

大腿骨頭部 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 膝に認められたが、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、縮小例はすべて投与開始後 3 年以内の症例であった。縮小率では、ステロイド初回投与後 1 年未満の症例で縮小率が高かったが統計学的には有意ではなかった ($p=0.10$, Mann-Whitney U-test) (図2)。

同時期の大腿骨頭壊死症の経過であるが、ONFH の collapse の発生率は ONK の縮小例 (9/13 股) と不変例 (10/16 股) で有意な差を認めなかった ($p>0.99$, Fisher's exact probability test)。ONK 縮小例の ONFH5 股、不変例の 6 股で MRI での経時比較が可能であったが、ONK 縮小例の ONFH (Stage1) の 1 股のみ縮小を認めた。

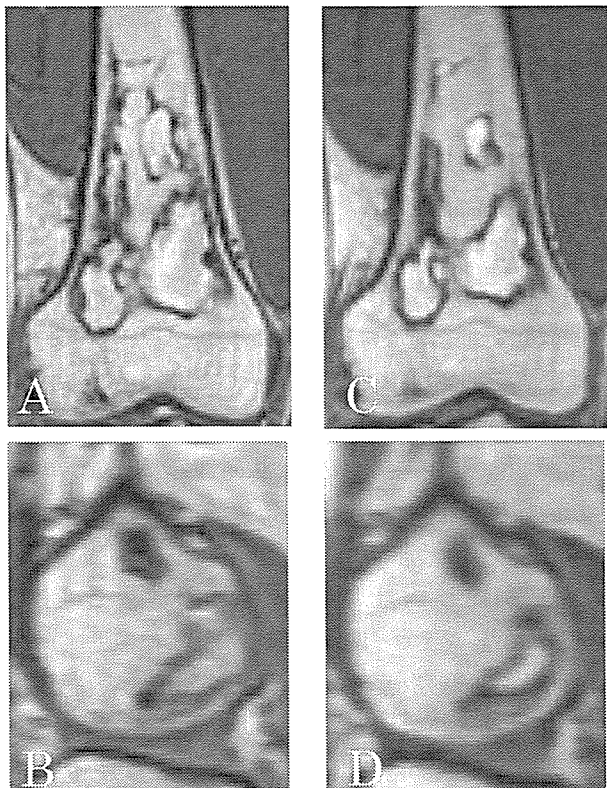


図1.潰瘍性大腸炎の 31 歳男性。ステロイド投与後 2 年の T1 強調冠状断画像 (A) と大腿骨外の矢状断像 (B) にて大腿骨骨幹、外顆に骨壊死像を認める。ステロイド投与後 4 年の T1 強調冠状断画像 (C) と大腿骨外の矢状断像 (D) にて壊死領域の縮小を認めた。

4. 考察

本研究では 17 例中 6 例に膝骨壊死の縮小を認めたが、縮小例では膝周囲のすべての部位で縮小を認め、またそれぞれの部位による縮小率に差を認めなかった。このことから、膝周囲の骨壊死においてはその発生部位により、縮小傾向に差を認めないと考えられた。

発生時期との関連であるが、縮小例はすべて stage I でステロイド投与後 3 年以内の症例であった。このことから発生早期例ほど縮小しやすいと考えられた。

膝周囲の骨壊死の縮小と、ONFH の予後や縮小との関連であるが、本研究では、膝骨壊死の縮小の有無と、ONFH の collapse の発生との関連は認めなかった。また膝骨壊死縮小例 5 例中 ONFH の縮小を認めたのは 1 例のみであった。以上より、膝骨壊死の縮小は ONFH の collapse の発生とは関連がなく、膝関節周囲と大腿骨頭部では必ずしも縮小傾向は連動しないと考えられた。

5. 結論

ステロイド関連、アルコール関連膝骨壊死症 18 例 30

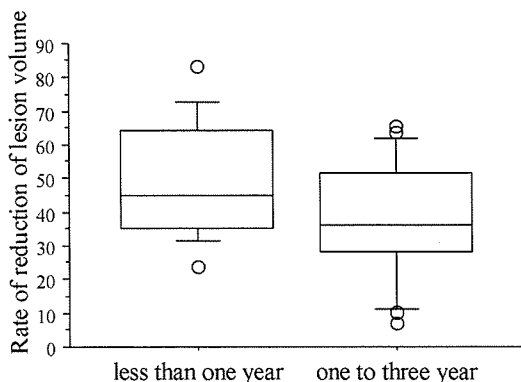


図 2. 発生時期別縮小率

6. 研究発表

1. 論文発表

Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Yoshikawa H. Spontaneous Regression of Steroid-related Osteonecrosis of the Knee. Clin Orthop Relat Res. (in press)

2. 学会発表

1) Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Koyama T, Yoshikawa H. A Longitudinal Evaluation of

Atraumatic Osteonecrosis of the Knee using 3D-MRI and Image Registration. 51st Annual Meeting at the Orthopaedic Research Society (ORS), Washington, D.C., February, 2005.

- 2) 高尾 正樹、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、小山 毅、吉川 秀樹:ステロイド、アルコール関連膝骨壊死症の自然縮小。第 78 回日本整形外科学会学術総会、横浜、2005 年 5 月

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Mont MA, Baumgarten KM, Rifai A, Bluemke DA, Jones LC, Hungerford DS. Atraumatic osteonecrosis of the knee. J Bone Joint Surg [Am] 2000;82-A:1279-90.
- 2) Sakai T, Sugano N, Ohzono K, Matsui M, Hiroshima K, Ochi T. MRI evaluation of steroid- or alcohol-related osteonecrosis of the femoral condyle. Acta Orthop Scand. 1998;69:598-602.

大腿骨頭壊死症に対する Thrust plate hip prosthesis

(TPP)の短期成績

辰元要仁、中島康晴、神宮司誠也、首藤敏秀、山本卓明、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院整形外科学分野)

大腿骨頭壊死症に対する TPP の短期成績について調査した。1999 以降に当科にて施行した 10 関節。男性 5、女性 5 関節。平均手術時年齢 32.1 歳。平均観察期間は 3.9 年だった。JOA スコアは術前 51.0 から術後 83.1 に改善した。ルーズニング例・脱臼例・再置換術例はなかった。3 関節に頸部の骨吸収を認めた。1 関節に横止めスクリューの折損が起こった。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症に対する人工関節は安定した成績が報告されているが、長期的には問題もある。弛みによる再置換術が必要になることもあり、特に若年者では複数回の再置換の可能性もある。よって、初回手術に骨切除量のすくないインプラントが理想と考えられる。

近位骨幹端部から骨幹端部を温存し得る人工関節は、さまざまなものが開発された。その中でハグラーらによって開発された thrust plate prosthesis (TPP) は、10 年生存率が約 80% と比較的良好な成績が報告されている。また、弛みに至った場合も通常のステム型人工関節への再置換は容易とされている。当科において 1999 年以降、若年で骨切り術の適応外症例に対してこのインプラントを使用したため、短期成績を報告した。

2. 研究方法

1999 年から 2001 年までの間、当科にて大腿骨頭壊死症に対し TPP を施行し、3 年以上直接調査可能であった 9 例 10 関節を対象とした。男性 5 関節、女性 5 関節。ステロイド性 5 関節、アルコール性 3 関節、そのほか 2 関節。手術時平均年齢 32.1 歳であった。

3. 研究結果

観察期間は平均 3.9 年。日本整形外科学会 (JOA) score は術前 51 点が最終観察時 83 点に改善していた。術後の脱臼、インプラントの弛み、failure はなく、再置換例もなかった。2 例 3 関節に頸部の骨吸収があり、Screw の

