

and bone mineralization disorders]'. Clin Calcium, 2007, 17 (10):1560-1566.

- Takezawa, S., Yokoyama, A., Okada, M., Fujiki, R., Iriyama, A., Yanagi, Y., Ito, H., Takada, I., Kishimoto, M., Miyajima, A., Takeyama, K., Umesono, K., Kitagawa, H. and Kato, S., 'A cell cycle-dependent co-repressor mediates photoreceptor cell-specific nuclear receptor function'. Embo J, 2007, 26 (3):764-774.
- Urushino, N., Nakabayashi, S., Arai, M.A., Kittaka, A., Chen, T.C., Yamamoto, K., Hayashi, K., Kato, S., Ohta, M., Kamakura, M., Ikushiro, S. and Sakaki, T., 'Kinetic studies of 25-hydroxy-19-nor-vitamin D3 and 1 alpha,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D3 hydroxylation by CYP27B1 and CYP24A1'. Drug Metab Dispos, 2007, 35 (9):1482-1488.
- Yamaoka, K., Shindo, M., Iwasaki, K., Yamaoka, I., Yamamoto, Y., Kitagawa, H. and Kato, S., 'Multiple co-activator complexes support ligand-induced transactivation function of VDR'. Arch Biochem Biophys, 2007, 460 (2):166-171.
- Yokota, K., Shibata, H., Kurihara, I., Kobayashi, S., Suda, N., Murai-Takeda, A., Saito, I., Kitagawa, H., Kato, S., Saruta, T. and Itoh, H., 'Coactivation of the N-terminal transactivation of mineralocorticoid receptor by Ubc9'. J Biol Chem, 2007, 282

<p><u>(略)</u></p>	<p><u>(3):1998-2010.</u></p> <p>(略)</p>	
-------------------	---	--

目 次

1. 研究者名簿

2. 研究サブグループ

3. 総括研究報告

主任研究者 久保俊一

4. 研究成果の刊行に関する一覧

5. 分担研究報告

A. 疫学調査による臨床疫学特性の把握および発生要因の解明（疫学）

(サブグループリーダー: 廣田良夫、福島若葉)

(1) 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー(中間報告)

福島若葉、阪口元伸、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

(2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

- 平成 17 年～19 年の集計結果 -

福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

藤岡幹浩、久保俊一 (京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学)

(3) 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 - 多施設共同症例・対照研究 -

阪口元伸、福島若葉、廣田良夫

(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

田中 隆 (医療法人朋愛会 朋愛病院)

山本卓明、神宮司誠也 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野)

西井 孝、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学講座)

大園健二 (独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院)

李 勝博 (独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター)

兼氏 歩、松本忠美 (金沢医科大学 運動機能病態学)

堀内博志、小林千益 (信州大学医学部 運動機能学講座)

川崎雅史、長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

寺西 正、松野丈夫 (旭川医科大学 整形外科)

藤岡幹浩、久保俊一 (京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

高岡邦夫 (大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)

B. 病態解析

1) ステロイドの微小循環への作用

(病態)

(サブグループリーダー: 小林千益)

(1) ステロイド性骨壊死発生に対する NO の影響についての検討

西田顕二郎、山本卓明、池村 聡、神宮司誠也、岩本幸英(九州大学医学部 整形外科)

(2) 大量ステロイド薬による血管内皮細胞障害に対する

CNP による血管内皮細胞のアポトーシス制御機構の解明

田中良哉、岡田洋右、谷川隆久 (産業医科大学医学部第一内科学講座)

(3) ステロイド性骨壊死家兎モデルにおける骨髄内圧の検討

小平博之、小林千益 (信州大学医学部運動機能学講座)

堀内博志 (厚生連松代病院整形外科)

(4) 内分泌器官としての骨髄脂肪細胞

- 各種 adipokine の遺伝子発現およびグルココルチコイドによる PAI-1 分泌変化に関する検討 -

穂積 晃、尾崎 誠、熊谷謙治、坂本和隆、後藤久貴、進藤裕幸 (長崎大学整形外科)

(5) 血管内皮機能を標的とした特発性大腿骨頭壊死症の予防・治療法の検討

赤池雅史、栗飯原賢一、池田康将、八木秀介、松本俊夫

(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学)

2) 動物モデル

(病態)

(サブグループリーダー:神宮司誠也、山本卓明)

(1) 電磁場刺激によるステロイド投与後骨壊死発生予防効果

石田雅史、藤岡幹浩、栗林正明、久保俊一

(京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

(2) 日本白色家兎に対する酸化ストレス誘発剤を用いた骨壊死誘発実験 - 第2報 -

三秋恒平、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、北村憲司、福井清数、松本忠美

(金沢医科大学 整形外科)

