

2014 4203/A

厚生労働科学研究委託費  
難治性疾患等克服研究事業  
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と  
革新的予防法開発にむけた全国学際研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岩本幸英

平成 27 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））による委託業務として、国立大学法人九州大学 総長 久保 千春 代理人 産学官連携本部長 若山 正人が実施した平成26年度「特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた全国学際研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費  
難治性疾患等克服研究事業  
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と  
革新的予防法開発にむけた全国学際研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岩本幸英

平成 27 年 3 月

# 目 次

1. 研究者名簿	1
2. 委託業務成果報告（総括） 特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた 全国学際研究 業務主任者 岩本幸英	3
3. 委託業務成果報告（業務項目）	11
1) 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 福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学） 岩本幸英、山本卓明、本村悟朗（九州大学大学院医学研究院整形外科学） 伊藤 浩、谷野弘昌、松野丈夫（旭川医科大学整形外科） 加来信広（大分大学医学部整形外科学） 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） 坂井孝司、西井 孝、高尾正樹（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学） 溝川滋一、中村博亮、高橋真治、岩城啓好*（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学） 小宮節郎、石堂康弘、有島善也*（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学） 加畑多文、楫野 良知（金沢大学大学院医歯保健学総合研究科機能再建学） 松本忠美、兼氏 歩（金沢医科大学整形外科学） 大園健二、安藤 渉、花之内健仁*（関西労災病院整形外科） 久保俊一、齊藤正純、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） 藤代高明、西山隆之*（神戸大学大学院医学研究科整形外科学） 馬渡正明、北島 将、河野俊介（佐賀大学医学部整形外科学） 名越 智、岡崎俊一郎（札幌医科大学整形外科学） 渥美 敬、中西亮介（昭和大学藤が丘病院整形外科） 小林千益（諏訪赤十字病院整形外科） 岸田俊二、中村順一（千葉大学大学院医学研究院整形外科学） 田中 栄、田中健之、伊藤英也*（東京大学大学院医学系研究科整形外科学） 山本謙吾（東京医科大学整形外科学） 神野哲也、古賀大介（東京医科歯科大学医学部整形外科） 尾崎 誠、穂積 晃、前田純一郎、後藤久貴* （長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学） 長谷川幸治（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学） 石橋恭之、田中 大、中村吉秀*、岸谷正樹* （弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座） 山崎琢磨、安永裕司*（広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科学） 高橋大介、浅野 毅（北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野） 須藤啓広、長谷川正裕（三重大学大学院医学系研究科運動器外科学） 帖佐悦男（宮崎大学医学部整形外科学） 高木理彰、佐々木 幹（山形大学医学部整形外科学） 稲葉 裕、小林直美（横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学） 佐々木 敏（東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野）	

\* 現所属が変更になった方(当時の所属で記載)

2) 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究 池川志郎 (理化学研究所・統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム)	21
3) 狭義の特発性大腿骨頭壊死症における遺伝子解析 -COL2A1 変異の有無の検証 坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科) 池川志郎 (理化学研究所・統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム)	23
4) 特発性大腿骨頭壊死症における COL2A1 変異の追試 -c. 3508G>A, p. Gly1170Ser(rs121912891)- 坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科) 池川志郎 (理化学研究所・統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム)	26
5) SLE におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の疾患関連 SNPs の探索 宮本健史、藤江厚廣、金治有彦、戸山芳昭 (慶應義塾大学医学部整形外科) 船山 敦 (済生会東部病院整形外科)	29
6) COMP 遺伝子変異に伴う多発性骨端異形成症の 1 例 -家系内調査による遺伝子検査の有用性- 坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科) 楫野良知、加畑多文、土屋弘行 (金沢大学整形外科) 池川志郎 (理化学研究所・統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム)	31
7) ピタバスタチンによる血管内皮機能維持および虚血臓器保護の多面的効果 粟飯原賢一、吉田守美子 (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) 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医療教育学) 松本俊夫 (徳島大学藤井節郎記念医科学センター)	34
8) ヒト間葉系幹細胞を用いた大腿骨頭壊死症の治療応用に関する研究 田中良哉、張香梅、山形薫、園本格士朗、中山田真吾 (産業医科大学医学部第 1 内科学講座)	40
9) ステロイド誘発性骨壊死マウスモデル確立の試み 今井祐記 (愛媛大学プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門)	43
10) 低酸素環境下における骨代謝障害は骨細胞壊死を誘導する 植田修右、市堰 徹、兼氏 歩、松本忠美 (金沢医科大学整形外科)	45
11) 電磁場刺激後の家兎ステロイド性骨壊死モデルにおける大腿骨内の血流評価 池上 徹、上島圭一郎、石田雅史、齊藤正純、生駒和也、林 成樹、藤岡幹浩、久保俊一 (京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学 (整形外科)) 松田 修 (京都府立医科大学大学院免疫学)	47
12) 特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイドの検討 長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学研究科下肢関節再建学) 大倉俊昭、関 泰輔、天野貴文、竹上靖彦 (名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)	52