破損が 1 関節にあった。

4. 症例提示

1) 30 歳男性。両ステロイド性大腿骨頭壊死。JOA score は 53 点であった。左側は stage4 で TPP を、右側は後方に健全部が残存していたので、前方回転術を行った。術後 3.5 年で JOA score 97 点であった。

2) 42 歳男性。両側アルコール性大腿骨頭壊死。JOA score は 26 点であった。両側 TPP を施行した。術後 3 年で右側 JOA スコアは 83 点であった。

5. 考察

TPP の利点としては、骨幹部骨温存が可能であること、より生理的な荷重伝達が可能であること、通常のステム型への再置換が容易であること、があげられる。臨床成績では、長期成績としてハグラー自身が 10 年で 79% と報告しており、短期であれば Yasunaga らは 5 年追跡で 96.8%、Zelle らは 26 ヶ月で 93.1% と、かなり良好な成績も報告されている。しかし、10 年で 90% 以上の成績をのこす通常ステム型と比較すると劣る。

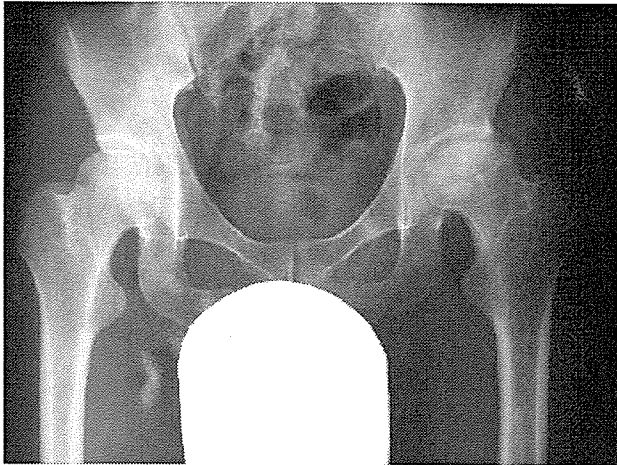
ほかの表面置換型の報告と比較すると、Amstutz らは Conserve plus を使用し 4 年追跡で 94.4%、Hungerford らは TARA を使用し 5 年追跡で 91%、10 年追跡で 61% と報告している。これらと比較すると、TPP は短期成績ではほぼ同様の結果であり、長期成績では良好な成績と考えられた。

6. 結論

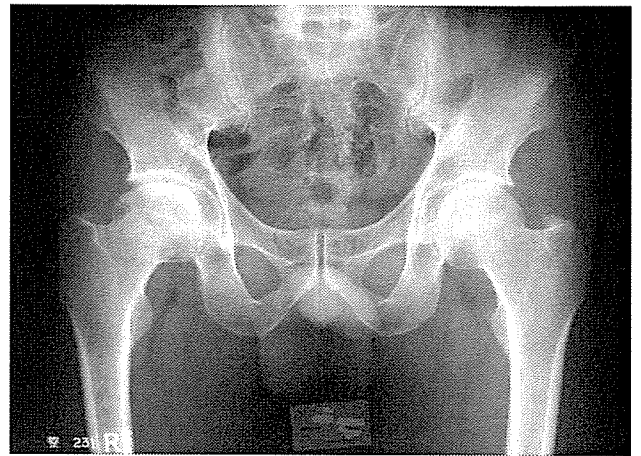
TPPを使用した9例10関節の短期臨床成績について報告した。若年で骨切り術の適応外症例には適当なインプラントである。

7. 研究発表

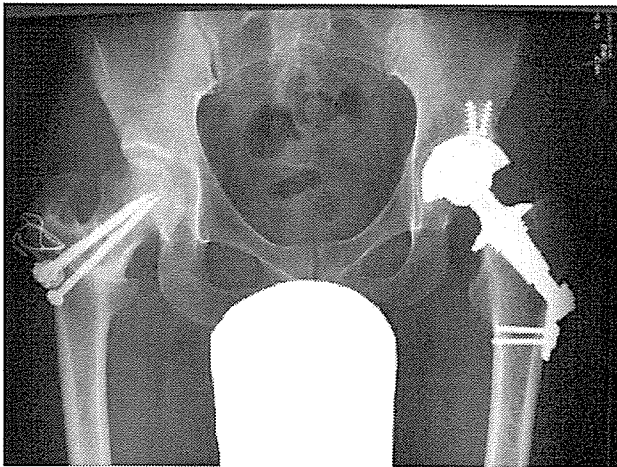
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし



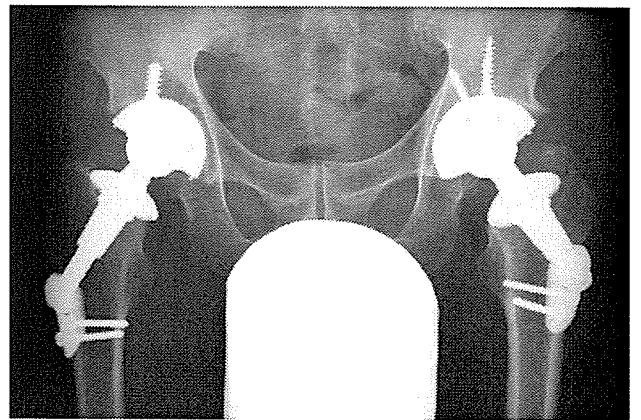
症例1 術前



症例2 術前



症例1 術後



症例2 術後

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨温存型人工股関節・

Thrust plate hip prosthesis の成績

安永裕司（広島大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科）

特発性大腿骨頭壊死症は青壮年期に発症するため、観血的治療を行う場合には可能な限り関節温存手術が望ましい。しかし、関節温存手術の適応がない場合には人工股関節置換術(THA)を選択せざるを得ないが、若年のために活動性が高く、高齢者に比し長期成績は不良である。したがって、本症に対するTHAにおいては再置換術を考慮した機種の種類選択が重要である。1997年より骨温存型人工股関節であるThrust plate hip prosthesis (TPP)を使用しているため報告する。

1. 対象

現在までに本症に対してTPPを使用した症例は64例70関節であるが、術後30カ月以上経過した37例42関節を対象とした。内訳は男性22例25関節、女性15例17関節であり、ステロイド性12例15関節、アルコール性10例12関節、特発性8例8関節、外傷性7例7関節であった。病期はstage 2; 10関節、stage 3; 16関節、stage 4; 16関節であり、病型はすべてtype C-2であった。手術時平均年齢は49歳(22-69)、平均観察期間は60カ月(30-85)であった。

骨盤側にはすべてセメントレスカップを使用した。

2. 結果

臨床評価は日整会の股関節機能判定基準で術前平均46点(28-68)から調査時平均84点(69-97)に改善した。X線学的にはradiolucent lineをthreaded bolt周囲に4関節、stress shieldingを4関節、早期のメカニカルルースニングを1関節に認めた。メカニカルルースニング例は頸部骨折に対してコンプレッションヒップスクリューによる内固定後の骨頭壊死例で、内固定材料抜去による骨欠損に骨移植を行ってTPPを設置したものであるが、術後2年時にthreaded boltの締め直しにより初期固定の再獲得が得られ、以後安定している。

3. 考察とまとめ

TPPは大腿骨近位部の比較的狭い領域に設置しなければならないため、骨欠損や不良な骨質を有する症例では慎重に適応を決定すべきであるが、骨温存と荷重伝達の点から従来の髓内ステムに比して優れており、若年者の大腿骨頭壊死症に対する機種として有用であると考えられる。

