

163. 大腿骨頭壊死症に対する新規治療法の開発

秋山 治彦

Key words : 大腿骨頭壊死症, ヒト組み換え線維芽細胞増殖因子2タンパク質, ゼラチンハイドロゲル

*京都大学 大学院医学研究科 整形外科

緒 言

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の圧潰および最終的には続発性変形性股関節症を引き起こし、股関節の疼痛および機能障害を呈する疾患である。我が国では特定疾患に指定されている原因不明の疾患で、ステロイド治療後、アルコール多飲による骨髄脂肪塞栓、骨髄内圧上昇、血管内皮細胞機能障害が病因と言われている。診断には単純レントゲンおよびMRIが用いられる。初期症状は軽度である事がほとんどであるが、大腿骨頭の圧潰をきたすと、疼痛の増強、歩行障害など症状は増悪する。海外では骨髄内圧を現すためCore decompressionが実施されているものの、その効果は限定的であり、大腿骨頭圧潰に進行する症例も多い。我が国で実施されている関節温存手術として、大腿骨頭回転骨切り術、大腿骨内反骨切り術、血管柄付き骨移植術が行われているものの、侵襲は極めて大きく、また進行例には適応が無い。よって、一般的には人工股関節置換術が施行されているのが現状である¹⁾。近年、骨髄単核球移植術など低侵襲手術も開発されているものの、未だ効果は限定的である²⁾。我々のグループは、家兎の特発性大腿骨頭壊死症モデルを作製し、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲルの壊死骨への単回注入が、壊死骨の再生を促し骨頭圧潰を抑制する事を報告した³⁾。この動物実験をもとに、2013年3月から6月までの間に、特発性大腿骨頭壊死症10患者に対して800 μ gのrhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲルを注入し1年間の経過観察を行う臨床試験を実施した。

方 法

対象は、20-80歳の、大腿骨頭圧潰前のStage 1または2の患者10例とした。大腿骨頭壊死症に対する手術治療の既往、ゼラチンアレルギー、コントロール不良の糖尿病、高度の高血圧症、重症の心・肺疾患、プレドニン換算で10mg以上のコルチコステロイド投与、5年以内の悪性腫瘍の既往、活動性の感染症などを除外基準とした。

患者は腰椎麻酔の下、牽引手術台に仰臥位とした。患側大腿外側大転子遠位に1cmの縦皮切をおき、透視下に骨壊死部にガイドワイヤーを刺入した。このガイドワイヤーを用いて骨壊死部まで直径4.5mmの骨孔を穿ち、直径3.5mmのトレフィン骨孔内に挿入し、800 μ g rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル⁴⁾を注入した。術翌日から荷重を許可した。術後は単純レントゲン、CTおよびMRIで大腿骨頭を画像診断し、病期の厚生労働省診断基準に準じて判定した⁵⁾。疼痛はVisual Analogue Scale (VAS)で、日常生活活動性をUCLA score⁶⁾で、股関節機能をHarris Hip Score (HHS)⁷⁾で解析した。

*現所属：岐阜大学 大学院医学系研究科 整形外科

課題名	特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生及び骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験
対象疾患・症例数	特発性大腿骨頭壊死症のうち、Stage1及び2の患者・10例
試験デザイン	非対照、非盲検、単一施設試験
投与方法	bFGF 800 μ gを含むゼラチンハイドロゲルを大腿骨頭内に投与
観察期間	投与後12ヶ月
主要エンドポイント	有害事象の発生
副次エンドポイント	MRIによる壊死部の骨再生評価、骨頭圧潰阻止、病期の変化、臨床評価

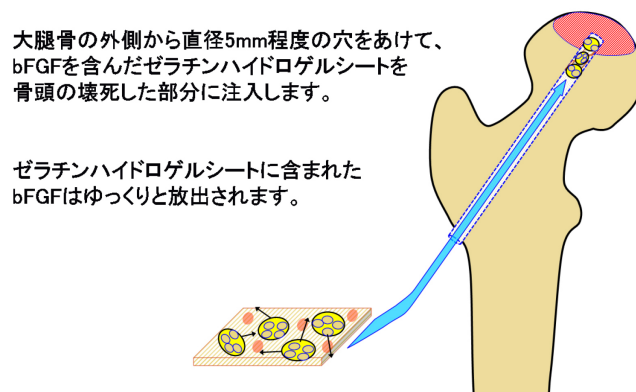


図1. 臨床試験の概略.

bFGF含有ゼラチンハイドロゲルの骨壊死部への投与.

