

群に分けた。骨壊死を起こすことを目的に、すべての家兎に高容量の酢酸メチルプレドニゾロン (MPSL) (20mg/kg) を右殿筋に筋注した。MPSL を注射してから 4 週間後に両大腿骨に骨壊死があるかを病理組織学的に検討した。ビタミン E 群は 21 羽中 5 羽 (23.8%)、コントロール群は 20 羽中 14 羽 (70%) に骨壊死が発生した。-トコフェロールは骨壊死の発生頻度を減らした (P= 0.0036)。-トコフェロールは臨床でよく用いられる薬剤であり、ヒトのステロイド性骨壊死に対する予防法として有望である。

4) マウス骨壊死モデルを用いたシンバスタチンの骨壊死に対する作用の解析

東京大学の田中らは、特発性大腿骨頭壊死の分子メカニズムを解明するためには適切な動物モデル、特に遺伝子操作が容易なマウスモデルの作成を行った。これまでにマウス尾部結紮による新しい骨壊死モデルを作成しており、本年はこのモデルを用いてスタチン製剤であるシンバスタチンの作用を検討した。シンバスタチンはマウス骨壊死モデルにおける骨細胞アポトーシスおよび骨壊死を抑制した。またシンバスタチン投与によって p53 の発現誘導の低下が認められた。

5) 骨壊死動物モデル組織検討会のまとめ

大阪大学の高尾、菅野らは、骨壊死動物モデル組織検討会のまとめを行い、骨壊死動物モデル、および特徴の文献的検討を行った。以前、家兎骨壊死モデルの組織評価の再現性の検討を大阪市立大学、金沢大学、九州大学、大阪大学の 4 施設で行い、骨壊死動物モデルでの骨壊死の定義は、すべてヒトの定義と同じく骨髄壊死を伴う骨梁壊死としたものであり、骨壊死の組織学的定義の gold standard であることが確認されたが、骨壊死と骨髄壊死を区別するかどうかは動物モデルにより異なっていた。特発性大腿骨頭壊死症の予防法確立および前臨床的検証のためには、壊死の起点が明らかな再現性の高い動物モデルによる実験が不可欠である。施設間で骨、骨髄壊死の定義や組織評価基準を一致させることは実験結果の再現性、信頼性の向上の点で重要と考えるが、それぞれの動物モデルにおいて人との相違や、骨、骨髄壊死の様態の特徴を踏まえて結果を解釈することも重要と考えられた。

6) 酸化ストレスラット骨壊死モデルの組織学的検討

大阪大学の坂井、菅野らは、Buthionine sulfoximine (BSO) を 1 回皮下投与した酸化ストレスラット骨壊死モデルについて組織学的検討を行った。1000mg/kg/day 投与後 1 週 (6 匹)、2 週 (6 匹)、3 週 (6 匹) では各々骨壊死発生が 25%、2000mg/kg/day 投与後 2 週 (6 匹) では骨壊死発生が 42% に見られた。骨幹部のみに認める例が多く、骨髄壊死を伴った例は少なかった。

7) 家兎大腿骨壊死モデルにおける骨髄内循環の検討

信州大学の小平、小林らは、ステロイドによって骨組織だけに壊死が生じる原因として、骨髄が皮質骨にシールドされた閉鎖空間となっており、人体の中で独特の構造となっている点に注目した。今回は、開窓によって骨髄の環境を変化させることで、家兎ステロイド性骨壊死発生の頻度が変化するかを検討した。その結果から壊死発生の一因として骨の解剖学的特徴があげられると考えた。

4. 本年度における目標の達成度

それぞれの研究において本年度の目標は概ね達成できたと思われる。

E. 脂質代謝異常の抑制、電磁場刺激 (予防) (担当: 藤岡幹浩、長澤浩平、山路 健)

【研究目的】

動物モデルにおいてスタチンが特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生を抑制することが判明している。スタチン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行っている。ION はもともと発生数が少ないため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。アトルバスタチンの壊死予防効果を検証するため、われわれは平成 16 年度から 5 年計画で 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行っている。こ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であり、その学術的意義は高く国際的な評価にも十分に耐える。その他にも抗凝固薬とスタチンの組み合わせの効果の研究、およびステロイド剤増量例に対するスタチンの効果に関する研究を行っている。

また、革新的な予防法として電磁場刺激による壊死予防を研究している。動物実験ではすでに有意な効果が得られている。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であり、データ収集を急いでいる。

【研究方法と結果】

1. (藤岡幹浩、京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学)
(山路 健、津田裕士、順天堂大学膠原病内科)
(田中良哉、岡田洋右、産業医科大学第一内科)
(三森経世、野島崇樹、京都大学大学院臨床免疫学)
(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、京都府立医科大学大学院生体機能制御学)
(黒田 毅、新潟大学第二内科)

京都府立医科大学、順天堂大学、産業医科大学、京都大学、埼玉医科大学、新潟大学の共同研究として高脂血症治療薬(アトルバスタチン)による大腿骨頭壊死症予防の可能性を検討している。患者背景を統一するため、対象を SLE の初発患者で過去にステロイド治療を受けていないものとしている。厳密な設定で症例を収集しているため症例数が少なく、症例数を集めるために多施設共同研究として blocked randomization を用いた randomized controlled trial の形で行っている。

本年度までに 44 症例の結果が解析できた。研究開始当初はアトルバスタチン投与群で ION 発生が少ない傾向があったが、現時点の集計では投与群 21 例中 4 例、非投与群 23 例中 5 例において ION が発生し、ION の発生率に関するアトルバスタチンの有意な影響は確認できていない。しかし、ION 発生群では有意に血清コレステロールが高値であり、その他の血液検査データからもステロイドの薬理作用が増強している傾向を認めた。

海外の報告ではスタチンに ION の予防効果があるとするものもあるが、対象症例が細かく設定されていないため信頼性が低い。本研究は来年度に最終評価を行う予定であるが、randomized controlled trial の形での厳密な結果が世界で初めて明らかにできる。

2. (山路 健、津田裕士、順天堂大学)

プレドニゾロン換算 0.5mg/kg/日以上(ステロイドパルス療法を含む)に増量した SLE 症例をスタチンの投与および非投与で 2 群に分け、ION の発生とステロイドパルス療法や飲酒習慣の有無、脂質代謝異常の変化について検討した。

現在1年以上経過を追うことができたステロイド増量 SLE 症例は 10 例であり、そのうち 3 例に ION の発生を認めた。発生例はスタチン投与群 1 例、非投与群 2 例であり、いずれの症例もステロイド増量後に高い脂質上昇率を認めた。一方スタチン投与群の ION 非発生例では、非投与群に比しステロイド増量後早期の脂質の上昇が抑えられており、スタチンの ION 発生予防効果が期待される。

3. (長澤浩平、佐賀大学)

初発 SLE 症例にステロイド投与開始と同時にワルファリンとスタチンを併用投与し、ION 発生の有無を検討した。また、血清コレステロールや血液凝固能の変化を観察した。

全 21 例中、ION の発生が認められたのは 3 例(14%)にとどまっており、従来の無処置コントロール群の 34%、およびワルファリン単独投与群の 26%に比べると良好な成績を示している。今後の更なる症例の集積が期待される。また、ワルファリンとスタチンを併用することによって、凝固能の亢進と血清コレステロール値の上昇が抑制された。

4. (藤岡幹浩、京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学)

骨折の治療に臨床利用されている電磁場刺激は、血管新生促進作用と血管拡張作用をもつ。ステロイド投与に並行して電磁場刺激を与えることによって、骨内の虚血を抑制して ION を予防する可能性がある。ステロイドを単独投与した家兔を 40 羽、ステロイド投与の前後に電磁場刺激を与えた家兔を 40 羽として両群を比較した。電磁場刺激群ではステロイド投与後の ION 発生率が有意に低下した。個体あたりの ION 発生数、大きさおよび発生部位には影響を認めず、修復を促進する所見もなかった。

【考察】

1. 新規発生数が少ない ION において患者背景を統一するため多施設共同研究を行っている。スタチン単独で有意な壊死抑制効果が認められれば、合併症も少なく入院治療も必要としないため、臨

床診療において福音となる可能性がある。最終的に有意差を認めない可能性もあるが、いずれにせよ本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エビデンスレベルの高いものとなる。