三次元MRIを用いた骨頭回転骨切り術シミュレーション

小山 毅、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、高尾正樹、花之内健仁、
中村宣雄、吉川秀樹

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対し、三次元MRI画像から抽出した三次元モデルを用いて骨頭回転骨切り術の手術シミュレーションを行ない、任意の回転・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方法を考案した。Stage 1-2のIONのうちType C1およびC2それぞれ20関節に対し、前方回転80度まで、後方回転150度まで、内反20度までの範囲で手術シミュレーションを行ない、術前後のType分類の変化を検討した。骨頭回転と内反の相乗効果により荷重部健全率が改善することが定量的に実証された。術前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150度および内反20度の組み合わせにより65%が術後にType BまたはAに至った。術前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。この手法は、術後に予定される荷重部健全率を定量的に評価し、最適な回転・内反の角度を決めるのに有用であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する骨頭回転骨切り術は有効な関節温存手術であるが、症例の適応選択および術前計画が重要である。術後の荷重部健全率が34%以上あれば成績が良いと報告されているが¹⁾、これを術前に定量的に評価することは、従来、X線画像や二次元MRI画像では困難であった。また、一般的に骨切り術の術前計画や手術ナビゲーションに用いられているCT画像は、壊死領域の抽出がMRIよりも劣る。そこで、三次元(3D) MR画像から抽出した3Dモデルを用いて骨頭回転骨切り術のシミュレーションを行なう方法を考案した。そして、術後に予定される荷重部健全率を定量的に評価し、術前後のType分類の変化を検討した。

2. 研究方法

(1) 対象

1998年4月から2005年5月までに三次元 spoiled gradient-echo recalled (3D SPGR) MRI²⁾ を撮影し得たIONのうち、厚生労働省研究班の分類で、TypeがC1またはC2であり、Stageが1または2のものを対象とした。このうちType C1は20関節、Type C2は20関節であった。3D SPGR MR画像は、1.0TのMR撮影装置にて、スライス厚1mm、FOV 160mm、マトリックスサイズ256×256に

て撮影した。

(2) 3D MR画像からの3Dモデルの抽出

DICOM 描画ソフトウェアを用いて 3D MR 画像から大腿骨、壊死領域および臼蓋を抽出し、それらの 3D 表面モデルを作成した(図 1)。

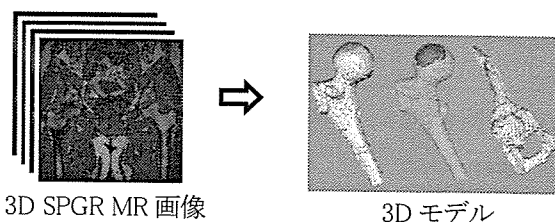


図 1. 3D SPGR MR 画像からの 3D モデルの抽出

(3) 骨頭回転骨切り術のシミュレーション

骨頭回転骨切り術シミュレーション(図 2)は、まず、骨頭中心と大腿骨頭部の中心を通るようにして定めた頸部軸を軸として、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、骨頭の内反を 20 度まで加えた。

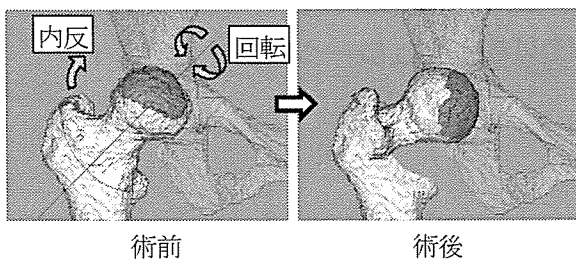


図2. 骨頭回転骨切り術シミュレーション

(4) 評価

手術シミュレーション後の荷重部健全率を股関節正面方向の平面投影像上にて計測し、術後に予定される Type 分類を求めた。術前 Type C1、C2 のそれぞれにおいて、軟部組織の緊張を考慮して、前方回転 60 度、80 度および後方回転 120 度、150 度を行なった場合の Type 分類の分布の変化を、内反をしない場合と 20 度内反を加えた場合とでそれぞれ求めた。

3. 研究結果

(1) 術前 Type C2 の場合

骨頭回転骨切り術シミュレーション前後での Type 分類の分布の変化を図3に示す。内反のみでは術後に Type B に至ったものはなかった。後方回転 150 度および内反 20 度の組み合わせにより 65% が術後に Type B または A に至った。

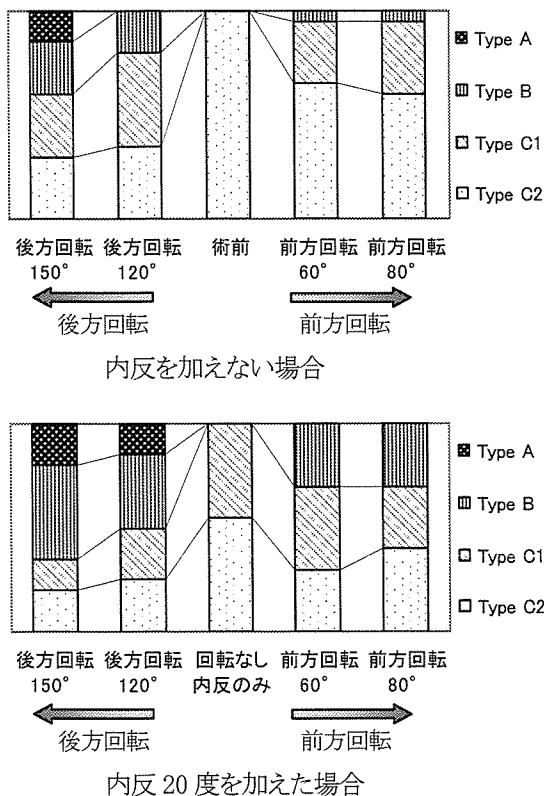


図3. 術前 Type C2 の場合の Type 分類の変化

(2) 術前 Type C1 の場合

骨頭回転骨切り術シミュレーション前後での Type 分類の分布の変化を図 4 に示す。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。

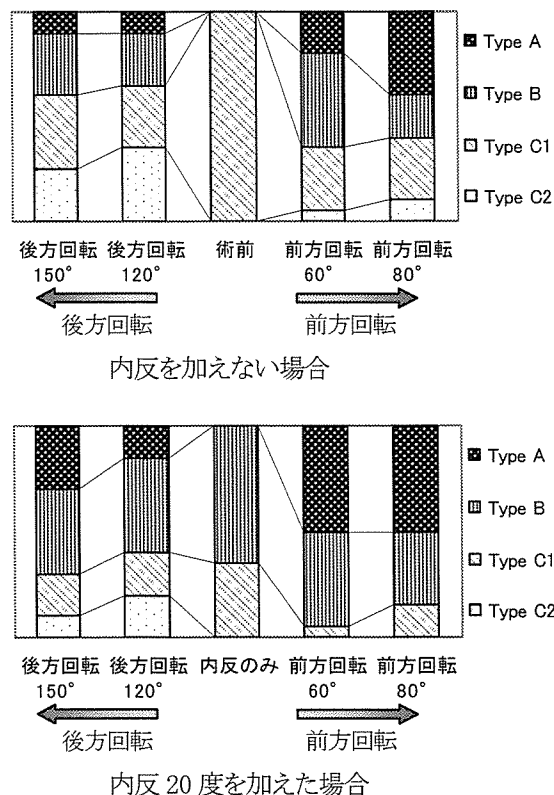


図4. 術前 Type C1 の場合の Type 分類の変化

4. 考察

骨頭回転骨切り術のシミュレーションにより、荷重部健全率は骨頭回転と内反の相乗効果により増大することが定量的に実証された。術前 Type C2 の場合、内反なしで後方回転を行なうよりも、後方回転に内反を加えることにより、術後 Type が A または B となって手術適応となる割合が増加した。術前 Type C1 の場合、内反のみでも手術適応となるものが 65% あったが、これに前方回転を加えれば 95% が手術適応となった。