(3) 酸化誘発剤の単回投与によるラットにおける病理組織学的検討

中川慎太郎、市堰 徹、兼氏 歩、杉森端三、三秋恒平、

北村憲司、福井清数、三上友明、松本忠美 (金沢医科大学 整形外科)

(4) ラットの大腿骨頭壊死モデル作製

名越 智、岡崎俊一郎、加谷光規、舘田健児、佐々木幹人、山下俊彦

(札幌医大整形外科)

(5) T2*強調 dynamic MRI によるステロイド単独投与家兎骨壊死モデルの大腿骨血流評価

高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、坂井孝司、花之内健仁、中原一郎、塩見俊行、津田晃佑、

吉川秀樹 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

中村宣雄 (協和会病院 整形外科)

(6) マウス骨細胞アポトーシスにおける p53 の関与

田中 栄 (東京大学医学部附属病院 整形外科)

大熊千晶、懸田健史 (順天堂大学医学部 整形外科)

C. 予防法の開発

1) 脂質代謝異常の抑制

(予防)

(サブグループリーダー: 藤岡幹浩、長澤浩平、山路 健)

(1) 高脂血症治療薬を用いたステロイド性大腿骨頭壊死症予防法の研究

石田雅史、藤岡幹浩、栗林正明、久保俊一

(京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

津田裕士、梁 広石

(順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科)

山路 健、関谷文男(順天堂大学医学部膠原病内科)

田中良哉、岡田洋右(産業医科大学 第一内科学)

三森経世、野島崇樹、川端大介

(京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学)

竹内 勤、天野宏一

(埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科)

川人 豊(京都府立医大大学院医学研究科 生体機能制御学)

黒田 毅

(新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座(第二内科))

(2) 全身性エリテマトーデス患者におけるステロイド性

大腿骨頭壊死症に対する抗高脂血症剤の予防効果の検討

関谷文男、山路 健 (順天堂大学医学部 膠原病内科)

梁 広石、津田裕士 (順天堂東京江東高齢者医療センター 内科)

(3) ワルファリンとスタチン同時投与によるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防研究

長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一 (佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科)

堀内孝彦 (九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学)

末松榮一 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科)

2) 遺伝子解析

(予防)

(サブグループリーダー: 中島滋郎、高橋謙治)

(1) ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析

- 酸化ストレス関連物質を対象にして -

栗林正明、藤岡幹浩、高橋謙治、新井祐志、平田哲朗、石田雅史、後藤 毅、

久保俊一 (京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

里見佳子、奥田 司(京都府立医科大学大学院医学研究科 分子生化学)

秋岡清一、岡本雅彦、吉村了勇

(京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学)

- (2) ステロイド誘発特発性大腿骨頭壊死症の発生素因についての研究
 - CYP3A 酵素活性とステロイド投与量変化による骨壊死発生との関連 -
 徳原善雄、岩切健太郎、金城養典、政田俊明、岩城啓好、高岡邦夫
 (大阪市立大学整形外科)
 小田 裕 (大阪市立大学 麻酔科)

D. 治療指針の確立

- 1) 診断基準、病型分類、病期分類 (治療)
 (サブグループリーダー:大園健二、神宮司誠也)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死を疑われた 60 歳以上症例における X 線および MRI 所見の検討
 池村 聡、山本卓明、神宮司誠也、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
 (九州大学 整形外科)
- (2) 一過性大腿骨頭萎縮症の再発と考えられた症例
 池村 聡、山本卓明、神宮司誠也、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
 (九州大学 整形外科)
- (3) 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の発生頻度に関する病理組織学的検討
 山本卓明、岩本幸英 (九州大学 整形外科)
- (4) 両側の急速破壊型股関節症に認められた骨壊死巣に関する検討
 山本卓明、岩本幸英 (九州大学 整形外科)
- (5) 特発性大腿骨頭壊死症における reparative reaction の免疫組織学的検討
 坂井孝司、李 衛哲、西井 孝、中村宣雄、高尾正樹、花之内健仁、中原一郎、塩見俊行、
 津田晃佑、吉川秀樹、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)
- (6) 特発性大腿骨頭壊死症における TRAP 陽性細胞の発現様式
 坂井孝司、西井 孝、李 衛哲、中村宣雄、高尾正樹、吉川秀樹、菅野伸彦
 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

2) 合理的な治療法の確立

a. 治療の標準化

1. 大腿骨頭温存手術 (治療)
 (サブグループリーダー:渥美 敬)

- (1) 20 歳以下の大腿骨頭壊死症患者に対する大腿骨頭前方回転骨切り
 池村 聡、山本卓明、神宮司誠也、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英
 (九州大学 整形外科)
- (2) ステージ 4 の大腿骨頭壊死症に対して行われた骨切り術の成績
 神宮司誠也、水内秀城、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、西田顕二郎、池村 聡、

岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)