2. スタチン投与下においても ION 発生群では脂質の上昇度が高いため、スタチンを使用しても脂質のコントロールが不良である場合は ION 発生のリスクが軽減されない可能性が考えられる。臨床治療上で重要な事実である。
3. ワルファリンとスタチンを併用することによって、ION の予防効果が増強することが期待できる。また、ワルファリンとスタチンを併用した場合、ION はステロイド投与開始から 1 年以上経過してから発生しており、発生が遅くなる傾向を認めた。臨床的に治療法の選択肢を増やせる可能性がある。
4. 電磁場刺激は生体に対する侵襲がなく骨折の治療として既に臨床利用されているため、早期の臨床応用が可能であり、薬剤による予防法と併用しても問題がない。全身状態が不良な患者や臓器移植後など他の予防方法が適用困難な場合でも用いることができ、臨床的に有用である。また、電磁場刺激装置は初期投資が必要であるが、繰り返し使用できることから医療経済学的にも価値が高い。今回の研究結果から、電磁場刺激は骨壊死の重症度を低下させる作用は少ないが、ION の発生率を有意に低下させることが判明した。低侵襲なステロイド性 ION の予防法として有望である。電磁場刺激が骨壊死発生率を低下させる機序については明らかにできなかったが、電磁場刺激の持つ血管新生促進作用や血管拡張作用がステロイド投与後の骨内虚血を抑制して骨壊死率を低下させたと推察した。

【本年度における目標の達成度】

前向き臨床研究は厳密な study design でデータの蓄積を進めており、症例数は順調に増加している。来年度の最終評価に向けて、本年度の研究目標は達成したと言える。

電磁場刺激の研究では、合併症のない新しい予防法開発の可能性が示された。これまでとは発想の異なる予防方法であり、完成すれば学術的・国際的・社会的にその意義は大きく、本年度の計画以上の成果と考えている。

【来年度における研究予定】

医原性の側面もある ION は、医療に対する信頼を大きく揺るがす存在である。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り、社会的に大きな意義を持つものとなる。

来年度も高脂血症治療薬による ION 発生予防の多施設共同研究を進め、予定通り最終評価を行う予定である。エビデンスレベルの高い結果を国内外に発信できるものと確信している。

電磁場刺激による予防法は、その機序に関する細胞レベルでの解明および臨床症例に対する効果判定を行っていく。

F. 遺伝子解析

(予防)

(担当: 高橋謙治)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) はステロイド投与に関連して発生するものが半数以上を占める。ステロイド投与という医原性の側面をもつことから、その予測および予防は極めて重要である。他の薬剤と同様に、ステロイドの薬剤感受性には個人差が存在する。本サブグループでは、ステロイド性 ION の発生のメカニズムを解明する目的で、ステロイドの生理機能発現機構の解析を行った。また、ION の疾患感受性の患者個体差を判定する方法を確立する目的でステロイド代謝酵素の活性測定方法の確立を行った。

2. 研究方法

ステロイド代謝に深く関与している肝臓での CYP3A 活性とステロイド性 ION 発生の関連の解析を高岡が行った。

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究 (高岡邦夫)

健康な Volunteer を研究対象とし、ミダゾラム (ドルカム)[®] を経口摂取した後に経時的に静脈血を採取、血清を抽出し CYP3A 活性を表す Midazolam clearance を測定した Midazolam clearance が 1'-OH midazolam / midazolam 比と最も相関関係を示す採血時間を特定した。

(倫理面への配慮)

患者および健常人に対して行う研究については、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されている。

3. 研究結果及び考察

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究(高岡邦夫)
Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15 ~ 540 分に渡り、相関関係を認めた。 $(r = 0.44 - 0.91, P < .01)$ 最も強い相関を示したのは、240 分であった。 $(r = 0.91, P < .0001)$ また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた。 $(p = 0.04)$ 研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 240 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15 分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

4. 評価

1) 達成度について

ステロイドホルモンの機能発現機序の解明は非常に順調に達成されている。ION 発生の関連が判明している肝臓 CYP3A 活性の簡便な測定方法を確立した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

各々の研究成果は国内外の学会で発表され、また英文学術雑誌に掲載あるいは投稿中である。肝臓 CYP3A 活性が ION 発生リスクの予想に応用できれば、近年増加しつつあるステロイド性 ION の予防法の確立に大きく寄与すると考える。

3) 今後の展望について

基礎研究としては、ステロイドホルモンの作用、特に骨での作用発現に関与する因子の探求を続ける。現在のところ、ステロイド性 ION の発生と最も関連が強い肝 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。遺伝子解析については、今後酸化ストレス関連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。

4) 研究内容の効率性について

現在のところ、直接に患者を対象とした検討は主と

して大阪市立大学整形外科教室および京都府立医科大学運動器機能再生外科学で、それぞれ重複なく分担して行っており、極めて効率的であると考えらる。

5. 結論

肝臓 CYP3A 活性が骨壊死の発生に関与していることを今までに報告してきたが、今回簡便かつ安全な検査法の確立を行った。この手技によりハイリスク症例を判別し、ステロイド投与量調節(テラーメイド化)により大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となりうる。

G. 診断基準、病型分類、病期分類 (治療) (担当: 大園健二、神宮司誠也)

1. 研究目的

(はじめに)

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準は平成 8 年に新基準を策定し、病期分類、病型分類は平成 13 年 6 月付けにて改訂案を策定、パンフレットを作成頒布し、現在臨床、行政の現場で広く活用されているところである。平成 20 年度は引き続きこれらの診断基準、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の検証、鑑別すべき疾患との差異をより明らかにすることを目的に研究が実施され、今後の診断、治療の精度のさらなる向上を図る成果が得られた。

(現在の診断基準・病期分類・病型の解説)

<1> 発性大腿骨頭壊死症診断基準

- 1) X 線所見: 骨頭圧潰または Crescent sign(骨頭軟骨下骨折線)
- 2) X 線所見: 骨頭内帯状硬化像
- 3) 骨シンチグラム: 骨頭の Cold in hot 像
- 4) 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像
- 5) MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調画像)

以上の 5 項目のうち 2 項目以上を満たせば確定診断と判定し、除外項目では腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症を除外することとしている。

<2> 病期分類では Stage2 と 3 の境界が明瞭にされている。すなわち骨頭軟骨下骨折(いわゆる Crescent sign)は圧潰早期の所見であるが、かつては Stage2 に分類されていて国際的分類との整合性を欠いていた。Crescent sign を生じれば Stage3A、圧潰が 3mm 以上と著明になれば Stage3B と判定することで国

際分類との整合性を保ちながら臨床的有用性も向上した。

Stage1: X 線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラムまたは病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage2: X 線像で帯状硬化像があるが骨頭の圧潰がない時期

Stage3 骨頭の圧潰があるが関節裂隙は保たれている時期

Stage3A: 骨頭圧潰が 3mm 未満の時期(軟骨下骨折線 Crescent sign を含む)

Stage3B: 骨頭圧潰が 3mm 以上の時期

Stage4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

<3> 病型分類は X 線・MRI の両方またはいずれか一方でも判定しうる利便性の高いものとして策定されており、壊死域の局在と臼蓋荷重面との位置関係によって分類する。

TypeA 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

TypeB 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上、2/3 未満の範囲に存在するもの

TypeC 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもので C1、C2 の2群に分類する

TypeC1 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

TypeC2 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

2. 研究方法

診断基準・病型分類・病期分類の各項目の妥当性を検証するため、診断基準・病型分類・病期分類の各項目に関連して各種症例の研究報告、各項目における課題の検討を継続的、集積的におこなった。その結果、診断基準の妥当性、精度の検証と改訂の可否の検討、追加すべき除外項目の新規策定、病型分類・病期分類についても妥当性、精度の検証および改訂または補足事項の要否などについて検討することとした。またこれら診断基準・病型分類・病期分類に関連して種々の病態に関する臨床研究についても積極的に推進し、疾患の動態に関する理解を深めることとした。

(倫理面への配慮)

臨床研究を行うにあたり患者プライバシーの保護、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。

3. 研究結果および考察

(研究発表)

<鑑別診断を要する疾患>

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (Subchondral insufficiency fracture of the Femoral Head=以下 SIF)は骨粗鬆症などの骨脆弱性を基盤とする軟骨下骨の破綻による疲労骨折で高齢者に発症しやすいと考えられてきたが、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に格段の検討を要する。

「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 聡ら、九州大学 整形外科)の研究では股関節痛発症時 60 歳以上の 37 例 53 股を対象として画像所見および病理組織学的所見の再検討を行った。T1 low intensity band の形状は、ION に典型的な、末梢側に凸で比較的滑らかなものが、25 例: 68% (Group A)認められ、中枢凸で途絶や蛇行しているものが 12 例: 32% (Group B)認められた。患者背景は、Group B では女性が有意に多かった。両側発生例は Group B で有意に少なく、ステロイド・アルコール歴どちらもないものが Group B で有意に多かった。X 線に関しては、帯状硬化像・圧潰とも両群で高率に認め、圧潰の進行した症例では両群の鑑別に X 線があまり有用でないことが分かった。摘出骨頭の評価が可能であった 11 例の内、5 骨頭が ION で 6 骨頭が SIF であり、MRI での分類結果と一致していた。T1 バンド像の形態に加え、両側発生例やステロイド・アルコール歴などの臨床的背景が ION と SIF の臨床的鑑別点の一助に成りえることが示唆された。