術前 Type C2 では前方回転よりも後方回転にて荷重部健全率が改善する例が多かったのに対し、術前 Type C1 では後方回転よりも前方回転にて荷重部健全率が改善する例が多かった。これは、壊死領域の局在が、Type C1 では骨頭の前部に位置しているのに対し、Type C2 では、壊死領域全体の重心としては骨頭の後部に位置しているからであると考えられた。

この手法の利点の一つは、3D SPGR MRIを用いたシミュレーションであるため、従来の二次元MRI撮影と同様に、患者にとっては単回の10分以内のMRI撮影で済み、負担が比較的少ないことである。一方、この手法の欠点は、3Dモデルの抽出を手作業に頼らざるを得ず、その作業に多大な手間と時間が掛かることである。

5. 結論

MRI ベースの骨頭回転骨切り術シミュレーション手法により、任意の骨頭回転および内反の角度において、骨頭回転骨切り術とそれに伴う壊死領域の移動を三次元的に可視化できた。さらに、術後に予定される荷重部健常率の定量的な評価が可能であり、最適な回転・内反の角度を決めることができた。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 小山 毅、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、高尾 正樹、花之内 健仁、吉川 秀樹: MRI による大腿骨頭壊死症に対する回転骨切り術シミュレーション. 第 32 回日本股関節学会、新潟、2005.11.7.
- 2) 小山 毅、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、高尾 正樹、花之内 健仁、佐藤 嘉伸、田村 進一、吉川 秀樹: MRI を用いた大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術シミュレーション. 第 14 回日本コンピュータ外科学会、千葉、2005.11.20.
- 3) Koyama T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Takao M, Sato Y, Yoshikawa H, Tamura S. MRI-based surgical simulation of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. 20th International Congress and Exhibition of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS), Osaka, Japan, Jun 28-Jul 1, 2006.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Miyanishi K, Noguchi Y, Yamamoto T, Irisa T, Suenaga E, Jingushi S, Sugioka Y, Iwamoto Y. Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 82: 512-6, 2000.
- 2) Disler DG, Peters TL, Muscoreil SJ, Ratner LM, Wagle WA, Cousins JP, Rifkin MD. Fat-suppressed spoiled GRASS imaging of knee hyaline cartilage: technique optimization and comparison with conventional MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 163:887-92, 1994.

ナビゲーションを用いた大腿骨頭回転湾曲骨切り術

菅野伸彦、小山 毅、山梨 渉、西井 孝、三木秀宣、高尾正樹、花之内健仁、中村宣雄、吉川秀樹
(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する MRI 画像からの骨頭回転骨切り術のシミュレーションに基づき、最適な骨頭回転角度を決定し、更に脚長や前捻を変更せずに内反が加えられる転子間 3 次元湾曲骨切り術を考案し、ナビゲーションを使用して手術を行った報告をする。症例はステロイド性両側 ION の 37 歳女性で、右股関節の病型 TypeC2、病期 Stage3A に対し、大転子切離や腸腰筋を切離せずに転子間で球面と円筒を組み合わせた骨切りを行い、前方 80 度内反 15 度を加え AA Hip Plate で固定した。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 X 線写真で骨切り部の骨癒合良好で疼痛なく荷重可能となった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は30歳から40歳代の若年者に発症のピークがあり、骨頭圧潰をきたすような予後不良な症例には骨切り術などの骨頭温存治療は重要である。骨切り術を成功させるには、適切な適応選択および手術手技が必要である¹⁾。われわれは、適切な適応選択のために、MR 画像を用いたコンピュータ骨切りシミュレーションを考案し、病型 Type C1 および C2 での骨頭回転方向や角度での予後良好な病型 TypeB や A への変更の可能性を定量的に評価できるようにした²⁾。その結果から、骨頭を頸部軸周りに回転させるのみならず、内反方向の回転も加味することがより壊死部を非荷重部へ移動させることが明らかとなった。この3次元的な骨頭回転移動を実現するには、骨切りデザインとしても平面よりも曲面の方が脚長や大腿骨頸部前捻の変化を最小限にとどめることができる。更に、大腿骨近位部に付着する筋を温存する骨切りデザインも考案し、これを手術室で確実に手術に反映するために手術ナビゲーションのモジュールを開発し、臨床応用したので報告する。

2. 対象および方法

症例:37歳女性、両股 ION

主訴:右股関節痛

職業:主婦

既往歴:2002年6月発症 SLE 患者で、ステロイドパルス治療 1000mg3日連続投与を2クール施行。経口ブ

レドニゾロン1日最大投与量 30mg であった。

現病歴:2005年2月より右股関節痛出現し、他院で両側 ION と診断され、右大腿骨頭回転骨切り術、左骨髄細胞移植勧められたが、長期療養のため実家のある大阪で手術希望し、当院紹介された。初診時両股関節の X 線写真で、右大腿骨頭正面像には帯状硬化像、側面像で Crescent sign を認め、Type C2、Stage 3A と診断した(図1)。側面像での帯状硬化像は一部鮮明ではないが、関節面の後方3分の1は健康部の像を呈した。

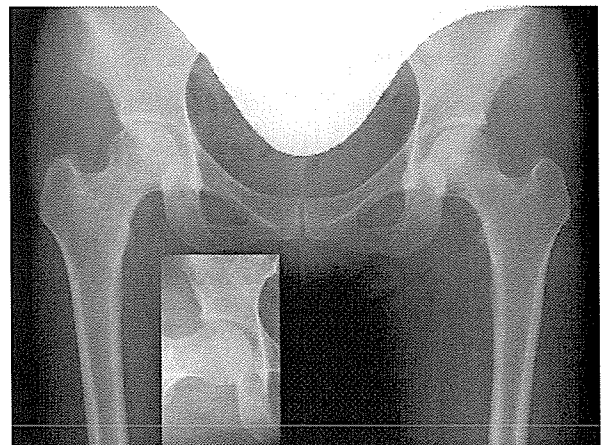


図1. 両股関節正面および右股関節側面X線像

T1 強調 MR 画像では、両側大腿骨頭に帯状低信号像を認め、左股関節は Type C1、Stage1であった(図2)。右大腿骨頭には、荷重部軟骨下骨部にも低信号を認め、圧潰後の変化と思われた。頸部軸を通

る Axio-Sagittal 断面画像でも、骨頭後方関節面は3分の1が健常部の像を呈し、従来通り、骨頭前方回骨切り術の適応があるものと思われた(図2)。



図2. T1強調MR画像

そこで、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、以前にわれわれが考案した回骨切り術のシミュレーションを行った¹⁾。また、頸部軸周りの回転と内反をかけても脚短縮や大腿骨頸部前捻の変化が最小限となる骨切りデザインとして、転子間で球状に骨切りできる大転子から小転子にかけての適切な直径の球を設定し、更に大転子および小転子を温存できる円筒形の骨切りデザインを組み合わせて考案した(図3)。これを実現し、回転後にプレート固定できるように手術進入は小切開前方進入と後側方進入を組み合わせることとした。手術ナビゲーションは、われわれの開発したCTベースのシステムを用い³⁾、骨切りツールは寛骨臼回骨切り用のものを用いた⁴⁾。

