

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

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)

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 カ月)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。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(以下 ION)患者は、変形性股関節症患者に比較して人工関節手術時年齢が低く、男性の比率が高く、活動性の高い若年患者ゆえ、機能的、耐久性、骨温存による再手術の容易性が重要と考えられる。これらの条件を満足できる人工股関節として耐摩耗性に優れたコバルトクロム摺動部(MoM)を持つ表面置換型(SHR)があげられる。SHRは、人工股関節のなかで骨切除量が最も少なく、大腿骨への荷重も生理的で、応力遮蔽による骨萎縮も回避できる^{1,2)}。一方で、MoM-SHRは、コバルトクロムの摩耗粉による Adverse Local Tissue Reaction (ALTR)または Adverse Reactions to Metal Debris (ARMD)が懸念材料である。また、大腿骨コンポーネントの支持部に壊死骨が残存するリスクもあり、短期的には壊死部の大きさと固定性に関連は認められないが³⁾、長期的に壊死骨の再圧潰や壊死域の拡大により固定性を失う可能性も否定できない。そこで10年以上経過したIONに対するMoM-SHR連続症例30関節の調査を行った。

2. 研究方法

1998年から2004年にIONに対してBirmingham Hip Resurfacing (BHR)を用いてSHRを施行した26例30関節を対象とした。男18例21関節、女8例9関節で、年齢は平均40才(20-63才)であった。ステロイド性が19関節、アルコール性が11関節であった。

病型はType C1が8関節、C2が22関節、Stageは3Aが16関節、3Bが7関節、4が7関節であった。後方進入で脆弱な壊死骨は可及的に搔爬し、セメントで充填した。臨床成績は、術前および最終観察時のハリス股関節スコア(HHS)で評価した。脱臼の有無も調査した。X線学的には、カップの角度を評価し、ゆるみや骨溶解、応力遮蔽の大腿骨の骨萎縮を評価した。10年以上経過した症例は、超音波エコーによるARMDのスクリーニングを行った^{3,4)}。長期経過症例の再置換例では、摺動部の摩耗評価も行った。

3. 研究結果

HHSは術前平均61点から、最終調査時97点と有意に改善していた。脱臼はなかった。術後9年で、遅発性血行性感染のため1関節再置換となった。術後10年および13年で1関節ずつ大腿骨コンポーネントのゆるみを認め、後者は15年で再置換となった。いずれもアルコール性IONであった。カップ外転角は平均43°(34°-54°)、前捻角は平均12°(4°-22°)であった。超音波エコーでARMDはなかった。X線学的には、骨溶解像はなく、大腿骨の応力遮蔽による大腿骨皮質骨萎縮を認めた症例はなかった。非感染性ゆるみを終点とした生存率は10年で96%であった。

15年で再置換となった症例の術中所見で、metallosisはなく、カップは生物学的に固定されており、大腿骨コンポーネントはセメント周囲の骨で固定

性が破たんしていた。表面粗さの測定結果から算出した Ra(平均粗さ)、Rz(最大高さ)を表 1 に示す。

表 1) Ra(平均粗さ)、Rz(最大高さ)

供試材			Ra (μm)	Rz (μm)
ボール	頭頂部	n1	0.044	0.401
		n2	0.045	0.409
カップ	臼底部	n1	0.047	0.471
		n2	0.048	0.584

骨頭とカップの Ra は同等の値であり方向によって差異はなかった。Rz は骨頭よりも若干カップのほうが大きかった。また骨頭直径は 45.849mm で、カップの直径は 46.015mm で、クリアランスは 0.166mm であった。骨頭の球表面からのゆがみの最大と最低の差は 0.013mm で、15 年で摩耗は極めて少なかった。

4. 考察

今回の 10 年以上の経過の評価で、BHR を用いた ION に対する SHR は 96% という高い生存率を示し、機能スコアも高く、患者の満足度も高い治療法であることが示された。カップ側のゆるみはなく、ハイドロキシアパタイトコートをした porocast の BHR カップは生物学的固定性が短期のみならず⁵⁾、長期的にも良好であることが確認できた。一方で、大腿骨コンポーネントに機械的ゆるみを 2 例認め、除去しきれなかった壊死骨または新たに発生した壊死骨の圧潰による可能性が考えられたが、金属内部でも骨の状態の寝台が難しいので原因を特定できなかった。アルコール性 ION の場合は壊死域の拡大が起こり得るかも知れないが⁶⁾、ION における壊死域の拡大は通常極めてまれであるので^{7,8)}、手術手技的に十分に壊死骨を搔爬し、セメントで充填できれば SHR の生存率は高く維持できると考えられる⁹⁾。

MoM 摺動部に伴う ARMD は表面置換型では頻度が低く¹⁰⁾、BHR は生存率の高い機種であるが、今回の長期成績でもそれが確認できた。

5. 結論

ION に対する BHR を用いた SHR は、学習曲線を含む初期からの連続症例でも良好な 10 年生存率が示され、壊死骨をセメントで置換すれば、圧潰によるゆるみを回避でき、良好な長期生存率がえられる可

能性が示された。股関節機能や骨温存でも満足の行く結果と考えられる。

6. 研究発表

1. 論文発表

Abe H, Sakai T, Ando W, Takao M, Nishii T, Nakamura N, Hamasaki T, Yoshikawa H, Sugano N. Synovial joint fluid cytokine levels in hip disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):165-72

2. 学会発表

- 1) 高尾正樹、西井孝、坂井孝司、吉川秀樹、菅野伸彦. μ CT を用いた大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰進行過程の検証. 第 87 回日本整形外科学会学術総会、神戸、2014/5/23
- 2) 菅野伸彦. 大腿骨頭壊死症の診断と治療—最新の技術と知識—. 第 41 回日本股関節学会、東京、2014/10/31
- 3) 小林千益、松本忠美、大園健二、菅野伸彦、久保俊一、岩本幸英. 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: 平成 25 年度の調査結果. 第 41 回日本股関節学会、東京、2014/10/31
- 4) 菅野伸彦、高尾正樹、坂井孝司、西井孝、中村宣雄. 人工関節: サーフェイスの位置づけと課題. 第 41 回日本股関節学会、東京、2014/10/31

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Kishida Y, Sugano N, Nishii T, Miki H, Yamaguchi K, Yoshikawa H. Preservation of the bone mineral density of the femur after surface replacement of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Mar;86(2):185-9.
- 2) Nishii T, Sugano N, Miki H, Takao M, Koyama