結果

患者は、男性5名、女性5名で、平均年齢は39.8歳であった。7患者は両側罹患症例であり、3患者は既に圧潰した股関節に人工股関節置換術を施行され、2患者は人工股関節置換術を予定されていた。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入の術式および薬剤に関わる術中術後合併症は発生していない。1患者に麻酔による頭痛の訴えがあった。手術は全例腰椎麻酔科に実施し、平均手術時間は18分、皮切は1cm、平均入院期間は4.8日であった。術後1年間の経過観察では、術前術後のVAS Scoreは21.2mmが5.3mm、UCLA scoreは5.5点が6.6点、HHSは81.0点が96.9点に有意に改善していた。病期は、術前Stage3Aで極軽度の圧潰を認めていた症例に1mmの圧潰の進行を認めたものの、他症例に病期および圧潰の進行は認めなかった。単純レントゲンおよびCTでは骨孔周囲および骨壊死部に新生骨の形成を認めたが、T1強調MRIでは若干の骨形成シグナルを骨壊死部に検出できた。

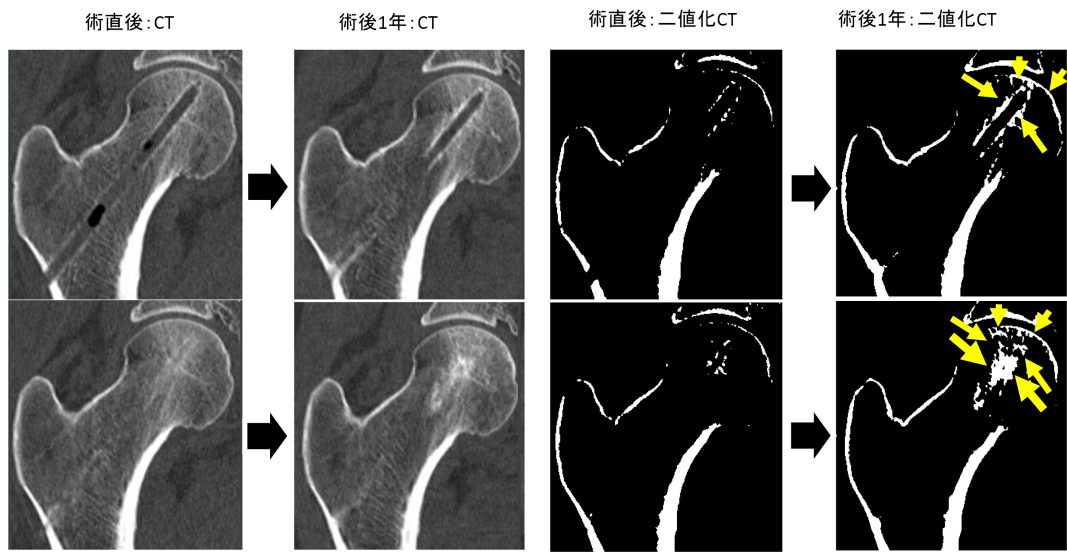


図2. CT画像.
CT画像にて骨新生を認める.