- (3) 大腿骨頭栄養動脈の骨外血行路 - 股関節内旋位での血行の途絶について -
柘原俊久、渥美 敬、玉置 聡、朝倉靖博、中西 亮、渡辺 実

(昭和大学藤が丘病院整形外科)

- (4) 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間弯曲内反骨切り術は壊死体積を減少させる
長谷川幸治、増井徹男、山口 仁、加納稔也、関 泰輔、坪井真幸

(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

2. 人工股関節置換術

(治療)

(サブグループリーダー:小林千益、松本忠美)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症(ION)研究班所属整形外科での
ION に対する人工物置換術の登録監視システム

治療 (人工物置換術)サブグループ

小林千益(信州大学医学部運動機能学講座)

松本忠美(金沢医科大学 運動機能病態学)

佛淵孝夫(佐賀大学 整形外科)

大園健二(独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院)

菅野伸彦(大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学講座)

3. コンピュータ手術支援、シミュレーション

(治療)

(サブグループリーダー:菅野伸彦)

- (1) 多断面再構築(MPR)画像ソフトウェアを用いた三次元 MR 画像上での
簡便な骨頭回転骨切り術シミュレーション法

小山 毅、菅野伸彦、西井 孝、坂井孝司、高尾正樹、花之内健仁、塩見俊行、

中原一郎、北田 誠、津田晃佑、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)

b. 再生医療を用いた低侵襲治療法

(治療)

(サブグループリーダー:安永裕司)

- (1) 特発性大腿骨頭壊死症における骨髄単核球分画中の CD34 陽性細胞数の検討

山崎琢磨、寺山弘志、石川正和、濱木隆成、越智光夫

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科)

安永裕司(広島大学大学院医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学)

- (2) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植の短期成績

山崎琢磨、寺山弘志、石川正和、濱木隆成、越智光夫

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科)

安永裕司(広島大学大学院医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学)

(3) ステロイドが骨壊死後の骨再生に及ぼす影響

高野玲子、徳永邦彦、近藤直樹、伊藤知之、遠藤直人

(新潟大学大学院医歯学研究科機能再建講座整形外科学分野)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究
 平成19年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
主任研究者	久保 俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
分担研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	進藤 裕幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科
	松野 丈夫	旭川医科大学 整形外科
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門 生体制御医学講座 生体情報内科学
	松本 忠美	金沢医科大学 運動機能病態学(整形外科)
	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院 整形外科
	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
	吉村 了勇	京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学
	佛淵 孝夫	佐賀大学医学部 整形外科
	遠藤 直人	新潟大学教育研究院医歯学系(整形外科分野)
	田中 良哉	産業医科大学 第一内科学
	安永 裕司	広島大学 医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学講座
	大園 健二	関西労災病医院 整形外科
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動・形態外科学 整形外科
	神宮司誠也	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科分野
	小林 千益	信州大学医学部 運動機能学講座
	中島 滋郎	中島小児科診療院
	菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座
山路 健	順天堂大学医学部 膠原病内科	
田中 栄	東京大学医学部附属病院 整形外科	
藤岡 幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学	

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究
 平成19年度研究者名簿

区分	氏名	所属
研究協力者	樋口富士男	久留米大学医学部附属医療センター 整形外科
	津田 裕士	順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学
	小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科学
	加藤 義治	東京女子医科大学 整形外科
	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科
	山本 謙吾	東京医科大学 整形外科学教室
	帖佐 悦男	宮崎大学医学部 整形外科
	杉山 肇	山梨大学大学院 医学工学総合研究部 整形外科
	馬渡 正明	佐賀大学医学部 整形外科
	赤木 将男	近畿大学医学部附属病院 整形外科
	須藤 啓広	三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻 病態解明医学講座腫瘍集学治療学/ 病態修復医学講座運動器外科学
	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科
	眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 高次診断治療学専攻 機能再生医学講座 整形外科学分野
	名越 智	札幌医科大学 整形外科学講座
	高木 理彰	山形大学医学部 整形外科学教室
	赤池 雅史	徳島大学医学部歯学部附属病院 循環器内科
	川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学
	岡田 洋右	産業医科大学 第一内科学
	神野 哲也	東京医科歯科大学 医学部附属病院 整形外科
	高橋 謙治	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
	兼氏 歩	金沢医科大学 運動機能病態学(整形外科)
	西山 隆之	神戸大学大学院 医学系研究科 整形外科学
	岩城 啓好	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学
	加来 信広	大分大学医学部脳・神経機能統御講座(整形外科学)
	加畑 多文	金沢大学医学部医学系研究科 機能再建学
新井 祐志	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学	
熊谷 謙治	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発分化機能再建学講座 構造病態整形外科学	