13) 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症の発生に関する背景因子の検討	……………	54
黒田 毅 (新潟大学保健管理センター)		
中枝武司、和田庸子 (新潟大学大学院腎・膠原病内科)		
中野正明 (新潟大学医学部保健学科)		
14) 大腿骨頭壊死症における femoral head-neck junction の検討	……………	57
久保祐介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、福士純一、大石正信、濱井 敏、鳥山和之、園田和彦、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)		
15) 大腿骨頭壊死症における壊死域、健常域、境界域での応力解析	……………	60
鳥山和之、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、坂本悠磨、園田和彦、久保祐介、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)		
16) ステロイド投与開始後 18 日目の MRI で骨壊死が示唆された両大腿骨頭壊死症の 1 例	…	63
久保祐介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、福士純一、大石正信、濱井 敏、鳥山和之、園田和彦、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)		
塚本伸章 (佐賀県医療センター好生館整形外科)		
17) 無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィの診断精度について	……………	66
園田和彦、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、大石正信、濱井 敏、鳥山和之、久保祐介、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)		
18) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植術の中期成績	……………	68
山崎琢磨、石川正和、庄司剛士、泉聡太郎、蜂須賀晋、越智光夫 (広島大学大学院整形外科)		
安永裕司 (広島県立障害者リハビリテーションセンター)		
19) 大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節の長期成績	……………	71
菅野伸彦、西井 孝 (大阪大学大学院医学研究科運動器医工学治療学)		
高尾正樹、坂井孝司 (大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学)		
中村宣雄 (協和会病院人工関節センター)		
20) 特発性大腿骨頭壊死症における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチン ハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する 臨床試験	……………	74
黒田 隆、松田秀一 (京都大学大学院医学研究科整形外科)		
21) SLE 新患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死の発生予防に関する 多施設共同臨床試験	……………	78
山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)		
22) ステロイド服用中の膠原病患者に対するテリパラチドの有用性	……………	80
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)		
23) 特発性大腿骨頭壊死の進行抑制に対する PTH 製剤の有効性の臨床評価	……………	82
谷野弘昌、伊藤 浩 (旭川医科大学整形外科)		

24) SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生例の予後に関する検討	84
多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵（佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科） 長澤浩平（早良病院膠原病リウマチセンター）	
25) 患者由来 iPS 細胞を応用した病態解析	88
戸口田淳也（京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野） 岡本 健、川井俊介（京都大学大学院医学研究科整形外科）	
4. 学会等発表実績	91
5. 研究成果の刊行に関する一覧	99

研究者名簿



厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等克服研究事業  
 難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）  
 特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた全国学際研究  
 平成 26 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究代表者	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院整形外科
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科免疫・公衆衛生学
	池川 志郎	理化学研究所・統合生命医科学研究センター・ 骨関節疾患研究チーム
	松本 俊夫	徳島大学藤井節郎記念医科学センター
	戸口田 淳也	京都大学再生医科学研究所組織再生応用分野整形外科学
	松田 秀一	京都大学大学院医学系研究科整形外科学
	今井 祐記	愛媛大学プロテオサイエンスセンター分子生物学
	高橋 大介	北海道大学病院整形外科学
	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、 整形外科学
	赤司 浩一	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学
	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター内科学・リウマチ学・ 臨床免疫学
	黒田 毅	新潟大学保健管理センター腎・膠原病学
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部内科学
	多田 芳史	佐賀大学医学部内科学講座膠原病・リウマチ内科学
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学
山路 健	順天堂大学医学部膠原病内科学	
山本 卓明	九州大学大学院医学研究院整形外科学	
研究協力者	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院整形外科学
	大園 健二	関西労災病院整形外科
	加畑 多文	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類 機能再建学
	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
	須藤 啓広	三重大学大学院医学系研究科運動器外科学
	中村 順一	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
	中村 博亮	大阪市立大学大学院医学研究科感覚運動機能大講座 整形外科学
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学
	樋口富士男	久留米大学医学部整形外科学講座、久留米大学医療センター 整形外科・関節外科センター

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等克服研究事業  
 難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）  
 特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた全国学際研究  
 平成 26 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究協力者	松本 忠美	金沢医科大学整形外科学
	宮村 知也	国立病院機構九州医療センター膠原病内科
	宮本 健史	慶應義塾大学医学部寄附講座骨・免疫学
	本村 悟朗	九州大学大学院医学研究院整形外科学
	安永 裕司	広島県立障害者リハビリテーションセンター
	馬渡 正明	佐賀大学医学部整形外科学
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学
	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
	小林 千益	諏訪赤十字病院整形外科
	伊藤 浩	旭川医か大学整形外科学
	高木 理彰	山形大学医学部整形外科学
	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
	帖佐 悦男	宮崎大学医学部整形外科学
	神野 哲也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科運動器外科学
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学
	名越 智	札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座
	加来 信広	大分大学医学部整形外科学
	藤代 高明	神戸大学大学院医学研究科整形外科学
	西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学
	坂井 孝司	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学
三木 秀宣	独立行政法人大阪医療センター整形外科	
岸田 俊二	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	

# 委託業務成果報告

(総括)

# 特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた

## 全国学際研究

(H26-委託(難)-一般-031)

業務主任者 岩本幸英  
九州大学大学院医学研究院  
整形外科 教授

特発性大腿骨頭壊死症は、日本全国で毎年 2,000～3,000 人の新規患者が発生し、青・壮年期に好発することからも難病に指定されている。股関節機能障害による歩行障害を来すが、その詳細な病因は未だ不明である。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。加えて、好発年齢が青・壮年期であることから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも大きな問題となっている。このような背景に基づき、昭和 50 年に本症の調査研究班が組織され、本年で 39 年が経つ。この間、本研究班は日本のみならず世界的にも多大な業績を残し、医療福祉に貢献してきた。