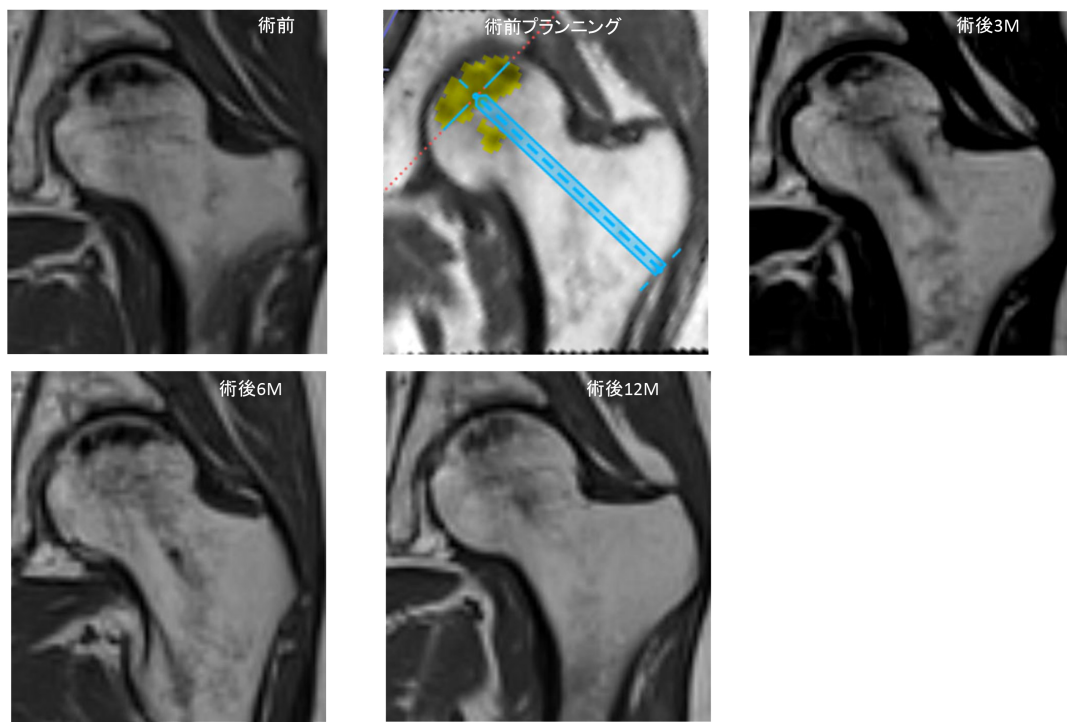


図3. MRI画像.
MRI画像にて壊死骨の部分的再生を認める.

考 察

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭への栄養血管の血流の一過性途絶により発症する。FGF-2は強力な血管新生活性と骨髄幹細胞・骨芽制帽の細胞増殖活性を有している。よって、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、骨壊死部に血管および骨芽細胞を誘導し、骨新生を期待する極めて低侵襲的な治療法であり、未だこのような方法で治療を試みた報告は無い。今回の臨床試験では、type Cの骨壊死領域の大きな症例においても骨新生が認められ、rhFGF-2の生体内での活性が十分に示唆される。本邦では、50%の患者がステロイド投与歴が有り、両側罹患で広範囲の壊死が認められる事も多い。よってこれらの症例では、症状が明らかとなり病院に受診するまでに、または経過観察中に骨頭圧潰をきたす症例も少なくない。このような症例には、やむなく人工股関節置換術を実施しているのが現状である。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、このような治療方法が無く経過観察しか仕方の無い壊死範囲が広い患者、社会復帰を急ぐ必要の有る侵襲性の高い骨切り術が施行困難な患者、比較的若年者で人工関節置換術を施行された場合、将来再置換術が必要となる患者など、適応を広く設定できる大きな利点がある。近年、core decompressionと自家細胞移植を併用した治療法が報告されているものの、細胞を濃縮する装置が必要である事、臨床成績が安定しないことなどの問題があり、一般的な治療として普及していない²⁾。

我々の臨床試験と報告された所家の試みを比較しても、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル注入療法は、組織的に壊死骨新生と臨書的に骨頭圧潰抑制を期待できる、極めて有望な低侵襲治療法である。今後、第II相医師主導治験として有効性を確立する計画である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、京都大学医学研究科整形外科科学講座の黒田 隆である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Hernigou, P., Oignard, A., Nogier, A. & Manicom, O. : Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. *J. Bone Jt. Surg. Am.*, **86** : 2589-2593, 2004.
- 2) Hernigou, P., Flouzat-Lachaniette, C. H., Delambre, J., Poinard, A., Allain, J., Chevallier, N. & Rouard, H. : Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: State of the clinical art. *Bone*, S8756-3282(14)00257-9, 2014.
- 3) 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.*, **28** : 608-616, 2010.
- 4) Tabata, Y. & Ikada, Y. : Vascularization into a porous sponge by sustained release of basic fibroblast growth factor. *Biomaterials*, **20** : 2169-2175, 1999.
- 5) Sugano, N., Atsumi, T., Ohzono, K., Kubo, T., Hotokebuchi, T. & Takaoka, K. : The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J. Orthop. Sci.*, **7** : 601-605, 2002.
- 6) Amstutz, H. C., Thomas, B. J., Jinnah, R., Kim, W., Grogan, T. & Yale, C. : Treatment of primary osteoarthritis of the hip. A comparison of total joint and surface replacement arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg. Am.*, **66** : 228-241, 1984.
- 7) Harris, W. H. : Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J. Bone Jt. Surg. Am.*, **51** : 737-755, 1969.