- T, Yoshikawa H. Five-year results of metal-on-metal resurfacing arthroplasty in Asian patients. *J Arthroplasty*. 2007 Feb;22(2):176-83.
- 3) Nishii T, Sakai T, Takao M, Yoshikawa H, Sugano N. Is ultrasound screening reliable for adverse local tissue reaction after hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2014 Dec;29(12):2239-44.
- 4) Nishii T, Sakai T, Takao M, Yoshikawa H, Sugano N. Ultrasound screening of periarticular soft tissue abnormality around metal-on-metal bearings. *J Arthroplasty*. 2012 Jun;27(6):895-900.
- 5) Nakasone S, Takao M, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Incidence and natural course of initial polar gaps in Birmingham Hip Resurfacing cups. *J Arthroplasty*. 2012 Oct;27(9):1676-82
- 6) Sugano N, Nishii T, Shibuya T, Nakata K, Masuhara K, Takaoka K. Contralateral hip in patients with unilateral nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Jan;(334):85-90.
- 7) Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Aug;(305):190-9.
- 8) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(9):1017-23.
- 9) Nakasone S, Takao M, Sakai T, Nishii T, Sugano N. Does the extent of osteonecrosis affect the survival of hip resurfacing? *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Jun;471(6):1926-34.
- 10) Sugano N1, Iida H, Akiyama H, Takatori Y, Nagoya S, Hasegawa M, Kabata T, Hachiya Y, Yasunaga Y. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan. *J Orthop Sci*. 2014 Jan;19(1):85-9.

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

黒田 隆、松田 秀一 (京都大学大学院医学研究科 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)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 μ 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骨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。

1. 研究目的

ONFHは30歳~40歳代に好発し、高い骨頭圧潰率が報告されており、若年者でも人工股関節全置換術(THA)となる場合もある。骨切り術など従来の関節温存手術は難度、侵襲とも大きく手術時期を逸しやすく、低侵襲な再生治療に期待がかかっている。細胞治療のほかに、成長因子を用いる治療戦略も提唱されてきたが、動物実験での検証が進まず、これは第一に骨頭特異的に壊死がおこる動物モデルがなかったこと、第二に成長因子を局所へデリバリーする技術がなかったことが原因であった。私達は家兎ONFHモデルを作成し、それは発症初期から骨頭圧潰、OAとヒト同様のステージを進むものであった。このモデルに、徐放性に優れたbFGF(rhFGF-2)ゼラチンハイドロゲルを単回局所投与すると骨頭壊死の進行が抑えられる効果を明らかにした。この結果をもとに2013年3月から2014年6月まで当院で、骨頭圧潰前のONFH10例を対象に、bFGF含有ゼラチンハイドロゲルを骨頭内に単回投与する臨床試験を実施した。その概要と短期成績について述べる。

2. 研究方法

対象は骨頭圧潰前ステージ2までの患者10名で、手術は腰麻下に大腿骨外側1cmの皮切で経皮的に骨形成作用のある800 μ g含浸rhFGF-2ゼラチンハイドロゲルを埋入する。観察期間は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として、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 (HHS))、壊死部の骨再生評価を行った。

3. 研究結果

患者は男性5名、女性5名、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で骨頭圧潰初期のステージ3Aの1例含む)、病型はタイプBが2例、C1が1例、C2が7例であった。術前プランニングから算出した壊死体積は平均23.8cm³(1.8-39.7 cm³)で、壊死体積率は27.4%(5.1-72.3%)であった(図1)。

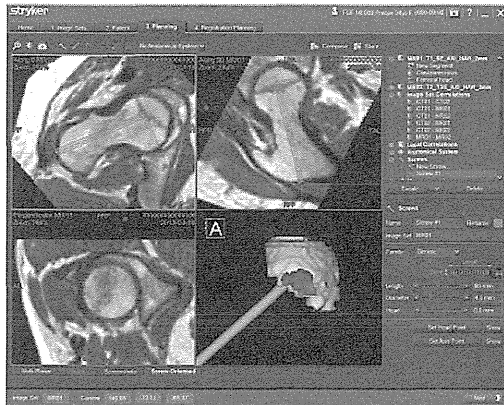


図 1. 術前プランニング (OrthoMap 3D Navigation System: Stryker 社): 壊死部の体積をマーキングし、骨頭の体積比から壊死体積率を算出できる。投与ルートはφ4.5mmの骨孔でプランニングする。

全例、壊死部へのゲル埋入を確認した。手術時間は平均18分、出血少量で、術翌日から歩行を許可し、入院期間は6-8日であった。観察期間である術後12ヶ月の間に問題となる有害事象はなかった。術前CTでステージ3Aだった1例を除いて、病期の進行を認めておらず骨頭圧潰はない。臨床スコアは術前平均(疼痛VAS 21.2mm, UCLAスコア 5.5, HHS 81.0点)から術後1年平均(疼痛VAS 5.3mm, UCLAスコア 6.7, HHS 96.9点)へ有意に改善した(図2a-c)。