本研究班は、今後 3 年間、以下の 5 項目に重点を置き、オールジャパンでの学際研究を行う。

- ・疫学調査の継続・発展による疫学特性の把握
- ・特発性大腿骨頭壊死症患者の遺伝子解析
- ・動物モデルおよび iPS 細胞解析による病態解明
- ・ステロイド性大腿骨頭壊死発生予防の医薬品開発に向けた多施設臨床研究
- ・安全かつ合理的な外科的治療法の確立

全国疫学調査によれば、本症の半数以上はステロイドに関連して発生しており、いわば医原性の側面を有しており、国民の医療に対する安心と信頼に関わる重大な疾患である。

具体的な研究内容としては、ゲノム解析では、全特発性大腿骨頭壊死症患者(ステロイド、アルコール、狭義の特発性)の病因遺伝子を解析する。既に、本班で 1500 症例を用いた GWAS を行い、大腿骨頭壊死症に相関する 22 の SNP と 6 個の候補遺伝子を発見している。今後、GWAS の規模の拡大と次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により、病因遺伝子の総体を明らかにする。また、世界初のステロイド性骨壊死動物モデルの開発に成功しており、本モデルを用いた病態解析を進める。さらに、本症患者から作成した疾患特異的 iPS 細胞(軟骨細胞)を用いた病態解析も行う。既に COL2A1 遺伝子異常を同定された 2 症例からの iPS 軟骨細胞作製に成功している。

これらの成果を基に、予防のための医薬品開発を行う。世界初の臨床研究として、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の 3 要素抑制による多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防を全国多施設臨床研究(先進医療認定済)で行う。

なお、本研究遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、患者の人権を尊重し、動物愛護に配慮するとともに、全ての研究は倫理指針に基づき、法的基準に則った上で行う。

本年度は、研究体制も確立され、各施設において効果的・効率的な研究が行われた。

### 1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症の病態を解明し、医療経済

的に合理的で、かつ患者の QOL 向上に直結する安全な治療法を確立し、最終的に、安全で信頼性の高い骨

壊死発生予防薬を開発し、骨壊死発生の憂いのない安心安全な社会にする。

## 2. 研究の必要性

本疾患の好発年齢は青・壮年期であり、歩行障害をきたし労働能力の低下をきたすため労働経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間・複数回に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。加えて、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疾患の側面を持っており、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題である。既に、厚生労働省は重篤副作用疾患別対応マニュアルに本症を掲載し、国民への啓発がなされているが、治療法確立と予防法開発に関する抜本的対策は未解決である。本研究班で学際的研究を行い、疫学、ゲノム解析、iPS 細胞解析、動物モデル解析に基づき本症の病態を解明し、最終的に新たな予防法を開発し、若年者に多大な QOL 障害を来す骨壊死の発生の憂いなく生活できる時代にする必要がある。

## 3. 研究の特色・独創性

最大の特色は、全国規模の学際的アプローチを行う点である。具体的には、基礎医学(疫学、分子生物学担当)および臨床医学(内科、整形外科)の専門家が協力して研究を行う。代表的なテーマとして、疫学調査、ゲノム調査、予防法開発が挙げられる。

本研究班の研究代表者は、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班(難治性疾患等克服研究事業)及び特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子研究(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)の研究代表者を昨年度まで務めた。さらに日本整形外科学会理事長として日本整形外科学会を統率し、既に重篤副作用疾患別対応マニュアルを発行し、広く国民への啓発を行っている。

また、難病情報センターを通じて国民へ啓発を行い、骨頭壊死症患者会とも年に一回の会合を持っている。また、国際骨循環学会(ARCO)の日本代表理事としても、更なる国際連携を目指している。

そして、全国多施設による予防にむけた臨床研究は UMIN への登録済であり、厚生労働省より先進医療の承認も得ている。

## 4. 研究計画

全体研究計画

1. 疫学調査による最新の患者動向の把握および発生要因の解明

2. 遺伝子および病態解析

1) 骨壊死動物モデルの解析

2) 大規模ゲノム解析による病因の解明

3) iPS 細胞作製による病態解析と創薬

3. 予防法の開発

酸化ストレス、血液凝固能および脂質代謝異常の抑制による骨壊死予防法の開発(先進医療)

4. 治療法の確立

安全かつ合理的・経済的な治療法確立

初年度は下記に重点をおいて研究を遂行した。

1・疫学調査

これまで 38 年にわたり継続してきた世界最大の新患および手術症例データベースである定点モニタリングを継続し、記述疫学特性の経年変化を解析し、多角的に患者像比較を行う(既に 3230 症例登録済)。さらに、年間 50 セットを収集する多施設参加継続型の症例・対照研究で発生要因を監視する。本研究において、既に 89 症例 148 対照を解析し、食生活におけるビタミン E 摂取と本症発生への関与を示すデータが得られており、今後さらに 50 セットの追加解析を行い、頑健性の確認を行う。

2・病因解析

○ゲノム解析:ステロイド性、アルコール性、狭義の特発性の全てを対象としたゲノム解析を行う。既に、1500 症例余の GWAS 解析を終了し、22 の SNP と 6 つの候補遺伝子を発見している。今後さらに、追加解析を行い(狭義の特発性患者 100 名、ステロイド投与歴あり(骨壊死なし)300 症例を目標とする)、GWAS の結果を検証する。また、次世代シーケンス拠点研究班(松本直通:横浜市立大)と連携し、GWAS の領域の再シーケンス、エクソーム解析を行う。

