全国調査を1回実施する際の多大な労力を考えると、より効率的に記述疫学特性を把握できる本システムは非常に有効である。

4) 多施設共同症例・対照研究

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できた。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。

《病態1:臓器移植後大腿骨頭壊死症》

当研究班では分担研究者として移植外科、整形外科、疫学の専門家を選任しており、互いに連携できる効率的な研究体制を構築している。移植症例の追跡とMRIによるスクリーニングの手法は研究班として確立しており、今後症例を蓄積しながらリスク因子を明らかにしていける点で、効率性に優れた研究である。

《病態2:ステロイドの微小循環への作用》

それぞれのテーマに関して研究班員が要領よく分担して研究を行い、病態の概要が明らかになりつつある。各研究者の得意とする手法を駆使することに加えて、情報を交換し相互に補い合い、効率よく研究を推進できた。班員間の協力体制は特筆に値する。

《病態3:動物モデルの確立》

予防、治療、病態解明に関する研究のあらゆる需要に対応できるモデルを効率よく確立した。病因、病態研究は、予防研究に直接つながっていくものであり、効率的な研究が行われていると思われる。

《予防1:血液凝固能・脂質代謝異常の抑制による予防》

臨床効果判定、動物実験による予防効果判定、細胞実験による機序解明の3方面からの研究を、それぞれの研究に最適な施設が分担して効率よく研究を遂行している。2004年度以降に発行された本疾患の発生予防に関する国際的な論文はすべて当研究班の成果であることから研究の効率性が非常に高いと考える。

《予防2:遺伝子解析》

基礎研究と患者を対象とした研究はそれぞれ別個の分担施設で重複なく行っている。ステロイドに関連

した大腿骨頭壊死症および対象症例の遺伝子サンプルの蓄積が進んでおり、必要に応じてすぐに解析できるため、極めて効率的であると考え。

《治療1:診断基準、病型分類、病期分類の検証》

膨大な症例の臨床データの継続的な蓄積が、本研究の重要な根幹をなしている。いずれの臨床データも項目毎に登録整理され、重要なエビデンスとなっている。各研究機関に投入された研究資金に対し、きわめて有用性の高い臨床成果を数多く得ており、良好な効率性のみならず質の高い研究を維持できているといえる。

《治療2:骨頭温存手術の評価》

当研究班の施設の協力により、913 関節と多くの手術症例の臨床情報が短期間で収集できた。今後も継続的に症例を収集するシステムが完成しており、研究の効率性は非常に高い。

《治療3:人工股関節置換術の評価》

本登録監視システムは最小限の労力で実態把握に必要な情報を収集できるため、有効かつ効率のよい調査方法である。

《治療4:コンピュータ手術支援システム》

本研究で開発したシステムは一連のコンピュータ手術支援技術であり、容易に他の手術術式にも応用可能であることから研究内容の効率性は高い。

《治療5:再生医療を用いた低侵襲治療法》

動物実験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、臨床応用で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、さらに症例を重ねることで、病期、病型および壊死体積による術前評価から明確な手術適応を確立できると考え。

《クリティカルパス》

研究班内で情報を共有することで、電子カルテ化されていない施設でもその有効性と問題点を検討で

きることで、班研究としての効率性が高いと思われる。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症は医療経済学的にも労働経済学的にも損失が大きく、さらに医原性の側面を持つことは、国民の医療に対する安心と信頼を揺るがせる重大な問題である。その予防・診断・治療体系を確立し、質の高い医療サービスが適切に提供される体制を確立することは喫緊の課題である。

2004 年度から 2006 年度において「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班」では多方面から組織だった研究を行い、ほぼ全ての研究項目において満足すべき結果を得た。各研究項目について結論を述べる。

《疫学調査》

学術的意義に加え、行政における疾病対策や患者管理の観点から社会的意義も大である。

記述疫学特性の経年変化を把握して行政的な取り組みの効果を客観的に評価できたことと、分析疫学的手法で発生要因を特定できたことで十分な研究成果が得られたと考える。

《病態解析》

病因・病態の解明は国民が安心できる医療の確保に大きく寄与する研究となる。

臓器移植に伴う本疾患の監視により移植臓器ごとのリスク管理が可能となってきている。また、薬剤による予防法の有効性を動物実験および細胞実験で証明でき、具体的な薬剤を候補として挙げられた。

《予防法の開発》

確実な予防法が確立できれば国民の健康レベルの向上につながる。

脂質代謝異常治療薬による予防効果に関するエビデンスレベルの高い前向き臨床研究が進行している。また、遺伝子解析による発生予測の研究も順調に進んでいる。さらに、無侵襲で革新的な予防法として電磁場刺激の有用性が証明されつつある。

《治療指針の確立》

診断および治療における指針の確立は、行政および社会にとって安全かつ安心で質の高い医療サービスの効率的な提供を実現することになる。

診断基準をさらに妥当なものに改訂し、一般医家にも理解しやすいように解説マニュアルを作成して配

布することが目標である。治療の標準化においては、既存手術法の臨床情報を集積し標準治療を決定することと、コンピュータ手術支援で手術の安全性を高めること、さらに再生医療を用いた低侵襲手術を開発することがそれぞれ着々と進行している。