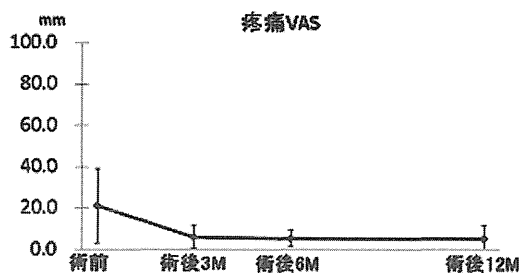


図 2a. 疼痛 VAS の推移

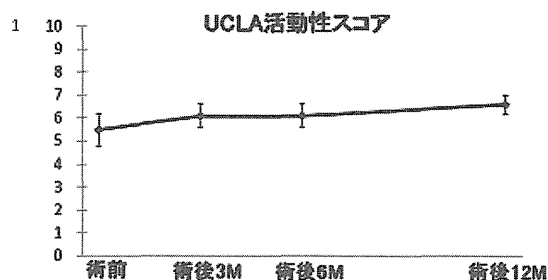


図 2b. UCLA 活動性スコアの推移

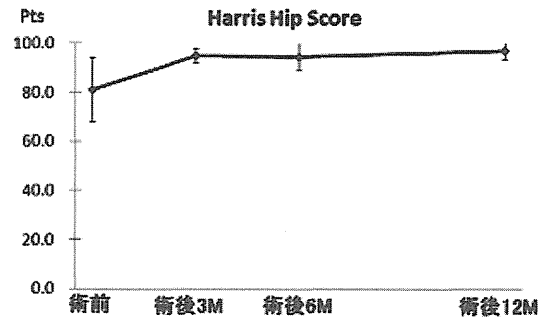


図 2c. ハリスヒップスコアの推移

Xp, CT では骨孔先端の壊死領域での骨再生や軟骨下骨部での骨再生を認めた(図3)。

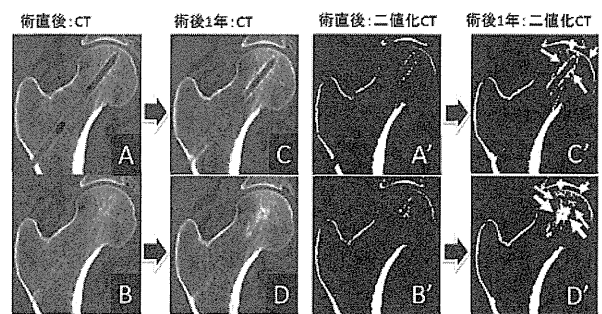


図 3. 術直後と術後1年でのCT、二値化CT画像による骨再生評価

A, C:骨孔レベル、B, D:骨孔周囲、A'-D':二値化CT画像、骨再生部位(矢印)

術後12ヶ月ではMRI画像での壊死部の輝度変化は認めなかったが、術後18ヶ月(※臨床試験観察期間終了後の参考データ)で壊死領域の変化(壊死部の縮小)を認める症例もあった(図4)。

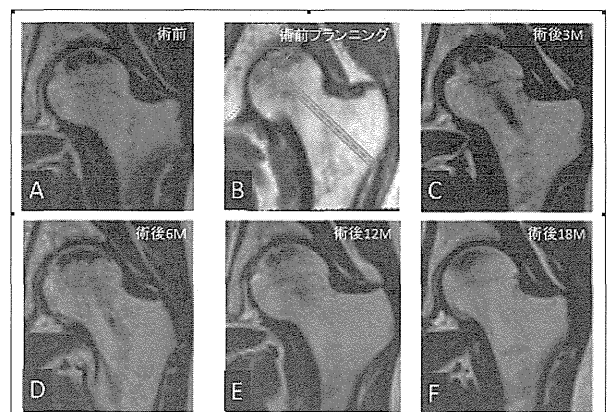


図 4. 術前プランニングと術直後から術後18ヶ月でのMRI:T1強調画像

術後6ヶ月でまず、健常部であるドリリングルート部

位の輝度が low signal から正常に変化している。さらに 18 ヶ月の T1 強調像では壊死領域が縮小し、病型が変化(術前タイプ C2 からタイプ C1)している。

4. 考察

これまでに bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを ONFH の骨頭内に投与した報告は国内外でない。壊死範囲が広く、患者の 7 割以上が骨頭圧潰をきたすと報告されているタイプ C の 8 例においても骨再生がみられ、短期成績であるが骨頭の圧潰を認めていない。私達が考案した低侵襲治療は、骨形成作用のある bFGF を骨頭内の壊死部に直接投与し壊死骨を内部から再生させようという試みであり、さらに徐放性にすぐれた基材としてゼラチンハイドロゲルを用いる点の特徴である。ONFH は MRI で早期診断はなされたものの、初期には症状もなく、経過観察している間に骨頭が圧潰してしまい、ADL は著しく損なわれる。その際には若年者でも THA 以外に選択肢がないといったケースもみられる。THA 自体は近年、長期成績も向上し確実な手技ではあるが、骨頭圧潰阻止、関節温存が大腿骨頭壊死症の究極的な治療目標であることにはかわりはない。骨頭温存を目的とした場合、現状では症状の軽い時期に骨盤や大腿骨の各種骨切り術、血管柄付き骨移植など technical demanding かつ侵襲の大きな治療の選択を迫られ、手術時期を逸しやすい。

骨関節分野においては、bFGF の骨形成作用はこれまでに多くの報告があり、特に徐放性に優れるゼラチンハイドロゲルをキャリアとして使用することによって実験動物では骨欠損部での骨形成や骨量増加、ヒトでは脛骨骨幹部骨折での治癒期間短縮などが示されている。家兎の下腿骨折および骨延長モデルでの bFGF 投与による早期骨形成と骨量増加や、サル頭蓋骨の欠損モデルでの骨欠損修復、液体窒素での家兎骨壊死モデルでの骨再生などが報告されている。また、これに併せて細胞増殖因子の局所濃度をコントロールするためのドラッグデリバリーシステムも発展した。タンパク治療の問題点として、きわめて短い半減期と全身投与や大量投与による副作用があげられていたが、生体吸収性ゼラチン水和ゲルを足場材料とした徐放システムは優れたコントロールリリースと局所投与を可能とし、タンパク治療の実用化に大きく貢献した。ゼラチンハイドロゲルによるタンパク徐放は生体吸収材料である点、均一な質が保障される点、手

技が簡便で低コスト、シートや粒子、ディスクなどに成型可能というメリットを生かして、医療分野での臨床応用が進んでいる。注目すべきはヒトでの臨床応用で、下腿の骨切り面に bFGF (200, 400, 800 μ g) 含有ハイドロゲルを単回注入すると、容量依存性に早期に骨癒合が得られたことが報告されている。低侵襲な治療として、古くから行われている最も簡便な手技として骨頭穿孔術(core decompression)がある。いわゆる骨頭ドリリングで骨頭に骨孔を作成し、自然治癒機転に期待する方法であるが、最終的な骨頭の圧潰を防ぐことはできず、time saving operation の位置づけである。欧米では比較的多く行われているが、本邦では骨生検が必要な場合以外にはあまり用いられない。bFGF ゼラチンハイドロゲル単回注入療法はこれまでも手術療法の一つとして欧米で広く行われてきた core decompression に付随した経皮の手技で可能である。今回の臨床試験は壊死骨頭内においても bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル単回注入により骨再生が促され、ONFH のステージ進行が抑えられたものと推測される。医療経済的にも人工関節が回避され医療費の大幅な削減につながる。本邦においては人工股関節全置換術の入院費用は一人当たり平均 250 万円と試算されている。今回の 10 例での入院費用は平均 27.6 万円であった。国内では年間に 47000 件の人工股関節全置換術と 55000 件の大腿骨人工骨頭挿入術が行われており、そのなかで大腿骨頭壊死症によるものは 6.89% である。人工股関節全置換術についてのみで試算すると、47000(件) \times 6.89/100(%) \times 250 万(円) = 80.95 億円の医療費が大腿骨頭壊死症患者に使われていることになる。若年者での人工股関節手術症例は将来的な入れ替えも必要であり、医療コストはさらに増加する。本法で骨頭壊死が再生し、自己の股関節を温存できれば、これらの費用は不要となり、大幅な医療費削減が期待できる。また、自家骨髄細胞などの細胞治療と異なり均質な bFGF の薬理効果が期待でき、経皮的な操作で施設を選ばずに行え、一般病院への普及も現実的である。