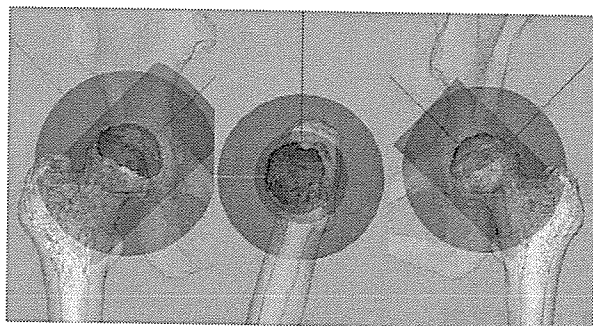


図3. 球面と円筒を組み合わせた骨切りデザイン

3. 研究結果

MR 画像データから作成したコンピュータモデルでの骨頭回骨切りシミュレーションの結果を図4に示す。本症例の場合、後方回転よりも前方回転のほうが、

Type C2 から少ない回転角度で Type B へと変更可能であった。

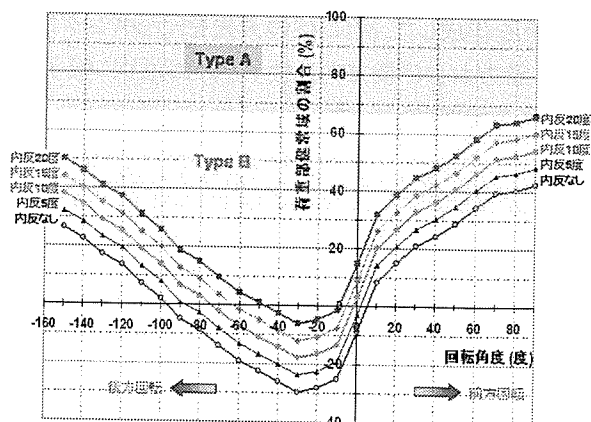


図4. 骨頭回骨切りシミュレーション

骨頭前方回転 60 度のみで、TypeB に変更可能であったが、安全のため内反も加え、80 度前方回転する方針とした。頸部軸周りに80度前方回転した後、脚短縮しないように骨頭中心周りに内反させ、骨切り部に接触が十分得られるように15内反する計画とした(図5)。

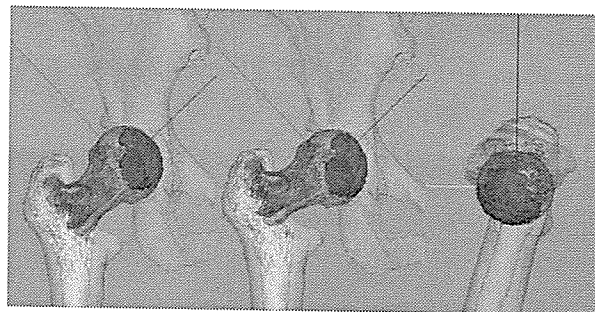


図5. 前方回転 80 度、内反 15 度の手術計画

手術は全身麻酔にて、左側臥位とし、OptoTrak 使用した阪大式ナビゲーション装置を患者尾側壁面に配備した。大腿骨遠位に経皮的に2.4mmKワイヤー2本を刺し、創外固定器で赤外線トラッカを装着した。まずは、上前腸骨棘から2cm外側および遠位から遠位に8cmの縦切開を加え、大腿筋膜張筋と縫工筋の間から前方進入で関節包を露出し、白蓋縁に沿って関節包の前方半分を切開した。次に後側方進入にて外旋筋群を梨状筋から大腿方形筋まで内側大腿回旋動脈を温存しながら切離し、小殿筋と関節包の間を剥離して後方関節包を露出し、白蓋縁に沿って関節包の後方半分を切開して関節包を全周性に切開した。大腿骨近位部をナビゲーションのポインターで触知し、表面レジストレーションを行った。ナビゲーションでドリルの刃先をトラッキングしながら骨切り線

に前方および後方から 3mm ごとに皮質骨を穿孔し、ノミで骨切りする際に割れないようにミシン目様の皮質骨孔を作成した。次にノミの刃先をトラッキングしながら、前方および後方から骨切り計画通りに転子間で 3 次元骨切りを行った(図6)。

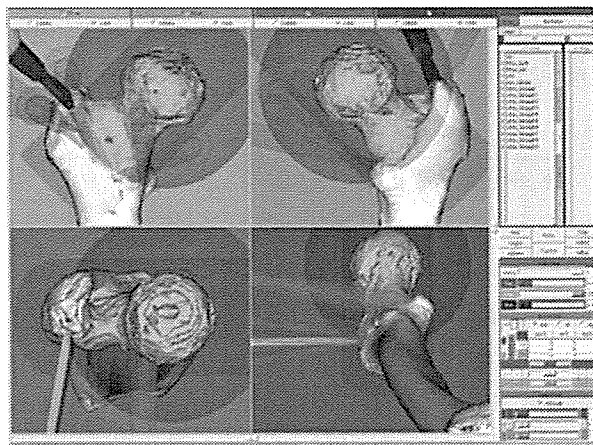


図6. ナビゲーションでの骨ノミのトラッキング像

大腿骨が切り離される前に大腿骨頸部に K ワイヤを 2 本刺入し、3 点でのレジストレーションを行い、大腿骨頭の回転角と位置を計測した。内固定は AA Hip Plate を 110 度にして固定し、ラグスクリューを 1 本追加した(図7)。

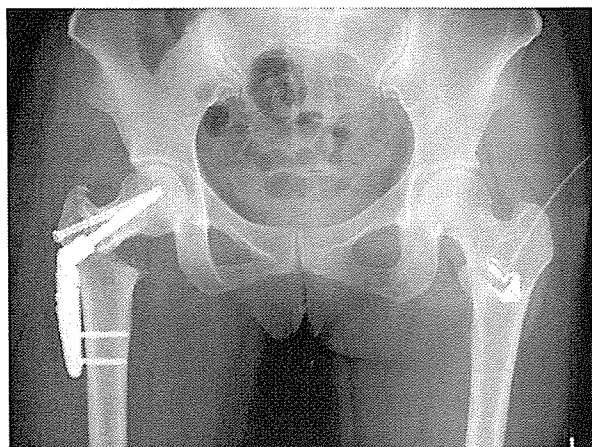


図7. 術後 X 線写真

術後は、下肢の自動挙上も 3 週で可能となり、3 ヶ月にて X 線学的に骨癒合がみられている。

4. 考察

大腿骨頭の ION に対して、コンピュータ支援手術の技術を応用した報告は非常に少なく、本研究のように 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実際の臨床で用い

られた報告は、本報が最初である。骨切りシミュレーションにおいて、壊死部を非荷重部に効率的に回転移動させる角度を算出し、大腿骨頭中心を中心とした球面と大腿骨頸部軸を中心とした円筒面の組み合わせによる転子間での 3 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、骨切りを行うことを容易ならしめ、術中に X 線コントロールをするよりも 3 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。今後、症例数を増加させ、本手法の更なる臨床的安全性と有効性を検討していく予定である。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 小山毅、菅野伸彦、西井孝、三木秀宣、高尾正樹、花之内健仁、吉川秀樹: MRI による大腿骨頭壊死症に対する回転骨切り術シミュレーション. 第 32 回日本股関節学会、新潟、2005.11.7.
 - 2) 小山毅、菅野伸彦、西井孝、三木秀宣、高尾正樹、花之内健仁、佐藤嘉伸、田村進一、吉川秀樹: MRI を用いた大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術シミュレーション. 第 14 回日本コンピュータ外科学会、千葉、2005.11.20.

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7. 参考文献

- 1) Miyanishi K, Noguchi Y, Yamamoto T, Irisa T, Suenaga E, Jingushi S, Sugioka Y, Iwamoto Y. : Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2000 May;82(4):512-6.

