

4 週、6 週、8 週までの各ステロイド経口投与量、大量静注投与量（プレドニン換算量）、総投与量、移植後 8 週までの急性拒絶反応、リンパ球、免疫グロブリンの推移、総コレステロール、中性脂肪の推移、及び高脂血症の有無、空腹時血糖値の推移と一過性も含めた高血糖の有無について、調査した。

結果

ONFH発生をCYA群では 7 例（10%）に認めただのに対し、FK群では発生を認めなかった（ $p=0.046$ ）。ONFH発生例はいずれも移植後1年以内に発生し、両側例であった。移植後 8 週までのステロイドの経口投与量については、プロトコール通りで 6 週までは差は認められなかったが、維持量の違いにより 8 週ではCYA群で高くなっていった（ $p=0.005$ 、表 2）。ステロイドの大量静注投与量については、CYA群で多い傾向にあり、2 週（ $p=0.005$ ）と4 週（ $p=0.017$ ）とでは有意差を認めた。ステロイドの総投与量、すなわちプロトコールに沿った経口投与量と大量静注投与

量の合計についても大量静注投与量と同様、CYA群で多い傾向にあり、2 週（ $p=0.010$ ）と4 週（ $p=0.020$ ）とでは有意差を認めた。

移植後 8 週までに急性拒絶反応を示した症例数は、FK群 9 例（22%）、CYA群29例（41%）とFK群で少なかった。急性拒絶反応の時期については、両群とも最初の 2 週間にFK群 7 例、CYA群22例と多かった。

リンパ球の推移について、移植後 8 週までの経過を通してFK群の方が多い傾向にあった（表 3）。CD4/CD8 の推移については、CD4では移植後 2 週の時点で、FK群よりもCYA群で有意に減少が見られた他、差はなかった。免疫グロブリンの推移については概してFK群で減少していた（表 4）。IgGについてはFK群とCYA群とで差は見られず、IgAでも 6 週時のみ、IgMでは 1 日後のみFK群で有意に減少していた。

総コレステロール、中性脂肪の推移について、CYA群で有意に高値をとっていた（表 5）。但し移植

表 2 ステロイド投与量（mg）

	経口投与量			大量静注投与量			総投与量		
	FK群	CYA群	p value	FK群	CYA群	p value	FK群	CYA群	p value
移植後2週	581±96	588±70	0.646	721±720	1190±875	0.005*	1303±722	1783±902	0.01*
移植後4週	826±99	849±133	0.835	1166±942	1678±1173	0.017*	1992±943	2528±1216	0.02*
移植後6週	1012±150	1062±238	0.26	1607±1211	2011±1532	0.285	2619±1221	3073±1615	0.233
移植後8週	1160±159	1241±246	0.005*	1790±1424	2085±1642	0.482	2949±1447	3323±1734	0.331

* $p<0.05$, Mann Whitney U-test

表 3 リンパ球の推移

	リンパ球数		CD4 (%)		CD8 (%)	
	FK群	CYA群	FK群	CYA群	FK群	CYA群
移植前	1564±643	1402±557	-	-	-	-
移植後1日	793±776	606±416	41.9±7.4	42.9±9.6	30.8±6.2	32.1±4.7
移植後2週	1973±1267*	1175±770*	46.3±5.9*	36.8±11.8*	30.8±7.3	28.7±10.6
移植後4週	2113±1201*	1324±807*	49.6±7.5	49.8±9.4	28.5±8.2	28.6±7.3
移植後6週	2062±1055*	1575±681*	47±7.4	42.5±14.4	29.9±7.8	28.8±8.5
移植後8週	1998±1050	1585±705	46.6±4.1	42.8±15.3	31.9±7.3	30.3±10.1