5. 結論

骨頭圧潰前の ONFH 症例に bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを低侵襲に単回投与する本法は壊死部の骨再生を骨頭内部から促す治療効果が期待できる。ステロイド性、アルコール性、特発性と ONFH の誘因

を問わず、骨頭圧潰前であれば、治療機会が与えられることも利点である。簡便で低侵襲な手術手技、確実な骨再生を期待できる薬理効果、術後すぐの社会復帰、低コストであることなど、圧潰前の積極的な再生医療として期待できる方法の一つと考える。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 黒田隆、浅田隆太、南角学、宗和隆、秋山治彦、松田秀一:特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療、第 13 回日本再生医療学会総会。京都、2014.3.4-6
- 2) 黒田隆、浅田隆太、南角学、宗和隆、秋山治彦、松田秀一:特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2 ゼラチンハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療、神戸、第 87 回日本整形外科学会。2014.5.22-25
- 3) 黒田隆、浅田隆太、南角学、宗和隆、秋山治彦、田畑泰彦、松田秀一:特発性大腿骨頭壊死症に対する FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療、第 35 回日本炎症・再生医学会総会。沖縄、2014.7.1-4
- 4) 黒田隆、浅田隆太、南角学、宗和隆、田畑泰彦、秋山治彦、松田秀一:特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療の短期成績、第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会。鹿児島、2014.10.9-10
- 5) 黒田隆、宗和隆、後藤公志、南角学、浅田隆太、秋山治彦、松田秀一:パネルディスカッション C: 大腿骨頭壊死症の治療法の進歩「特発性大腿骨頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療—」、第 41 回日本股関節学会。東京、2014.10.31-11.1
- 6) 黒田隆、秋山治彦、川那辺圭一、田畑泰彦、中村孝志、松田秀一:大腿骨頭壊死症動物モデルの確立と新治療法の有効性の検証、第 20 回日本最小侵襲整形外科学会。宇都宮、2014.11.15
- 7) 黒田隆、宗和隆、後藤公志、南角学、浅田隆太、田畑泰彦、秋山治彦、松田秀一:特発性大腿骨

頭壊死症に対する再生治療の取り組みと臨床応用—FGF-2 ハイドロゲルを用いた早期低侵襲治療—、第 20 回日本最小侵襲整形外科学会。宇都宮、2014.11.15

- 8) 黒田隆、宗和隆、南角学、浅田隆太、秋山治彦、田畑泰彦、松田秀一:特発性大腿骨頭壊死症—FGF-2 ハイドロゲルを用いた骨頭圧潰前の早期低侵襲治療—、第 4 回 DDS 再生医療研究会。東京、2014.12.6

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Kuroda Y, Akiyama H, Kawanabe K, Tabata Y, Nakamura T. Treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits with a single local injection of recombinant human FGF-2 microspheres. J Bone Miner Metab. 2010;28(6):608-616.
- 2) 黒田隆. 大腿骨頭壊死動物モデルを用いた細胞増殖因子治療の取り組みと臨床応用研究、遺伝子MOOK22号 最新疾患モデルと病態解明—創薬応用研究 細胞医薬創製研究の最前線—、メディカルドゥ 2012;195-200.
- 3) 黒田隆. 再生医療の現状と展望:細胞を用いない再生医療—FGF-2 ゼラチンハイドロゲルを用いた大腿骨頭壊死症の治療—一家兎動物モデルを用いて—、整形・災害外科 第 56 巻 2013 年 4 月臨時増刊号、金原出版 2013;625-633.

SLE 新患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

山本卓明、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)

SLE 新患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。

1. 研究目的

SLE 患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防を多施設共同研究の先進医療で行う。

2. 研究方法

使用薬剤の設定根拠は、これまでに動物実験にて予防効果が認められたスタチン製剤、抗血小板薬、抗酸化剤を使用する。基礎実験の結果としては、家兎でのスタチンによる骨壊死予防効果¹⁾、家兎でのタチオンによる予防効果²⁾、家兎でのプロブコールとワーファリンの併用による予防効果³⁾、鶏でのスタチンによる骨壊死予防効果⁴⁾、家兎での抗血小板薬による予防効果⁵⁾、などに基づいている。

今回、臨床試験として SLE 新患患者における骨壊死発生率をステロイド投与後に主に MRI 用いて検討する。さらに、血液生化学検査もあわせて行い、骨壊死発生に関与する因子も検索する。

3. 研究結果

先進医療としての具多的内容は以下の如くである。

・SLE 新患患者に、ステロイド剤投与開始と同時に、骨壊死の発生予防目的で、

-スタチン(リバロ)

-抗血小板薬(プラビックス)

-ビタミン E(ユベラ)

の3剤を同時に併用投与する。全て既承認薬で一般的に使用されている薬剤であり、使用量も適量範囲内である。

・患者背景を統一する為に、SLE 新患症例に限定する(今回初めて SLE の診断を受けたもの)

・過去にステロイド投与を受けていない症例を対象とする。

・今回は、シングルアームでヒストリカルコントロールとし、POC study の位置づけにて行う。

4. 考察

本臨床試験における使用薬剤決定に際しては、臨床的な問題点として抗凝固薬あるいは抗血小板薬のどちらを用いるのか、スタチン製剤としてどの薬剤を用いるのか、対象症例が十分に集まらない可能性、などが指摘された。経口投与可能で、かつコントロールし易い薬剤ということで、抗血小板薬を用いることとし、スタチンに関しては、第3世代のピタバスタチンであるリバロを用いることとなった。また、症例数に関しては、現時点で7施設の参加が予定されており、目標である150症例の解析は可能と考え、本プロトコールに基づいて臨床試験を開始した。

5. 結論

抗血小板薬、スタチン製剤、抗酸化剤の3剤併用による臨床試験を開始した。

6. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y. Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.