- 2) Koyama T, Sugano N, Nishii T, et al: MRI-based surgical simulation of the transtrochanteric rotational osteotomy for the femoral head osteonecrosis. In: Lemke HU, et al, editors: Computer Assisted Radiology and Surgery. Amsterdam, Elsevier, 2004. p1300
- 3) Sugano N, Sasama T, Nakajima Y, Sato Y, Nishii T, Yonenobu K, Tamura S, Ochi T: Accuracy evaluation of surface-based registration methods in computer navigation system for hip surgery performed through a posterolateral approach. Computer Aided Surgery 6: 195-203, 2001.
- 4) Nakahodo K, Sasama T, Sato Y, et al: Intraoperative update of 3D bone model during computer navigation of pelvic osteotomies using real-time 3D position data. In: Lemke HU, et al, editors: Computer Assisted Radiology and Surgery. Amsterdam, Elsevier, 2000. p252-256.

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄細胞移植

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)

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)

特発性大腿骨頭壊死症に対し、骨壊死部の骨再生を目的として2003年4月より組織工学的手法を用いた骨髄間葉系細胞(MSC)移植を開始し、連通孔性ハイドロキシアパタイト(interconnected porous calcium hydroxyapatite:IP-CHA)を足場材料としたMSC移植により、IP-CHA単独移植時に比し骨形成が促進されることが示唆された。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が解決されず、骨壊死部への血管・骨再生を目的として新たに骨髄単核球(BMMNC)移植に着目した。まずBMMNCの有用性を評価するために家兔モデルを用いた細胞移植の実験的研究を行い、BMMNCが骨髄内で早期の血管新生及び骨形成に有用であることを確認した後に、2005年7月よりBMMNC移植の臨床応用を開始している。骨頭圧潰のない症例にBMMNC単独移植を、骨頭圧潰があれば原則的に骨頭回転骨切り術に細胞移植を併用しており、現在までに単純X線にて明らかな圧潰の進行例はなく、術後3~6ヶ月頃より移植部及び修復層に骨陰影の増強が生じ、既に一部の症例では壊死領域の著明な縮小が確認されている。

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¹⁾。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²⁾。この結果に基づいて広島大学病院倫理委員会の承認の下、自家MSC移植の臨床応用を行ってきた。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発症を予防することを目的に、2003年4月よりIONに対する組織工学的手法を用いた骨再生治療としてIP-CHAを用いたMSC移植による細胞治療を開始した^{3,4)}。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^{5,6,7)}、2005年7月からはBMMNC移植の臨床応用を開始している⁸⁾。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1年10ヵ月(1年5ヵ月~2年7ヵ月)、Steinbergの方法⁹⁾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 を施行した際に骨髓細胞を採取・培養し、4 週後対側に移植した。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 12 ヶ月(11 ヶ月~1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、腸骨より骨髓液を採取し、15% 自家血清及び抗生剤を添加した DMEM 培地にて 4 週間単層培養後、ディッシュに付着した細胞を回収し使用した。移植の足場材料として用いた 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

日本白色家兎の腸骨より骨髓液を 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¹⁰⁾、家兎大腿骨内顆に作成した直径 6mm×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

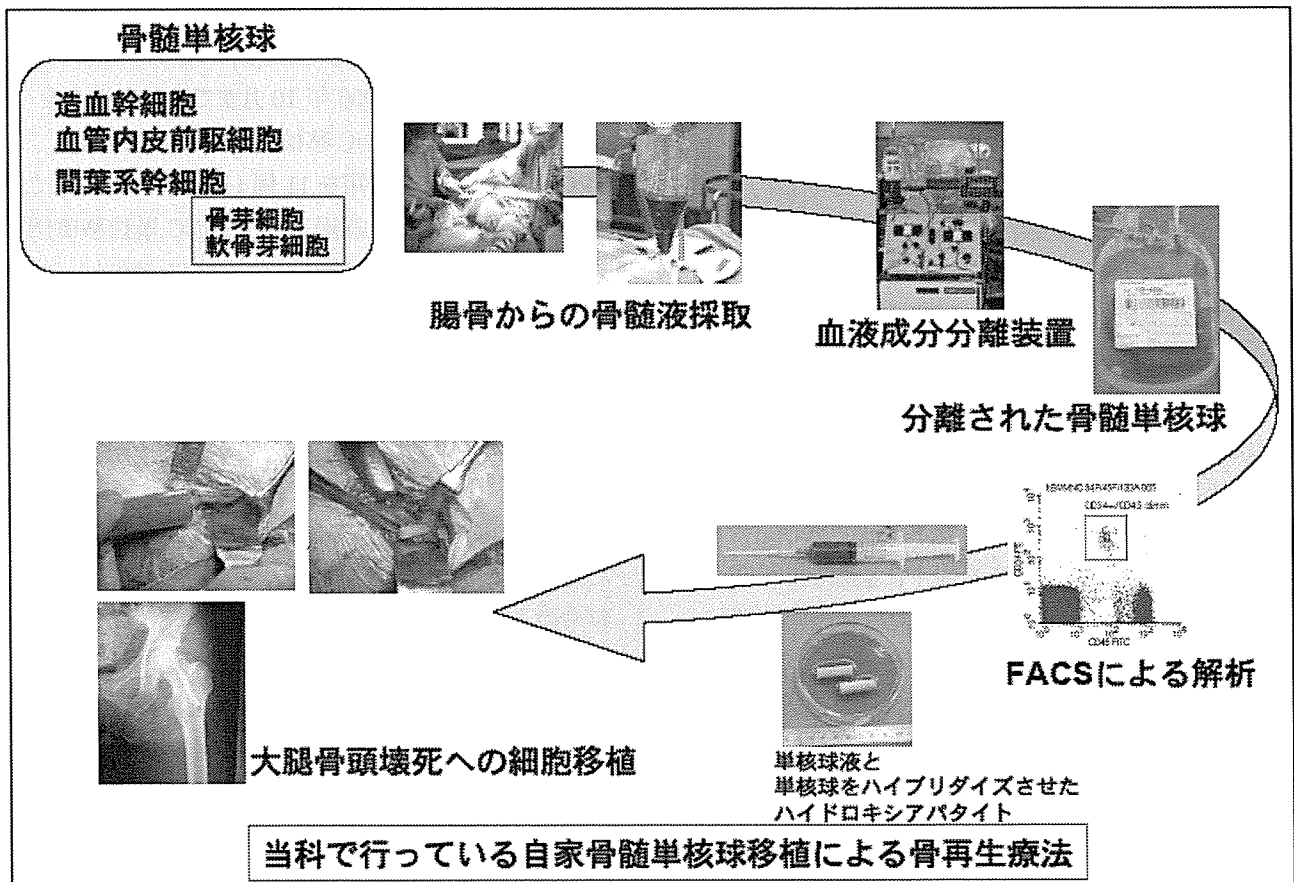
日本白色家兎より前述の方法にて BMMNC を抽出した。さらに磁気細胞分離システムを用いて CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞に分離した。それらの細胞 10 μ g bFGF gelatin hydrogel と溶解し Col に混和した後、家兎大腿骨内顆に作成した直径 6mm×深さ 7mm の骨欠損部に移植した。Col+bFGF+BMMNC (5×10^6 cells) (BMMNC 群)、Col+bFGF+ CD34 陽性細胞 (5×10^5 cells) (CD34 陽性群)、Col+bFGF+ CD34 陰性細胞 (4.5×10^6 cells) (CD34 陰性群)、Col+bFGF (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 4 関節、TRO+BMMNC 移植例 6 関節を対象とした。BMMNC 単独移植例の平均手術時年齢は 31 才(18 ~40 才)、術前病期は全て Stage 2、術前病型は Type C-1 2 関節、Type C-2 2 関節、平均経過観察期間は 9 ヶ月(6~11 ヶ月)、平均壊死体積率は 17% 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 3 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 1 関節、Stage 3A 4 関節、Stage 3B 1 関節、術前病型は Type C-1 2 関節、Type C-2 4 関節、平均経過観察期間は 9 ヶ月(7~12 ヶ月)、平均壊死体積率は 23% であり、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 1 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 BMMNC 分画液を IP-CHA 顆粒に浸潤させて壊死部に移植した。