* $p<0.05$, Mann Whitney U-test

表 4 免疫グロブリンの推移

	IgG		IgA		IgM	
	FK群	CYA群	FK群	CYA群	FK群	CYA群
移植前	1443±456	1434±349	220±96	252±95	105±60	135±57
移植後1日	1030±248	1076±277	192±67	205±69	82±38*	101±55*
移植後2週	1035±214	1098±324	188±52	207±93	107±56	118±76
移植後4週	1068±226	1078±280	188±69	212±89	112±63	127±73
移植後6週	1067±249	1097±271	182±73*	225±88*	112±63	135±72
移植後8週	1059±242	1156±320	184±79	236±95	105±48	144±78

* $p<0.05$, Mann Whitney U-test

表5 脂質の推移 (mg/dl)

	総コレステロール		中性脂肪	
	FK群	CYA群	FK群	CYA群
移植前	182±46	186±45	135±84	165±92
移植後2週	173±27	193±45	171±72	174±76
移植後4週	200±35	220±39	162±76	176±70
移植後6週	198±34*	229±48*	151±69*	215±140*
移植後8週	218±44*	244±53*	161±87	201±142

*p<0.05, Mann Whitney U-test

表6 血糖の推移 (mg/dl)

	FK群	CYA群
移植前	89±23	87±19
移植後2週	104±43	93±20
移植後4週	103±33*	87±17*
移植後6週	105±34*	89±19*
移植後8週	104±36*	96±25*

*p<0.05, Mann Whitney U-test

後8週までに高脂血症の診断基準に属した症例数では、FK群23例(56%)、CYA群50例(70%)と有意差は見られず、また総コレステロール、中性脂肪ともに極端な高値を示した例はなかった。

血糖値について、FK群で高い傾向にあったが、正常範囲内であった(表6)。一過性の高血糖も含めて、高血糖の診断基準に属した症例数はFK群9例(22%)、CYA群7例(10%)と有意差はなかった。

考察

今回のFK群とCYA群との検討では、2週及び4週時のステロイドの大量静注投与量及び総投与量において、FK群では有意に少なかった。また急性拒絶反応を示した症例数に有意差はみられなかったもののFK群で少なかった。死体腎移植におけるFKとCYAのrandomized studyでも、FK群で拒絶反応が有意に少なかったと報告されている⁶⁾。ONFH発生はCYA群でのみ認められ、FK群では発生が認められなかった。これらのことは、FKの強力な免疫抑制力によって急性拒絶反応が軽減され、大量静注投与としてのステロイド投与量が減少し、ONFH発生が抑制されている可能性を示唆している。今後は拒絶反応の程度についても検討していく必要がある。

リンパ球の推移についてはFK群で多い傾向にあったものの、CD4/CD8比と免疫グロブリンの推移については両群で差を認めなかった。今後はFKとCYAの投与量についても調査し、いまだ明らかではないがFKとCYAのin vivoにおける免疫抑制力の違いも

考慮して、検討を加える必要があろう。

総コレステロール、中性脂肪の推移についてはCYA群で有意に高値をとっていたが、両群とも極端な高値を示した例はなかった。ONFHの発生が慢性経過ではなく急性に起こるとされていることを考えると、少なくとも総コレステロール、中性脂肪の推移については、ONFH発生には無関係と考えられた。但し他の脂質や脂質代謝マーカーについては検討する必要がある。

最後に、FKの副作用に多いとされる高血糖⁶⁾については、今回の検討では有意差を認めなかった。今後も症例数を増やして慎重に調査していく必要がある。

まとめ

1. 当院における腎移植後のMRI screening施行患者のうち、CYA群では71例中7例(10%)にONFHが発生していたのに対し、FK群41例では移植後最短3ヵ月経過後もONFHは発生していなかった。
2. CYA群との比較では、FK群では移植後2週及び4週のスプレド大量静注投与量及び総投与量が有意に減少していた。FK導入による急性拒絶反応の頻度の減少とステロイド大量静注投与量の減少が、ONFHが発生していないことに関連していると考えられた。

