

1. 目的

大腿骨頭無腐性壊死に対して、従来の血管柄付き骨移植術に、体外培養にて増殖させた骨髄間葉系幹細胞と人工骨材料の移植を併用する骨再生治療の安全性および臨床効果を評価する。主要エンドポイントは手術前と術後2年目における病期、副次エンドポイントは手術前、術後1年目及び術後2年目における罹患骨内の海綿骨量と日本整形外科学会股関節機能判定基準に基づく評価点数とする。

2. 背景と根拠

2.1. 無腐性骨壊死について

無腐性骨壊死とは特定の部位の骨組織が、感染症以外の何らかの理由により壊死に陥り、そのため力学的に脆弱となり、圧潰陥没変形を生じ、更に二次的に軟骨病変が引き起こされ、関節症に至る疾患群をさす¹⁾。原因としては薬剤あるいは外傷後の二次性傷害があげられるが、大半は原因不明である¹⁾。全ての骨に発生しうるが、臨床上の疾患概念が確立されているものとしては、主として小児期に発生するものとして大腿骨近位骨端部（ペルテス病）、踵骨骨端部（シーバー病）、足舟状骨（ケーラー病）、中足骨骨頭（フライバーグあるいは第2ケーラー病）があり、成人発生部位としては、月状骨（キーンベック病）、手舟状骨、大腿骨骨頭、距骨が上げられる。小児期のものは、特発性と考えられるものが大部分であるが、成人の舟状骨や距骨に発生するものは何らかの外傷後に発症することが多い。このように病因は個々の疾患において異なるが、共通した病態としては、何らかの機械的ストレスあるいは全身的な要因により、局所微小血管内に塞栓が発生し骨髄内血行が阻害され、骨組織が壊死に至る機序が想定されている¹⁾。大腿骨頭無腐性壊死は、特発性と続発性に分類され、二次性の原因としては、ステロイド使用、アルコール多飲等が挙げられる。男女比は1.2対1で30才から50才に好発する。無治療での自然経過は荷重部に壊死が認められる場合94%以上が骨頭の圧壊、陥没などが進行し、強い疼痛のため日常生活にも多くの支障をきたすようになる²⁾。本疾患は骨壊死疾患群の中でも、臨床経過が把握され、画像判定による病期分類等が確立されている疾患であることより、本試験の対象疾患として選定した。

2.2. 無腐性骨壊死の治療

無腐性骨壊死の自然経過は、局所の血行状態と壊死骨組織の再生能力により大きく異なる。例えば小児期のシーバー病やケーラー病では適切な保存治療で、全例が変形を残さず治癒するのに対し、大腿骨頸部骨折や距骨骨折後の骨壊死の自然治癒の可能性は著しく低く、本試験における対象疾患である大腿骨頭壊死の場合も、自然治癒は極めて稀である。また自家骨移植術等の通常の骨再生を目指した治療法の成績は著しく不良である³⁾。このような理由から大腿骨頭壊死症は、厚生労働省から難治性疾患に指定されており、研究班が構成され、病態解明及び治療法の開発が進められている。

2.3. 大腿骨頭無腐性壊死に対する治療法

経過観察のみでは94%以上の症例で骨頭の圧壊が進行し²⁾、免荷を行っても80%以上の症例で圧壊が進行することから保存的治療は無効とされ手術治療の適応になることが

多い⁴⁾。大腿骨頭壊死は進行期には変形性股関節の像を呈し、人工股関節の適応となる。人工関節の耐用期間を考慮すれば、病期の進行を防ぐ外科的手法は意義があるものであり、いくつかの試みが試行されてきた。機械的ストレス軽減を目的として大腿骨頭回転骨切術が本邦において考案施行されてきたが⁵⁾、適切な症例選択、正確な手術手技が必要であり、その成績が一定していない⁶⁻⁸⁾。より保存的な治療法として骨髄内圧の軽減を目的とした骨生検針による減圧術が行われてきたが^{4,9)}、現在ではその有効性は疑問視されている¹⁰⁾。血行再建術としては血管柄付き腸骨あるいは腓骨移植術が行われている^{11,12)}。本試験治療で採用する予定の腸骨移植術の臨床成績は、Ishizaka、藤原、Eisenschenk、及びHasegawaらが報告している¹³⁻¹⁶⁾。なかでもEisenschenkらは90関節と多数例の平均経過観察期間5年での成績を述べており、全体のSteinberg分類での病期進行率は51%、つまり約半数の症例において病期が進行したと述べている¹⁵⁾。藤原らの38関節、平均4年での進行率は31%¹⁴⁾、Hasegawaらの31関節¹⁶⁾、平均5年での進行率は54%、そしてIshizukaらの31関節、平均6年での進行率は48%であり¹³⁾、経過観察期間を考慮するとほぼ同等な成績であると判断できる。総合的に判定すると腸骨移植術はstage IIまでの症例の約半数で5年時点までは病期の進行を予防する効果はあるが、完全な骨再生は得られず、その後も経時的に病期が進行する可能性があると考えられる。腓骨移植術との比較に関しては、腓骨移植術の成績にばらつきが多いため困難であるが^{17,18)}、基本的には同等と考えられ、血行再建に更になんらかの積極的に骨再生を促進する要素を加えることが、成績改善には必要であると想定される。

2.4. 骨髄間葉系幹細胞について

以上の骨壊死病態に対する現行治療法の共通した課題として、壊死骨組織内では骨組織の再生を担う細胞が不足しているため、再生まで長時間必要とし、かつ不十分であることが挙げられる。すなわち骨組織再生を促進する能力をもつ細胞を積極的に移植することが、この問題点を解決する有力な方法であると考えられる。そのような再生能力をもった細胞として臨床応用に向けて有力視されているのが骨髄間質に存在し、骨、軟骨、脂肪等の間葉系細胞に分化する能力をもつ間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell、MSC)である¹⁹⁾。MSCは同じく骨髄に存在する造血幹細胞のような組織幹細胞として位置付けられている細胞であるが、造血幹細胞におけるCD34陽性かつCD38陰性というような特定の細胞表面マーカーが同定されておらず、その生物学的本態に関しては、未解明な点の多い細胞である。しかし既にその臨床応用は開始されており、安全性に問題があるとの報告は挙がっていない²⁰⁾。

2.5. 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨壊死の治療について

骨壊死病態に対してMSCを用いた治療は、大腿骨頭壊死への応用が二つのグループより報告されている。但し、いずれも骨髄採取液から有核細胞分画を単離・濃縮したものをを用いたものであり、*ex vivo*での培養を経たものではない。Hernigouらは、1990年から1996年の間に189関節に対して、減圧術と同時に、濃縮骨髄液30mlを経皮的に壊死部に注入する治療法を行い、平均観察期間7年のデータを2002年に発表した²¹⁾。それによれば術前にSteinberg分類²²⁾で、stage 3及び4であった44関節は全例病期が進行したが、stage 1及び2の145関節では進行率が29%であったと報告している。この報