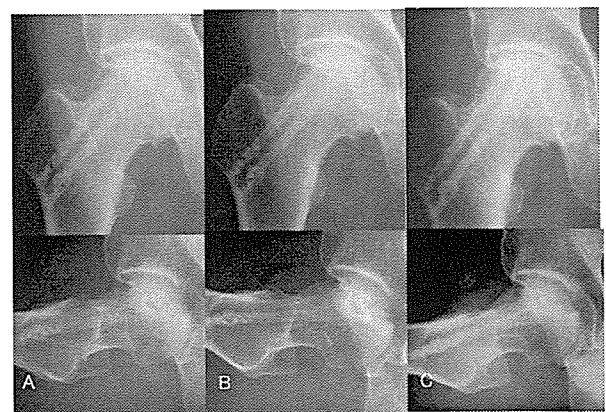


【図1】

3. 研究結果

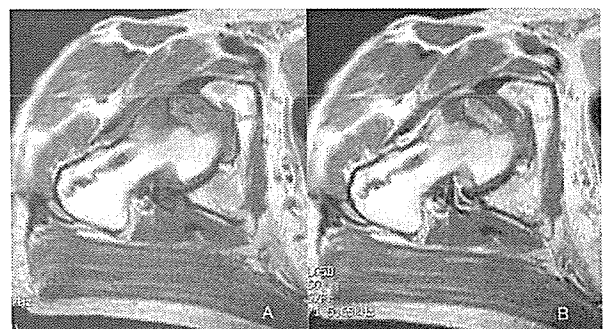
(1) MSC 移植による治療効果の臨床研究

MSC 移植群のうち2例では術後3~6ヵ月頃より単純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ヵ月頃より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ヵ月頃より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ヵ月時に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ヵ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ヵ月 B:1年 C:3年

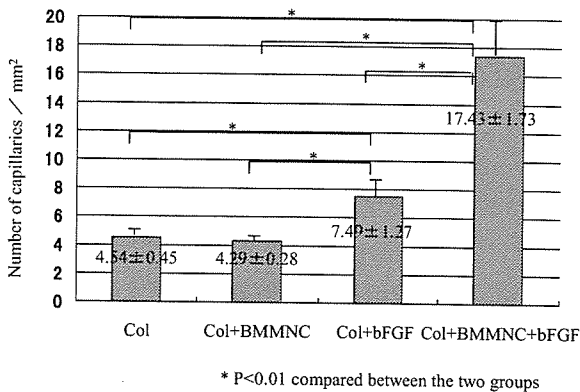


【図3】術後1年 MRI A:T1 B:T1造影

(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。

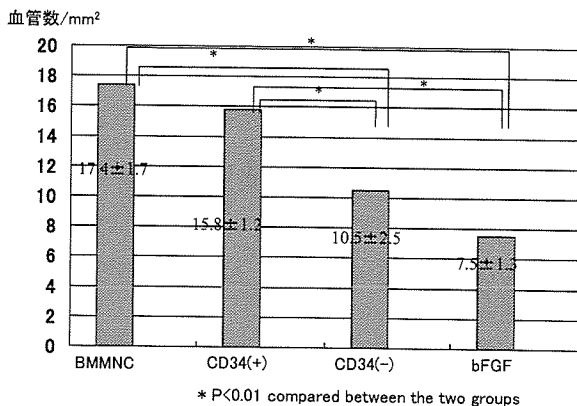
(Hisatome et al; Biomaterials, 2005)



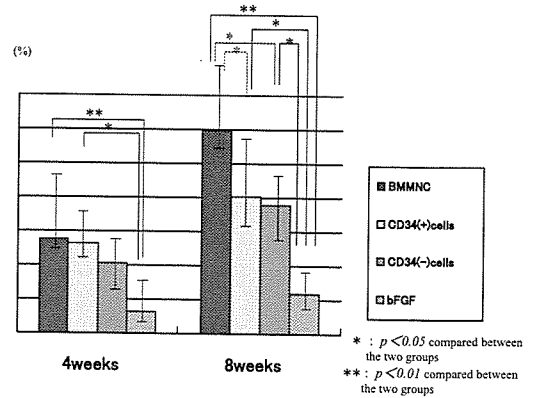
【図 4】BMMNC 及び bFGF による血管密度の比較

(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

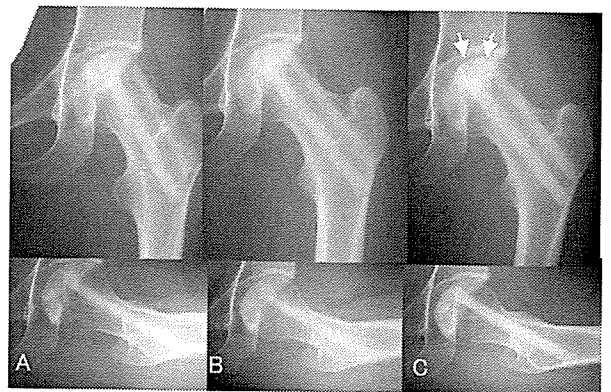


【図 6】CD34(+)細胞の有無による骨形成の比較

(4) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

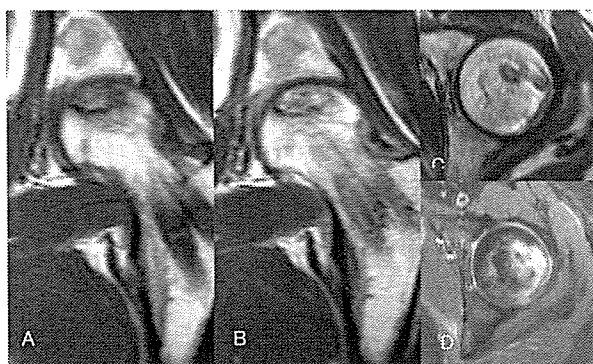
骨髓液より得られた BMMNC 分画液の質的評価では、フローサイトメーターを用いた解析にて、末梢血や骨髓液に比し血管内皮前駆細胞を含む CD34 陽性細胞が多く存在していた。

BMMNC 単独移植例では、4 例と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)。



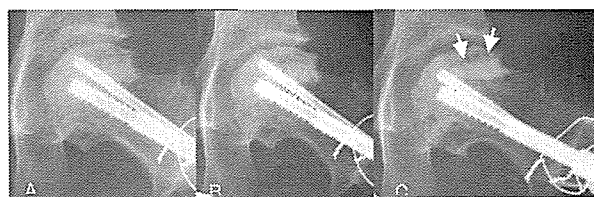
【図 7】18 才女性 ION(狭義)

A: 術後 2 ヶ月 B: 術後 3 ヶ月 C: 術後 7 ヶ月



【図8】術後2ヵ月 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ヵ月 B:術後6ヵ月 C:術後12ヵ月

4. 考察

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^{11)~14)}。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²⁾。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¹⁵⁾¹⁶⁾、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¹⁷⁾、

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¹⁸⁾。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、一次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、骨伝導性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散見された。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全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。

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。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中隆治, 安永裕司, 久留隆史, 山崎琢磨, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対し骨髄間葉系細胞移植を施行した3例. *Hip Joint* 31: 386-89, 2005
- 2) Hisatome T, Yasunaga Y, Yanada S, Tabata Y, Ikada Y, Ochi M. Neovascularization and bone regeneration by implantation of autologous bone marrow mononuclear cells. *Biomaterials* 26: 4550-6, 2005

