

1. 目的

月状骨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Modified Mayo Wrist Scoreによる臨床評価とする。

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、臨床上的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（キーンバック病）、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⁾。月状骨無腐性壊死は、キーンバック病とも呼称され、20才から55才までの成人に多く発症し、若年発症は稀な疾患である。治療されずに放置された場合、月状骨は変形圧潰し手根骨の配列異常を生じて変形性関節症に至る。強い疼痛のため職業復帰はもとより日常生活にも重大な支障をきたす疾患である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月状骨壊死の場合も、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例えば大腿骨頭壊死症は、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. 月状骨無腐性壊死に対する治療法

月状骨無腐性壊死に対する治療法としては、機械的ストレスを軽減するための橈骨遠位部短縮術、血行再建を目的とした血管柄付き橈骨移植術等が現在用いられている。橈骨遠位部短縮術のみでは保存的治療群よりは良好ではあるが、壊死の進行を防ぐ効果は

ないと報告されている^{2,4)}。骨組織再生を目指した後者の方法の成績としては、Moran らの 26 例の報告があり、平均観察期間 31 ヶ月で画像病期判定での進行率は約 23%で、最終臨床成績 (24 例) は excellent 6 例、good 6 例、fair 9 例、poor 3 例であったとしている⁵⁾。自験例は 8 例で全て有頭骨か橈骨の短縮術を併用したもので、平均観察期間 20.5 ヶ月の成績で excellent 4 例、good 3 例、fair 1 例、poor 0 例であった⁶⁾。両者とも、特に stage 3 の症例の成績が不良であり、術後長期間 (〜16 週) の固定を必要とするため可動域の回復が不良であること、経過観察中、圧潰が再進行してくる例があることなどが共通した問題点である^{5,6)}。

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⁷⁾。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⁸⁾。

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⁹⁾。それによれば術前に Steinberg 分類¹⁰⁾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。この報告では対照治療群は設置されていないため、厳密な比較は不可能であるが、血管柄付腸骨移植術での stage 2 の進行率が約 50%であることを考慮すると優れたものであると評価できる¹¹⁻¹⁴⁾。2005 年に Gangji らは同様の手技を用いて減圧術のみを施行した関節 (8 関節) を対照群とした試験群 10 関節の前向き二重盲験比較試験の結果を報告した¹⁵⁾。治療後 2 年の時点で病期進行率は対照群が 63% (5/8 関節) であったのに対し、試験群は 10% (1/10 関節) に留まっており、臨床成績も優れていたと報告した。症例数は少なく、観察期間も短期であるが、前向き試験でも有効性が示されたことは意義深いと考えられる。さらに Hernigou らは移植した有核細胞のコロニー形成能 (1 個の細胞が増殖して細胞集簇を形成する能力。一定数の細胞をプラスチックディッシュに播種し、一定期間後に、形成されたコロニー数を計測し、コロニー形成単位として評価する。本試験では、骨髄間質細胞を標的としているので、繊維芽細胞コロニー形成単位 (Colony