「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)の研究では大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の病理標本からの検索が行われた。大腿骨頭壊死症(以下 ION)と鑑別を要する疾患である大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)の病態を明らかにする目的で、その発生頻度を病理組織学的に検索したという。変形性股関節症(以下 OA)または ION の診断にて人工股関節置換術を行なわれた 7,718 骨頭(7,286 症例)(OA: 7,349 骨頭、ION: 369 骨頭)を再検討し

た。年齢は 13 - 96 才(平均 60 才)であった。SIF は 7,718 例中 501 例 (6.5%)に認められた。年齢は 20 -93 才(平均 68 才)で、79 % (394 例) は 60 才以上であった。女性は 305 例、男性は 196 例、右側罹患が 253 例、左は 248 例であった。疾患別では、OA では 6.3 % (460 /7349)、ION では 11.1% (41/369)に SIF が認められた。今回の検討では、SIF の発生頻度は変形性股関節症と診断された症例では 6.3%であったのに対し、大腿骨頭壊死症と診断されていた症例では 11.1%に認められた。大腿骨頭に圧潰を来している場合は、本骨折を念頭にいれて診断をすすめる必要がある。SIF は、骨粗鬆症を有する高齢女性に好発するといわれているが、今回の検討では、20 歳から 40 歳にかけての発生もみられた。近年、20 歳台での大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の発生も報告されており、若年であっても本骨折は鑑別疾患に含めておく必要があると考えられた。

「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」(岩崎賢優ら、九州大学 整形外科)の研究では大腿骨頭壊死症(ON)と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)に関して、患者背景および造影 MRI 所見が調査された。対象は 2005 年 1 月から 2008 年 5 月まで当科で造影 MRI を施行した 21 例 26 股。ON 群は 14 例 19 股、SIF 群は 6 例 6 股であった。SIF は一般に高齢女性、肥満傾向に多く、片側発生が多いが、今回の調査では十代・二十代の若年発生も 3 例認めた。SIF 例では low intensity band(バンド)は中枢凸、蛇行、途絶を認め、造影 MRI でバンドの中枢に造影効果を認めた。ON 例ではバンドは末梢凸であり、バンド中枢に造影効果は認めないが、認めてもごく狭い範囲であったという。SIF の MRI での特徴として、MRI T1 像での low intensity band(バンド)が中枢凸で途絶や蛇行を認める 造影 MRI でバンド中枢が造影される、といった事が挙げられる。今研究においても ON のバンドは末梢凸で比較的滑らかで、SIF では中枢凸で途絶や蛇行を認めた。ただしバンド像が不鮮明な症例もあり、造影 MRI が鑑別に有用であった。SIF においてはバンド中枢の病態は骨折部周囲の炎症であり、全範囲あるいは広範囲に造影される。ON においてはバンド中枢の病態は壊死巣であるため造影されない。今研究では ON でのバンド中枢にごく一部の造影効果を認める症例があったが、これは圧潰などに伴って、壊

死部に炎症反応や出血が波及したためと推測される。SIF は一般的に高齢女性、肥満傾向に多いとされる。当院では、若年者の場合に ON との鑑別に慎重を期するため、単純 MRI に加えて造影 MRI を撮影することがあり、本研究での SIF6 例中、10 代と 20 代の若年者の症例が 3 例あった。この 3 例にいずれも肥満傾向はなく、精査にて骨脆弱性を示すような基礎疾患を有していなかったが、2 例で測定した骨密度検査ではいずれも骨粗鬆症を認めた。若年の骨粗鬆症予防のための生活習慣の要因として、適正体重の維持、カルシウムやビタミン D の豊富な食品の摂取、適度な運動があげられ、BMD 維持に悪影響を与える要因としては、過度のダイエット、喫煙習慣、過度の飲酒などがある。このように明らかな骨粗鬆症の危険因子を認めない若年でも、骨粗鬆症があり、SIF の発生する可能性のあることが指摘された。

「肝移植後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の一例」(岩崎賢優ら、九州大学 整形外科)の研究では肝臓移植後の SIF 例が報告された。53 歳女性、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、Guichelaar らが肋骨・骨盤・大腿骨骨折の合計は、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。慢性肝障害による骨密度低下については、骨吸収増加と骨形成低下の両方が関与しているとの報告がある。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 も考慮すべきと考える。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。生体肝移植患者は骨脆弱性を有しているため、肝移植後の股関節痛では、大腿骨頭壊死症に加えて、SIF も考慮する必要があることが示された。

<骨化障害など>

「大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の臨床病理像」(山本卓明ら、九州大学 整形外科)の研究では、大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患には多くの疾患があるが、骨端異形成症に伴う骨化障害および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の臨床病理像が検討された。

症例 1. 43 歳男性で、数年来の両股関節痛を訴えて来院。ステロイド使用歴はないが、アルコール愛飲歴はあった。単純レントゲンでは、両股関節ともに骨頭輪郭の不整像および大腿骨頭内に帯状硬化像様の所見、骨透亮像を認めた。右股関節は関節裂隙の狭小化を認め、関節症性変化を来していた。ラウエンシュタイン像では、両大腿骨頭の前上方が削げ、一見圧潰に陥ったような形態を示し、同部の関節裂隙は他に比べて広がった。MRI では、両側の大腿骨頭内に T1 で不規則な低信号、T2 で高信号領域を認めた。さらに T1 強調像で、単純レントゲンの骨硬化像の部位に一致して、末梢側に凸のバンド像様所見を認めた。また、T2 では島状に高信号を示す部分も認めた。骨化障害が疑われたため、関節造影を施行した。上内側の骨頭輪郭の不整な部位では、軟骨の肥厚が認められ、これはラウエンシュタイン像でより明確であった。左股関節において骨頭が圧潰したようにみえた部分に、厚い軟骨が存在していることがわかる。本症例は膝関節の大腿骨内側顆に低形成を認め、脊椎には異常を認めないことから、多発性骨端異形成症およびそれに伴う大腿骨頭の骨化障害と考えられた。後方の健全な骨軟骨組織を荷重部に移動させるため、大腿骨頭前方回転骨切り術を行った。その際、MRI で異常が認められた部位から biopsy を行った。HE 染色で骨梁内に未骨化軟骨が島状に残存しており、同部はサフラニン O 染色で赤色に染色されているのがわかる。大腿骨頭壊死症に認められる骨壊死巣は認めなかった。

症例 2. 26 才男性で、左股関節痛を主訴に来院した。ステロイド使用歴なく、アルコール愛飲歴もない。単純レントゲンでは、左大腿骨頭外側に圧潰像、ラウエン像にても crescent sign を認めた。MRI では bone

marrow edema pattern を呈していた。骨頭圧潰の進行予防のため、前方回転骨切り術を施行した。術中に圧潰部より生検を行った結果、骨壊死は認めず、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と診断された。大腿骨頭を含む骨端部に病変を認める骨系統疾患として、多発性骨端異形成症 (Multiple epiphyseal dysplasia: MED)、脊椎骨端異形成症 (Spondylo-epiphyseal dysplasia: SED)、脊椎骨端骨幹端異形成症 (Spondylo-epimetaphyseal dysplasia: SEMD)、進行性偽リウマチ様異形成症 (Progressive pseudorheumatoid dysplasia) などがある。これらのほとんどは、股関節に病変を認め、大腿骨頭に種々の程度の骨化障害を来す。骨化障害が高度の場合は、低身長や他の全身所見を伴っており、骨化障害の診断は比較的容易である。しかし、骨化障害が軽度の場合は、全身症状が乏しく、単純 X 線にて骨頭変形や骨頭内硬化像を認めるのみで、骨壊死と類似の単純レントゲン像を呈することがある。大腿骨頭壊死症との鑑別点としては、骨化障害の場合は、単純レントゲン像で関節裂隙の拡大(骨化障害に伴う軟骨の肥厚)、陥没変形の位置(必ずしも骨頭上外側荷重部ではない)がある。また、関節造影で関節軟骨の肥厚を証明できれば、骨化障害が考えられる。MRI 上、骨化障害においても骨頭内に硬化帯が形成され、これがバンド像を呈するため注意が必要である。この際も、T2 強調像にて未骨化軟骨やそれに伴う骨のう胞などが高信号を呈するため、診断の一助となる。この他、頭部、脊椎、手関節、膝、足など他部位の単純レントゲン撮影、家系内調査も重要である。

軟骨下脆弱性骨折も、大腿骨頭壊死との鑑別が重要である。臨床的鑑別点として、高齢女性に多い、骨粗鬆症や肥満傾向にある。発症時は、痛みの度合いに比し単純レントゲン線所見に乏しい、発症初期に MRI 上 bone marrow edema が認められ、T1 強調像で不規則な low intensity band を伴うことが多い、などがある。骨壊死でも MRI 上バンド像を呈するが、骨壊死の場合はバンド像よりも中枢側は、通常は T2 やガドリニウムで造影されないことも鑑別の参考となる。さらに、稀ではあるが若年者でも本症が発生することにも注意しておく必要がある。