2. 学会発表

- 1) 久留隆史, 安永裕司, 柳田忍, 田畑泰彦, 越智光夫: 骨髄単核球細胞による血管新生と骨形成、第 19 回 日本整形外科基礎学術集会、東京 2004.10.21.
 - 2) 田中隆治, 安永裕司, 久留隆史, 山崎琢磨, 越智光夫: 特発性大腿骨頭壊死症に対し骨髄間葉系細胞移植を施行した 3 例. 第 31 回 日本股関節学会, 長崎, 2004.10.16.
 - 3) 安原慎治, 安永裕司, 久留隆史, 田畑泰彦, 越智光夫: CD34 陽性骨髄単核球細胞による血管新生と骨形成、第 20 回 日本整形外科基礎学術集会、伊勢 2005.10.19
 - 4) 田中隆治, 安永裕司, 寺山弘志, 山崎琢磨, 越智光夫: 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄間葉系細胞移植. 第 32 回 日本股関節学会, 新潟, 2005.11.7.
- 7. 知的所有権の取得状況**
1. 特許の取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- 8. 参考文献**
- 1) Pittenger MF, Mackay AM, Bock SC, Jaiswal RK, Douglas R et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143-147, 1999
 - 2) Ito Y, Tanaka N, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Agung M, Ochi M. Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat. *J Biomed Mater Res* 69: 454-61, 2004
 - 3) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄間葉系細胞移植. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成17年度報告書 :179-82.
 - 4) 田中隆治, 安永裕司, 久留隆史, 山崎琢磨, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対し骨髄間葉系細胞移植を施行した3例. *Hip Joint* 31: 386-89, 2005
 - 5) Hisatome T, Yasunaga Y, Yanada S, Tabata Y, Ikada Y, Ochi M. Neovascularization and bone regeneration by implantation of autologous bone marrow mononuclear cells. *Biomaterials* 26: 4550-6, 2005
 - 6) 自己骨髄単核球細胞移植による血管新生と骨形成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成16年度報告書 :128.
 - 7) CD34陽性骨髄単核細胞による血管新生と骨形成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成17年度報告書 :173-5.
 - 8) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成18年度報告
 - 9) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg* 77-B: 34-41, 1995
 - 10) Tabata Y, Ikada Y. Vascularization effect of basic fibroblast growth factor released from gelatin hydrogels with different bioblast growth factor released from gelatin hydrogels with different biodegradabilities. *Biomaterials* 20: 2169-75, 1999
 - 11) Scully SP, Aaron RK, Urbaniak JR. Survival analysis of hips treated with core decompression or vascularized fibular grafting because of avascular necrosis. *J Bone Joint Surg* 80-A: 1270-5, 1998
 - 12) Lavernia CJ, Sierra RJ. Core decompression in atraumatic osteonecrosis of the hip. *J Arthroplasty* 15: 171-8, 2000
 - 13) Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B, Hosick WB, Corces A, Bands RE, Hartman KE. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 386: 71-8, 2001
 - 14) Aigner N, Schneider W, Eberl V, Knahr K. Core decompression in early stages of femoral head osteonecrosis—an MRI-controlled study. *Int Orthop* 26: 31-5, 2002

- 15) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells. A pilot study and a randomized controlled trial. *The Lancet* 360: 427-35, 2002
- 16) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964-67, 1997
- 17) Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop* 405: 14-23, 2002
- 18) Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *J Bone Joint Surg* 86-A: 1153-60, 2004

大腿骨頭壊死症に対する再生医療

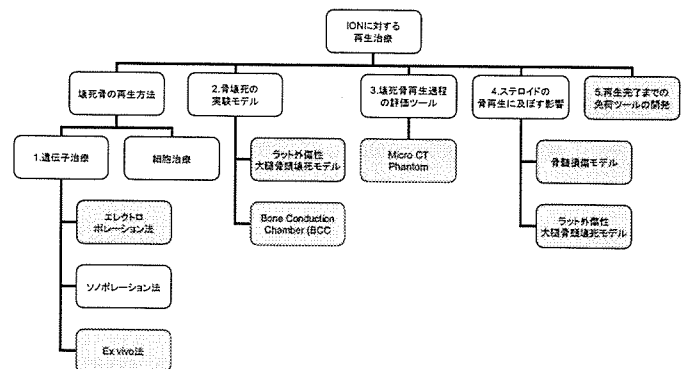
徳永邦彦¹⁾、高野玲子¹⁾、近藤直樹¹⁾、山子 剛²⁾、津田貴博³⁾、伊藤知之¹⁾、北原 洋¹⁾、伊藤雅之¹⁾、原 利昭³⁾、遠藤直人¹⁾

(1:新潟大学大学院医歯学総合研究科・機能再建医学講座、2:新潟大学大学院自然科学研究科、3:新潟大学工学部)

特発性大腿骨頭壊死症に対する遺伝子治療の開発を中心に研究してきたが、壊死部には標的細胞がなく、治療の標的は健康部との境界部に集積した再生組織であること、ウイルス以外の方法を用いた in vivo での遺伝子導入法では十分な遺伝子導入効率を得ることが困難であることが明らかになった。骨組織の再生には、細胞と担体、それに成長因子などの蛋白質が必要である。細胞源として臨床応用が比較的容易な未分化骨髄間葉系細胞のうち、骨形成に関与する骨原細胞の骨髄細胞に占める割合は $1/10^5$ と少ない。より短い時間で、十分な骨再生が期待するには、これらの未分化骨髄間葉系細胞に遺伝子導入によって修飾を加える必要があると考えている。本症に対する再生医療の最終ゴールは、壊死部を可及的に搔破し、遺伝子導入などによって修飾された骨髄間葉系細胞を適当な担体とともに移植する形が現実的と考えている。

1. 背景

特発性大腿骨頭壊死症に対する現在の治療は手術療法が主体で各種骨切り術が行われることが多い。これらの骨関節温存手術は、力学的環境を変化させ、壊死部や正常域と壊死部との境界である分界層にかかる負荷を減らし、骨頭圧潰の発生や進行を防止するものであるが、骨頭内の骨再生を直接促進するものではない。そもそも、骨壊死後の骨再生は、添加骨形成という、通常の骨再生とは異なる機序で営まれる。添加骨形成では、正常な骨代謝回転で観察される破骨細胞による骨吸収を経ず、血行が回復した骨髄に接する壊死骨の上に直接新生骨が形成される。壊死骨はそのまま新生骨の下にしばらく残存するため、壊死部が正常の骨に完全に置き換わるには、残存した壊死骨がすべて吸収される必要があり、長期間を要する。我々は、骨壊死後の骨修復過程を、添加骨形成ではなく、正常な骨代謝回転に変換させるために、壊死後の骨髄細胞に遺伝子治療や細胞治療をほどこすことを目的とした新しい治療法の開発に着手してきた。我々の研究の構想を図1に示す。以下、平成 16～18 年に施行した実験の成果を図1に従って示す。



2. 研究成果と今後の課題

(1) 大腿骨骨髄細胞への遺伝子導入の試み

目的:我々はすでに、Norman らの方法に改良を加えてラット大腿骨外傷性骨壊死モデルを作成し^(1,2)、骨頭と大腿骨頸部より刺入した電極を使ってエレクトロポレーション法にて大転子部にレポーター遺伝子 (LacZ、luciferase 遺伝子)を導入することに成功していた。しかし、遺伝子導入効率がウイルスなどを用いた他の遺伝子導入実験と比較して非常に低いこと、電極の刺入やエレクトロポレーション法そのものの熱による傷害が実用化を考えた上で無視できないことから、より侵襲の少ないソノポレーション法を用いた遺伝子導入を試みた。研究方法:超音波遺伝子導入装置(ソニトロン 2000、ネッパジーン)と超音波用マイクロバブル(ネッパジーン)