

山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英

(九州大学 整形外科)

(2) 60歳以上で特発性大腿骨頭壊死を疑われた症例の

画像および病理組織学的所見の再検討(第二報)

池村 聡、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英

(九州大学 整形外科)

(3) 大腿骨頭壊死症に対する単純および造影 MRI 所見の比較検討

池村 聡、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、本村悟朗、岩崎賢優、岩本幸英

(九州大学 整形外科)

(4) 大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折における造影 MRI 所見の比較

岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、池村 聡、岩本幸英 (九州大学 整形外科)

(5) 肝移植後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の一例

岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英 (九州大学 整形外科)

(6) 大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の造影 MRI 所見

宮西圭太、神宮司誠也 (九州労災病院 整形外科)

(7) 特発性大腿骨頭壊死症における reparative reaction の組織学的検討

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)

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) 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術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

(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)

坪井真幸(愛知県済生会病院整形外科)

(2) 大腿骨頭壊死症に対する彎曲内反骨切り術で脚短縮を少なくする工夫

長谷川幸治、山口 仁、加納稔也、関 泰輔

(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)

河辺清晴、坪井真幸(愛知県済生会病院整形外科)

2. 人工物置換術

(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 (諏訪赤十字病院整形外科)
松本忠美 (金沢医科大学 運動機能病態学)
佛淵孝夫 (佐賀大学 整形外科)
大園健二 (独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院)
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学講座)

- (2) 特発性大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術の
中期成績および QOL

本村悟朗、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英
(九州大学 整形外科)

- (3) Mayo 骨温存型人工股関節の骨反応の検討

中西亮介、渥美 敬、柁原俊久、玉置 聡、加藤英治、渡辺 実 (昭和大学藤が丘病院)

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 (第二報)

小山 毅、高尾正樹、西井 孝、坂井孝司、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、菅野伸彦
(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対する骨髄単核球移植の短期成績

山崎琢磨、石川正和、濱木隆成、吉田友和、大島誠吾、堀淳司、山崎啓一郎、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)

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20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	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
	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 構造病態整形外科学
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科
	松野 丈夫	旭川医科大学 整形外科
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門 生体制御医学講座 生体情報内科学
	松本 忠美	金沢医科大学 運動機能病態学(整形外科学)
	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院 整形外科
	吉村 了勇	京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学
	佛淵 孝夫	佐賀大学医学部 整形外科
	遠藤 直人	新潟大学教育研究院医歯学系(整形外科学分野)
	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
	菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学寄附講座
	大園 健二	関西労災病院 整形外科
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動・形態外科学 整形外科学
	神宮司誠也	独立行政法人 労働者健康福祉機構 九州労災病院 整形外科
	小林 千益	諏訪赤十字病院 整形外科
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学
	山路 健	順天堂大学医学部 膠原病内科
	藤岡 幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究
平成20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
	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
	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
	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
	眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 人工関節・再生医学講座
	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修復医学講座運動器外科学 (整形外科学)
	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
	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
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科
	赤池 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学
	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
	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
	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

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20年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	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 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
	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)
	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
	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 臨床免疫学
	山口 耕史	公立那賀病院 整形外科
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	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
	小平 博之	信州大学医学部 運動機能学講座

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、岩本幸英、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、菅野伸彦、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、
小林千益、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、
眞島任史、杉山 肇、馬渡正明、赤木将男、須藤啓広、名越 智、高木理彰、稲葉 裕、
山本卓明、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、西井 孝、有島善也、山口耕史、三木秀宣、小平博之

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、菅野伸彦、小林千益、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、赤池雅史、岡田洋右、加畑多文、熊谷謙治

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、山本卓明、兼氏 歩、岩城啓好、黒田 毅、野島崇樹

B. 遺伝子解析 (予防)

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. 人工物置換術 (治療)

小林千益、 松本忠美、佛淵孝夫、菅野伸彦、大園健二

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、岩本幸英、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、菅野伸彦、大園健二、長谷川幸治、神宮司誠也、小林千益、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、眞島任史、杉山 肇、馬渡正明、赤木將男、須藤啓広、名越 智、高木理彰、稲葉 裕、山本卓明、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、西井 孝、有島善也、山口耕史、三木秀宣、小平博之

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 年間に於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)

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

1. 研究目的

新たな多施設共同症例・対照研究の実施に向けて、

検討すべき関連要因を明確化する。

2. 研究方法

「ステロイド性 ION」に限定して発生関連要因を検討した論文 35 編について、系統的レビューを行った(「総ての ION」あるいは「非ステロイド性 ION」の関連要因に関するレビュー結果は、平成 19 年度に報告済み)。