<病態に関する研究>

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 聡ら、九州大学 整形外科)の

研究では、X線および単純MRIで大腿骨頭壊死症の壊死範囲同定が困難で、造影MRIを施行した10例11股の単純および造影MRI所見について比較検討が行われた。造影MRIでは造影効果により11股全例で、単純T1像で同定困難であった壊死部と健常部の境界が、正確に同定できた。大腿骨頭壊死症に対する造影MRIの有用性については過去にも報告されている。また、壊死範囲同定に関しては、MRIを中心とした様々な画像評価法が報告されており、大腿骨頭放射状MRIや3次元構築の有用性が発表されている。外科的治療の必要な大腿骨頭壊死症例では、壊死範囲を正確に同定する事が、手術法選択にも関与するため重要である。造影MRIではバンドより中枢部は壊死により造影されないため、より鮮明に壊死と健常部の境界が描出される。造影MRIは、X線および単純MRIで壊死範囲同定が困難な大腿骨頭壊死症例の、正確な壊死範囲同定に有用と考えられた。

「特発性大腿骨頭壊死症における reparative reaction の組織学的検討」(坂井孝司ら、大阪大学大学 整形外科)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症42例51関節を対象に、修復過程 reparative reaction における TRAP 陽性細胞の分布と angiogenesis の状態を調査するため、TRAP 陽性細胞の発現様式と、HIF-1 と proangiogenic growth factor である VEGF、FGF-2 の発現様式を免疫染色にて調査された。TRAP 陽性細胞は、病早期では円靭帯や retinaculum 付着部周囲に見られ、病期の進行に伴い修復域全体にわたり新生骨梁周囲に見られるようになった。HIF-1、VEGF、FGF-2 のいずれも境界域に存在し、HIF-1 は主に血管内皮細胞や骨細胞で発現が見られ、VEGF は浮腫領域に、FGF-2 は修復域から正常域にかけて広く見られ、各々の発現している部位は異なっていたという。特発性大腿骨頭壊死症の骨頭組織に対する臨床例での TRAP 染色の報告はこれまでにない。ブタ外傷性骨壊死モデルにおける TRAP 陽性細胞は、6週で revascularized area や new bone 周囲に発現してくるが、necrotic area には見られない。これは本研究の結果と一致し、臨床例でも実験的骨壊死モデルでも TRAP 陽性細胞の発現様式は共通しているといえる。また本研究において、Stage3A のような圧潰が軽度のみ生じている例では境界域の軟骨下領域(retinaculum 付着部周

囲)や円靭帯付着部周囲のみに TRAP 陽性細胞が存在することから、TRAP 陽性細胞が血流によって recruit され、Stage3B、Stage4 と病期が進むにつれて骨頭中央の境界域へも存在が広がっていくと考えられた。HIF-1 は組織の阻血状態の結果生じる細胞内低酸素状態において誘導される特異的転写因子である。大腿骨頭壊死症の抗 HIF-1 抗体による免疫染色では、修復層において Fik-1 陽性の内皮細胞由来の細胞で陽性となる。内皮細胞でのアポトーシスを引き起こし、高濃度のグルココルチコイドとともに血管損傷を引き起こして骨壊死発生に関連すると考えられている。本研究では主に境界域の壊死域側に存在する細胞に発現が見られた。血管周囲にもみられ、内皮細胞由来の細胞と考えられた。また stage1 の1関節では境界域寄りではあるが明らかに壊死域に存在する骨細胞に陽性を示した。症例数が1関節と限られるので結論的なことは言いえないが、虚血に陥った骨細胞で発現しこれに続いてその周囲での血管新生、壊死域側への修復域の拡大が生じる可能性もあると考えられた。

低酸素条件下では HIF-1、HIF-2 が核へ移行して作用し、VEGF-A の転写を誘導する。VEGF は proangiogenic growth factor で、骨細胞を刺激し骨の修復を促進する。本研究でも境界域の浮腫を呈する部分に主に VEGF の発現を認めた。浮腫を呈する領域は境界域の中でも正常域側で、HIF-1 の発現を呈する細胞がむしろ境界域の壊死域側に存在したことは異なっていた。FGF-2 は、虚血条件下で VEGF と同等に血管新生を誘導するが、平滑筋細胞による裏打ちは VEGF よりも多く、成熟度の高い血管新生(機能的血管新生)が誘導される。HIF-1、VEGF、FGF-2 の発現と X 線学的病期との関連は明確ではなかった。本研究では骨壊死が発生してから、ほとんどの例で圧潰をきたして手術の適応となるまで長期間が経過した症例を対象としており、圧潰をきたす Stage3A 以後の病期では angiogenesis についてはもはや差がないのかもしれない。早期からの修復反応における HIF-1、VEGF、FGF-2 の発現を検討するため、stage1,2 例での core biopsy による組織や、大腿骨頭部骨折例を対象として調査を進める計画である。

(考察)

診断基準・病期・病型分類に関する課題に関してはいくつかの課題が明らかとなった。

< 病型分類 >

病型分類については TypeA、TypeB、TypeC1、TypeC2 の 4 分類は関係学会等において十分周知がはかられた結果、臨床研究の分野で十分機能しているものと認められる。しかしながら本病型分類は大腿骨頭の壊死領域と臼蓋との相対的な位置関係で分類しているため、日本人女性に比較的多く認められるところの臼蓋形成不全、亜脱臼またはその傾向が合併した場合などには、本来 TypeB と判定される骨壊死症例でも TypeC 群に分類されることが少なくない。一方で大腿骨頭に占める骨壊死領域の MRI による次元計測(壊死面積測定)、3 次元計測(壊死体積測定)のような絶対値と予後との関連が調査されている一方で、本分類は臨床の利便性を考慮してのことではあるものの相対値に基づく分類なのである。広く普及して実用性も認められていることから本分類の改訂を要するか否かはなお十分慎重な検討が必要であるが、本分類のこうした特性についてはなお周知を図ることとする。病型分類は標準的なレントゲン所見や MRI 所見から簡便に分類するものであるため、境界線にある症例の病型判定には一定の限界もある。臨床の場にあっては様々な補助的診断法を推奨して、より精密な予後予測や治療方針の決定に臨む必要があるだろう。しかしすべて複雑な分類体系とするのはかえって混乱を招くので、現在の病型分類を用いた継続的な運用と検討が望まれるところである。

< 病期分類 >

病期分類については Stage2 と Stage3 の境界線を明確にしたことで臨床的有用性はめざましく向上した。しかしながら Stage3B と Stage4 の境界線にはなお課題が残っている。すなわち Stage3B の後期になると骨頭圧潰の影響で骨頭の変形とともに臼蓋側にも骨棘形成、軽度の関節裂隙狭小化などの初期の関節症性変化が生じるので Stage4 との境界が曖昧となる。研究者によってはそのような関節症性変化が生じれば Stage4 と診断するケースも見受けられる。あくまで本分類は治療方針の決定の根拠となりうることを目標に策定されているものであるから Stage4 とは、たとえば人工股関節全置換術相当など ION 病変が Burn Out した末期変形性股関節症の所見を指すべきではないか、Stage3 は 3 つへ細分類すべきではないかと

の意見もある。今後よりいっそう治療指針の根拠となりうる病期分類の改善または解釈上の基準が議論されるべきであり、Stage3B と Stage4 の区分に関して、まず研究班内でのコンセンサス形成を図るための議論がおこなわれてきた。その結果、病期分類では stage 3A、3B の区分が予後の相違や治療方針を決定する上で非常に有用であることが確かめられつつある。その一方で stage 3B と stage 4 の境界線が曖昧な点はあると認めないところである。今後治療方針決定にも有用となるような明確な区分方法を提案する必要がある。神宮司らのいう「関節裂隙狭小化 + 明らかな臼蓋側の骨棘形成」の所見を以って Stage 4 と判定する方法も検討されている。

< 診断基準 >

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た精度の高い基準と言える。しかしながら特発性大腿骨頭壊死症の Stage1 においては MRI 所見の T1 強調画像において低信号の Band に囲まれた高信号の壊死域所見(骨頭内帯状低信号域、いわゆる Band 像)が特異的所見であることが明らかとなっているにも関わらず、X 線はもちろんのこと骨シンチグラフィーでも異常所見を呈さず侵襲的な骨生検を施行しないかぎり他の 4 項目所見を満たすことが出来ない症例があり、「2 項目以上」という条件に適合せず確定診断と認定されない場合がある。MRI にて典型的 Band 像を呈し、膠原病などの基礎疾患やステロイド投与歴などの背景も有して、明らかに特発性大腿骨頭壊死症の早期例(Stage1)と診断可能であるにも関わらず「2 項目以上」という条件が本疾患の確定診断を阻んでいるのである。ION の予防が重要であることはさることながら、それ以上に Stage1 の ION に対する早期治療法の開発の重要性は論を待たない。したがって今後一定の条件を加味した上で「典型的な Band 像」1 項目を以って 2 項目相当とすること、すなわち確定診断とすることが検討された。しかしながら ION と紛らわしい band 像を有する ION 以外の症例も報告されており、現状では病理検査 1 項目(骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死像)だけでは確定診断としていない厳密な診断基準であるということも認識し、今後さらに慎重に討議を継続する必要があるとの結論に達している。この課題に関しては今後の継続的な研究が必須である。

