

SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症に対する

濃縮自家骨髄血移植術の中期成績

吉岡友和、菅谷 久(筑波大学 医学医療系 整形外科 運動器再生医療学寄附講座)
都丸洋平 (筑波大学大学院博士課程 人間総合科学研究科)
三島 初 (筑波大学 医学医療系 整形外科)

SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術の骨頭温存効果について検討した。全 294 例 451 関節のうち、術後 2 年以上経過観察可能であった 52 例 92 関節を対象とした。術後平均 5.0 年で THA 移行率は 29% (27/92 関節)で、BMI、性別、ステロイドパルスの有無、最大ステロイド投与量、術前病型、経過観察期間(年)が THA 移行と関連していた。術前 Stage 1, 2 症例の骨頭圧潰発生率は 60% (25/42 関節)、このうち圧潰進行が 3A までにとどまった 7 例と圧潰が発生しなかった 17 例の割合は全体の 57% (24/42 関節)であった。

1. 研究目的

Systemic Lupus Erythematosus (以下、SLE)を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症 (Osteonecrosis of the Femoral Head, 以下 ONFH) に対する濃縮自家骨髄血移植術¹⁻⁸⁾ (Concentrated Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation, 以下 CABMAT)の骨頭温存手術としての有効性を検証すること。

2. 研究方法

当科で 2003 年から 2015 年の期間に CABMAT を実施した全ての ONFH 症例は 294 例 451 関節、そのうちステロイド関連 ONFH は 154 例 270 関節であった。このなかで SLE を背景とする ONFH は 65 例 115 関節であり、術後観察期間 2 年以上の 52 例 92 関節を対象とした。患者詳細は平均年齢 35.4 (±10.4) 歳、男性 8 例 16 関節、女性 44 例 76 関節 (片側例: 12 例、両側例: 32 例)、Body Mass Index (以下、BMI) 22.0 (±3.8)、術後観察期間は 5.0 (±3.1) 年、病型は Type A 3 関節、B 4 関節、C1 41 関節、C2 44 関節、病期は Stage 1 19 関節、2 23 関節、3A 39 関節、3B 9 関節、4 2 関節であった。評価項目は人工股関節全置換術 (Total Hip Arthroplasty, 以下 THA) への移行率、THA 移行の予測因子 (年齢、性別、BMI、ステロイドパルス治療の有無、術前病型、術前病期、左右、経過観察期間) をロジスティック解析統計解析した。

また、術前 Stage 1, 2 症例 (35 例 42 関節) における圧潰発生率と最終観察時の病期を評価した。

3. 研究結果

THA 移行率は 29% (平均移行時期 3.3 年、0.7-12.3 年)、予測因子は BMI (odds 比: 3.84、 $P < 0.001$)、性別 (odds 比: $9.482e^{-12}$ 、 p 値 0.001)、ステロイドパルスの有無 (odds 比: 71.8、 p 値 0.005)、最大ステロイド投与量 (p 値 0.006)、術前病型 (odds 比 (C2/C1): 24.3、 p 値 0.013)、経過観察期間(年)であった。術前 Stage 1, 2 症例の圧潰発生率は 60% (平均圧潰発生時期 2.0 年) で、最終観察時の病期は 3A 17% (7 関節)、3B 5% (2 関節)、4 12% (5 関節)、THA となった患者は 26% (11 関節) であった。

4. 考察

SLE を背景としたステロイド関連 ONFH に対する CABMAT の骨頭温存効果について検証した。THA 移行率は術後 5.0 年の平均経過観察期間で 29% であった。しかしながら、THA 移行の判断基準は股関節痛、それに伴う機能障害、画像上の関節症変化、社会的背景など多因子が複雑に関連するため真の骨頭温存効果を検証するための hard outcome とはならない。また、他の骨頭温存手術や自然経過例の THA 移行率との比較で有効性を検証する必要がある

が、本研究は単群試験であり、先行研究でも SLE を背景としたステロイド関連 ONFH のみでの THA 移行率に関するデータはなく、本結果の臨床的意義を明確に評価することは難しい。

THA 移行予測因子は術前病型と BMI、性別、ステロイドパルスの有無、最大ステロイド投与量、術前病型、経過観察期間(年)であり、壊死範囲と股関節にかかる力学的ストレスが大きいことが THA 移行と関連していた。本術式は濃縮骨髄血に含まれる間葉系幹細胞、骨・血管前駆細胞、成長因子を骨壊死部に移植する手術であり、osteogenesis と osteoinduction 効果^{9, 10)}を期待しているが、今回の結果から、壊死範囲が大きく BMI が高値の症例に対しては力学的強度を高めるための何らかの工夫が必要と考えられた。2016 年 2 月から第 3 種再生医療として本治療を再開したが、その中では低出力超音波パルス¹¹⁾またはテリパラチド¹²⁾を術後併用する介入プロトコールとし、この課題が解決可能か現在、検証中である。

