

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791549

研究課題名(和文) 骨端部薬剤持続投与方法による新たな長管骨長径成長制御法の開発

研究課題名(英文) Development of a new method for controlling longitudinal bone growth by continuous local infusion into the epiphysis

研究代表者

江西 哲也 (ENISHI, Tetsuya)

徳島大学・大学病院・特任助教

研究者番号：20467806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々のグループの研究の最終目的は、様々な薬剤を骨端部に持続注入する事により成長軟骨板を制御し、骨切りや創外固定などを用いた手術を行わずに小児の長管骨を延長および短縮する方法を確立し、臨床応用することにある。

本研究ではこれまでの先行研究をさらに発展させるために薬剤投与方法を従来の浸透圧ポンプから電動の体内埋め込み式に変更し、また骨の長軸成長を促進のみに留まらず骨の成長を抑制する事も可能となった。本研究の結果は今後、再現性を十分に確認した後に論文投稿予定である。

研究成果の概要(英文)： The goal of our study is to establish the drug delivery system using local infusion into the epiphysis. Limb length discrepancy was treated with surgery using external fixation and osteotomy. Although limb lengthening resulted in good in clinical, many problems remain such as a long hospitalization.

In this study, we improved the drug delivery system using a micro-infusion pump instead of an osmotic pump. We also succeeded to suppress the long bone growth. Taken together with our previous study, we can control the long bone growth by a continuous local infusion into the epiphysis.

研究分野：軟骨

キーワード：軟骨 骨形成

## 1. 研究開始当初の背景

我々のグループの研究の最終目的は、様々な薬剤を骨端部に持続注入する事により、骨切りや創外固定などを用いた手術を行わずに小児の長管骨を延長および短縮する方法をまずは動物実験にて確立し、最終的には臨床応用することにある。

長管骨の骨長差を生じた小児に対する治療として、骨切り及び創外固定器を用いた骨延長術が国内外で一般的に行われている。骨延長術は半世紀前に Ilizalov により開発されて以来、原理原則に大きな変更がないが、良好な手術成績が得ることができ、我々も日常診療では手術による骨延長術を行っている。

具体的には、脚長差のある短縮した長管骨に骨切りを加え、さらに骨切り部を架橋するように創外固定器を用いて固定し、骨切りから約 1 週間の待機期間の後、1mm/日程度の速度で創外固定器の間隔を延長する事により、骨切り部の間隙を拡大し、骨切り部の間隙に新たな骨が形成される。我々の研究室では骨延長時の骨形成についての基礎的および臨床研究を続けてきた。

しかし、入院や手術、また長期間に及ぶ創外固定器の設置による患児・家族への精神的、経済的負担は大きい。さらに対象患者が小児であることを考慮すると、より安全で低侵襲の治療法を開発することによる臨床的意義は高い。

これまでに、我々のグループでは動物実験にて浸透圧ポンプを用いて、薬剤 (IGF-I) を持続的に骨端部に局所注入し、骨成長促進効果を示すことを報告した (Int Orthop. 2008)。しかしこの先行研究では、ポンプ内での投与薬剤の生理活性の安定性に疑問が残る事や、成長軟骨板の軟骨細胞に対する効果が不明である事、また過成長したにより生じた脚長差の対処法がないなど、ヒトへ臨床応用するにはこれらの問題点を解決する必要があった。

## 2. 研究の目的

Drug deliverly system の改良：先行研究では体内埋め込み式の浸透圧ポンプを用いて薬剤を投与したが、体内に長期間埋め込まれたポンプに注入された薬剤の生理活性が失活することが懸念された。本研究では体内埋め込み式の薬液補充可能な駆動ポンプを用いて常に新鮮な薬剤を補充する事を可能とし、先行研究との薬剤効果の比較を行った。

骨の長軸成長の制御：先行研究では長軸成長促進のみに焦点が当てられていたが、本研究では長軸成長抑制するべく様々な薬剤を

検討する事を目的とした。

## 3. 研究の方法

4 週齢の日本白色家兔の左脛骨近位骨端部骨髓腔内に、様々な薬剤を投与した。対照として右側には同様の手技を用いて生理食塩水を注入する。2 週間投与群、4 週間投与群に分けて投与期間による効果も比較検討を行った。