< 診断基準の除外項目 >

診断基準に付記された除外項目は現在のところ、「腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症は除外する」とされている。しかし研究報告にもあるように本疾患と混同される恐れのある類似疾患が存在する。それらは急速破壊型股関節症(RDC)、一過性大腿骨頭萎縮症(TOHまたはBMES)、そして大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)などである。それぞれの疾患の特異性・独自性は各疾患症例の十分な症例数の蓄積、臨床的特徴、特異な画像的所見の精査の結果、十二分に検討されIONとの差異は極めて明確にされたというべきであり、今後、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別のため除外項目に追加明記すべき疾患であると提言する。

ION発生に関わる様々な基礎疾患についても症例報告を蓄積しており、MRIの診断技術の進歩とともに詳細な病態も明らかにされつつあり、今後の研究発展が期待される場所である。

4. 評価

1) 達成度について

診断基準、病型分類、病期分類の有用性と改訂の必要な課題について十分な臨床データが継続的に集積され、当初の要請基準はある一定レベルまで達成されたものと考えられる。しかしながら、これらの診断基準、分類基準の医学的な「高品質」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。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

報告された研究結果については国内、海外の関係主要学会等においても報告され、国内、海外の著名誌に論文掲載されたものも多い。今回の研究成果は学術的にも国内のみならず国際的にも高い評価を得ているものと認められる。またこれらの研究結果から当研究班の策定してきた本疾患の診断基準、病期、病型分類が高い信頼性を有することが明らかとなったことは日常診療において本疾患を有する患者群の適正な診断、適正な予後判定、適正な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成果と考えられる。しかし本難病に対するより精度の高い診療を目指すとき、なお改定すべき課題も明らかとなっているので、さらなる研究計画の

継続が望まれる場所である。

3) 今後の展望について

いまだ整形外科分野の中にあってもION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。これを解決するためには一般医家への啓蒙のますますの促進のみならず、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作成や、必要に応じた修正が必要となる。

4) 研究内容の効率性について

膨大な症例の臨床データの継続的な蓄積は本診断基準、病期・病型分類の重要な根幹をなしていることは論を待たない。いずれの臨床データも各項目毎に登録整理され確定診断、病型分類に基づく予後予測、そして診療方針決定のうえの重要なエビデンスとなっているのである。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、本疾患患者にもたらした恩恵もまた計り知れないといっても過言ではなく、良好な効率性のみならず質の高い研究を維持しつつあるといえよう。

5. 結論

本研究班の〈治療 I: 診断基準・病期病型分類〉サブグループは国際的にも一定の評価を受けうるION診断基準・病期・病型分類を策定し、数多くの臨床例の検討から、その有用性を裏付けてきた。したがって本研究の達成度は高いレベルにあるといえるが、いまだなお課題も存在する。その理由は、研究成果に前述したように、なお存在する本診断基準、病期・病型分類の種々の課題である。具体的には診断基準におけるMRI所見の取り扱い(特異的Band像1項目を以って確定診断しうるか?)、病期に関してはStage IIIBとStage IVの境界線の定義をどうするか?、病型分類における種々の補助的診断法をどのように位置づけるのかなどである。今後さらに臨床研究を継続し、これらの課題に対する解決策としての診断基準、病期・病型分類の修正もしくは改訂を推し進めることにより、きわめて完成度の高い国際的にも十分通用するような診断基準、病期・病型分類を策定することが望まれる。

6. 今後の展望と研究予定

本研究班の〈治療 I: 診断基準・病期病型分類〉サブグループにおける今後の展望と研究予定であるが、鑑別すべき疾患群については膨大な臨床例の蓄積がなされつつあり、診断基準における鑑別・除外診断項目の整理が可能な段階になりつつあると評価できる。新年度においてはこれらの項目の改訂案の提示を行う見込みである。しかし今後も鑑別疾患症例報告や骨壊死診断の精度を向上させる臨床研究を推し進めていく必要がある。

病期病型分類に関する改訂は、その要否も含めて、今一度、班研究全員による討議を更に重ねて、臨床現場に混乱を生じない範囲での改訂案を追求していく必要がある。現状の分類には課題もあるが臨床現場ではよく機能しており、当面現状維持すべきとの意見もみられるからである。

上記 鑑別疾患群に関連して診断基準そのものも改訂が必要か否かの根本的な議論を進める必要がある。

H. 骨頭温存手術

(治療)

(担当: 瀧美 敬)

1. 研究目的

若年者の広範囲壊死病巣を有する特発性大腿骨頭壊死症は、早期に圧潰が進行する。本研究の目的は、このような重篤な症例に対して、治療上極めて重要な骨頭温存手術の向上に対し検討することである。

2. 研究方法

特発性大腿骨頭壊死症の手術療法としての代表的手術法である大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術を中心に有効性の検討が行われた。

3. 研究結果及び考察

池村らは 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の術後成績を報告した。術後平均観察期間が 16.1 年(6.2-31.7 年)の 20 例 24 股(follow-up 率:85.7%)を対象とした。手術時平均年齢は 16 歳(10-20 歳)であり、基礎疾患はステロイド性 9 例 13 股、外傷性 9 例 9 股、大腿骨頭すべり症後の骨壊死が 2 例 2 股と特発性大腿骨頭壊死症以外の症例も含まれた報告である。術前病期は Stage 3A が 10 股、3B が 10 股、4 が 4 股であり、最

終観察時の骨頭温存率は、24 股中 22 股(91.7%)であった。術後健常部占拠率は平均 51.2%(35-100%)であった。健常部占拠率が 34%を下回る症例は認めなかった。関節裂隙の狭小化を 4 股で認めたが長期に渡る大腿骨頭前方回転骨切り術の有効性が報告された。

長谷川らは、彎曲内反骨切り術の有効性を多方面から検討した。彎曲内反骨切り術単独施行群と壊死部を搔爬して自家骨を Bone impaction grafting を併用した群の両群において壊死体積の縮小が MRI 画像上有意差をもって示された。両群の比較は施行していないので自家移植を加えることの意義は明かではない。また、小転子 5mm 近位部から骨切りする方法にて手術を行い脚短縮が平均 6mm に留まると報告した。骨切り術による脚短縮は、疼痛が消失しても満足度の低い要素であり、その面からの意義は少ない。

特発性大腿骨頭壊死症は若年者が多く罹患するため、骨頭温存手術はきわめて重要である。本症に対する安定した骨頭温存手術である大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術に関する研究報告がなされた。骨切り術の短所として荷重部に多くの健常域を移動する必要があるため、脚短縮は広範囲壊死例ほど避けがたく、短縮が大きいと疼痛・可動域に問題がなくても患者の満足度は低いことがある。今回の報告では、彎曲内反骨切り術で短縮を最小限にする手技的な改良が報告された。また、20 才以下の症例に極めて有効であることが示された。

4. 評価

若年者特発性大腿骨頭壊死症の治療における骨頭温存手術の標準化に向けて更なる普及、研究が必要である。特に本症に対する骨頭温存手術は、大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術を代表として本邦が先進している分野である。手技的な問題を含めて追従を許さない分野であり、この方面の研究成果は国際的に追従を許さないものである。社会的にも若年罹患者の骨頭を温存することは、人工股関節置換術への移行を長期に遅らせることが可能であり、その後の再置換にも大きく影響し極めて重要な点である。

今回の報告は、その有用性、手術手技の改良において評価に値するものと考え、今後特発性大

腿骨頭壊死症の治療の標準化を目的として、技術の普及、習得の促進、また治療のセンター化等を十分に考慮する必要がある。

1. 人工物置換術 (治療) (担当:小林千益、松本忠美)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックが polished 加工ではなく、oscillation 角が 50°前後で、osteolysis や骨頭の近位移動などが問題となっていた。新世代の Bipolar 人工骨頭は、細い(径が約 10mm)polished neck で oscillation 角が 70°前後以上となっており、1996 年頃より使用されてきている。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、Thrust Plate や新世代の表面置換術(SR)やなども出てきている。これらも含めて、ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

2. 研究方法

ION 調査研究班として ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムを整備し、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

【研究対象】 現在も用いられている THA や Bipolar 人工骨頭の新世代のインプラントが使用可能になりだした 1996 年 1 月初め以降に、ION 調査研究班所属整形外科で行った ION に対する初回人工物置換術を対象とした。人工物置換術とは、人工物による関節の部分もしくは全置換術であり、THA、人工骨頭置換術、SR などを含む。ION に続発した 2 次性股関節症に対する手術も含み、関節温存後の人工物置換術も含む。破綻した人工物置換術に対する手術(人工物再置換術は除外)や、関節切除後(Girdlestone)後の手術は除外する。