Bone 53: 329-335, 2013

2. 学会発表

- 1) Takuaki Yamamoto, Yukihide Iwamoto.
Defect of the quadratus femoris muscle in transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis.
The 16th ARCO meeting
January 12- 12, 2012, Brussels, Belgium

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Nishida K, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1054-1058.
- 2) Ichiseki T, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. J Orthop Sci. 2004;9:509-515.
- 3) Motomura G, et al. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis Rheum. 2004;50:3387-3391.
- 4) Cui Q, et al. The Otto Aufranc Award. Rovastatin prevent steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1997;344:8-19.
- 5) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y: Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits Rheumatology 2012;51:789-793.

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

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)

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。

1. 研究目的

膠原病の治療においてステロイドは不可欠であるが、骨代謝への負の影響により患者のQuality of Lifeを著しく損ねる。現在推奨され汎用されている骨粗鬆症治療薬のビスホスホネート製剤でも、以前の我々が実施した研究(エチドロネートを使用)では、ステロイド性骨粗鬆症の防止には十分な効果がなかった¹⁾。テリパラチドは、骨形成を促進する唯一の薬剤で、ステロイド性骨粗鬆症の治療薬として注目されている。今回は、テリパラチドを使用したステロイド服用膠原病患者においてテリパラチドの有用性を評価することを目的とした。

2. 研究方法

膠原病の治療のためステロイドを服用している患者で、2011年4月から2012年10月までにテリパラチドを開始され、2年間観察できた膠原病事例46例を対象とし、診療録から後ろ向きに調査し、腰椎骨密度、脊椎圧迫骨折の発生の有無、骨代謝マーカーの変動および主な有害事象などを調べ、テリパラチドの有用性を評価した。

3. 研究結果

テリパラチド開始時の患者背景;関節リウマチ25例、SLE6例、炎症性筋疾患(多発性筋炎または皮膚筋炎)5例、強皮症4例、リウマチ性多発筋痛症2例、血管炎2例、成人Still病1例、Sjogren症候群1例。男性5、女性41例。平均年齢68.2歳(男性69.8歳、女性68.0歳)。平均ステロイド投与期間130ヶ月。平均ステロイド投与量(プレドニゾロン換算6.1 mg/day)。測定

されていた39例の腰椎骨密度(L2,3,4の平均値)のYAM値は72.4%。使用されていた骨粗鬆症治療薬では、ビスホスホネート製剤31例、SERM5例、ビタミンD3製剤22例(前2剤との併用例含む)。

1年後の腰椎骨密度のYAM値は前後で施行できていた18例の平均で79.2%と上昇。2年間経過をおえた6例の平均は80.3%であった。テリパラチド開始後、新規椎体骨折は3例に発症、非椎体骨折はなかった。テリパラチドの中止に至った有害事象は、筋痛2例、関節痛悪化1例、倦怠感1例の4例であったが、入院を要する重篤な有害事象はなかった。

4. 考察

今回の研究では、長期間ステロイドが使用されてきた膠原病患者においても、椎体骨折は3例にみられたものの、テリパラチドは骨密度を有意に改善した。

ステロイドは骨粗鬆症のみならず大腿骨頭壊死の大きなリスク因子でもある。ビスホスホネート製剤が骨壊死の進展による人工関節置換術の頻度の低下させた、という成績もあり²⁾、骨粗鬆症治療が骨壊死の防止や進展抑制に役立つ可能性もある。今後、ビスホスホネート製剤や、テリパラチド、デノスマブなど新規骨粗鬆症治療薬の骨壊死の発生・進展防止効果についても検討する必要があると思われる。

5. 結論

ステロイド療法をうける膠原病患者において、テリパラチドは骨密度の改善効果の点で、優れた効果を示した。骨壊死への効果は未知であるが、ビスホスホネート製剤での成績から、テリパラチドの骨壊死への

効果について検討する必要があると思われた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kameda H, Amano K, Nagasawa H, et al.:
Notable difference between the development of vertebral fracture and osteonecrosis of the femoral head in patients treated with high-dose glucocorticoids for systemic rheumatic diseases. Intern Med 2009; 48: 1931-1938
- 2) Lai K-A, Shen W-J, Yang C-Y, et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. J Bone Joint Surg Am 2005;87:2155-2159

2. 学会発表

- 1) 武井博文、柴田明子、酒井亮太、千野健太郎、近藤恒夫、奥山あゆみ、西英子、長澤逸人、天野宏一：膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症対策としてのテリパラチドの有用性。第58回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ 33、2014年4月、東京

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

Weinstein RS: Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2012; 41:595-611

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

谷野弘昌、伊藤 浩 (旭川医科大学 整形外科)

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[1,2]。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フォ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フォ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[3,4,5,6]。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[7, 8]、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[9, 10]。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[11]。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、大腿骨頭壊死の治療もしくは壊死領域の縮小の可能性についても検討する。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死の大腿骨頭圧潰率を PTH 製剤投与により減少するか、そして壊死領域が縮小するかを検討する。

2. 研究方法

ランダム化2群間比較研究を行う。本研究の目的と有用性につき説明し本研究参加に同意の得られた患者をランダムに PTH 投与群とコントロール群(PTH 非投与群)の2群に分ける。レントゲンにおける大腿骨頭圧潰の進行、MRI による壊死領域の評価、DEXA による骨密度の評価、採血による骨代謝マーカーの評価、Harris Hip Score の評価を行う。

3. 研究結果

現在まで本臨床研究に PTH 投与群12股(9人)、コントロール群16股(9人)が登録されており、登録者を募集している。

大腿骨頭の圧潰進行もしくは骨切り術・人工股関節置換術に至った症例を悪化とすると PTH 群では12股中5

股で悪化を認め、7股では悪化を認めなかった。それに対してコントロール群では16股中11股で悪化を認め悪化を認めなかったのは5股のみであった。

4. 考察

本臨床研究は旭川医科大学倫理委員会の審査を経て平成24年末より開始している。PTH 製剤の投与や採血などが保険診療外となることが多く資金を獲得し実施している。目標登録数の登録に未だ至っていないが、開始から2年余り経過し1年半の PTH 製剤投与および2年間のフォローアップを終了した被験者も出てきた。今までの結果からは PTH の有効性を推測させる中間結果と考えられる。PTH 製剤は骨形成促進作用のある骨粗鬆症治療薬であり、更には骨代謝マーカーを見ると骨形成は促進されるが骨吸収は抑制されるという特徴をもち、特発性大腿骨頭壊死の大腿骨頭圧潰防止に対して有用である可能性があると考ええる。今後両群の登録数を増やすとともに結果を解析していくと共に特許申請を行う。