○動物モデル解析:ステロイド誘発骨壊死動物モデルを用いて、各種薬剤(抗攣縮薬、抗酸化剤、抗凝固剤など)を用いた予防効果判定を行い、臨床での予防法開発への基礎データを得る。さらに、外科的治療法の基礎データとするため、大腿骨頭の圧潰メカニズムの解明を目的とした新たな骨壊死圧潰動物モデルの作成に取り組む。具体的には、家兎を用いた栄養血管結紮法によるモデルを計画している。

○iPS 細胞樹立とその解析:既に、COL2A1 異常を有する患者からの iPS 軟骨細胞樹立に成功しており(戸口田:京都大)、軟骨細胞へと分化を誘導し、その際に認

められた異常を解析し予防法開発にむけた創薬へと発展させる。

### 3・予防法の開発

世界初のプロジェクトとして、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の3要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防の臨床研究を行う。具体的には、SLE新患でステロイド剤を初めて投与される患者を対象として、上記の予防薬投与例を150例収集し、骨壊死発生の予防効果を検討する。骨壊死発生の診断には、ステロイド投与前と投与後1年におけるMRIを用いる。参加施設は、本研究班所属の全国7施設(慶応大、順天堂大、新潟大、埼玉医大、産業医大、佐賀大、九州大)で、約2年間の期間が必要となる予定である。既に厚生労働省より先進医療の承認を得ている。

### 4・有効な外科的治療法の確立

全国レベルでの骨切り術を含めた関節温存術に関する調査を継続し、その有効性を解析する。さらに、世界で初めての試みである骨壊死患者に対する人工物置換術登録監視システムも、既に3541症例(世界最多)が登録を完了しており、今後も登録を継続しつつ、人工物置換における合併症と耐用性、そして危険因子を経年的に解析し、最新の情報を医療現場へ提供し、有効な治療法を啓発する。

### 5.最新の診断基準の作成

本研究班と緊密に連携をとる領域別基盤研究分野(菅野:大阪大)には全国主要整形外科23施設が参加しており、除外診断を含めた最新の、感度・特異度共に高い診断基準を確立する。

## 5. 本年度の成果の総括

本年度の研究成果を項目毎に総括する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者による報告を参照されたい。

(1) 大阪市立大学の福島らは、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・対照研究を報告した。

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生関連要因について、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を目的に、多施設共同症例・対照研究を実施している。症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めてIONと確定診断された20~74歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢(5歳

階級)が対応する患者2例を選定する(1例は整形外科、もう1例は他科)。収集する情報は、生活習慣・既往歴等の情報(自記式質問票)、食習慣に関する詳細情報(佐々木らの「自記式食事歴法質問票(DHQ)」)、および既存の臨床情報である。

平成22(2010)年6月以降、28施設の協力を得て研究を実施し、食事からのビタミンE摂取によるION予防効果等を報告してきた。平成26(2014)年8月以降は、23施設から継続参加の同意を得て、150症例300対照を目標に登録を続けている。

今回、平成22(2010)年6月~平成26(2014)年5月の4年間に登録された115症例167対照のうち、1:N matched pairを完成している90症例156対照(90 pair)を対象に、IONの関連因子を検討した。現時点で得られた結果は以下の通りである。

- 1) 過去1年間のステロイド全身投与でIONリスク上昇(調整オッズ比(OR):7.25)
- 2) 習慣飲酒でIONリスク上昇(調整 OR:2.29~7.33、「過去1年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った場合の調整 OR:3.35~10.6)
- 3) 機会飲酒はIONと関連せず
- 4) 喫煙でIONリスク上昇(調整 OR:2.22~3.66、「過去1年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った場合の調整 OR:2.23~2.36)。
- 5) 経口避妊薬内服がIONリスクを上昇させる可能性(単変量 OR:3.92、「過去1年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った場合の単変量 OR:10.4)

今後は目標対象者数に向けた登録を継続するとともに、他の因子に着目した検討や、より詳細な分析を進める。また、IONはmultifactorialな疾患と考えられていることから、各種要因の交互作用の評価も視野に入れる必要がある。

(2) 理化学研究所の池川は、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究を報告した。

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためのゲノム医科学研究を行なった。患者サンプル計1,764例について、臨床情報を収集し、ゲノムDNAを抽出し、チャート化した患者臨床情報をデータベース化した。このうち、1,168例の特発性大腿骨頭壊死症患者(ステロイド性、アルコール性、狭

義の特発性)で、既報の II 型コラーゲン遺伝子 (*COL2A1*) の変異、c.3508G>A (p.Gly1170Ser) を解析したが、この変異を持つ患者はいなかった。また、31 例の非家族性の狭義特発性大腿骨頭壊死症患者を対象に全エクソン解析を行ない、*COL2A1* の遺伝子変異を検索したが、変異を持つ患者はいなかった。*COL2A1* 遺伝子変異は特発性大腿骨頭壊死症の原因とは考えにくい。

(3)九州大学の坂本、山本、岩本らは、狭義の特発性大腿骨頭壊死症における遺伝子解析について報告した。

近年、家系内に多発した狭義の特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 患者において、先天性脊椎骨端異形成症などの骨系統疾患の原因遺伝子である *COL2A1* の変異が報告されている。しかし、阻血性壊死とされている ION と、骨端異形成とが、同一の遺伝子異常による病態であるとは考えにくい。厚生労働省 ION 研究班参加施設において、狭義 ION と診断された患者 31 名に対し、全エクソン解析を行った。その結果、全例に *COL2A1* 変異を認めなかった。狭義 ION と *COL2A1* との関連性は否定的である。