【調査方法と調査項目】 毎年 12 月末～翌年 1 月中旬に、報告書の表 1 に示す項目をそこに示す手順に従って各施設で調査し、結果を「各施設の ION に

対する初回人工物置換術のエクセルファイル」に入力し提出していただく。

調査項目は、患者背景、手術関連、術後経過の 3 セクションからなる。前 2 者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を扱う。術後経過のセクションでは、人工物置換術で最も問題となっている術後脱臼と、再手術を要する臨床的破綻について調べる。術後脱臼に関しては、その有無と、生じた場合は単回か反復性(2 回以上)かを調査する。臨床的破綻とは経過観察中に再手術を要すると判断した場合であり、その判定日、判定理由(破綻内容)、再手術の施行の有無、再手術施行日、再手術施行内容(人工物を再置換した場合は、置換した部品を入力)、臨床的破綻にも関わらず再手術未施行の場合はその理由を入力する。

(倫理面への配慮)

本研究は既存資料のみを使用する観察研究であるが、個人情報保護等に十分配慮する。患者氏名や施設内 ID など、個人が特定できる項目は削除し、代わりに登録順の「症例番号」をつけ、前記エクセルファイルで調査結果を提出していただく。なお、「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の**対照表**は各施設で保管する。従って、登録された情報には個人を特定するデータは含まれない。本研究は、代表して信州大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施している。

3. 研究結果及び考察

【2007 年末までの手術例の調査結果】2007 年末までの手術例の調査では、ION 調査研究班参加整形外科 25 施設の過去 12 年間(1996 年 1 月～2007 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 1,939 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 53%を占め、手術時年齢が平均 50 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 58%、アルコール多飲が 27%で、ION の病期は 3 が 55%、4 が 42%であった。手術関連では、後側方進入法が 83%で、手術の種類としては THA が 72%、BP が 24%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 3.8 年(0～12 年)で、術後脱臼は 4.8%(単回 2.3%、反復性 2.5%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.3%であり、その 73%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

【術後脱臼の危険因子】術後脱臼は手術の種類に

よって差があったので(THA で 6.6%、BP で 0.4%、SR で 0%)、THA 群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢、手術進入法、骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。年齢で 4 分した場合、62 歳以上の群が、41～51 歳の群に比べ Odds 比 2.0 と高リスクであった。後側方進入法は、前外側進入法と比べ Odds 比 7.8 と脱臼し易かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、それより小さなものと比べ Odds 比 0.1 と脱臼予防効果があった。なお、骨頭径 22、26、28mm の間には脱臼率の有意な差がなかった。ION 病期は危険因子としての傾向があり($p=0.06$)、病期 1～3 の群の 4 の群に対する Odds 比は 1.5 であった。

【耐用性に関する危険因子】 感染を生じた 5 関節を除いた 1,934 関節について、臨床的破綻(再手術を要する状態) を終点とした多変量生存率解析を行った。その結果、手術進入法、股臼部品の摺動面の材質が有意に関連していた。ABS ソケット(摺動面がアルミナ)の耐用性が 7 年で 70%と著しく悪かったため、これを除く 1,889 関節で解析を行った。その結果、年齢、手術進入法が関連していた。年齢で 3 分した場合、43 歳以下の群が他の 2 群より耐用性が劣った。

【本登録監視システムの意義】 このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去 12 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 1,939 関節の情報が得られ、最近の ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

4. 評価

1) 達成度について

ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、過去 12 年の調査を行い、25 施設の初回人工物置換術 1,939 関節の情報が得られた。ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子を

明らかにでき、当初の目的をほぼ達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の調査対象は 1,939 関節と、ION に対する人工物置換術に関する調査研究としては、検索した範囲では、国際的にも類を見ない大規模な調査研究と言える。

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

3) 今後の展望について

今回整備した ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムは、前述のような成果を挙げ、学術的・国際的・社会的意義が大きいため、今後も ION 調査研究班として継続していく予定である。その際、今回問題点として同定された THA の脱臼、再手術を要する非感染性破綻の問題と、それらの危険因子については特に注意深く監視していく予定である。

4) 研究内容の効率性について

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

5. 結論

本研究によって、ION 調査研究班参加整形外科での ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表 2)が参加しており、我国

の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査で、過去 12 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 1,939 関節の情報が得られ、最近の ION に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。

ION に対する人工物置換術は、一般の THA の対象者(股関節症が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均 50 歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与例が過半数を占め、アルコール多飲が約 3 割を占めた。これらは、術後脱臼や耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で MIS 12%、手術の種類で表面置換術 4%、股臼コンポーネント摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 30%、アルミナ 9%、CoCr6%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 45%など)。

平均 3.8 年(最長 12 年)の術後経過観察で、脱臼(4.8%)と再手術を要する臨床的破綻(3.3%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。THA 脱臼には、62 歳以上の年齢(41 ~ 51 歳と比べ Odds 比 2.0)、後側方進入法(前外側進入法と比べた Odds 比 7.8)が危険因子となっており、人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭には脱臼予防効果(それより小さいものと比べ Odds 比 0.1)があった。ION 病期 1 ~ 3 は、危険因子としての傾向($p=0.06$)があった(病期 4 と比べ Odds 比 1.5)。検索した範囲では、THA 脱臼予防に必要な人工骨頭径を臨床的統計学的にはじめて示せた。

臨床的非感染性破綻には、手術時進入法と股臼部品の摺動面の材質が有意に関連していた。臼蓋摺動面がアルミナの ABS ソケットの耐用性が 7 年で 70%と著しく不良であったため、これを除いて解析を行った。その結果、年齢、手術時進入法が危険因子となっていた。年齢で 3 分した場合、43 歳以下の群が他の 2 群より耐用性が劣った。前外側進入法は、外側進入法や後側方進入法と比べて耐用性が劣った。これらの危険因子に関しては、今後とも注意を要する。

本調査結果は、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群である ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは

有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視行っていく予定である。

J. コンピューター手術支援、シミュレーション

(治療)

(担当:菅野伸彦)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の確実な診断法と機能回復・再生を目指した合理的な治療法を確立して患者の QOL 向上を図ることが全体研究の目的である。合理的な治療法の確立のためには治療の標準化が重要である。さらに、早期診断により見いだされた病変に対する低侵襲治療法の開発も必要である。そこで、本サブグループの研究目的は、治療の標準化のために特発性大腿骨頭壊死症の MR 画像評価の標準化をはかり、コンピュータ手術シミュレーションによる適切な手術法の決定方法や、手術を安全で正確に行うためのコンピュータ手術支援システムを開発することで、3 次元的な骨壊死病変の位置と大きさの評価から骨切り術や人工関節における手術計画にコンピュータシミュレーションを導入し、この 3 次元的に立案した治療計画を実際に実行できる手術ナビゲーション法を確立することである。

2. 研究方法

平成 16-18 年度の研究で、MR 画像取得の 1 手法である三次元 spoiled gradient-echo recalled (3D SPGR) 法による撮像データから骨格と大腿骨頭壊死症病変部の 3 次元表面モデルを作成し、コンピュータ上で各種大腿骨転子間骨切り術のシミュレーションを立体的に数値計算で行う手法を考案し、Type C1 および C2 の症例で大腿骨骨切り術のシミュレーションを行なった。その解析結果から、大腿骨転子間骨切り面のデザインの検討を行い、脚短縮の生じにくい骨切りデザインを考案し、大転子切離や腸腰筋切離をしないでよい前方および後側方進入による大腿骨骨切り術を手術ナビゲーション下に施行し、臨床経過を評価した。また、3D SPGR 法による MR 画像データから任意の断面での Multiple Planar Reconstruction (MPR)画像を再構築し、表面モデルを作成しなくても手術シミュレーションができる方法を考案し、表面置換型人工股関節全置換術(RHA)で

骨頭壊死部の大きさと設置位置の比較を行った。

平成 19-20 年度は、MPR 画像を用いた方法で、骨切りシミュレーションが表面モデル法と同等に可能で、時間も短縮できるかを検討した。MPR 画像を作成できる DICOM 画像描画ソフトウェアとして、Aze 社の Virtual Place™ と JMM 社の 3D テンプレートをを用いた。

1) Virtual Place™ 上に両股関節の 3DSPGR 法による MR 画像データを読み込み、まず水平断面で頸部軸に沿った直交断面を作成し大腿骨頸部中心を通る冠状斜断面を描出した。次に骨頭頸部軸に垂直な断面を作成し、頸部軸を中心に任意の角度で回転させた断面を作成した。この時点で頸部軸に任意の角度に回転させた断面像ができるが内反を加える場合は頸部軸の角度を変更する。この段階での断面は頸部軸を通る断面であり、骨頭中心周りに大腿骨頸部前捻角を戻して冠状断面を再構成する。最後に回転前後の画像を重ねあわせ、回転前後の班会議病型分類の変化や、臼蓋荷重部に占める骨頭健全部の割合(荷重部健全率)を評価する。