(倫理面への配慮) 既存の文献に基づく検討のため、特に必要ない。

3. 研究結果及び考察

報告の多くは、膠原病(SLE など)や腎移植患者を対象としていた。比較研究は 17 編であった。約半数の研究がステロイド剤の投与量・投与法を評価しており、1 日投与量、累積投与量、パルス療法有り/無しとの関連が報告されていた。バイオマーカーでは、apolipoprotein(a)の低分子量、血清総コレステロール高値、白血球数高値、アルブミン高値、ミダゾラムクリアランス低値で ION のリスク上昇が報告されていた。遺伝子関連では、ABCB1 及び apolipoprotein B の多型との関連が示唆されていた。比較群を有しない観察研究、記述研究、および症例集積は 15 編であった。40 歳未満の ION 発生頻度が高いとする報告や、ステロイドとスタチンの併用投与により ION の発生が低下することを示唆する報告もあった。症例報告 3 編のうち、慢性の顔面湿疹に対して長期にわたり局所ステロイドを使用していた患者に発生した大腿骨頭壊死症が 1 例報告されていた。

4. 評価

1) 達成度について

新たな症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき関連要因の概要を把握することができた。従って、本年度における目標は達成できた。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

本検討は、系統的な手順に沿って、過去の知見を網羅的に評価したものである。検討すべき関連要因と判断された変数は、同時に、交絡要因として考慮すべき変数でもある。従って今回の検討結果は、新たな疫学研究計画の学術的な質を高めるために必須の情報である。

また、レビュー結果単独でも、最近の知見を網羅的に記述した資料として意義深いと考えられる。

3) 今後の展望について

検討すべき関連要因を網羅した、疫学情報・臨床情報の収集フォームを作成し、多施設共同症例・対照研究の計画立案を進める。

4) 研究内容の効率性について

今回のレビューは最近の知見を反映しているため、新たな研究計画の基盤として効率性が高い結果である。

5. 結論

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ため、「ステロイド性 ION」に限定して関連要因を検討した論文 35 編についてレビューを行った。昨年度のレビュー結果とあわせることにより、検討すべき関連要因の概要を把握することができた。これらの結果に基づき、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を進める。

特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究(計画)

1. 研究目的

わが国における ION の発生要因は、本研究班が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により、系統的に解明されてきた。一方、ION 症例のうち、ステロイド全身投与歴およびアルコール多飲歴の両者を有しない、いわゆる「狭義の ION」と考えられる症例は 10%程度存在する。しかし、現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について十分な論拠が蓄積されていない。

今回、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することを目的とし、新たな多施設共同症例・対照研究の計画を立案する。

2. 研究方法

研究班として過去に実施してきた多施設共同症例・対照研究の手法を踏襲した上で、¹⁾で既述の系統的レビューにより情報収集すべきと判断した要因を網羅すべく、研究計画を作成した。

(倫理面への配慮)現時点では計画段階のため、特に必要ない。

3. 研究結果及び考察

研究計画(案)の概要を示す。

- ・ 研究参加施設:本研究班の班員が所属し、本研究への参加に同意した施設。
- ・ 症例:参加施設の整形外科を初診した患者で、本研究班の診断基準により、初めて ION と確定診断された 20~74 歳の日本人。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前 1 ヶ月以内の者。
- ・ 対照:病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。症例の初診日以降、同一施設を受診した日本人患者のうち、各症例に対し、性、年齢(5 歳階級)が対応する 2 例を選出する。1 例は整形外科の患者から、もう 1 例は他科(総合診療科、内科など)の患者から選出。
- ・ 登録数:1 施設あたり年間 2 セット(2 症例・4 対照)を、前向きに継続して登録。
- ・ 情報収集

生活習慣・既往歴:系統的レビュー結果に基づき、過去に報告されている関連要因を網羅した自記式質問票により収集

食習慣:すでに妥当性が検証されている、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(DHQ)」により収集

臨床情報:初診時の血液検査所見

保存用血清・血漿中のバイオマーカー

4. 評価

1) 達成度について

新たな症例・対照研究の実施にむけて研究計画を立案しえた。従って、本年度の目標は達成できた。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することにより、ステロイド全身投与歴およびアルコール多飲歴の両者を有しない、いわゆる「狭義の ION」に関する要因解明の一端に資すると期待される。また、ION 発生のメカニズムとしては、ステロイド投与に伴う酸化ストレスや脂質代謝異常の他、凝固能異常の関与が示唆されている。従って、抗酸化物質、脂

質、ビタミン K 等、食習慣の観点からも検証すべき仮説は多い。しかし過去の文献の系統的レビューでは、ION と食習慣の関連についての報告はないため、国際的にも新たな知見を得ることができる。