5. 研究発表

未発表。

臨床研究開始前に UMIN に登録を行った。

6. 知的所有権の取得状況

協力企業および大学と申請準備中。

7. 参考文献

- 1) Ito H, Tanino H, Yamanaka Y et al., Long-term results of conventional varus half-wedge proximal femoral osteotomy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br 94(3), 308-14, 2012
- 2) Ito H, Matsuno T, Kaneda K., Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year follow up. Clin Orthop Rel Res 374, 201-11, 2000
- 3) Chen CH, Chang JK, Kai KA et al., Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis. Arth& Reum 64, 1572-78, 2012
- 4) Agarlawala S, Shah SB., Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. J Arthroplasty 26, 1128-34, 2011
- 5) Nishii T, Sugano N, Miki H et al., Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? Clin Orthop Rel Res 443, 273-79, 2006
- 6) Lai KA, She WJ, Yang CY et al., The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. J Bone Joint Surg 87A, 2155-2159, 2005
- 7) Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS et al., Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. N Eng J Med 363, 2396-2405, 2010
- 8) Cheung A, Seeman E., Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. N Eng J Med 363, 2473-4, 2010
- 9) Ohkawa Y, Tokunaga K, Endo N., Intermittent administration of human parathyroid hormone increases new bone formation on the interface of hydroxyapatite-coated titanium rods into ovariectomized rat femora. J Orthop Sci 13, 533-42, 2008
- 10) Manabe T, Mori S, Mashiba T et al., Human parathyroid hormone accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolus monkeys. Bone 40, 1475-82, 2007
- 11) Fabbriciani G, Pirro M, Manfredelli MR et al., Transient psteoporosis of the hip: successful treatment with teriparatide. Rheum Int 32, 1367-1370, 2012

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

多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵
長澤浩平

(佐賀大学医学部 膠原病・リウマチ内科)
(早良病院 膠原病リウマチセンター)

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。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONF) は副腎皮質ステロイド剤の重要な副作用であり、特に全身性エリテマトーデス (SLE) において好発する。ステロイド投与開始後早期に ONF は発生し、その頻度は 30~40% である (1-3)。ONF 発生時には無症状であるが、その約 1/3 では数年の後に股関節痛が生じ、これを ONF の発症と呼ぶ。我々は以前より ONF の予防に関する研究を行っており、特にステロイド治療早期の過凝固状態や血管障害が関与すると考え、抗凝固剤を用いた予防法を検討してきた。2003 年から 2010 年まで多施設共同で行ったワルファリンとスタチンを用いた予防研究では、ONF の発生率は 23% であり (4)、過去に行ったワルファリンによる予防研究 (5) におけるコントロールと比べると 10% ほど低い値であった。また ONF の発症率は予防群の方が有意に低く、一方で ONF 発生例における比較では、予防群も予防を行わなかった群もほぼ同じ発症率であった (6)。

今回はこの予防研究の期間を含め、当施設において経験した ONF 発生症例のその後の経過、特に人工骨頭置換術 (THA) などの手術にいたった例の特徴や経過について検討を行った。

2. 研究方法

ONF 予防研究の対象と方法は既報 (4) の通りである。多施設共同研究は 2003 年から 2010 年にかけておこなわれたが、今回は共同研究終了後の症例も含め、さらにはそれ以前 (2002~2003 年)、あるいはなんらかの理由で予防投薬を行わなかった症例までを対象に含めた。

予防研究においては、新たに SLE と診断し、プレドニゾロン (PSL) 40mg/日以上を必要とする患者を対象とし、除外項目としては、①血小板数が 70,000/ μ l 以下、②収縮期血圧が 150 mmHg 以上の高血圧、③AST, ALT が 100 IU/l 以上の肝障害、④クレアチニンクリアランスが 50 ml/min 以下の腎障害、⑤妊娠中、あるいは妊娠の可能性のある患者、である。PSL 投与開始と同時にワルファリン及びスタチン (シンバスタチンあるいはアトルバスタチン) の併用投与を開始し、3 か月間継続した。ONF の発生は股関節 MRI で判定し、共同研究ではステロイド治療開始より 3 か月後と 1 年後に MRI を行ったが、今回はそれ以外もどこの時点で MRI をとった症例も含めた。また、ステロイド治療開始からの観察期間が 3 年以上の症例を対象とした。発症は股関節痛の出現であるが、それに対して NSAID の投与が開始された日を発症時とした。

調査項目は、ステロイド開始から発症、および手術施行までの期間、予防投薬(ワルファリン、スタチン)の有無、ONF 発生早期で無症状時の MRI 所見、合併症、ONF 発生以降のステロイド増量、などである。

本研究は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会(IRB)の承認を受け、患者からは文書による同意を得た。

3. 研究結果

1) 対象症例

ワルファリンとスタチンの予防投薬を行った症例は 34 例であり、うち 27 例は 3 か月間の投与を完遂し、7 例は 1 か月以上投与したが有害事象などにより 3 か月未満で中止した。ONF の発生は 8 例(23.5%)で認められた。そのうちステロイド開始から 3 年以上経過を追えたのは 7 例で観察期間は 3.2~11.9 年(中央値 7.0 年)であった。さらに治療開始から 2 年以内に MRI で無症候性の ONF を確認したのは 6 例であった。予防投与群は血小板減少、重症 SLE、合併症、などで投与を行わなかった症例や、予防研究以前および以後の症例であるが、3 年以上経過観察できた ONF 発生例は 3 例で(観察期間 5.2~12.7 年)、また MRI で無症候性 ONF を確認していたのは 2 例のみであった。

2) ONF 発生例における発症率と手術率(表 1)

予防群では 3 例 5 股で ONF を発症し、ONF 発生例における発症率は 3/7 例(43%)、5/12 股(42%)であった。手術も 3 例(43%)、5 股(42%)、1 股は頸部骨折で手術後で行われ、全例 THA であった。対照群では 3/3 例(100%)、4/4 股(100%)で ONF を発症し、手術は 2 例(67%)、3 股(3/4、75%)で行われ、1 股は回転骨切り術、2 股は THA であった。ONF 発生股における無手術生存率を図 1 に示す。

3) ONF 発症例、手術例の特徴(表 1)

ONF の発生例の MRI 所見、発症までの期間、手術および手術までの期間、ステロイド増量の有無について表 1 にまとめた。発症例 6 例と非発症例 4 例の比較では、観察期間中のステロイド増量(10mg 以上)が発症例が多い(3/6、50%)ことが特徴であった。35 歳女性例はプレドニゾロン 20mg 再開の 2 か月後に疼痛が増強し、THA となった。一方非発症例ではステロイドが増量された症例はなかった。表には示していな