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究
平成19年度研究者名簿

区分	氏名	所属
研究協力者	黒田 毅	新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座(第二内科)
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科
	西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座
	山本 卓明	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野
	有島 善也	鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学
	野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 免疫膠原病内科
	山口 耕史	和歌山県立医科大学 整形外科学教室
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	三木 秀宣	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 整形外科

研究サブグループ

(:サブグループリーダー)

1. 疫学調査による臨床疫学特性の把握および発生要因の解明 (疫学)

廣田良夫、 福島若葉、高岡邦夫、進藤裕幸、松野丈夫、松本忠美、
渥美 敬、佛淵孝夫、遠藤直人、安永裕司、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、
菅野伸彦、田中 栄、藤岡幹浩、樋口富士男、小宮節郎、加藤義治、帖佐悦男、杉山 肇、
馬渡正明、赤木將男、須藤啓広、眞島任史、名越 智、高木理彰、神野哲也、高橋謙治、
兼氏 歩、西山隆之、岩城啓好、加来信広、加畑多文、新井祐志、熊谷謙治、稲葉 裕、
西井 孝、山本卓明、有島善也、山口耕史、三木秀宣

2. 病態解析

A. 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態)

長谷川幸治、吉村了勇、小林千益、菅野伸彦、藤岡幹浩、西井 孝

B. ステロイドの微小循環への作用 (病態)

小林千益、進藤裕幸、長澤浩平、松野丈夫、松本俊夫、松本忠美、佛淵孝夫、田中良哉、
田中 栄、馬渡正明、加畑多文、岡田洋右、熊谷謙治、赤池雅史

C. 動物モデル (病態)

神宮司誠也、 山本卓明、松本忠美、菅野伸彦、田中 栄、兼氏 歩、加畑多文

3. 予防法の開発

A. 脂質代謝異常の抑制、電磁場刺激 (予防)

藤岡幹浩、 長澤浩平、 山路 健、田中良哉、神宮司誠也、津田裕士、三森経世、竹内 勤、
天野宏一、川人 豊、岡田洋右、兼氏 歩、岩城啓好、黒田 毅、山本卓明、野島崇樹

B. 遺伝子解析 (予防)

中島滋郎、 高橋謙治、高岡邦夫、藤岡幹浩、新井祐志

4. 治療指針の確立

A. 診断基準、病型分類、病期分類 (治療)

大園健二、 神宮司誠也、菅野伸彦、藤岡幹浩、山本卓明、西井 孝、三木秀宣

B. 合理的な治療法の確立

1) 治療の標準化

a. 大腿骨頭温存手術 (治療)

渥美 敬、佛淵孝夫、長谷川幸治、神宮司誠也、馬渡正明、山本卓明

b. 人工股関節置換術 (治療)

小林千益、 松本忠美、佛淵孝夫、大園健二、菅野伸彦

2) コンピュータ手術支援、シミュレーション (治療)

菅野伸彦、藤岡幹浩、兼氏 歩、西井 孝

3)再生医療を用いた低侵襲治療法 (治療)

安永裕司

C.クリティカルパス (クリティカルパス)

佛淵孝夫、馬渡正明

5.研究成果の普及 (ガイドライン)

久保俊一、高岡邦夫、進藤裕幸、松野丈夫、松本忠美、渥美 敬、岩本幸英、佛淵孝夫、
遠藤直人、安永裕司、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、菅野伸彦、
田中 栄、藤岡幹浩、樋口富士男、小宮節郎、加藤義治、山本謙吾、帖佐悦男、杉山 肇、
馬渡正明、赤木将男、須藤啓広、眞島任史、名越 智、高木理彰、神野哲也、高橋謙治、
兼氏 歩、西山隆之、岩城啓好、加来信広、加畑多文、新井祐志、熊谷謙治、稲葉 裕、
西井 孝、山本卓明、有島善也、山口耕史、三木秀宣

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

(H19-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構築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。予防では革新的な予防方法として電磁場刺激の効果を検討するとともに、酸化ストレスおよび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。

本疾患に対して、信頼性の高い予防法を開発すること、そして確実な診断法と機能回復・再生を目指した合理的な治療法を確立して患者のQOL向上を図ることが本研究の目的である。

1. 研究の目的

本研究は特発性大腿骨頭壊死症に対し、安全で信頼性の高い予防法を開発して臨床応用すること、そして確実な診断基準と機能回復・再生を目指した医療経済学的に合理的な治療法を開発して患者のQOL向上に直結する治療様式を確立することを目指すものである。

2. 研究の必要性

本疾患は重大な後遺症を残す可能性が高く、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、好発年齢が青・壮年期であることと、荷重関節の破壊による労働能力の低下が高度であ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た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。幹細胞移植を含めた移植医療の発展に伴い本疾患が増加することが予想されるため、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立することは喫緊の課題である。

3. 研究の特色・独創性

本研究班の特色は基礎医学および臨床医学の専門家が協力して組織だった研究を行っている点である。大きなテーマとして疫学調査、予防法の開発そして治療の標準化を挙げている。