また、本研究班が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究は、いずれも疫学原理に則った、質の高いデザインである。今回の計画は過去の研究デザインを踏襲しており、妥当な結果を得ることが期待されるため、学術的意義は高い。

3) 今後の展望について

平成 20 年 10 月 4 日に開催された班会議では、対照を他科患者から登録する際に生じうる困難性への対処法、血清・血漿採取についての必要性・測定項目の明確化、等について班員より意見が出された。今後、指摘された点を含め、より実行可能性の高い研究計画の立案に向けて改訂を行う。今年度内に計画を完成し、次年度は各参加施設での倫理審査申請および登録開始を目指す。

4) 研究内容の効率性について

で既述の系統的レビュー結果を踏まえ、過去に報告されている関連要因を網羅した情報収集を計画していることから、効率的かつ妥当な研究計画を立案できていると考える。

5. 結論

ステロイド・アルコール以外の要因も含め、ION の関連要因を幅広く調査することを目的とし、新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今後、より実行可能性の高い研究計画の立案に向けて改訂を行い、次年度の登録開始を目指す。

．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 新患患者についての 10 年間の集計

1. 研究目的

ION 定点モニタリングシステムは、2008 年 9 月 30 日現在、新患 2,237 症例、手術 1,658 症例の情報を蓄積した大規模データベースとなっている。本システムのデータを活用し、新患症例の情報について 10 年間の集計を行うとともに、5 年毎の経年変化を検討する。

2. 研究方法

2008 年 9 月 30 日現在、データベースに蓄積された新患症例のうち、1,754 人を解析対象とした。経年変化は前半 5 年間(1997～2001 年)と後半 5 年間(2002～2006 年)で評価した。また、総ての施設からの報告症例を対象とした検討に加え、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設からの報告症例に限定した集計も行った。

(倫理面への配慮)本システムの運営およびそのデータの活用については、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. 研究結果及び考察

男性の割合は約 60%であった。確定診断時年齢は、10 年間全体でみると 30～40 代にピークを認めた。男性ではほぼ同様の分布であったが、女性では 20～50 代にかけて幅広いピークを認めた。ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が 23%と最も多かった。性、確定診断時年齢、ステロイド全身投与の対象疾患については経年変化を認めず、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも変わらなかった。

誘因についてみると、10 年間全体ではステロイド全身投与歴あり(ステロイド性):50%、アルコール多飲歴あり(アルコール性):34%、両方あり:5%、両方なし:11%であった。前半 5 年間と比較すると、後半 5 年間ではアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた。このような傾向は女性でより顕著であり($P=0.013$)、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも認められた。なお、本検討は記述疫学であるため、誘因の分布に関する経年変化について、「アルコール性 ION が女性で増加している」と直ちに解釈できるものではない。今後も本システムを継続し、評価してゆくことが肝要である。

4. 評価

1) 達成度について

システム開始以降に蓄積された新患データについて、10 年間のまとめを行うことができた。従って、本年度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
今回の検討により、稀な疾患であっても、データベース構築システムを継続することにより、基本特性の把握のみならず経年変化の検討も可能と考えられた。
また、定点モニタリングシステムは 1997 年に開始され、すでに 10 年以上継続しているプロジェクトである。難病患者を対象としたこのような大規模データベースは、国内はもちろん、海外でも類をみない。また、ION の記述疫学に関する知見は国際的にも少ないため、十分な学術的意義がある。

3) 今後の展望について

次年度は、手術症例の基本特性について 10 年間のまとめを行うとともに、経年変化を検討する。

4) 研究内容の効率性について

本システムの最大の長所は、全国調査のような多大な労力を要することなく、ION の臨床疫学特性を継続的に調査可能なところにある。また、ION 定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約 40% をカバーしていると考えられており、その効率の良さは過去の報告書に詳述の通りである。

5. 結論

ION 定点モニタリングシステムに蓄積された新患症例のデータに基づき、10 年間の集計を行うとともに経年変化を検討した。性、確定診断時年齢、ステロイド全身投与の対象疾患については、前半 5 年間で後半 5 年間で統計学的に有意な変化を認めなかった。誘因の分布について認められた経年変化については、今後も本システムを継続し、評価してゆくことが肝要である。

B. 臓器移植後大腿骨頭壊死症 (病態) (担当: 長谷川幸治)

臓器移植術の普及に伴って晩期合併症の一つである大腿骨頭壊死症の発症が増加している。しかし大腿骨頭壊死症が発症すると股関節機能が破壊され、日常生活動作 (ADL) の著明な障害だけでなく、生活の質 (QOL) も著しく障害されることになる。以前より腎移植や骨髄移植などでも約 10-20% が骨頭壊死を発生することを明らかにしてきた。すなわちステ