(4)九州大学の坂本、山本、岩本らは、特発性大腿骨頭壊死症における *COL2A1* 変異について報告した。

近年、家系内に多発した特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 患者において、骨端異形成の代表的な原因遺伝子である *COL2A1* の変異が報告されている。しかし、ION の病態は骨端異形成ではなく阻血性壊死であり、ION と *COL2A1* との関連性には議論の余地がある。今回我々は、ION の原因とされている *COL2A1* 変異の 1 つ:c.3508G>A に注目した。厚生労働省 ION 研究班参加施設において収集された ION 患者 1168 名を対象に、同変異の有無を調査した。その結果、全例に c.3508G>A 変異を認めなかった。ION と c.3508G>A (p.Gly1170Ser) との関連性は否定的である。

(5)慶応大学の宮本らは、全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性大腿骨頭壊死症の疾患関連 SNPs について検討した。

特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイドの大量投与やアルコールの多飲などを背景に発症することが知られているが、未だ原因が同定されていない。遺伝的素因を解明する上で、原因遺伝子の同定は、特発性大腿骨頭壊死症の疾患発症予防などの対策開発に役立つと考えられる。引き続き検体の収集と骨代謝に関する研究の進展が必要と考えられた。

(6)九州大学の坂本、山本、岩本らは、COMP 遺伝子変異に伴う多発性骨端異形成症について報告した。

多発性骨端異形成症と診断された正常身長 (-1.8 SD) の患者において *COMP* 遺伝子変異 c.1467C>A (p.Asn489Lys) を同定した。患者家系内には、患者を含め合計 5 人がこの変異を有していた。5 人全員が何らかの股関節症状を有していたが、低身長は妹に認めるのみだった (-3.8 SD)。遺伝子検査は、患者の確定診断および家族のスクリーニングに有効であると考えられた。

(7)徳島大学の粟飯原、松本らは、ピタバスタチンによる血管内皮機能維持および虚血臓器保護の多面的効果について報告した。

グルココルチコイド過剰は活性酸素産生増大と一酸化窒素 (NO) 産生抑制による血管内皮機能の障害を惹起し、特発性大腿骨頭壊死発症要因の一となる事を提唱してきた。そこで我々は、CYP 代謝の影響を受けにくい脂溶性スタチンであるピタバスタチンに注目し、ピタバスタチンが、グルココルチコイド過剰モデルマウスにおいて、活性酸素産生抑制作用に加え、一酸化窒素 NO の bioavailability を改善させる事を報告してきた。また重度の血管内皮機能不全を呈する eNOS 欠損マウス後肢虚血モデルを用いて検討した結果、ピタバスタチンは、骨格筋における AMPK・JNK および Bcl2-Bax 経路の制御を介して虚血に対する組織耐性を増す事に加え、抗アポトーシス遺伝子群の発現を増強させる事が明らかになった。さらに、*in vitro* の研究結果では、ピタバスタチンは、他のスタチンに比較して、血管内皮機能維持に深く関わる ERK5 をより強力に活性化することが明らかになり、特発性大腿骨頭壊死発症予防のための基盤薬となる可能性が示唆された。

(8)産業医科大学の田中らは、ヒト間葉系幹細胞を用いた大腿骨頭壊死症の治療応用に関して報告した。

特発性大腿骨頭壊死症の病態として滑膜の炎症と間葉系幹細胞の異常が報告されている。我々は、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞から骨芽細胞、骨細胞、及び、軟骨細胞、内軟骨骨化への分化のメカニズム、および、全身性免疫応答の抑制作用を明らかにした。また、間葉系幹細胞はナノファイバーを scaffold として用いることによって、移植部位への局在性が保たれて骨が細胞への効率的な分化が誘導されるとともに、TGF- $\beta$  等の産生が誘導され、免疫抑制作用が発揮された可能性が示された。以上より、間葉系幹細胞は、大腿骨頭壊死症の局所治療・再生ツールとしての臨床応用の可能性が示

唆された。

(9) 愛媛大学の今井は、ステロイド誘発性骨壊死マウスモデルの確立の試みについて報告した。

ステロイド性大腿骨頭壊死症病態の詳細な分子メカニズムを理解する事は、その予防法開発につながる期待できる。原疾患治療のためのステロイド作用と骨頭壊死を惹起するステロイド作用との分子レベルのメカニズムの相違を明らかにするためには、生体内ステロイド作用を分子生物学的に理解する必要がある。このためには、遺伝子改変マウスを用いた遺伝学的手法が有効と考えられるが、適切なマウスモデルが存在しないため、その確立を試みた結果、ウサギモデルと同様のメチルプレドニゾン筋注では、マウス骨壊死の誘発を認めなかったため、デキサメサゾン内服を行ったところ、明らかな骨壊死を認めなかったものの、骨髄内血栓形成や大腿骨頭2次骨化中心形成不全をなどの表現型を認めた。週齢や投与期間など方法の修正を試みるにより、モデル確立方法を検索する。

(10) 金沢医科大学の植田、松本らは、低酸素環境下における骨代謝障害の骨細胞壊死の誘導について検討した。

ステロイド性家兎や酸化誘発ラットモデルを用いて酸化ストレスの発生や酸化誘発剤を用いて骨壊死の誘発実験などを行い、低酸素状態の発生について報告してきた。また酸化誘発ラットモデルにおいて Dickkopf-1(Dkk-1)が骨壊死に関与していることを報告した。今回は vivo の実験系では困難である低酸素環境や壊死の誘因因子について、培養骨細胞を用いた vitro の実験を行い、検討した。