A. 疫学調査

本研究班で施行した全国疫学調査での推計年間新患数は 2220 人と非常に少なく、臨床データを収集するためには疫学調査が必須である。定点モニタリングシステムは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た。難治性疾患研究班のなかで、現在まで定点モニタリングシステムを維持・拡大している研究班は他に見られない。このような世界最大の新患症例データベースを擁することは大きな特色である。また、全国疫学調査においても二次調査で欠損データを再調査し補完しているのは当研究班のみである。さらに、継続的な症例・対照セット収集に基づく要因監視を行っている。このように当研究班では疫学調査を研究の重点領域としている。

B. 予防法の開発

革新的な予防法として電磁場刺激による壊死予防の研究を行っている。動物実験ではすでに有意な効果が得られており、臨床研究でも効果が確認できれば、ごく早期に臨床応用が可能となる。また、脂質代謝異常治療薬による予防法の臨床研究も期待度が高く、特に SLE 症例を対象とした多施設共同研究は厳密な研究デザインで行っているため、国際的な評価に十分に耐えうる。ステロイド感受性に関連した遺伝子多型の解析による発生予測にも力点を置いている。

C. 治療の標準化

診断基準、病期分類、病型分類の妥当性の検証を重要視している。現時点で最適と考えられる標準治療を設定するために既存の治療法の成績を評価している。そのために全国レベルで骨髄温存手術と人工物置換術に関する臨床調査を開始して登録監視システムを整備した。また、手術の安全性を向上させる目的でコンピュータ手術支援システムの開発と導入を続けている。画期的な治療法の新規開発にも力を注いでおり、再生医療を用いた低侵襲治療法の開発を研究の重点領域としている。

4. 研究計画

全体研究項目は下記のごとくである。それぞれの研究項目を研究班内のサブグループとして位置づけ、24 名の分担研究者と 36 名の研究協力者の全てを各サブグループに配分している。こうして構成された 13 のサブグループ毎にリーダーを選任して研究を推進している。現在の研究班の体制が発足した平成 16 年

当時に比べて格段に規模が拡大し、かつ研究者間の連携が円滑となっている。

- A. 疫学調査による臨床疫学特性の把握および発生要因の解明 (疫学)
- B. 病態解析
 - 1) 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態)
 - 2) ステロイドの微小循環への作用 (病態)
 - 3) 動物モデル (病態)
- C. 予防法の開発
 - 1) 脂質代謝異常の抑制 (予防)
 - 2) 遺伝子解析 (予防)
 - 3) 電磁場刺激
- D. 治療指針の確立
 - 1) 診断基準、病型分類、病期分類 (治療)
 - 2) 合理的な治療法の確立
 - a. 治療の標準化
 - (1) 大腿骨頭温存手術 (治療)
 - (2) 人工物置換術 (治療)
 - b. コンピューター手術支援システム (治療)
 - c. 再生医療を用いた低侵襲治療法 (治療)
 - 3) クリティカルパス (クリティカルパス)
- E. 研究成果の普及 (ガイドライン)

5. 本年度の成果の総括

まず、平成 19~20 年度の 2 年間ににおいて計画している研究内容は下記のごとくである。

疫学調査: 疫学特性の経年変化を把握することで行政的な取り組みの効果を客観的に評価する。継続的な症例・対照研究によって発生要因を特定する。

病態解析: ステロイドの微小循環に対する作用を明らかにし、病態を解明する。薬剤を用いた予防法の有効性を動物実験で示す。各種臓器移植に伴う本疾患の発生状況を監視して早期発見・早期治療を行い、移植臓器ごとのリスク管理を行う。

予防法の開発: 薬剤による安全で有効な予防法を開発する。ステロイド感受性の個体差の判定による発生予測の確実性を向上させる。電磁場刺激による無侵襲な予防法を確立する。

治療指針の確立: 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を作成する。骨髄温存手術の有効性を評価し、人工物置換術の標準治療を決定する。手術研修システムを構築して難

症例に対応するための手術療法のセンター化を行う。コンピュータ支援手術の臨床応用を進める。骨髄単核球を用いた細胞移植治療を確立する。クリティカルパスにより入院治療を標準化し、平均在院日数を安全に短縮する。

研究成果の普及:「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」に新しい知見を加えて改訂し、全国の医療機関における診断、治療の指針とする。

これらの中で本年度は下記を重点的な達成目標として研究を遂行した。

1. 記述疫学特性の把握(症例・対照研究のデータ収集)
2. ステロイド剤の微小循環への作用についての基礎的研究
3. 予防法の開発とその評価
4. ハイリスク患者を判定するための遺伝子解析
5. 病型分類、病期分類の妥当性の検証
6. コンピュータ手術支援システムの開発と臨床応用
7. 再生医療を用いた低侵襲治療法の開発と基礎的データ収集
8. ガイドライン改訂へ向けた情報収集