文献

- 1) Landmann J, et al : Cyclosporine A and osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg 69-A : 1226-1228, 1987.
- 2) Lausten GS, et al : Necrosis of the femoral head after renal transplantation. Acta Orthop Scand 59 : 650-654, 1988.
- 3) Kino T: Discovery of FK506 and update. Ann NY Acad Sci 685 : 13-21, 1993.
- 4) 坂井孝司ら : FK506の大腿骨頭壊死症抑制効果. 日本整形外科学会雑誌 72 (2): S8, 1998.
- 5) 坂井孝司ら : 腎移植患者における特発性大腿骨頭壊死症 FK506投与群とCYA投与群との比較. 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班. 平成10年度研究報告書.214-215, 1998.
- 6) Pirsch JD, et al : Acomparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. Transplantation

3相骨シンチグラフィにおける腎移植後の大腿骨頭集積

久保 俊一 (京都府立医大整形外科)
久保田隆生、牛嶋 陽、西村 恒彦 (京都府立医大放射線科)
藤岡 幹浩、中村 文紀、上島圭一郎、浅野 武志
(京都府立医大整形外科)

腎移植症例13例 (ONF症例3例を含む) を対象に、3相骨シンチグラフィを施行し、骨幹に対する骨頭の集積比 (HD比) を検討した。第1相のHD比はばらつきが大きく、ONF発生例と非発生例に有意差はみられなかった。第2相においては、ONF発生例のHD比は全例1以下と有意に低値であった。第2相の集積状態が大腿骨頭の循環動態を最もよく反映していると考えられた。

はじめに

大腿骨頭壊死 (ONF) の発生機序の1つに血流低下が想定されているが (1, 2)、その詳細は不明である。3相骨シンチグラフィにおける投与後早期の集積は、骨代謝以外に局所血流量や組織内プール量を推定することができるため (3, 4, 5)、ONF発生における血行動態の関与を解明できる可能性がある。本研究では、腎移植された患者に対し3相骨シンチグラフィを施行し各相の大腿骨頭集積を検討した。

対象と方法

腎移植施行例13例 (男性12例、女性1例) を対象にした。年齢は26~64歳 (平均40.3歳)、透析歴は0~19.3年 (平均2.5年) で、移植後ONFが発生したのは3例6骨頭である。ONF発生の有無はMRIにて判定した。3相骨シンチグラフィは腎移植後4~9週の間に行われた。ONF発生例3例中2例においては、MRIにてまだ異常が認められない時期に、3相骨シンチグラフィを施行した。使用機器は東芝社製GCA901Aで、^{99m}Tc-HMDP 740MBqを急速静注後、マトリックス128×128で1フレーム10秒で5分間収集し、続けて1フレーム5分で20分間収集した。3時間後に通常の骨シンチグラム像を撮像した。初めての1分間の加算画像を第1相、20分後像を第2相、3時間後像を第3相とした。第1相、第2相のイメージを用い、左右の大腿骨頭、骨幹および軟部に矩形の関心領域 (ROI) を設定した (図1)。骨頭は骨頭上