従来の浸透圧ポンプでは薬剤の失活が問題点として挙げられ、この問題点を解決し、さらに、薬剤の効果を最大限にするために動物に埋め込んだ後に薬剤を補充可能なマイクロポンプを用いた。投与薬剤としては骨成長促進については IGF-と fibroblast growth factor-2 を、骨短縮については bisphosphonate, cathepsin K inhibitor, または IGF-IR antagonist について検討した。

## 4. 研究成果

まず 2 種類の予備実験を行った。1 つは先行研究を再現し骨の長軸師長を IGF-I 投与にて成長促進できる事を確認した。もう 1 つの予備実験として骨の長軸成長を抑制するための薬剤として IGF-I receptor antagonist, bisphosphonate, cathepsin K inhibitor を候補とした。予備実験にて IGF-I receptor antagonist によって骨の長軸成長を抑制する効果が得られることが確認できたため、本研究で使用する成長抑制の薬剤としては IGF-I receptor antagonist に焦点を当てる事とした。投与期間は検討の結果 4 週間とした。

IGF-I 投与では先行研究と比較してより良い成長促進効果が見られる傾向にあったが 4 週間では先行研究と比較して明らかな差はでなかった。しかし、先行研究では長期投与が不可能であったが、今回使用した体内埋め込み式のポンプでは長期の薬剤投与が可能となり、より多くの長軸促進効果を得られたが、動物数が少なく今後の検討課題として残った。今後使用する薬剤の濃度や投与期間を調整する事によって更なる骨成長促進効果を期待できる結果であった。

本研究で新たな問題としては、約 2 例において僅かではあるが薬剤投与後に長管骨の内反変形が確認された。これに対処するべく、本研究手技での薬剤の分布胴体を探るべく、同手技にて薬剤の代わりに indian ink を注入してその分布を確認した。Ink 投与にてその分布はほぼ均一であった。今後変形にも注目して研究を進める必要があることを示唆する結果であった。

IGF-I receptor antagonist 投与では骨の成長を抑制する事に成功した。これにより、本研究で用いた手法により、骨端部に薬剤を

持続的に投与する事によって成長軟骨板を制御し、骨の長軸方向への成長を制御する事が可能となった。この抑制効果は IGF-1 投与による長軸延長効果よりわずかに劣る長軸成長抑制効果であったがこの差は薬剤投与の濃度の調整で十分対応できる範囲であった。

また、IGF-1 receptor antagonist の投与により、成長軟骨のみならず、薬剤投与部である骨端部の骨梁形成にも大きな変化が見られた。同部位の骨形態計測にて対照群と比較し骨梁の肥厚がみられらなど新たな知見が得られ、今後の検討課題となった。

また、今後の検討課題として、骨の成長を促進した後、骨の長軸を抑制させることができるかなど、薬剤の選択によって骨の成長をどの程度の自由度を持って制御する事が可能であるか検討する事が必要と考えられ今後の検討課題の1つとなった。

また、本研究の成長軟骨板の変化より得られた知見より臨床での成長軟骨板障害の病態について新たな知見を見出し、英論文発表も行った。具体的には投球障害による成長軟骨板の障害における成長軟骨の変性や周辺の骨硬化など組織学的な検討加える事が出来た。

今後成長軟骨板を中心に骨の長軸成長の制御や成長軟骨板に関連する臨床での疾患について更なる研究を展開し、基礎的な研究を基に臨床研究および臨床応用に向けて研究を予定している。

本研究により、特定の長管骨の長径成長を薬剤投与により制御することが可能である事が動物実験にて証明することができた。本研究の結果をもとにヒトへの臨床応用へとすすめることができれば、脚長差をより低侵襲に加療する骨延長法を開発することができる。本法では長期間に及ぶ創外固定器の設置が不要であり、入院期間の大幅な短縮が可能となり、患児・家族への精神的、経済的負担を軽減させることができる。本研究のような低侵襲の治療法を開発することの臨床的意義は非常に高い。今後も引き続き研究を続けていく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

1. Enishi T, Matsuura T, Suzue N, Sairyō K. Fracture of a persistent olecranon physis in an adult,

Trauma case reports. 2015 in press.  
査読有り

2. Enishi T, Uemura H, Katoh S, Inatsugi M, Minato A, Inatsugi K, Inatsugi M, Sato N, Sairyō K.

Transient severe hypotension following a weekly subcutaneous injection of teriparatide in an osteoporotic patient: a case report and insight for drug interaction between hypotensive agents and teriparatide.