ロイドの大量投与が危険因子であることを解明した。この成果に基づいて臓器移植後に、プロトコルを変更して、少ないステロイド投与を行えば大腿骨頭壊死発症の発症を低減できる可能性があることが判明した。

大腿骨頭壊死症の病態についてはいまだ明らかではないが、凝固・線溶系、脂質代謝の異常の関与が報告されている。移植患者が多い腎臓、肝臓、骨髄移植患者に対する骨頭壊死危険因子を同定し、その予防法・治療法を確立する必要がある。臓器移植グループでは臓器移植により発生する骨頭壊死の病態解析を進めるために臓器移植後の骨頭壊死症の研究をおこなった。腎移植、肝移植、骨髄移植の大腿骨頭壊死症を検討するための患者登録プロトコルを作成して予備調査した。腎移植における骨頭壊死発生の危険因子は同定できほぼ計画通りの目標を達成できた。肝移植はさらに症例を蓄積しても骨頭壊死発生は見られなかった。骨髄移植では臍帯血移植、幹細胞輸血などなどの治療法が変更と治療プロトコルが変更され、骨頭壊死症の発症例が減少したために症例登録が困難であった。

腎移植の 20 年間の大腿骨頭壊死症の研究ではステロイドの使用量は年度ごとに減少し、最近の腎移植後のプロトコルでは新規の大腿骨頭壊死症の発症がないこともわかった。大腿骨頭壊死症と鑑別すべき疾患である肝移植術後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が報告された。

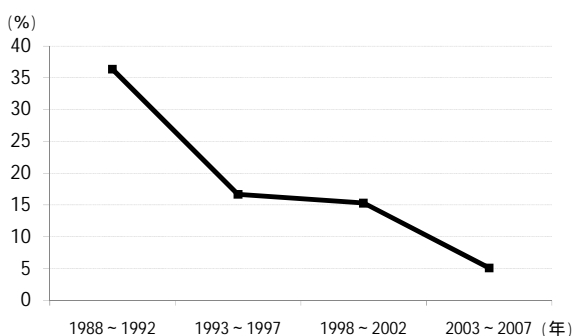
臓器移植後の大腿骨頭壊死症の病態を解明するために症例の収集を今後も積極的に行う必要がある。

1. 腎移植後大腿骨頭壊死

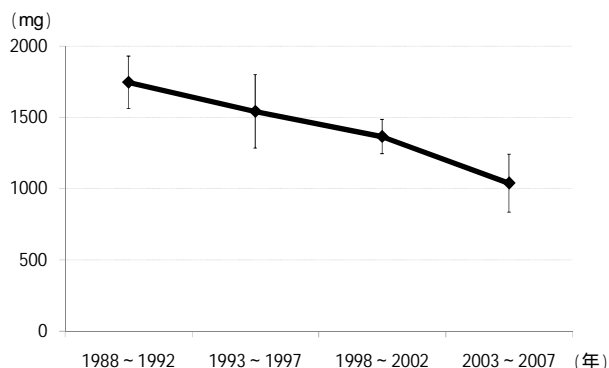
京都府立医科大学 (後藤・他) から腎移植後大腿骨頭壊死症発生率の最近 20 年間の動向の検討がなされた。本研究では 1988 年から 2007 年の 20 年間の ION 発生率およびステロイド投与量を調査した。ION 発生率は低下しており、ステロイド投与量も減少していた。また、最近使用されているステロイド投与プロトコルの症例では発生例はなかった。ステロイド投与量の減少が発生率の低下に反映された可能性があると考えている。研究対象は 1988 年 1 月から 2007 年 12 月までに京都府立医大付属病院移植外科で腎移植を施行された 424 例のうち、追跡可能であった 297

例(追跡率 70.0%)である。男性が 189 例で女性が 98 例、移植時年齢は 4～65(平均 37.3)歳であった。ION 発生の有無は MRI で判断した。ION 発生率および術後 8 週間のステロイド投与量を調査した。発生率と投与量を 5 年毎の 4 期間に区切って調査した。また、現在までに使用されたステロイド投与プロトコルは 4 種類であり、プロトコル別の発生率および術後 8 週間の投与量も調査した。

調査結果 1988 年から 5 年毎の発生率は 36.4%、16.7%、15.3%、5.1%で最近 5 年間での減少が著明であった(図 1)。それぞれの期間における 1 例あたりの術後 8 週間の投与量は 1747.3mg、1542.3mg、1376.3mg、1039.7mg であった(図 2)。プロトコルの変更とともに投与量は減少しており、現在までに使用された 4 つのプロトコルを large、middle、small、very small とした。プロトコル別の発生率は 31.3%、15.8%、9.6%、0%で、very small での発生例はなかった。プロトコル別の 1 例あたりの投与量は 1800.4mg、1380.1mg、1178.7mg、891.8mg であった。