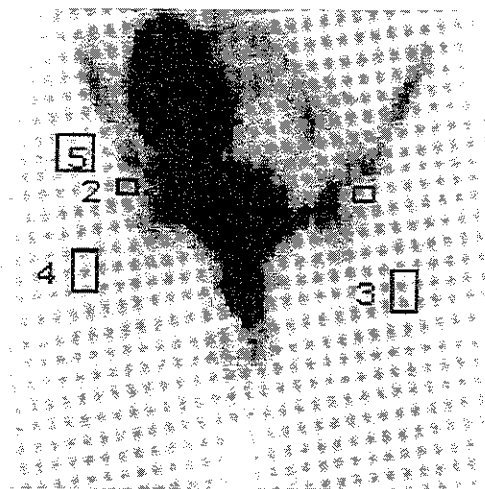


図1

関心領域 (ROI) の設定。骨頭上部に骨頭ROIを、小転子レベル骨幹中央に骨幹ROIを、右臀部に軟部ROIを設定した。

部の関節面直下に、骨幹は小転子レベル骨幹中央に、軟部は右腸骨外側の臀部にROIをそれぞれ設定し、1ピクセル当りの平均カウントを求めた。骨頭集積 = 骨頭平均カウント - 軟部平均カウント、骨幹集積 = 骨幹平均カウント - 軟部平均カウントとし、骨幹に対する骨頭の集積比 (HD比) を1相、2相、3相についてそれぞれ算出した。

2群間の比較では、t検定を用い $p < 0.05$ をもって統計的有意とした。

結果 (図 2, 3, 4)

図 2、3、4 に、それぞれ第 1 相、第 2 相、第 3 相の HD 比を示す。

第 1 相では、ONF 非発生例 10 例と発生例 3 例の HD 比はそれぞれ 0.42 ± 0.83 、 0.77 ± 0.41 であり、2 群間に有意差はみられなかった (図 2)。ONF 非発生例と発生例いずれにおいても骨頭集積は骨幹とほぼ同等の値をとり、HD 比のばらつきが大きかった。骨頭の集積が軟部よりも低値となる例もみられたが、すべて ONF 非発生例であった。

第 2 相における HD 比は、ONF 非発生例では 1.32 ± 0.35 、ONF 発生例では 0.76 ± 0.29 であり、非発生例と比べて有意に低値であった (図 3)。ONF 発生例では、HD 比は全例 1 以下の値であった。また、ONF は発生していない例でも、HD 比が 1 以下になることがあった (4 例 5 骨頭)。

第 3 相における HD 比は、ONF 非発生例が 1.68 ± 0.38 、ONF 発生例が 0.89 ± 0.19 と、非発生例に比べて有意に低値であった (図 4)。

考察

われわれの今までの研究では、腎移植後 ONF が MRI にて描出されるのは、移植後平均 10 週目、最も早期の例で移植後 6 週目である (9)。MRI で検出される ONF の早期変化は、band 像であり (9)、壊死部と正常部の境界部に生じた反応性の肉芽組織を描出している (10)。一方、骨シンチグラフィに用いるリン酸化合物は、毛細管内皮を通じて血管外へ受動的に輸送され骨ミネラルに吸着する (4)。3 相骨シンチグラフィにおける RI 投与後早期の集積は骨代謝以外に同部の血流量や組織内プール量も反映しており (3, 4, 5)、反射性交感神経性ジストロフィ、骨髄炎などの診断における有用性が報告されている (6, 7, 8)。したがって、腎移植症例に 3 相骨シンチグラフィを施行することにより、MRI と同等あるいはより早期に異常を検出できる可能性がある。そして、ONF の発生機序の解明にも役立つ可能性がある。

今回検討した 13 例では、MRI の研究成果に基づき、骨シンチグラフィ施行時期を腎移植後 4 ~ 9 週とした。3 例中 2 例では、MRI で明らかな band 像がみられない時期に骨シンチグラフィで異常が観察された。骨シンチグラフィが MRI よりも早期に異常を検出しうることを示している。