いが、合併症については、発症例で糖尿病(インスリン治療)と他の膠原病の合併(強皮症)が認められた。また中枢神経ループスも発症例が多い(3/6、非発症例 0/4)傾向であった。

ステロイド治療開始後 2 年までに MRI で無症候性 ONF 発生が確認された 8 例 13 股(予防投与群 6 例 11 股、非投与群 2 例 2 股)のうち、C1/C2 の割合は予防投与群で 9 股(82%)、非投与群で 1 股(50%)であった。さらにそのうち 4 股(44%)と 1 股(100%)で手術が施行された。

図 1. ONF 発生股における非手術生存率

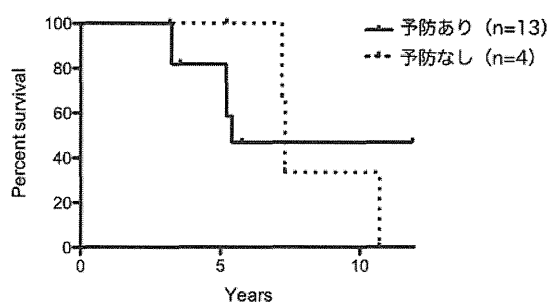


表 1. ONF 発生例の予後

年齢 性	ワルファ リン予防	観察期間 (年)	無症候性の MRI (右/左)	発症まで の期間 (年)	手術	手術まで の期間 (年)	期間中のステ ロイド増量
45 F	有	11.9	C1 / C2	-			なし
52 F	有	10.8	C1 / C1	2.2	THA 2	3.3	なし
52 F	有	9.9	-	5.0	THA 1	5.4	なし
35 F	有	7.0	C1 / C2	0.8	THA 2	5.2	0→20mg
42 F	有	5.8	C2 / B	-			なし
21 F	有	3.6	C2 / C1	-			なし
19 F	有	3.2	0 / A	-			なし
36 M	無	12.7	-	5.9	THA 2	7.2	2→12mg
23 F	無	11.7	0 / C1	4.0	骨切 1	10.7	15→30mg
59 F	無	5.2	A / 0	2.7			なし

4. 考察

ステロイド性 ONF の原因は明らかではないが、我々は以前より血液凝固異常が関与している可能性を指摘してきた(2)。そして MRI における ONF の発生はステロイド治療開始後早期に出現することより治療早期の予防が重要と考え、ステロイド治療開始と同時に抗凝固薬を投与する予防研究を行ってきた(5)。またステロイド投与後に血清コレステロール(TC)の急激な上昇が生じ、ONF 発生患者で TC 上昇の程度が強いことが認められたため、ワルファリンとスタチンの併用による予防研究を行った(4, 6)。

今回の検討では予防投薬を行った症例(3年以上経過観察例)での ONF の発症率は 3 例、9%であり、全例で手術(THA)を行っていた。ONF 発生股における非手術生存率は 6 年で約 50%だった。予防投薬を行わなかった群は症例が少なく、比較は難しいが、昨年の報告と同様に ONF 発生股における手術の施行率などは両群で特に差は無いようであった(6)。予防無し群も含めた個々の症例の検討では、発症例・手術例において、経過中に SLE の活動性上昇があり、それに対してステロイドが増量されたケースが 3 例に認められた。一方非発症例、非手術例ではそのような例はなかった。Nakamura らは初回ステロイド治療後に ONF が発生しなかった例で、その後に ONF が生じた例ではすべてステロイド 30mg 以上に増量が行われていたと報告している(7)。今回の検討ではプレドニゾン 10mg 以上の増量を「ステロイド増量あり」としたが、ONF 発生後の症状発現および圧壊の進行に関しても、少量にもかかわらずステロイドの増量が因子となる可能性が示唆された。

無症状期の MRI 所見との関連では、発症例はほとんど C1/C2 の股で生じていた。1 例では 3 か月目は正常で、1 年後に C1、2 年後に C2 と拡大していた。壊死範囲の拡大もステロイド増量により生じると報告されているが(8)、この症例では増量はされていない。また、無症状期の MRI 所見では C1/C2 が 82%であり、これも既報(87%、文献9)と比べてほぼ同程度であった。C1/C2 の比率は変わらないことから、予防投与を行っても発生した ONF の壊死範囲を縮小できる効果は乏しいと考えられた。

5. 結論

SLE においてワルファリン等による予防を行った患者での ONF 発症率は 9%であり、無症状期に ONF を診断した例では、6 年後に約 50%が手術を行っていた。予防の有無にかかわらず ONF の発生から発症に至った例では経過中にステロイド増量が行われたケースがみられ、発症との関与が示唆された。また無症状期の MRI 所見はほとんど C1 または C2 であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵、永尾奈津美、貞永裕梨、大田明英、長澤浩平. SLE におけるステロイド性大腿骨頭壊死症に対するワルファリンとスタチンによる予防効果. 第 58 回日本リウマチ学会学術集会. 2014.4.24-26、東京.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Nagasawa K, Tsukamoto H, Tada Y, et al: Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: Long-term observations. Br J Rheumatol 33: 343-347, 1994.
- 2) Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, et al: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. Ann Rheum Dis 48: 672-676, 1989.
- 3) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. Lupus 14: 385-390, 2005.
- 4) 多田芳史、小荒田秀一、長澤浩平、堀内孝彦、末松栄一. SLE患者におけるワルファリンとスタチンの併用によるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防効果. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究. 平成 23 年度総括・分担研究報告書 244-248.
- 5) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. Lupus 15: 354-357, 2006.

- 6) 多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵、長澤浩平. SLE患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発症に関するワルファリンとスタチンの効果. 厚生労働科学研究費補助金難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用. 平成25年度総括・分担研究報告書 42-46.
- 7) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, et al: Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. Clin Exp Rheumatol 28: 13-18, 2010.
- 8) 中村順一、重村知徳、岸田俊二、高橋和久. SLEの再燃に伴うステロイド増量により大腿骨頭壊死の壊死範囲は拡大しうる. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究. 平成23年度総括・分担研究報告書 100-102.
- 9) 重村知徳、中村順一、岸田俊二、高橋和久. ステロイド性大腿骨頭壊死の圧壊率、手術率を要する割合は膝骨壊死より高い. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究. 平成23年度総括・分担研究報告書 97-99.

