

氏名(本籍)	お ^{がわ} 小 川 ^{たけし} 健 (千葉県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 5090 号		
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	キーンベック病の新しい治療法の開発とその基礎的研究		
主 査	筑波大学教授	博士(医学)	南 学
副 査	筑波大学教授	医学博士	長 田 道 夫
副 査	筑波大学准教授	博士(獣医学)	杉 山 文 博
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	柳 川 徹

論 文 の 内 容 の 要 旨

目的：

キーンベック病は、手根骨の1つである月状骨が外傷後もしくは特発的に無腐性に壊死を生じる疾患である。その原因や病態は未解明であり、多くの手術的治療が行われているが、どの手法も侵襲性が高い。落合らは骨髓血移植・低出力超音波療法(LIPUS)・創外固定を併用した低侵襲的治療を試み、その良好な短期成績を報告してきた。今後、本治療法を発展させるためには基礎的な裏づけとなる動物モデルを用いた研究が不可欠である。しかし、キーンベック病はヒト特有の疾患であり、現時点で病態を忠実に再現した動物モデルが存在しない。そこで、解剖学的特性が月状骨と類似している家兎の第4足根骨を摘出し、液体窒素を用いて壊死させ、背部皮下に移植することにより、血流が入りにくい小骨での重度の骨壊死で、かつ周囲の劣悪な血流状況の動物モデルを作製した。本研究の目的は、このモデルを用い骨髓血移植やLIPUSの効果を検証することである。

対象と方法：

[実験1：骨髓血移植の効果を検討する実験] 12週齢日本白色家兎60羽の両側の足根骨を用い、液体窒素処置のみのコントロール群、ドリリング群、さらに骨髓血移植を行った群、末梢血移植を行った群の4群に分け、2, 4, 8, 12, 20週で評価した(各群n=6)。ドリリングは、直径2mmのワイヤーで3箇所に行い、骨髓血は同家兎の腸骨より、末梢血は耳介動脈より、3mlずつ吸引採取したものを直接ドリル孔より注入した。

[実験2：LIPUSの効果を検討する実験] 家兎18羽を用い、同モデルを作製し、コントロール群、ドリル群、骨髓血移植群を各6羽ずつとし、両側の第4足根骨を左右離れた位置になるよう注意し背部皮下に挿入した。すべての家兎に対し右側のみLIPUSを1日20分間、週6日、8週間継続して照射した。次に家兎6羽を用い、骨髓血移植群を作製し、LIPUSを同条件で12週間照射した。

[評価] 非脱灰硬組織標本作製し、骨形態計測にて骨形成面、骨芽細胞面、破骨細胞数の定量評価を行った。脱灰組織標本(HE染色)にて、骨細胞や骨髄間質細胞の状態を定性的に評価した。

結果：

実験1では、2週ではどの群も新生骨形成を認めず4群間に差はなかったが、4、8、12週では骨髄血移植群で有意に高い新生骨形成、骨吸収を認めた。20週では、骨形成面のみ骨髄血移植群で有意に高かったが、骨芽細胞面、破骨細胞数においては、4群間に有意差が消失していた。

実験2では、骨髄血移植群の骨形成面のみLIPUS照射群で有意に高かったが、コントロール群、ドリリングにおいては、LIPUS照射による有意差はなかった。しかし12週間のLIPUS照射では、すべての項目でLIPUS照射の有無による差は認めなかった。

考察：

骨髄血移植の骨再生に対する効果は、骨前駆細胞の供給以外にも、移植細胞によるサイトカインや成長因子産生、血小板含有の成長因子などによる複合作用の結果と考えられている。実験1において、骨髄血移植は明らかに骨形成と骨吸収を促進させ壊死骨の再生に有効であることが確認された。LIPUS刺激は、骨芽細胞の分化を促進させるが、その増殖には作用しないと言われている。しかし、その刺激に反応する細胞が存在しなければ、壊死骨再生効果もないことが実験2により明らかになった。さらに、骨髄血移植にLIPUS照射（8週間）を加えることで骨形成面のみ有意に高かったことは、骨芽細胞の分化を促進しているものと推察される。

臨床的応用：

本治療を行った18臨床例の手術時年齢は平均44.9歳、経過観察期間は平均39ヶ月であった。その結果、手関節痛、握力は全例で改善、可動域は15例で改善していた。総合評価は、既存の治療法に劣らない結果であった。単純X線写真では10例に軽度の病期の進行を認めたが、MRIにおいて11例に信号強度の回復を認めた。またMRIでの改善率は61%と他の治療法による結果を上回り、月状骨の再生が示唆された。

結論：

- ・ウサギの第4足根骨を用い、血流が入りにくい小骨での重度の骨壊死モデルを作製し、有効因子の検討を行った。ドリリング+骨髄血移植で骨再生効果が確認できたが、LIPUS単独での骨再生効果は認めなかった。骨髄血移植は本モデルでの骨再生には必須であり、骨髄血移植にLIPUSを追加することはより質の高い骨再生が得られる可能性を秘めている。
- ・骨髄血移植・LIPUS・創外固定を併用したキーンベック病の治療法は低侵襲でありながら、既存の治療法に劣らない臨床成績が得られた。

審査の結果の要旨

著者はキーンベック病に対する新しい治療法であるドリリング+骨髄血移植、LIPUSの有効性を基礎的に研究するため、動物モデルの開発を行っている。そのモデルは月状骨が壊死を生じた後、血流の乏しい環境で修復・再生していく状態をかなりよく再現していると思われ、評価に値する。そしてそのモデルを用い、骨壊死に対する治療法の有効因子を基礎的に評価している。さらに、実際の臨床例において骨髄血移植・LIPUS・創外固定の併用で臨床症状の改善、MRIによる骨髄信号の回復を確認している点は素晴らしい。この治療法は低侵襲で安全、かつ比較的簡便であることから、今後広く普及し、他の部位の骨壊死治療にも応用されうるものと思われる。骨髄血からの有効成分の同定、LIPUSの併用の妥当性およびその期間の更なる検討、修復効果の客観的評価としての骨シンチなどによる評価など、今後も継続的な研究が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。