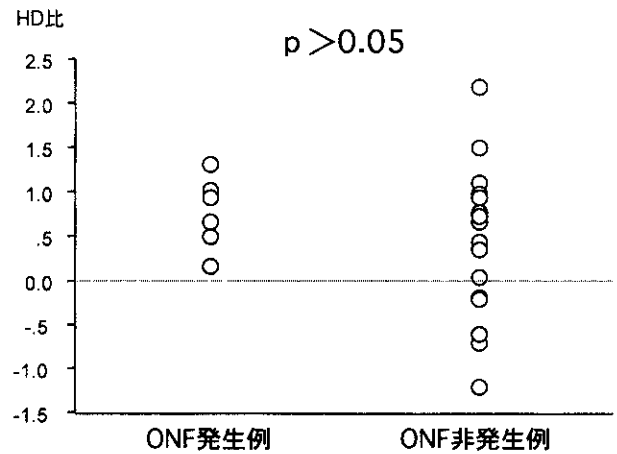


図 2 第 1 相における HD 比

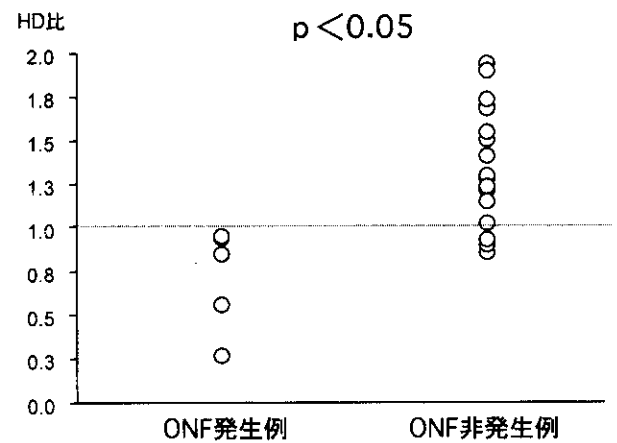


図 3 第 2 相における HD 比

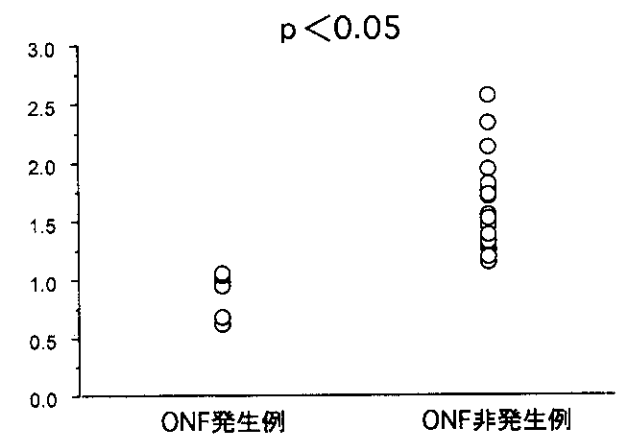


図 4 第 3 相における HD 比

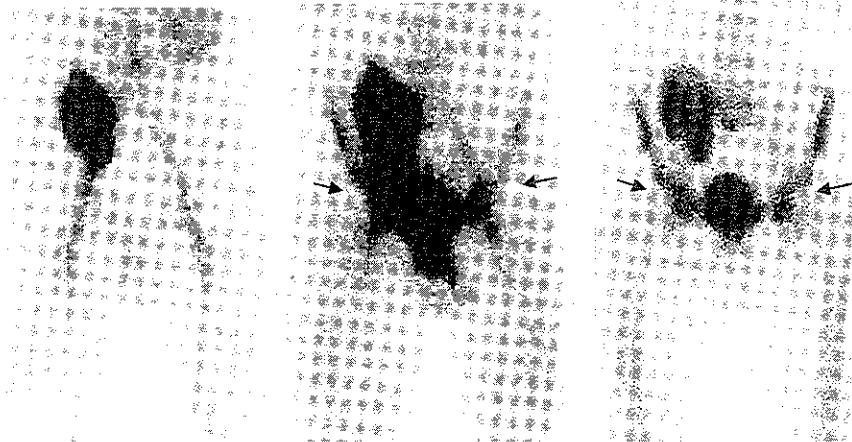


図 5 a

ONF発症例の移植後3週目の3相骨シンチグラム(左:第1相、中:第2相、右:第3相)。第1相は骨頭、骨幹とも集積が非常に少なく、軟部組織と同等である。第2相、第3相では、骨頭上部、白蓋直下は、骨幹や骨頭下部と比べやや低集積に見える(矢印)。第1相のHD比は左側1.32、右側1.01、第2相のHD比は左側0.96、右側0.88、第3相のHD比は左側1.05、1.06と、第2相、第3相でONF非発症例と比べ低値を示した。