患者由来 iPS 細胞を応用した病態解析

戸口田 淳也
岡本 健、川井 俊介

(京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野)
(京都大学大学院医学研究科 整形外科)

狭義の特発性大腿骨頭壊死症の遺伝性素因を探索するために、同胞発生者が存在している罹患者の体細胞より iPS 細胞を作成し、その骨及び分化能を標準的 iPS 細胞と比較検討した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は更にアルコール性、ステロイド性、そして狭義の特発性に分類されている。このうち狭義の特発性骨頭壊死症の発生に関しては、何らかの遺伝性素因が関与していることが想定され、病態に応じた革新的な治療法を開発するためにも、遺伝性素因の同定は重要な点である。これまで同定された遺伝性変異としては、COL2A1 遺伝子の変異がある。COL2A1 遺伝子は、骨頭壊死症とは全く異なる脊椎骨端異形成症や Stickler 症候群の原因遺伝子でもある。すなわちこれらの疾患は COL2A1 遺伝子の allelic diseases であり、遺伝子型と表現型の関連性が想定されるが、明確ではない。

iPS 細胞は体細胞に初期化遺伝子を発現させることで、多能性を獲得させた細胞であり、様々な細胞に分化可能な幹細胞である。そこで狭義の特発性骨頭壊死症の中から、まずこれらの COL2A1 遺伝子の変異を有する患者より iPS 細胞を樹立し、それぞれの骨及び軟骨分化能を評価することを計画した。

2. 研究方法

狭義の特発性骨頭壊死症の中で、COL2A1 遺伝子の変異が検出された 2 家系 3 名の患者の末梢血細胞に、6 つの初期化因子を挿入したエピソードベクターを導入、強制発現させ、iPS 細胞を樹立する。樹立した iPS 細胞を用いて骨及び軟骨分化誘導実験を行い、標準的 iPS 細胞、あるいは COL2A1 遺伝子の他の部位に変異を有する方の体細胞から樹立した iPS 細胞との相違を検討する。

3. 研究結果

これまでに COL2A1 変異を有する患者 2 家系 3 名より、末梢血を採取し、単核細胞を用いエピソードベクターを用いて 6 因子を導入することで、iPS 細胞を樹立した。それぞれ 5 クローン以上の複数のクローンを樹立し、幹細胞マーカーの発現、胚様体形成による *in vitro* 分化能の評価などの iPS 細胞としての機能を評価した。加えて、典型的な症状を呈する Stickler 症候群患者よりも iPS 細胞を樹立した。現在、これらの細胞の骨及び軟骨分化能を評価している。

4. 考察

COL2A1 遺伝子の変異による骨頭壊死症類似病変は、他の狭義の骨頭壊死症と極めて類似した画像所見を呈する場合と、明らかに異なる場合がある。COL2A1 遺伝子の変異が原因である他の疾患も含めて、iPS 細胞を用いた *in vitro* での表現型解析により、遺伝子型と表現型の関連性に関して、情報が得られることが期待される。

5. 結論

狭義の特発性大腿骨頭壊死症患者の中から、COL2A1 遺伝子の変異により発症したと想定される患者より iPS 細胞を樹立した。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto Y, Ikeya M, Hino K, Horigome K, Fukuta M, Watanabe M, Nagata S, Yamamoto T, Otsuka T, Toguchida J. New

- protocol to optimize iPS cells for genome analysis of fibrodysplasia ossificans progressive. *Stem Cells*, in press.
- 2) Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. Enhanced chondrogenesis of iPS cells from neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase-1-independent cAMP/PKA/CREB pathway. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):302-14.
 - 3) Fukuta M, Nakai Y, Kirino K, Nakagawa M, Sekiguchi K, Nagata S, Matsumoto Y, Yamamoto T, Umeda K, Heike T, Okumura N, Koizumi N, Sato T, Nakahata T, Saito M, Otsuka T, Kinoshita S, Ueno M, Ikeya M, Toguchida J. Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media. *PLOS ONE*, 2014 Dec 2;9(12):e112291.
 - 4) Aoyama T, Fujita Y, Madoba K, Nankaku M, Yamada M, Tomita M, Goto K, Ikeguchi R, Kakinoki R, Matsuda S, Nakamura T, Toguchida J. Rehabilitation program after mesenchymal stromal cell transplantation augmented by vascularized bone grafts for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: A preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Oct 31. pii: S0003-9993(14)01210-6.
 - 5) Aoyama T, Goto K, Kakinoki R, Ikeguchi R, Ueda M, Kasai Y, Maekawa T, Tada H, Teramukai S, Nakamura T, Toguchida J. An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20(4):233-42.
 - 6) Husain SR, Ohya Y, Toguchida J, Puri RK. Current Status of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20(3):189.
2. 学会発表
 - 1) 戸口田淳也. iPS 細胞を活用した整形外科疾患の病態解明から創薬. 第 87 回日本整形外科学会学術総会(2014.5.23 神戸)
 - 2) Toguchida J, Aoyama T, Goto K, Kakinoki R, Kasai Y, Maekawa T, Tada H, Teramukai S, Nakamura T, Matsuda S. An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts 第 12 回 ISSCR(2014.6.19 Vancouver)
 - 3) Matsumoto Y, Ikeya M, Fukuta M, Hsiao E, Hayashi Y, Asaka I, Otsuka T, Conklin BR, Toguchida J. Identification of gene sets dysregulated by mutant ACVR1 gene causing a rare intractable disease, fibrodysplasia ossificans progressiva 第 12 回 ISSCR (2014.6.18 Vancouver)
 - 4) 横山宏司、西小森隆太、納富誠司郎、田中孝之、斉藤潤、梅田雄嗣、池谷真、小原収、中畑龍俊、戸口田淳也、平家俊男. 患者由来 iPS 細胞を用いた CINCA 症候群における関節症病態の解析. 第 35 回日本炎症・再生学会(2014.7.1 沖縄)
 - 5) 松本佳久、池谷真、永田早苗、浅香勲、大塚隆信、戸口田淳也. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた進行性骨化性線維異形成症の病態解明. 第 29 回日本整形外科学科基礎学術集会(2014. 10. 10 鹿児島)
 - 6) 松永一仁、金永輝、坂井田功、戸口田淳也. ヒト iPS 細胞から中胚葉細胞塊を介した側板中胚葉由来間葉系幹細胞の誘導. 第 37 回日本分子生物学会年会(2014.11.26 横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

8. 参考文献

該当無し