(図 1) 5 年毎の ION 発生率



(図 2) 5 年毎のステロイド投与量

2. 肝移植後の骨頭壊死

大腿骨頭壊死症と鑑別すべき疾患である肝移植

術後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折を九州大学(岩崎・他)らが報告した。

症例は53歳女性で、肝移植後7週から右股関節部痛のため歩行困難となった。股関節単純X線にて骨頭上外側に軽度の圧潰像を認めた。MRIT1強調画像にて、骨頭軟骨下に途絶・蛇行した中枢凸のバンド像を認めた。また造影MRIにてバンドとその中枢部に造影効果を認めた。以上より大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)と考え、保存的加療を行った。現在は症状消失し骨頭の圧潰進行も認めていない。

肝移植後の骨折の発生頻度は、移植から1年以内が30%、8年以内が46%と報告している。慢性肝障害と肝移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性のため、骨折の頻度は高い。SIFについては報告例が少なく、発生頻度は明らかではない。一方で、肝移植後の大腿骨頭壊死症の発生頻度は2～8%と報告されている。わが国では明らかな骨頭壊死は報告されていない。

肝移植後患者においては、慢性肝障害と移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性があり、肝移植後の股関節痛については大腿骨頭壊死症に加えて SIF も考慮すべきである。両者の鑑別には MRI T1 におけるバンド像の形状と、造影 MRI での造影効果の有無が有用である。すなわち、大腿骨頭壊死ではバンド像は末梢凸で滑らかであるが、SIF では中枢凸で途絶や蛇行を認める。また大腿骨頭壊死ではバンドの中枢に造影効果を認めないが、SIF ではバンドの中枢に造影効果を認める。

3. 考察

腎移植後骨頭壊死症の検討では、5 年毎およびプロトコル別での ION 発生率は低下しており、ステロイド投与量も減少している。併用免疫抑制剤や症例の背景因子を含めた多変量解析が必要であるが、ステロイド投与量の減少が発生率の低下に反映された可能性があると考えている。

4. 結論

臓器移植後の骨頭壊死の頻度とステロイド投与量を検討した。腎移植における ION 発生率、ステロイド投与量の長期調査で、発生率は減少した。とくに very small の症例では発生例がなかった。肝移植後および骨髄移植後の ION 症例が少なく、危険因子の同定

はできなかった。

5. 評価

1)達成度について

腎移植における骨壊死発生の危険因子は同定でき、計画通りの目標を達成できた。肝移植はさらに症例を蓄積しても骨壊死発生はみられなかった。骨髄移植は臍帯血移植、幹細胞輸血など治療体系が変化したため、症例収集ができなかった。改めて症例の収集を予定している。

2)研究成果の学術的・国際・的社会的意義について

わが国でも臓器移植の発展により腎臓、肝臓、心臓や骨髄の同種移植方法が確立されつつある。症例が増加するにつれて晩期合併症の一つである骨頭壊死が問題となっている。大腿骨頭に壊死が起こると多くは骨頭の破壊につながり、股関節機能が高度となる。その発生頻度は10-20%にも及ぶ。臓器移植で元の臓器の機能が改善しても、股関節の障害によって移動能力は著しく障害されQOLの低下も著明となる。研究班では臓器移植をおこなっている泌尿器科、移植外科、肝臓外科、心臓外科、血液内科などと長期間連携して骨頭壊死の病態解明・危険因子の同定と骨頭壊死発生に対する予防方法を提言してきた。日本のみならず全世界へ向けて情報を発信できている。

3)今後の展望について

腎移植で示されたように過去20年間の治療成績は確実な改善が見られる。ステロイド投与量の低下とともに骨頭壊死の頻度が有意に低下した。移植患者に対する大腿骨頭壊死の危険因子を同定し、その予防法・治療法を確立することで移植患者のさらなるADL、QOLの向上をはかることが可能である。臓器移植の病因病態を研究するために腎臓、肝臓、骨髄の臓器移植にともなう骨壊死の発生頻度、危険因子の同定を継続して行う予定である。また臓器移植に対する保存療法、手術療法の治療成績、問題点についても検討する。ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝的多型解析から今後の展望IONの発生をステロイド投与前から予測するためには、今後もさらにION発生と関連のある遺伝子多型を明らかにしていく必要がある。肝移植が腎移植や骨髄移植との骨壊死発生頻度の差があるのかは不明である。この観点に注目したほかの

臓器移植と比較して調査研究が病態解明に有用と考えている。

C.ステロイドの微小循環への作用 (病態) (担当:小林千益)