2) 3D テンプレートを用いて、両股関節の 3DSPGR 法による MR 画像データを読み込み、Virtual Place™ と同様の手順で骨切りシミュレーションを行った。まず水平断面で頸部軸に沿った直交断面を作成し大腿骨頸部中心を通る冠状斜断面を描出する。次に骨頭頸部軸に垂直な断面を作成し、頸部軸を中心に任意の角度で回転させた断面を作成する。この時点で頸部軸に任意の角度に回転させた断面像ができるが内反を加える場合は頸部軸の角度を変更する。この段階での断面は頸部軸を通る断面であり、骨頭中心周りに大腿骨頸部前捻角を戻して冠状断面を再構成する。最後に回転前後の画像を重ねあわせ、回転前後の班会議病型分類の変化や、臼蓋荷重部に占める骨頭健全部の割合(荷重部健全率)を評価する。

3. 研究結果及び考察

今回の MPR 画像を用いた骨切り術シミュレーションは、いずれのソフトウェアを用いても MR 画像から骨格と大腿骨頭壊死部の三次元表面モデルを用いた骨頭回転骨切り術シミュレーションを行なう方法と同様に、任意の回転角度にて術後に予定される荷重部健全率を定量評価することが可能であった。三次元

MR 画像の切り分け(セグメンテーション)によって三次元モデルを抽出した後で骨頭回転骨切り術シミュレーションを行なう方法では、手術シミュレーションを可視化できるという利点がある。一方、この三次元画像の切り分け作業に膨大な労力と時間が費やされ、数日間も要するという欠点があった。今回 考案した、MPR 画像描画ソフトによる方法では、この切り分け作業が不要であるため、作業時間が概ね 1 時間以内と、大幅に短縮され、骨頭回転骨切り術シミュレーションを簡便に行なうことができた。

本方法では MRI 座標軸を基準にしているため、骨盤、股関節ともに MR 画像が撮影された姿勢が骨切り術シミュレーションの基準位置となっている。従って、撮像時の骨盤や股関節の位置の傾きが評価結果に影響する可能性があり、MR 画像を更に広範囲で撮影するか、CT 画像データと組み合わせて姿勢の標準化するなどの補助追加処理を必要とする場合があることは、今後の改善点である。

4. 評価

1) 達成度について

3 次元 MR 画像から、大腿骨頭壊死症に対する骨切り術のシミュレーションを簡便化し、手術適応決定に役立たせる方法を考案できた。以上より、当初の目標は達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MR 画像からの手術シミュレーション法も他になく、表面モデルを用いた骨切りシミュレーション法は既に国際学術雑誌に出版されている。今回、更に MR 画像による骨切りシミュレーション法を簡便化できたことは、どこの施設でも使用しやすくなり、手術適応決定に役立たせやすい環境になったと思われる。このようなコンピュータ支援手術技術が大腿骨頭壊死症の治療の標準化に寄与する可能性を示せたことは社会的にも意義深いと思われる。

3) 今後の展望について

大腿骨頭壊死症の MR 画像や CT 画像から 3 次元的に壊死部を診断評価し、手術計画の最適化やそれに沿った画像誘導手術(ナビゲーション)は、更に応用範囲を拡大できる。このコンピュータ支援手術

の技術を用いて、1) 大腿骨頭壊死症の Type 分類における臼蓋形成不全度および大腿骨前捻の影響、2) 大腿骨頭壊死部の投影像での Type 分類と MRI の Coronal 中央断による Type 分類の比較検討、3) 壊死領域の 3 次元的評価にもとづく表面置換型人工股関節適応の明確化などの残存課題の解決が期待できる。

4) 研究内容の効率性について

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

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化において、コンピュータ手術支援およびシミュレーションの利便性を向上させることができた。

K. 再生医療

(治療)

(担当: 安永裕司)

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るべきである。本邦では大腿骨頭回転骨切り術や内反骨切り術、血管柄付き腸骨移植術などが主に行われてきたが、両側罹患例では長期の療養期間を要するため、青壮年期の患者では治療方針の決定に難渋することが多い。

近年、再生医療はあらゆる分野において注目を集めており、運動器疾患においても骨、軟骨、神経などの基礎的研究や臨床応用が行われている。Pittenger らにより骨髄細胞中の多分化能を持つ間葉系幹細胞の存在が報告されて以来、骨再生において重要な細胞源として利用されている。当科においてもラット大腿骨骨欠損モデルに対する連通孔性ハイドロキシアパタイト: Neobone (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IP-CHA) を足場材料とした骨髄間葉系細胞 (MSC) 移植 (J Biomed Mat Res 2004)、日本白色家兎の大腿骨骨欠損モデルに対する骨髄単核球 (BMMNC) 移植 (Biomaterials 2005) および CD34 陽性 BMMNC 移植 (ORS 2006) を行い、良好な骨形成が得られたことを報告した。

これらの結果に基づいて、我々は ION 発生後に低侵襲な方法で骨頭圧潰の進行を防ぎ、骨再生を促すことを目的に、2005 年 7 月より BMMNC 移植の臨床応用を開始した。また、ラットの大腿骨頭壊死モデルに対する CD34 陽性細胞の経静脈投与の効果についても検討した。

2. 研究方法

(1) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

2005 年 7 月から 2007 年 10 月までに IP-CHA を足場材料とした BMMNC 移植 (単核球群) を 22 例 30 関節に施行した。内訳は、女性 8 例、男性 14 例、平均手術時年齢は 41 才 (17 ~ 64 才)、誘因はステロイド性 14 例、アルコール性 6 例、狭義の特発性 2 例であった。術前病期は Stage 1 が 2 関節、Stage 2 が 25 関節、Stage 3A が 3 関節、術前病型は Type B が 2 関節、Type C-1 が 13 関節、Type C-2 が 15 関節であった。Steinberg の方法に準じた平均壊死体積率は 21% (3 ~ 48%) であり、平均経過観察期間は 24 ヶ月 (12 ~ 37 ヶ月) であった。また反対股には骨切り術を 10 関節に、THA を 1 関節に、人工骨頭置換術を 1 関節に同時に行い、血管柄付腸骨移植を 1 関節に細胞移植前 1 ヶ月時に行った。

また、骨壊死部に IP-CHA のみを移植した 8 例 9 関節を対照群とした (HA 群)。HA 群の内訳は、女性 1 例、男性 7 例、平均手術時年齢は 49 才 (28 ~ 73 才)、誘因はステロイド性 2 例、アルコール性 3 例、狭義の特発性 3 例であった。術前病期は全例 Stage 2 であり、術前病型は Type C-1 が 1 関節、Type C-2 が 8 関節であった。平均壊死体積率は 22% (15 ~ 55%) であり、平均経過観察期間は 26 ヶ月 (16 ~ 45 ヶ月) であった。また反対股には骨切り術を 1 関節に、THA を 1 関節に、血管柄付腸骨移植を 1 関節に行った。

手術開始時に腸骨稜より骨髄液を約 700ml 採取し、フィルターにて濾過した後に細胞遠心分離装置 (Spectra, Gambro) を用いて骨髄液より 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。

(2) ラット大腿骨頭壊死モデルに対する CD34 陽性細胞の経静脈投与

Norman らの方法に準じて作製した免疫不全ラット

大腿骨頭壊死モデルに対して、ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞(CD34 群)とヒト骨髄単核球(BMMNC 群)を 1×10^5 個経静脈的に移植した。対照は PBS のみを静注した。細胞投与後 2, 4, 6 週にて肉眼的ならびに組織学的に評価した。血管内皮マーカーである vWF、骨芽細胞マーカーであるオステオカルシン、ヒト特異的ミトコンドリア抗体を用いて移植細胞の評価を行った。

(倫理面への配慮)

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

3. 研究結果及び考察

(1) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

単核球群において、骨頭圧潰は 17 関節(57%)で進行を認めず、2mm 未満の進行を 9 関節(30%)に、2mm 以上の進行を 4 関節(13%)に認めた。2mm 未満の圧潰を来した症例はいずれも術後 1 年以内に生じたが、非進行性である。骨頭内の修復層の骨陰影増強を 28 関節(93%)に認め、3~6 ヶ月頃より増強する傾向にあった。壊死体積率は全例とも経時的な減少を認め、特に術後 6~12 ヶ月頃にかけて著明な減少傾向にあった。また術後経過中に骨壊死部の骨吸収像を 14 関節(47%)に認め、術後 1~4 ヶ月より出現していた。術後の骨頭圧潰の進行と有意な関連のある因子として、手術時年齢($P=0.04$)と術前病型($P<0.01$)が挙げられた。

HA 群では骨頭圧潰はいずれも進行しており、2mm 未満の進行を 3 関節(33%)に、2mm 以上の進行を 6 関節(67%)に認めた。骨頭内の修復層の増強は術後 12 ヶ月頃より僅かに認めるのみであった。また術後経過中に骨壊死部の早期の骨吸収像を呈した症例はなかった。