ここで、これら本年度の達成目標に関する研究成果を総括する。なお、詳細な研究結果は「7.サブグループにおける本年度の総括」および分担研究報告書において記載する。

1. 記述疫学特性の把握

多施設共同症例・対照研究において欠損データを補完して最終検討を行い、ステロイド全身投与歴を有する場合のオッズ比を確定した。定点モニタリングシステムの平成 17～19 年の集計を行い、臨床疫学特性を明らかにした。また、新たな多施設症例・対照研究の実施に向けて、検討項目を明確化する目的で大規模な系統的レビューを行った。本年度における研究目標は十分に達成できたと考える。

2. ステロイド剤の微小循環への作用についての基礎的研究

ステロイドの微小循環への作用に関して、血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、そして骨髄内圧変化について明確な研究成果を得た。特に酸化ス

トレス亢進による血管内皮障害を具体的な薬剤で改善できることを証明し、複数のエビデンスを蓄積できたことは予防薬開発への基礎的根拠となった。評価に値する結果と考える。

3. 予防法の開発とその評価

ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の多施設共同 randomized controlled trial では高脂血症治療薬の有無で発生率に有意な差を認めない可能性がでてきた。最終結果は来年度に解析するが、基礎疾患や薬剤の投与プロトコルによって結果が異なる可能性が指摘できる。新しい予防法として電磁場刺激が有効であることが動物実験で確認されたが、この方法はすぐに臨床応用できる可能性が高く、今後の発展が期待できる。

4. ハイリスク患者を判定するための遺伝子解析

ステロイドホルモンの機能発現機序は順調に解明されつつある。肝臓 CYP3A 活性と本疾患発生との関連が臨床研究と動物モデルの両面でさらに明らかにされた。ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生に関連する遺伝子多型解析を継続しているが、既報の遺伝子以外の新たな知見を見出すことは本年度の研究ではできなかった。しかし、ハイリスク患者を簡便に判定するためには有利な方法であるため、引き続き解析を行うべきと考える。

5. 病型分類、病期分類の妥当性の検証

診断基準、病期分類、病型分類の妥当性と股関節機能の予後予測への有用性を検証し、鑑別すべき疾患との差異をより明らかにするための臨床症例のデータが蓄積された。今後の診断、治療の精度の向上を図る上での成果が得られたと考える。特に、Stage1の診断における問題点が明らかになった。この点は早期診断、早期予防に直結するため、今後さらに詳細な検討が必要と考える。

6. コンピュータ手術支援システムの開発と臨床応用

3次元 MR 画像から、本疾患に対する骨切り術のシミュレーションを簡便化し、手術適応決定に役立たせる方法を考案した。本年度の目標は達成できたと考える。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。

7. 再生医療を用いた低侵襲治療法の開発と基礎的データ収集

自己骨髄単核球移植による壊死部の圧壊防止効果を認めた。Type C-2においても術後早期から骨形成を認める例もあり、本術式の有効性を示すことができたと考える。青壮年期に発症することが多い本疾患に対する低侵襲で有効な治療法の開発は、療養期間ならびに QOL の早期回復の観点から意義が大きい。

8. ガイドライン改訂へ向けた情報収集

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、治療の指針とするべく、文献のレビューを含めて基礎的および臨床的な情報を収集中である。

6. 今後期待される成果

記述疫学特性の経年変化を把握することで行政的な取り組みの効果を客観的に評価できる。また、継続的な症例・対照研究によって発生要因を特定することが期待できる。

病因・病態の解明は学術的意義のみならず、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り、一般病院でも行える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。

医療安全対策は我が国の医療政策における最重要課題の一つであるが、行政および社会にとって安全で質の高い医療サービスを提供するには診断および治療における指針の確立が不可欠である。治療の標準化として、安全に行える標準治療の設定とその治療を実践するための基盤整備を行う。

また、治療の費用対効果を最大限に上昇させ医療費を適正化するためにも、手術療法の標準化およびクリティカルパスなどによる入院治療の標準化を推進する。

7. サブグループにおける本年度の総括

A. 疫学調査による臨床疫学特性の把握および発生要因の解明 (疫学)

(担当: 廣田良夫、福島若葉)

【研究目標】

1) 症例・対照研究の手法により、ION の発生要因を明らかにする。特に「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出する。

- 2) 定点モニタリングシステムに登録された新患・手術データベースをもとに、ION の基本特性を明らかにする。
- 3) 新たな多施設共同症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき要因を明確化する。

【方法】

1) 定点モニタリングシステムに登録された ION の新患患者のうち、2002 年 1 月以降に初診し、過去 1 年以内に初めて ION と確定診断された者を症例とした。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者 5 例までとした。