1. 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、その機序に関して検討した。さらに、ステロイドによるミネラルコルチコイド受容体への作用も検討した。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ブチド(CNP)**で抑制できることを示した。今回の研究では、その機序を検討した。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の投与で家兎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血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によって脂肪細胞分化の促進を観察し、**ピタバスタチン**による効果を調べた。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**ワルファリン**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つ

た。現在、**ワル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、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイドによる大腿骨頭壊死発生頻度増加に関して、その機序と発生頻度抑制について研究を行った。さらに、ヒト大腿骨骨髄脂肪細胞の初代培養系にステロイドを投与し、各種 adipokine、特に PAI-1 の変化をみた。

大腿骨開窓による効果に関しては、堀内博志、小平博之らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨骨幹部開窓による骨壊死発生率への影響を調べた。

T2*強調 dynamic MRI による血流評価に関しては、高尾正樹、西井 孝、菅野伸彦らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨近位部の血流評価を行った。

2. 3. 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、その機序を明らかにした。eNOS プロモーター活性を亢進させ、eNOS 発現を増加し、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。さらに、ステロイドによるミネラルコルチコイド受容体転写活性、活性酸素産生、VCAM-1 発現の亢進を確認し、それらが **スピロラクトン (アルドステロン拮抗薬)** で抑制されることを示した。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ベブチド (CNP)** で抑制した。今回は、高濃度ステロイドによる内皮細胞の apoptosis 誘導機序として、Bax 発現誘導、Bcl-2 発現低下が関与することを明らかにした。さらに、CNP の抗 apoptosis 作用が細胞内 cGMP 濃度上昇を介する PKG 活性化によることを明らかにした。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によって脂肪細胞分化が促進し、**ピタバスタチン**添加で抑制できることを確認した。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**ワルファリン**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、**ワル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、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイドによる骨頭壊死発生頻度増加に、酸化ストレス、高脂血症、凝固異常、apoptosis、様々なサイトカイン産生、各種 adipokine、特に PAI-1 発現などが関与していることを示した。このステロイドによる骨頭壊死発生頻度増加は、**ワルファリン**と **Pentosan** によって抑制できた。ヒト大腿骨骨髄脂肪細胞の初代培養系にステロイドを投与すると各種 adipokine、特に PAI-1 が増加するが、これは**シンバスタチン**で抑制できた。

大腿骨開窓による効果に関しては、堀内博志、小平博之らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨骨幹部開窓による骨壊死発生率の有意な低下を確認した。

T2*強調 dynamic MRI による血流評価に関しては、高尾正樹、西井 孝、菅野伸彦らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨近位部の血流評価を行った

が、ステロイドによる血流変化は小さかった。

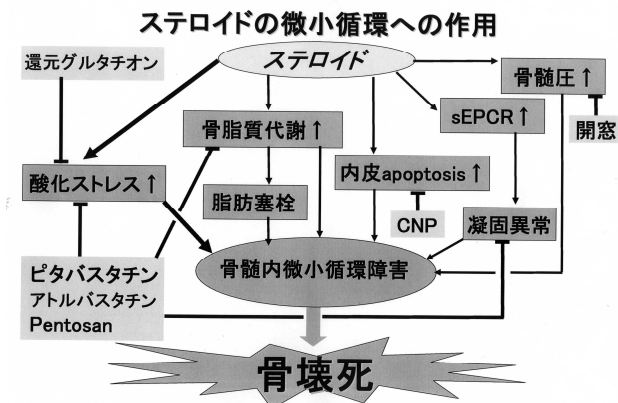


図1. ION 発生機序におけるステロイドによる微小循環への作用のまとめ

4. 評価

(ア) 達成度について

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、骨開窓について研究成果を得た。

血管内皮障害に関しては、主に酸化ストレス亢進による血管内皮障害をアスピリン、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、予防薬開発へ基礎的根拠を示せた。ステロイドによるミネラルコルチコイド受容体転写活性、活性酸素産生、VCAM-1 発現亢進を、スピロノラクトン (アルドステロン拮抗薬) で抑制できることも示せた。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、ステロイドパルス療法などの高濃度ステロイド暴露による障害の予防薬として期待される。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できた。酸化誘発剤 BSO 投与で家兎に骨壊死が発生することも示された。NO ドナーである SNP で骨壊死発生抑制の傾向を認めた。酸化ストレスが、ステロイド投与による骨壊死発生に主要な役割を果たしているとのエビデンスが集積してきており、それを制御する上記薬剤が骨壊死発生予防薬として期待される。

脂質代謝障害に関しては、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た。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分化が促進し、ピタバスタチンで抑制できた。