現在までに THA を要した症例は、単核球群では 30 関節中 1 関節のみであったが、HA 群では 9 関節中 3 関節であった。

(2) ラット大腿骨頭壊死モデルに対する CD34 陽性細胞の経静脈投与

細胞治療後 4 週において骨頭壊死による頸部骨折を対照群では 6 匹中 4 匹(66.7%)、BMMNC 群では 6 匹中 2 匹(33.3%)に認めたが、CD34 群では骨折例

はなかった。組織学的には BMMNC 群ならびに CD34 群において細胞治療後 4 週、6 週において壊死骨表層への添加骨形成を認めた。BMMNC 群ならびに CD34 群において vWF とオステオカルシンの免疫染色にて陽性細胞を認め、ヒト特異的ミトコンドリア抗体でも陽性であった。すなわち、経静脈的に投与したヒト細胞が壊死領域に存在し、壊死骨に対する修復に関与していることが示唆された。

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ではない。

我々はまず MSC を細胞源とし足場材料を使用した組織工学的手法による移植治療を試みた。IP-CHA を用いた MSC 移植については、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る。しかし、MSC は骨再生に対する細胞源として有用である反面、培養期間を要するため二次的手術が必要となる点や、細胞の取り扱いの難しさなどの問題点を有する。近年、末梢血管障害に対する再生医療として BMMNC 移植の臨床応用が行われており、ION に対しても骨壊死部への血管・骨再生を目的として core decompression に加えた BMMNC の骨壊死部への注入が試みられている。Hernigou らは BMMNC が骨芽細胞やその前駆細胞を供給しうることを、Gangji らは BMMNC が血管内皮前駆細胞・間葉系幹細胞の供給や血管新生因子の分泌に関与することを述べている。我々の基礎研究でも BMMNC が骨髄内における早期の血管内皮前駆細胞への分化及び血管新生に有用であり、CD34 陽性細胞単独の移植よりも血管新生や骨形成に有効であることを確認している。また BMMNC は細胞培養を要さないため、一期的に移植が可能で 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、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認めた。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いずれも慎重な経過観察を続ける必要がある。

4. 評価

1) 達成度について

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

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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

3) 今後の展望について

骨髄単核球を用いた細胞移植治療の有効性を評価した上で、他の細胞源を用いた場合の効果や、臨床応用可能な成長因子の併用など、骨壊死部の圧潰の進行を確実に予防する方法を探究していくことが必要である。

4) 研究内容の効率性について

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

5. 結論

ION に対し、BMMNC 移植を行った症例の短期経

過を報告した。骨頭圧潰の防止効果は対照群に比して有意に高く、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)国内

口頭発表 5 件

原著論文による発表 4 件

それ以外(レビュー等)の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 安永裕司,寺山弘志,山崎琢磨,石川正和,越智光夫.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核細胞移植術.特集 大腿骨頭壊死症—疫学・病態から治療まで— Clinical Calcium 17: 910-15,2007.

2. 山崎琢磨,安永裕司,寺山弘志,石川正和,越智光夫.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.Hip Joint 33: 35-39,2007.

学会発表

1. 安永裕司,寺山弘志,山崎琢磨,石川正和,越智光夫.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核細胞移植術.第 80 回日本整形外科学会学術総会 平成 19 年 5 月 24 - 27 日 神戸市

2. 山崎琢磨,安永裕司,寺山弘志,濱木隆成,越智光夫.大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の成績.第 110 回中部日本整形外科災害外科学会 平成 20 年 4 月 11-12 日 大津市

3. 安永裕司,寺山弘志,山崎琢磨,石川正和,越智光夫.ION 研究班—予防と治療の標準化.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植.

第 35 回日本股関節学会 平成 20 年 12 月 5-6 日 大阪市

2)海外

口頭発表 5 件

原著論文による発表 1 件

それ以外(レビュー等)の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Hamaki T, Ochi M. Transplantation of bone marrow mononuclear cells enables simultaneous

treatment with osteotomy for osteonecrosis of the bilateral femoral head.

Med Sci Monit. 2008 Apr;14(4):CS23-30

学会発表

1. Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Ishikawa M, Ochi M. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal cells for osteonecrosis of the femoral head. 53rd Orthopaedic Research Society, San Diego, USA, Feb 11 2007.
2. Terayama H, Yasunaga Y, Yamasaki T, Hamaki T, Ochi M. Improvement of osteonecrosis by administration of human peripheral blood derived CD34 positive cells in Rat osteonecrosis model.
54th Orthopaedic Research Society, San Francisco, USA, Mar 2-5, 2008.
3. Yamasaki T, Yasunaga Y, Hamaki T, Ishikawa M, Ochi M. Bone marrow-derived mononuclear cells for osteonecrosis of the femoral head. 76th American academy of orthopaedic surgeons 2009 annual meeting, Las Vegas, USA, Feb. 25-28. 2009.

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

L. 研究成果の普及 (ガイドライン)

(担当:久保俊一)

「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。この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を推進する。

当研究班ではすでに平成 16 年度に「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」を作成し、全国の医療機関に配布活動を行って情報を公開した。Evidence based medicine の概念に基づいてこのガイドラインに新しい知見を加えて改訂を行い、研究成果の普及に努める必要がある。up to date な知見を盛り込んで、実際の臨床の場での診断、治療の指針となるように全国の医療機関に配布して情報を公開するべく、準備を進めている。

研究成果の刊行に関する一覧

主任研究者:久保俊一

- Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, et al. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008;79:631-6.
- Ishida M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Kubo T. Electromagnetic fields: a novel prophylaxis for steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1068-73.
- Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Hirata T, Nakajima S, et al. Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2008;13:297-303.
- Inoue A, Takahashi KA, Mazda O, Arai Y, Saito M, Kishida T, et al. Comparison of anti-rheumatic effects of local RNAi-based therapy in collagen induced arthritis rats using various cytokine genes as molecular targets. *Mod Rheumatol* 2008.
- Tonomura H, Takahashi KA, Mazda O, Arai Y, Shin-Ya M, Inoue A, et al. Effects of heat stimulation via microwave applicator on cartilage matrix gene and HSP70 expression in the rabbit knee joint. *J Orthop Res* 2008;26:34-41.
- Sakao K, Takahashi KA, Mazda O, Arai Y, Tonomura H, Inoue A, et al. Enhanced expression of interleukin-6, matrix metalloproteinase-13, and receptor activator of NF-kappaB ligand in cells derived from osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Sci* 2008;13:202-10.
- Okumura H, Shiba D, Kubo T, Yokoyama T. P2X7 receptor as sensitive flow sensor for ERK activation in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:486-90.
- Oka Y, Kim WC, Yoshida T, Hirashima T, Mouri H, Urade H, et al. Efficacy of titanium dioxide photocatalyst for inhibition of bacterial colonization on percutaneous implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;86B:530-40.
- Yoshida T, Kim WC, Tsuchida Y, Hirashima T, Oka Y, Kubo T. Experience of bone bridge resection and bone wax packing for partial growth arrest of distal tibia. *J Orthop Trauma* 2008;22:142-7.
- Watanabe N, Narita W, Namura T, Ito H, Nishimura T, Kubo T. Anatomical assessment of the vastus medialis oblique muscle in patients with osteoarthritis of the knee. *J Arthroplasty* 2008;23:287-92.
- Tokugawa S, Sakuma K, Fujiwara H, Hirata M, Oda R, Morisaki S, et al. The expression pattern of PKC θ in satellite cells of normal and regenerating muscle in the rat. *Neuropathology* 2008.
- Taniguchi D, Tokunaga D, Hase H, Mikami Y, Hojo T, Ikeda T, et al. Evaluation of lateral instability of the atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis using dynamic open-mouth view radiographs. *Clin Rheumatol* 2008;27:851-7.
- Takubo Y, Morihara T, Namura T, Nakagawa H, Takeshita H, Horii M, et al. Anchor hole enlargement after arthroscopic Bankart repair using absorbable suture anchors: a report of three cases. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:e16-8.
- Sakabe T, Murata H, Konishi E, Takeshita H, Ueda H, Matsui T, et al. Evaluation of clinical outcomes and prognostic factors for synovial sarcoma arising from the extremities. *Med Sci Monit* 2008;14:CR305-10.
- Nagasawa K, Noguchi M, Ikoma K, Kubo T. Static and dynamic biomechanical properties of the regenerating rabbit Achilles tendon. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2008;23:832-8.
- Murata H, Horie N, Matsui T, Akai T, Ueda H, Oshima Y, et al. Clinical usefulness of thallium-201 scintigraphy and magnetic resonance imaging in the diagnosis of chondromyxoid fibroma. *Ann Nucl Med* 2008;22:221-4.
- Mori G, Tokunaga D, Takahashi KA, Hojo T, Fujiwara H, Arai Y, et al. Maximum intensity projection as a tool to diagnose early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008;18:247-51.
- Koto K, Horie N, Kimura S, Murata H, Sakabe T, Matsui T, et al. Clinically relevant dose of zoledronic acid inhibits