(11) 京都府立医科大学の池上、久保らは、電磁場刺激後の家兎ステロイド性骨壊死モデルにおける大腿骨内の血流評価を行った。

電磁場刺激によるステロイド性骨壊死の予防機序を明らかにするため、Dynamic contrast enhanced MRI を用いて、電磁場刺激を行った家兎ステロイド性骨壊死モデルの大腿骨内の血流を評価した。対照群ではステロイド投与後に有意に大腿骨内の血流低下が生じたが、電磁場刺激群では有意な血流変化はなかった。ステロイド投与後早期に生じる骨内の血流低下が電磁場刺激により抑制されることが、ステロイド性骨壊死の予防機序の一つであると考えた。

(12) 名古屋大学の長谷川らは、特発性大腿骨頭壊死症における血清カルチノイドに関する検討を行った。

カロテノイドは酸化ストレスに保護的に働く微量栄養素であり、内皮細胞障害にも作用する可能性がある。酸化ストレスにより ION 患者では健康人より血清カロテノイドが低いと推定される。本研究の目的は ION 患者のカロテノイドの血清値を地域住民と比較することである。対象は当院外来を受診した ION 患者 50 名(ION 群)である。測定項目はレチノール(Ret),  $\beta$  トコフェロール(bToc),  $\alpha$  トコフェロール(aToc), ゼアキサンチン(Zx), カンタキサンチン(Cax),  $\beta$  クリプトキサンチン(Cry), リコペン(Lyc),  $\alpha$  カロテン(aCar),  $\beta$  カロテン(bCar)とした。コントロール(C 群)として地域住民の正常健診者 192 名の血清値を用いた。C 群の除外基準は股関節疾患, サプリメント使用, 高脂血症, 内分泌代謝疾患, 癌の既往歴とした。ION 群の病因はアルコール性 19 名, ステロイド性 27 名, 両方 2 名, 狭義の特発性 2 名とした。ION 群と C 群はそれぞれ平均年齢 47.7 歳と 62.3 歳, BMI は 22.4 と 23.4 で有意に ION 群が低かった。飲酒歴は ION 群が有意に多く, 喫煙歴に有意差はなかった。ION 群と C 群でカロテノイドは aToc, Cry, aCar 以外は有意差があった。ION 群は C 群と比較し Cax と bToc が有意に高値で, 他の項目は有意に低値であった。喫煙歴, アルコール歴のみありの対象でも aToc, aCar は両群で有意差がなかった。総カロテノイドは有意に ION 群が C 群と比べて低値であった。ION 群は C 群と比較し Cax と bToc が有意に高値で, 他の血清カロテノイドは有意に低値であった。

(13) 新潟大学の黒田らは、全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症の発生に関する背景因子について検討した。

単一施設における研究は、ステロイド開始量や減量に関して一定の治療方針で行われ、併用薬に関してもほぼ同じように使用されるため、背景因子が比較的均一な状態での検討が可能である。新潟大学での全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症(ION)の発生に関する背景因子を検討した。IONの発生は初回投与時のSLEの疾患活動性や体格あたりのステロイドの使用量との関連は認められなかったが、開始時に喫煙している症例でIONの発生が多い傾向が認められた。またIONを発生した症例は発生がなかった症例に比べてステロイド開始前の中性脂肪(TG)が有意に上昇していた。ステロイド開始後4週の採血ではIONを発生した症例は発生がなかった症例に比べてTGが有意に上昇しており、総コレステロール値は高い傾向が認めら



れた。

(14)九州大学の久保、山本、岩本らは、大腿骨頭壊死症における femoral head-neck junction について検討した。

2005年1月から2014年10月までの大腿骨頭壊死症 ARCO 分類 stage I, II およびコントロール群として健常股関節で MRI 頸部軸像および X 線 laenstein 像が撮影された 84 症例 87 股を対象とし、 $\alpha$ -angle と head-neck offset ratio(HNOR)を検討した結果、非圧潰大腿骨頭壊死症群と control 群において、 $\alpha$ -angle と HNOR に明らかな有意差はなかった。大腿骨頭壊死症の発生に関して femoral-neck junction の構造異常が関与している可能性は低いと考えられた。

(15)九州大学の鳥山、山本、岩本らは、大腿骨頭壊死症における壊死域、健常域、境界域での応力解析を行った。

大腿骨頭壊死症の摘出骨頭を用いて壊死域、健常域、境界域における応力解析を行った。圧潰が及んでいない壊死境界域を含む標本、健常域のみから成る標本、および壊死域のみから成る標本をそれぞれ作成した(2 骨頭より合計 8 標本作成)。micro CT にて撮影を行い、応力解析ソフトを用いて、各領域にかかる応力を解析し、組織学的に検討した。境界域を含む標本では、骨性修復反応層に応力が集中する傾向にあり、壊死域のみまたは健常域のみの標本では、解析範囲全体に均等に応力が集中していた。

(16)九州大学の久保、山本、岩本らは、ステロイド投与開始後 18 日目の MRI で骨壊死発生が示唆された一例を報告した。

45 歳男性で血球貪食症候群に対して最大 40mg/day のプレドニゾロンを内服された。投与から 13 日目に誘因なく一過性の左股関節痛が出現し、痛み出現から 5 日後に施行した MRI で band 様の高信号域を STIR 画像で両側大腿骨頸部に認めた。ステロイド開始から 3 ヶ月後に MRI T1 で大腿骨頭壊死症に特徴的な低信号 band 像を両側大腿骨に先行した領域に沿って認めた。Retrospective にみると、STIR 画像で認めた band 様の高信号域は早期の壊死像を捉えており、高用量ステロイド治療後 3 週間以内に骨壊死が発生しうる可能性が示唆された。