SHRSP/Nagasaki ラットとヒト骨髄脂肪細胞培養系で、ステロイド投与に伴う各種 adipokines、特に PAI-1 の発現亢進を確認した。ピタバスタチン、アトルバスタチン、Pentosan、還元型グルタチオンで、脂質代謝改善効果が確認され、本症予防薬としての可能性が示された。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、SLE 患者へのステロイド投与に際しワルファリン併用を試みたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、ワルファリンとスタチンを併用する前向き研究で、骨壊死発生の傾向がある。また、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) 増加があることは、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ている。SHRSP/Nagasaki ラットでのステロイドによる骨頭壊死発生増加は、ワルファリンと Pentosan で抑制できた。ヒト骨髄脂肪細胞の初代培養系にステロイドを投与すると、PAI-1 発現亢進をきたしたが、シンバスタチンで抑制できた。

大腿骨開窓による効果に関し、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨骨幹部開窓による骨壊死発生率の有意な低下を確認した。

T2*強調 dynamic MRI による血流評価では、ステロイド家兎骨壊死モデルのステロイドによる血流変化は小さかった。

血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨開窓は、いずれもステロイド性骨壊死発生に関与していると考えられる。それらの機序に関わる予防薬の候補を見出せた。特に動物モデルでの骨壊死発生予防効果が認められたピタバスタチン、Pentosan、還元型グルタチオン、骨開窓は、ステロイド性骨壊死の予防法としての期待度が高い。

(イ) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響が最も強く、脂質代謝障害も関与しており、凝固線溶異常、骨髄内圧変化の関与も否定できないと考えられた。ION 発生予防薬としては、スタチン (ピタバスタチンやアトルバスタチン)、Pentosan、還元型グ

ルタチオンが、抗酸化作用、脂質代謝改善作用、凝固線溶異常改善作用などがあり、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果が示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。検索した範囲では、いずれも ION 発生機序における新知見であり、新しい ION 発生予防薬として臨床応用が期待される。これらの薬剤によってステロイドによる ION の発生が予防できれば、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

(ウ) 今後の展望について

血管内皮障害に関しては、主に酸化ストレス亢進による血管内皮障害をアスピリン、ピタバスタチン、アトルバスタチンが改善し、ION 予防薬としての基礎的根拠を示せたので、臨床応用に向けて発展させる。ミネラルコルチコイド受容体を介するステロイド作用の抑制に、スピロラクトンが有効であったので、骨壊死動物モデル等で検討を要する。

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) で抑制できたことは、ステロイドパルス療法などの高濃度ステロイド暴露による障害の予防薬として期待されるが、まず骨壊死モデルで骨壊死発生率を抑制できるか検討する。

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とラットのモデルでも骨壊死発生率の抑制ができ、その機序も示されたので、臨床応用のための研究を推進する。NO ドナーである SNP にも同様な効果が期待されるので、これに関しても研究を推進する。

脂質代謝障害に関しては、ステロイド投与家兎モデルと SHRSP/Nagasaki ラットで骨頭壊死発生に伴う脂質代謝亢進を確認した。ピタバスタチン、Pentosan、還元型グルタチオンで、脂質代謝改善効果を確認し、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。これらの薬剤は抗酸化作用もあり、予防薬としての期待が高いので、臨床応用に向けた研究を推進する。

凝固線溶異常に関しては、ワルファリンとスタチンを併用する前向き研究の結果が待たれる。また、SLE 患者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) が増加することの関与については、ION 発生との関連や機序に関しさらなる研究を要する。ワルファリンと Pentosan が SHRSP/Nagasaki ラットのステロイドによる骨壊死発生増加を抑制できたが、他の家兎などの骨壊死モデルでも確認を要する。また、ステロイド投与に伴う PAI-1 増加の抑制にシンバスタチンが有効であったが、骨壊死発生抑制について検討を要する。

骨開創に関しては、従来の core decompression でよいのか、それとも新たな予防方法を要するか検討する。

(エ) 研究内容の効率性について

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、骨開創に関し研究を行った。それぞれのテーマに関し、サブグループ構成員が、その得意とする手法によって研究を行い、ステロイドによる ION 発生機序に関し、その概要が明らかになりつつある(図1)。各研究者の得意とする手法を駆使することで効率よく実験結果を得ることが出来た。また、班会議によって情報を交換し、相互に補い合い、効率よく研究を推進できた。

今回の研究結果より、ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響があり、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化も関与していると考えられた(図1)。ION 発生予防薬としては、スタチン (ピタバスタチンやアトルバスタチン)、Pentosan、還元型グルタチオンが、抗酸化作用、脂質代謝改善作用、凝固線溶異常改善作用などがあり、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果も示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。それらの予防薬によってステロイド使用にともなう ION 発生が予防できれば、患者にとっても福音であるが、医療経済的にも寄与するところが大きい。