J Med Invest. 62(1-2):93-96, 2015.

査読有り

3. Takahashi M, Yasui N, Enishi T, Sato N, Mizobuchi T, Homma Y, Sairyō K.

Diverse muscle architecture adaptations in a rabbit tibial lengthening model.

Muscles Ligaments Tendons J. Feb 5;4(4):433-437, 2015.

査読有り

4. 加藤真介, 江西哲也, 佐藤紀,  
脊髄損傷における集学的包括的治療(特集整形外科領域における集学的診療体制の構築) Comprehensive management of spinal cord injury.

整形・災害外科 58(3), 271-278, 2015.

査読有り

5. Enishi T, Matsuura T, Suzue N, Takahashi Y, Sairyō K.

Cartilage degeneration at symptomatic persistent olecranon physis in adolescent baseball players.

Adv in Orthopedics, Volume 2014, 4 pages, 2014.

査読有り

6. Enishi T, Yukata K, Takahashi M, Sato R, Sairyō K, Yasui N.

Hypertrophic chondrocytes in the rabbit growth plate can proliferate and differentiate into osteogenic cells when capillary invasion is interposed by a membrane filter.

PLoS One. Aug 14; 9(8), 8page, 2014.

査読有り

7. Enishi T, Katoh S, Sogo T.

Surgical treatment for significant fracture-dislocation of the thoracic or lumbar spine without neurologic deficit: a case series.

Journal of Orthopaedic Case Reports. July-Sep; 4(3):pp44-46.2014.

査読有り

8. Katoh S, Enishi T, Sato N, Sairyo K. High incidence of acute traumatic spinal cord injury in a rural population in Japan in 2011 and 2012: an epidemiological study. Spinal Cord. Apr;52(4):264-267, 2014. 査読有り

9. 加藤真介, 江西哲也, 佐藤紀  
腰椎の成長期スポーツ外傷。  
関節外科 32(3), 262-268, 2013.  
査読有り

10. 高橋光彦, 江西哲也, 佐藤紀, 東野恒作, 高田信二郎  
兔下腿骨延長における高齢と幼若個体間での骨格筋適応の違い  
The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 50(1): 43-47, 2013.  
査読有り

〔学会発表〕(計 6 件)

海外発表

1. Enishi T, Kondo S, Sato N, Katoh S.  
Spinal metastasis, mobile ability, and key person living together are predictors of discharge destination for cancer patients. 57th annual meeting of international spinal cord injury, Maastricht, The netherlands. September 2-4, 2014.  
査読有り

2. Enishi T, Inatsugi M, Sato N, Katoh S.  
Spinal metastasis, mobile ability, and key person living together are predictors of discharge destination for cancer patients. 8th World Congress of International Society of Physical & Rehabilitation Medicine, Cancun, Mexico. June 1-5, 2014.  
査読有り

3. Enishi T, Inatsugi M, Sato N, Katoh S.  
Removal and reimplantation of intrathecal baclofen system provides more safety treatment for infected catheter in meningitis. a case report, 8th World Congress of International Society of Physical & Rehabilitation Medicine, Cancun, Mexico. June 1-5, 2014.  
査読有り

4. Enishi T, Yukata K, Takahashi M, Sato R, Sairyo K, Yasui N,  
Hypertrophic chondrocytes in the rabbit growth plate can proliferate and differentiate into osteogenic cells when capillary invasion is interposed by a

membrane filter, 1st Herbert Fleisch workshop, Brugge, Belgium. March 16-18, 2014.  
査読有り

5. Enishi T, Takahashi M, Yukata K, Yasui N,  
Continuous local infusion of insulin-like growth factor-I receptor antagonist into the epiphysis of the rabbit tibia, 2013 annual meeting of Orthopaedic Research Society, San Antonio, TX. USA. January 13-16, 2013.  
査読有り

国内発表

6. 江西哲也, 高橋光彦, 油形公則, 加藤真介, 安井夏生  
脛骨骨端部骨髓腔への insulin-like growth factor-I receptor antagonist 局所持続注入の効果  
第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会  
2012 年 10 月 26 日-27 日、名古屋市、愛知県  
査読有り

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
江西 哲也 (ENISHI, Tetsuya)  
徳島大学・病院・特任助教  
研究者番号：20467806

(2)研究分担者  
該当者なし ( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
該当者なし ( )

研究者番号：