術前 Stage 1, 2 症例の圧潰発生率は 60% であり、骨頭温存手術としての真の効果は骨頭圧潰防止効果(圧潰非発生率)40%と考えられる。骨頭圧潰後に病期が 3A までにとどまった 7 関節(17%)を骨頭圧潰が抑制されたと定義した場合、骨頭圧潰防止・抑制効果は 57%となるが、これらの結果の意義も前述した理由から評価が難しい。

現状、倫理的側面から無治療またはドリリングのみの手術を対照群とした比較検証試験の実施は困難であり、今後は、他施設での自然経過例(SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症)を年齢層、性別、病型、病期でマッチングさせ骨頭の圧潰発生または進行をエンドポイントとし比較検証する予定である。

5. 結論

SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症(52 例 92 関節)に対する濃縮自家骨髄血移植術の術後 5.0 年における治療成績は THA 移行率 29%、その予測因子は BMI、性別、ステロイドパルスの有無、最大ステロイド投与量、術前病型、経過観察期間(年)であった。術前 Stage 1, 2 患者の圧潰発生率は 60% であり、真の骨頭温存効果は 40%、3A までにとどまった症例を含む骨頭圧潰防止・抑制効果は 57% であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Ochiai N, Yamazaki M, Mishima H. Mid-term results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head with systemic lupus erythematosus. 2017 October, ARCO Annual meeting, Berlin

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) Sakai S, Mishima H, Ishii T, Akaogi H, Yoshioka T, Uemura T, Ochiai N. Concentration of bone marrow aspirate for osteogenic repair using simple centrifugal methods. *Acta Orthop.* 2008 Jun; 79(3):445-8.
- 2) Yoshioka T, Mishima H, Akaogi H, Sakai S, Li M, Ochiai N. Concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation treatment for corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Int Orthop.* 2011 Jun; 35(6):823-9.
- 3) Yoshioka T, Mishima H, Akaogi H, Sakai S, Ochiai N. Clinical use of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation (CABMAT) for osteonecrosis of the femoral head and bone non-union. *Advances in Medicine and Biology* 48, 2012: 273-88. Nova Science Publishers.
- 4) 吉岡友和、三島 初、赤荻博、菅谷 久、青戸

- 克哉、和田大志、山崎正志. 大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術の実際. 別冊整形外科 66、南江堂：92-97、2014
- 5) 吉岡友和、三島初、菅谷久、山崎正志. 大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術. オルソタイムズ、メディカルレビュー社、9(3):3、2015
- 6) 吉岡友和、三島初、菅谷久、赤荻博、青戸克哉、山崎正志. 大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術 日本における細胞移植医療の現状と課題. 別冊整形外科 68、南江堂：17-23、2015
- 7) Hyodo K, Yoshioka T, Sugaya H, Akaogi H, Aoto K, Wada H, Shimizu Y, Yamazaki M, Mishima H. Predicting risk factors of total hip arthroplasty conversion after concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective review of 213 hips at a mean follow-up of 5 years. *J Hip Surg.* 2017(1) 7-13.
- 8) Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H. Hip preserving surgery with concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: retrospective review of clinical and radiological outcomes at 6 years postoperatively. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Jul 6;18(1):292.
- 9) Sugaya H, Mishima H, Gao R, Kaul SC, Wadhwa R, Aoto K, Li M, Yoshioka T, Ogawa T, Ochiai N, Yamazaki M. Fate of bone marrow mesenchymal stromal cells following autologous transplantation in a rabbit model of osteonecrosis. *Cytotherapy.* 2016Feb;18(2):198-204.
- 10) Kato T, Khanh VC, Sato K, Takeuchi K, Carolina E, Yamashita T, Sugaya H, Yoshioka T, Mishima H, Ohneda O. SDF-1 improves wound healing ability of glucocorticoid-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Nov 18;493(2):1010-1017.
- 11) Mishima H, Sugaya H, Yoshioka T, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Ochiai N. The safety and efficacy of combined autologous concentrated bone marrow grafting and low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016 Apr;26(3):293-8.
- 12) Makihara T, Yoshioka T, Sugaya H, Aoto K, Wada H, Uemura K, Tanaka K, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H. Feasibility and Efficacy of Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation Combined with Human Parathyroid Hormone 1-34 Administration to Treat Osteonecrosis in a Rabbit Model. *Bone Marrow Res.* 2017:2484689.