5. 結論

ステロイドの微小循環への作用に関し、主に血管内皮障害(酸化ストレス増加などによる)、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨開創に関する研究を行った。ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響があり、脂質代謝障害も関与しており、凝固線溶異

常や骨髄内圧変化の関与も否定できないと考えられた(図1)。ION 発生予防薬としては、**スタチン (ピタバスタチンやアトルバスタチン)**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**が、抗酸化作用、脂質代謝改善作用、凝固線溶異常改善作用などがあり、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果も示されており、臨床的にION 予防薬として今後の発展が期待される。

D. 動物モデル (病態) (担当:神宮司誠也、山本卓明)

1. 研究目標

- 1) ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因・病態解明
- 2) ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防法開発
- 3) 骨壊死発生後の病態解明

2. 方法

各種動物モデルを用いて、大腿骨頭壊死症の病因病態について、病理組織学的、免疫組織学的、血液生化学的に解析した。さらに骨頭死の発生予防に関する基礎的実験を行った。詳細は結果および考察の項で述べる。

3. 結果および考察

1) SHRSP 大腿骨頭壊死研究及びヒト大腿骨骨髄脂肪細胞研究

長崎大学の熊谷、進藤らは、自然発症高血圧ラット(SHR)にみられる大腿骨頭壊死の研究を行い、あわせてヒト大腿骨骨髄脂肪細胞に関する研究を行った。

自然発症高血圧ラット(SHR)において、大腿骨頭壊死が発生し、組織学的に人間の大腿骨頭壊死と密接に類似していることが発見されている。以来、骨壊死の病因を調査するモデルとして利用、研究してきた。SHR 大腿骨頭壊死の研究は1988年から始まった。当初 SHR を使用し、その性状、特質を研究し性差があること、骨頭流入血管の異常など明らかになり、また無荷重にすることで発生頻度が著減することが判明した。1998年に脳卒中自然発症高血圧ラット(SHRSP)の骨頭研究が始まった。まず、診断基準を他種の動物実験や国際的に通用するものを作成し応用した。その結果、SHRSP おいて SHR より高頻度に、かつ定型的な大腿骨頭壊死が発生すること、15 週齢から 17 週齢に好発し、また Steroid

Hormone の負荷で壊死の頻度が増加することも判明した。ほぼ生存限界の 40 週齢では、大腿骨頭壊死が少数ではあるが約 20 週齢以後にも壊死生じうることや、また組織学的進展が遅いことも示唆された。大腿骨頭壊死の原因病態の解明に関して、高脂血症のみでは壊死が発生しにくく、臨床研究や他種動物実験と同様に酸化ストレスや apoptosis も関与していた。最近の研究では Steroid Hormone 投与で脂肪細胞が増生するのみでなく、様々な cytokine を産生し、壊死への関与が示唆している。予防に関する研究では、SHR に Warfarin 投与すると、骨壊死発生頻度が著減した。また抗凝固剤の pentosan 投与が有効であることも判った。

大腿骨頭や大腿骨頸部骨幹部から採取されたヒト骨髄脂肪細胞を用いて、脂肪細胞とアディポカイン特に Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)の関係、HMG-CoA reductase inhibitor (statin)系の製剤での PAI-1 分泌抑制、脂肪細胞と破骨細胞の相互関係などを検討し、statin で骨髄脂肪細胞の PAI-1 分泌は抑制された。また骨髄脂肪細胞は破骨細胞分化を促進することも判明した。

2)ステロイド投与家兎における抗酸化ビタミンを用いた骨壊死予防の検討

金沢医科大学の三上、松本らは、骨壊死発生には酸化ストレスが関与していることに注目し、グルタチオンで骨壊死が抑制されることを報告してきた。今回、抗酸化力の強いとされるビタミン類を家兎に投与し、骨壊死発生予防の可能性に関して検討した。使用した動物モデルは骨壊死の再現性を高くする為に、MPSL40mg/kg を 1 回殿筋内に筋注した家兎とし、ステロイド筋注のみを S 群、ステロイドに加えてビタミン類を連日静注した群を作製して、病理組織学的、血液生化学的検査を行った。ビタミン E 投与群で骨壊死抑制の可能性が示唆された。

3)ビタミン E の骨壊死抑制効果の検討

京都府立医科大学の栗林、久保らは、ビタミン E (α-トコフェロール)がステロイド性骨壊死の発生頻度を減らすことができるかを動物モデルを用いて調査した。日本白色家兎を、通常の飼料を食べさせるコントロール群、通常の飼料に α-トコフェロールを 600mg/kg で添加した強化飼料を食べさせるビタミン E 群の 2