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

2) 平成 17 年～19 年の報告症例(新患:614 人、1,004 関節、手術:488 人、511 関節)について集計を行い、臨床疫学特性を検討した。

(倫理面への配慮) 本システムの運営については、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

3) 「総ての ION、あるいは非ステロイド性 ION」の発生関連要因に関する文献 51 編について、系統的レビューを行った。

(倫理面への配慮) 特に必要ない。

【結果】

1) 欠損情報の補完を終えた後、症例 73 例、対照 250 例を解析対象とした多変量解析を行った。その結果、ステロイド全身投与歴を有する者の OR は 31.2 (95%CI: 7.93-122.7)と著明な上昇を認めた。また、肝障害の既往で、OR=4.03 (95%CI: 1.10-14.8)と有意なリスクの上昇を認めた。

2) [新患症例] 男女比は約 6:4 であった。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」が 48～55%と最多であり、「アルコール愛飲歴あり」が 28～35%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 53～59%であった。確定診断時年齢は 30～50 代の割合が多く、30 代にピークを認めた。ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が最多であった。確

定診断時の病型は Type C-2 が最も多く、病期は Stage 2～3B の割合が多かった。

[手術症例] 男性の割合は 54～69%であり、誘因の分布は新患と同様であった。手術施行時の年齢分布は、30～50 代の割合が多く、40～50 代にピークを認めた。術直前の病型は Type C-2 が約 80%を占め、病期は Stage 3A～4 の割合が多かった。術式の内訳は、骨切り術が 25～29%、人工骨頭・人工関節置換術は約 60%であった。

- 比較研究では、飲酒、喫煙、職業上のエネルギー消費量あるいは活動強度、肝疾患の既往、肥満、apo B/apo A1 比、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群、HIV 抗体陽性と ION の関連が示唆されており、遺伝子多型では、PON1、HIF、eNOS、factor V Leiden、Prothrombin 20210A との関連を検討した研究が散見された。比較群を有しない観察研究および記述研究では、妊娠女性、HIV 感染者、化学療法/放射線療法/温熱療法を受けたがん患者、SARS 患者、先天性股関節脱臼/臼蓋形成不全を呈する小児、腎不全/腎移植患者、Hodgkin 病患者、関節リウマチ患者などの対象集団において、ION の有病率やその後の ION 発生頻度を調査していた。症例集積は、ION 患者あるいは大腿骨頭を含む多発性骨壊死症患者において臨床疫学特性を検討した研究が 4 編であった。症例報告のうち、慢性気管支炎に対して長期にわたりステロイド吸入を行っていた患者に合併した大腿骨頭壊死症が 1 例報告されていた。

【考察】

- ステロイド非投与に対する投与のリスクが初めて推定された。また、肝障害の既往が ION のリスクファクターであることが示唆された。
- 平成 17 年～19 年の報告症例の特性の概要は、おおむね過去の集計結果あるいは 2005 年に実施の全国疫学調査結果と似通っていた。今後も本システムを継続し、臨床疫学特性を経年的に把握して評価することが肝要である。
- 新たな症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき要因の概要を把握することができた。

【本年度における目標の達成度】

- 欠損情報の補完を終えたデータにて最終解析を行い、本研究の主要課題のひとつである「ステロ

イド非投与に対する投与のリスク」を推定しえたという点で、本年度の目標は達成できた。

- 2) 定点モニタリングシステムに蓄積されたデータを集計を経年的に継続できたという点で、本年度の目標は達成できた。
- 3) 新たな症例・対照研究の実施にむけての基盤整備を開始できたという点で、本年度の目標は達成できた。

【今後の展望および来年度における研究予定】

- 1) 喫煙、飲酒などの要因毎に、カテゴリー分けや調整因子を検討し、更に詳細な解析を進める。
- 2) 1997 年のシステム開始からすでに 10 年以上経過し、データベース上も十分な症例数が蓄積されている。次年度は、1997 年以降 10 年間のまとめを行う。
- 3) 現在、ステロイド性 ION に限定して関連要因を検討した論文のレビューを進めている。レビュー終了後、研究計画の立案および疫学情報・臨床情報の収集フォームの作成に着手する。

B. ステロイドの微小循環への作用 (病態) (担当:小林千益)

【研究目的】

ステロイドの微小循環への作用に関し、主として血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化に関して研究を行った。

血管内皮障害に関しては、松本俊夫、赤池雅史らが 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**で改善できることを示した。本年度は、その機序に関して検討した。田中良哉、岡田洋右らは、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)**で抑制できることを示した。本年度は、その機序に関して検討した。進藤裕幸、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイドによる酸化ストレスを緩和するために **Pentosan** を用い、骨頭壊死発生頻度の抑制効果を示した。松本忠美らは、抗酸化剤である **還元型グルタチオン**でステロイド投与家兔モデルの骨壊死発生率を抑制できることを示した。さらに、酸化ストレス誘発剤 BSO の投与で家兔に骨壊死が発生するか検討した。神宮司誠也、山本卓明、西田頭二郎らは、家兔ステロイド骨壊死モデルで、NO