(17)九州大学の園田、山本、岩本らは、無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィの診断精度について検討した。

無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィ

の診断精度について検討した。対象は特発性大腿骨頭壊死症にて大腿骨骨切り術を行った症例の対側無症状股関節 42 股とした。MRI 上、25 股に無症候性大腿骨頭壊死を認め、17 股では大腿骨頭壊死を認めなかった。骨シンチグラフィ、SPECT/CT の感度・特異度を評価したところ、骨シンチグラフィでは感度 36%、特異度 94%であり、SPECT/CT では感度 88%、特異度 94%であった。Stage 1、壊死領域が小さいものは骨シンチグラフィで偽陰性になりやすかった。感度が高いとされる股関節であっても無症候性骨壊死に対する骨シンチグラフィの感度は低く、全身の無症候性骨壊死スクリーニングにおける有用性は低いと考えられた。

(18)広島大学の山崎、安永らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植術の中期成績について報告した。

特発性大腿骨頭壊死症(に対する骨壊死部への血管・骨修復を目的として、2005 年より骨髄単核球(単核球)移植を導入した。これまでの単核球移植施行後 7 年以上(平均 97 ヶ月)経過した 22 例 30 関節の術後成績について調査した。単核球移植後に骨頭圧潰の進行を認めなかったのが 14 関節であり、3mm 未満の骨頭圧潰の進行を 8 関節に、3mm 以上の骨頭圧潰の進行を 8 関節に認めた。圧潰 3mm 未満の全例および圧潰 3mm 以上の例のうち 3 関節で圧潰は非進行性であり、24 関節(80%)では臨床経過良好と考えられた。

(19)大阪大学の菅野らは、大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節の長期成績について報告した。

人工股関節全置換術の中で、最も骨切除量が少なく、大腿骨への生理的な荷重を再現できる表面置換型人工股関節の特発性大腿骨頭壊死症。特発性大腿骨頭壊死症 24 骨頭(Stage 3A 12 関節、Stage 3B 12 関節、発症から摘出までの期間の中央値 11 ヶ月)の骨吸収領域の分布と軟骨下骨折との関連を調査した。前方の軟骨下の壊死境界部での骨吸収が先行し、圧潰の進行に伴い増大していた。軟骨下骨折は前方の骨吸収部を起点としていた。

(20)京都大学の黒田、松田は、特発性大腿骨頭壊死症における塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生および骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験を報告した。

特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰前の治療として、2013 年 3 月より当院で塩基性線維芽細胞増殖因子(Basic Fibroblast Growth Factor: bFGF)ゼラチンハイド

ロゲルの局所単回注入の臨床試験 10 例を行った。対象は骨頭圧潰前ステージ 2 までの患者 10 名で観察期間 12 か月、主要エンドポイントは有害事象の発生、副次エンドポイントは骨頭圧潰阻止、病期の変化、臨床評価(疼痛 VAS, UCLA 活動性スコア, Harris Hip Score)、骨再生評価である。患者は男女 5 名ずつ、平均年齢 39.8 歳、背景因子はステロイド性 8 例、アルコール性 2 例であった。病期はステージ 1 が 1 例、ステージ 2 が 9 例(CT で 3A の 1 例含む)、病型はタイプ A, B, C1 がそれぞれ 1 例ずつ、C2 が 7 例であった。腰麻下、経皮的に bFGF800  $\mu$ g 含有のゼラチンハイドロゲルを壊死部に埋入した。投与後 12 か月間に、問題となる有害事象はなかった。また手術時に CT で圧潰が始まっていた 1 例を除いて、壊死部の拡大、病期進行はなく、臨床スコアは全例有意に改善した。Xp, CT で壊死領域や骨頭の軟骨下部での骨再生を認め、ONFH の早期治療法として期待できる結果であった。

(21)九州大学の山本、岩本は、SLE 新患者を対象としてステロイド性大腿骨頭壊死の発生予防に関する多施設共同臨床試験について報告した。

SLE 新患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試験を先進医療として開始した。具体的には、ステロイド剤開始と同時に、抗血小板薬(プラビックス)、スタチン(リバロ)、抗酸化剤(ユベラ)の 3 剤を併用投与し、骨壊死発生の予防効果を先進医療として検討する。

(22)埼玉医科大学の天野は、ステロイド内服中の膠原病患者に対するテリパラチドの有用性について報告した。

膠原病の治療においてステロイドは不可欠であるが、ステロイド性骨粗鬆症や大腿骨頭壊死などの骨への有害事象は大きな問題である。テリパラチドを 2 年間使用した 46 例のステロイド使用膠原病患者(平均 68 歳、平均ステロイド投与期間 11 年)を対象とし、後ろ向きにその有用性を検討した。腰椎 BMD の YAM 値はベースラインの 72%から 1 年後で 79%に増加、2 年後ではさらに 80%に改善した。ビスホスホネート製剤での骨壊死防止効果の報告から、将来テリパラチドによる骨壊死防止効果を検討する価値があると思われる。