《研究成果の普及》

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。

今後、新しい知見を加えて「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を改訂して、実際の臨床の場での診断、治療の指針としていく予定である。

「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」においては、日本国民の健康と安全を守るという大きな理念に向けて、多くの研究項目において十分な成果が挙げられつつある。これらの成果は基礎研究としての先進性を確保しつつ、画期的な予防や治療を可能にすることが予想され、国内はもとより国際的な評価にも耐えうる研究である。

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 band 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 neuropsychological 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. *Transacion 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. *Transacion 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 im 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 ー医学から医療へー(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ー薬物輸蛋白を対象としてー,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,大藪恵一: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.

- Yamamoto Y, Udagawa N, Matsuura S, Nakamichi Y, Horiuchi H, Hosoya A, Nakamura M, Ozawa H, Takaoka K, Penninger JM, Noguchi T, Takahashi N: Osteoblasts provide a suitable microenvironment for the action of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand. *Endocrinology*, 147: 3366–3374, 2006.
- Imai Y, Terai H, Nomura-Furuwatari C, Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T, Takaoka K: Hepatocyte growth factor contributes to fracture repair by upregulating the expression of BMP receptors. *J Bone Miner Res*, 20: 1723–1730, 2005.
- Ito Y, Sakai T, Tomo H, Nakao Y, Inui K, Koike T, Nakatsuchi T, Takaoka K: Computerized assessment of Bankart lesions under tension with magnetic resonance arthrography. *J Shoulder Elbow Surg*, 14: 247–251, 2005.
- Kaito T, Myoui A, Takaoka K, Saito N, Nishikawa M, Tamai N, Ohgushi H, Yoshikawa H: Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. *Biomaterials*, 26: 73–79, 2005.
- Kobayashi S, Shiraki M, Takaoka K: Effects of concurrent therapy for patients with osteoporosis. *Clin Cal*, 15: 661–665, 2005.
- Komatsu T, Kadoya Y, Nakagawa S, Yoshida G, Takaoka K: Movement of the posterior cruciate ligament during knee flexion—MRI analysis. *J Orthop Res*, 23: 334–339, 2005.
- Matsui Y, Kadoya Y, Uehara K, Kobayashi A, Takaoka K: Rotational deformity in varus osteoarthritis of the knee: analysis with computed tomography. *Clin Orthop Relat Res*, 433: 147–151, 2005.
- Matsumoto I, Ito Y, Tomo H, Nakao Y, Takaoka K: Case reports: ossified mass of the rotator cuff tendon in the subacromial bursa. *Clin Orthop Relat Res*, 437: 247–250, 2005.
- Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, Takaoka K: Polyethylene wear particle generation in vivo in an alumina medial pivot total knee prosthesis. *Biomaterials*, 26: 6034–6040, 2005.
- Nakamura Y, Wakitani S, Saito N, Takaoka K: Expression profiles of BMP-related molecules induced by BMP-2 or -4 in muscle-derived primary culture cells. *J Bone Miner Metab*, 23: 426–434, 2005
- Nakaya H, Shimizu T, Isobe K, Tensho K, Okabe T, Nakamura Y, Nawata M, Yoshikawa H, Takaoka K, Wakitani S: Microbubble-enhanced ultrasound exposure promotes uptake of methotrexate into synovial cells and enhanced antiinflammatory effects in the knees of rabbits with antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 52: 2559–2566, 2005.
- Namikawa T, Terai H, Suzuki E, Hoshino M, Toyoda H, Nakamura H, Miyamoto S, Takahashi N, Ninomiya T, Takaoka K: Experimental spinal fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered by a synthetic polymer and beta-tricalcium phosphate in a rabbit model, *Spine*, 30: 1717–1722, 2005.
- Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y: The Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab*, 23:105–109, 2005.
- Nawata M, Wakitani S, Nakaya H, Tanigami A, Seki T, Nakamura Y, Saito N, Sano K, Hidaka E, Takaoka K: Use of bone morphogenetic protein 2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis Rheum*, 52: 155–163, 2005.
- Ohta H, Wakitani S, Tensho K, Horiuchi H, Wakabayashi S, Saito N, Nakamura Y, Nozaki K, Imai Y, Takaoka K: The effects of heat on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Bone Miner Metab*, 23: 420–425, 2005.
- Saito N, Murakami N, Takahashi J, Horiuchi H, Ota H, Kato H, Okada T, Nozaki K, Takaoka K: Synthetic biodegradable polymers as drug delivery systems for bone morphogenetic proteins. *Adv Drug Deliv Rev*, 57: 1037–1048, 2005.
- Sugama R, Kadoya Y, Kobayashi A, Takaoka K: Preparation of the flexion gap affects the extension gap in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 20: 602–607, 2005.
- Tada M, Inui K, Koike T, Takaoka K: Use of local electroporation enhances methotrexate effects with minimum dose in