ドナーである sodium nitroprusside(**SNP**)を投与することで、骨壊死発生率が低下するか検討した。

脂質代謝障害に関しては、松本忠美、福井清数が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走査電顕で観察した。佛淵孝夫、重松正森らはヒト骨髄組織培養系でステロイド投与によって脂肪細胞の数とサイズの増大と細胞外脂肪滴の増加を観察した。進藤裕幸、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生にともなう脂質代謝障害を調べた。本年度は、各種 adipokine の発現に関して、この動物モデルとヒト脂肪細胞の初代培養系で検討した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、松本俊夫、赤池雅史らが **ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**で、進藤裕幸、熊谷謙治らが **Pentosan** で、松本忠美らが **還元型グルタチオン**で、山本卓明、神宮司誠也らが **ピタバスタチン**で実験を行った。

凝固線溶異常に関しては、長沢浩平らが SLE 患者へのステロイド投与に際し **ワーファリン**を併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、**ワーファリン**と **スタチン**を併用する前向き研究を行っている。進藤裕幸、熊谷謙治、穂積 晃らは SHRSP/Nagasaki ラットとヒト骨髄脂肪細胞の初代培養系で、ステロイドの投与にともなう各種 adipokine、特に PAI-1 の発現に関して検討した。

骨髄内圧変化に関しては、堀内博志、小平博之らが、家兎ステロイド誘発骨壊死モデルで、ステロイド投与による骨髄内圧上昇の影響を調べた。

【研究方法と研究結果及び考察】

血管内皮障害に関しては、松本俊夫、赤池雅史らが 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**が改善することを示した。本年度は、その機序を明らかにした。eNOS プロモーター活性の上昇(eNOS プロモーター活性の主要調節系である ERK5-KLF2 経路の活性化)を介する eNOS 発現増加、ステロイドによる eNOS mRNA の不安定化の改善により、NO bioavailability を増加させ、ステロイド過剰による血管内皮機能障害を改善することを示した。田中良哉、岡田洋右らは、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)**で抑制した。本年度は、その抗 apoptosis 作用が、cGMP/PKG シグナルを介することを明らかにした。進藤裕幸、熊谷謙治らは、ステロ

イドによる酸化ストレスを緩和するために用いた **Pentosan** によって SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生頻度を抑制した。松本忠美らは、抗酸化剤である **還元型グルタチオン**でステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制したが、DNA の酸化傷害の抑制が主な機序であると考えられた。さらに、酸化ストレス誘発剤 BSO の投与で家兎に内因性還元型グルタチオンの低下と骨壊死の発生を確認した。神宮司誠也、山本卓明、西田顕二郎らは、家兎ステロイド骨壊死モデルで、NO ドナーである sodium nitroprusside(**SNP**)を投与することで、骨壊死発生率が低下する傾向(骨壊死発生率:対照 7/10 羽, SNP 投与群 3/10 羽)を認めた。

脂質代謝障害に関しては、松本忠美、福井清数らが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観察し、佛淵孝夫、重松正森らはヒト骨髄組織培養系でステロイド投与によって脂肪細胞の数とサイズの増大と細胞外脂肪滴の増加を観察した。進藤裕幸、熊谷謙治らは、SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生に伴い脂質代謝亢進を確認した。この動物モデルと、ヒトの骨髄脂肪細胞初代培養系で、ステロイド投与によって各種 adipokines、特に PAI-1 の発現亢進を確認した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、松本俊夫、赤池雅史らの **ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**、進藤裕幸、熊谷謙治らによる **Pentosan**、松本忠美らによる **還元型グルタチオン**、山本卓明、神宮司誠也らによる **ピタバスタチン**で、脂質代謝改善効果が確認された。特に、**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**では、骨壊死発生頻度抑制効果も示された。

凝固線溶異常に関しては、長沢浩平らが SLE 患者へのステロイド投与に際し **ワーファリン**を併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、**ワーファリン**と **スタチン**を併用する前向き研究を行っているが、骨頭壊死発生の抑制の傾向はあるものの統計学的に有意な結果を得るまでには至っていない。なお、長沢浩平らは、SLE 患者の 60%でステロイド投与後に可溶性血管内皮プロテイン C 受容体 (EPCR)増加を認め、それによる凝固機能亢進の ION 発生への関与の可能性を示した。進藤裕幸、熊谷謙治、穂積 晃らは SHRSP/Nagasaki ラットとヒト骨髄脂肪細胞の初代培養系で、ステロイドの投与にともなう各種 adipokines、特に PAI-1 の発現の亢進を確認し