(23)旭川医科大学の谷野、伊藤らは、特発性大腿骨頭壊死の進行抑制に対する PTH 製剤の有効性の臨床評価について報告した。

特発性大腿骨頭壊死に対して様々な手術治療の有効性は広く報告されている。しかし特発性大腿骨頭壊

死に対する保存治療については報告が少ない。近年、骨粗鬆症を基盤とする脆弱性骨折が問題となり様々な骨粗鬆症治療薬が開発されビスホスホネートは中心的役割を果たしており破骨細胞の活性低下によって骨吸収を抑制させその効果を発現する。特発性大腿骨頭壊死に対する保存治療としてビスホスホネート投与によって特発性大腿骨頭壊死発症後の大腿骨頭圧潰率減少が報告されている。PTH(parathyroid hormone)は腎臓と骨を主な標的臓器とし、血中 Ca 濃度を上昇させるように作用するホルモンであり、持続的な PTH 活性の上昇は骨量減少を惹起する。しかし PTH の間欠投与は骨量増加・骨折予防効果を示すとされ、間欠投与の PTH 製剤が骨粗鬆症治療薬として近年使用可能となった。この PTH 製剤は従来の骨粗鬆症治療薬ではみられなかった骨形成促進作用を有しており更に強力な骨粗鬆症治療薬として期待されている。PTH 製剤は骨粗鬆症治療薬として認可されているが、近年顎骨壊死の治療、歯周炎手術後の骨形成などにも有効性が報告されており、動物実験ではインプラント周囲の骨形成の有用性や骨折の骨癒合促進が示唆されている。股関節では一過性大腿骨頭萎縮症に対する治療促進の可能性が示唆されている。本研究は骨粗鬆症の骨折抑制に対して最も効果が強いとされ、骨形成促進作用のある PTH 製剤を特発性大腿骨頭壊死患者に投与することによって大腿骨頭圧潰率の減少を期するもので、大腿骨頭壊死の治癒もしくは壊死領域の縮小の可能性についても検討する。

(24)佐賀大学の多田らは、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生例の予後に関する検討を行った。

ステロイド性大腿骨頭壊死症(ONF)は全身性エリテマトーデス(SLE)において高頻度に発生する合併症であり、治療開始後早期に発生する。以前より我々は、ワルファリンとスタチンを用いて SLE における ONF の発生・発症を予防する研究を行ってきた。今回は、ONF の発症頻度や発生から発症・手術にいたった患者について検討を行った。予防投与群では 34 例中 8 例で ONF 発生が認められ、3 年以上経過観察した 7 例 12 股のうち 3 例 5 股(42%)で ONF を発症し、全例手術が行われた。予防投与無し群も含めた ONF 発症例(6 例 9 股)においては、経過中のステロイド増量が 3 例に行われ、中枢神経病変の合併も 3 例に認めた。無症状時の MRI 像は多くは C1 または C2 の所見であった。

## 6. 評価

### 1) 達成度について

全体研究計画に沿って、進捗状況および達成度を記載する。

### 1.疫学解析

39年間継続してきた世界最大の新患及び手術症例データベースである定点モニタリングを継続し、3230症例の登録を完了した。さらに、年間50セットを収集する多施設参加継続型の症例・対照研究では、90症例156対照を解析し、食生活におけるビタミンE摂取、経口避妊薬使用と本症発生への関与を示す世界初のデータが得られた。

### 2.ゲノム解析

既に、ステロイド性、アルコール性、狭義の特発性からなる1500症例余のGWAS解析を終了し、22のSNPと6つの候補遺伝子を発見した。さらに追加解析を行うため、今後半年をかけて狭義の特発性患者30名、ステロイド投与歴あり(骨壊死なし)100症例を追加収集し、GWASの結果を検証する。全国規模での検体収集継続とGWAS再解析により、ION遺伝因子の解明が期待できる。

### 3.病態解析

壊死に陥った大腿骨頭の圧潰するメカニズムの解析を、有限要素法により明らかにした。壊死を修復する作用により骨梁の肥厚が起り、同部にメカニカルストレスが加わることにより圧潰を来す可能性が明らかとなった。本結果に基づき、下記の発生予防と並行し、圧潰による発症予防に向けた研究が加速すると考えられる。

### 4.予防法開発(先進医療による臨床研究)

世界初の、酸化ストレス、脂質代謝異常、過凝固の3要素の抑制を目的とした多剤併用によるステロイド性骨壊死の発生予防の臨床研究を、厚生労働省より先進医療の承認を得て(平成26年8月)、現在、臨床研究を開始した。具体的には、SLE新患でステロイド剤を初めて投与される患者を対象として、上記の予防薬投与例を150例収集し、骨壊死発生の予防効果を検討する。参加施設は、本研究班所属の全国7施設で、今後約2年間の期間が必要となる。

### 5.有効な外科的治療の開発

世界初の試みである骨壊死患者に対する人工物置換術登録監視システムにおいて、4024症例の解析を行い、術後の有害事象発生のリスク因子(機種、手術アプローチ、など)を明らかにした。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について  
本疾患はステロイド剤投与に関連して発生する医原性の側面を持つ。今後もステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。本研究により、ステロイド性骨壊死の憂いなくステロイド治療を受けれる時代を導くことは、患者サイドのみならず、医療経済的、労働経済的にも大きな意義がある。さらに、本研究は、疫学特性の経年変化を把握することも目的としており、行政的な取り組みの効果を客観的に評価できる。

### 3) 今後の展望について

今後は、疫学調査の継続、ゲノム解析および臨床における予防法開発についてさらに研究を推進・発展させることで、世界にも類のない新たな知見が得られる可能性が極めて大きい。

### 4) 研究内容の効率性について

全国規模の多施設における学際的研究を行っており、これは世界にも類をみない効率的な研究体制である。適材適所の観点からも研究班の効率は極めて良好であり、今後も引き続き本学際的な体制を継続・発展することが望ましい。

委託業務成果報告

(業務項目)