図 5 b

同時期のMRI(左:T1強調像、右:T2強調像)。Band像は認められない。

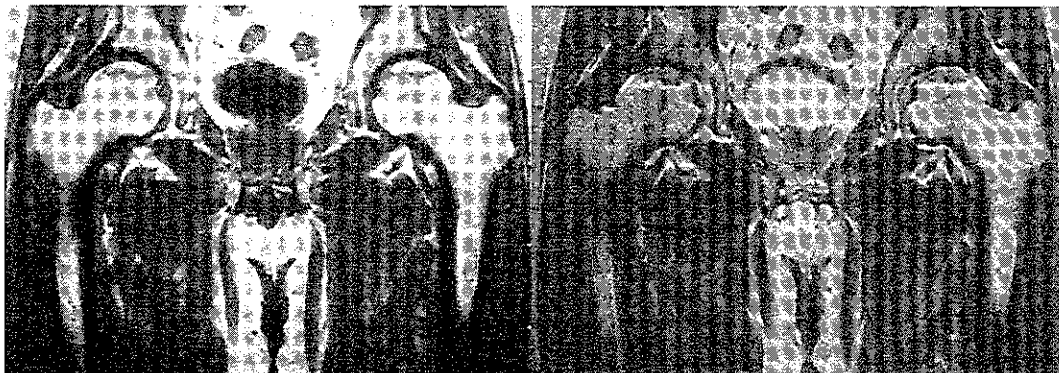


図 5 c

移植後9週目のMRI(左:T1強調像、右:T2強調像)。Band像が出現している。

第1相は、通常、血流を最もよく反映するとされている。しかしながら、今回の結果では、ONF発生群と非発生群の間でHD比に有意差はみられなかった。また、骨頭の集積が軟部よりも低い例が非発症例でみられた。第1相でONF発生と血流の間に関係を見いだせなかったのは、総カウントが少なく、誤差の影響が大きかったのかもしれない。今後、第1相の解析方法に関しては検討が必要である。

第2相の集積には、血流、組織内血液プール量、骨代謝が、第3相の集積には、主に骨代謝が関与するとされている。今回の結果では、第2相において、ONF発生例のHD比はいずれも1以下で、ONF非発生例と比べ有意に低値であった。第3相においても、ONF発生例のHD比は有意に低く、かつONF非発生例のいずれよりも低値であった。第2相、第3相ともに有意の差が得られたが、第2相ではONF非発生例の中に、HD比が1.0以下である例が存在した。それらの例では第3相のHD比はONF発生例と比べていずれも高値であった。この事実は、今回用いたprotocolによる大腿骨頭の第2相の集積には、骨代謝の影響は少なく、血流または組織内血液プール量が主として関係していることを示している。したがって、今後ONF発生と血行動態との関係探る上では、第2相の集積を検討していくことが最も有用と考えられる。

結語

腎移植後の3相骨シンチグラフィにおける大腿骨頭集積の検討を行った。第2相の集積状態が、大腿骨頭の循環動態を最もよく反映していると考えられた。

参考文献

- 1) Guerra, J. J.; Steinberg, M.E. Current concepts review. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis. J. Bone and Joint Surg. 1995 77A; 616-624
- 2) Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Post, present, and future. Clin Orthop 1992 277: 12-21
- 3) Genant, H. K.; Bantovich, G. J.; Singh, M.; Lanthrop, K. A.; Herper, P. V. Bone-seeking radionuclides: an in vivo study of factors affecting skeletal uptake. 1974 Radiology 113 ; 373
- 4) I. D. McCarthy, S. P. F. Hughes. The role of skeletal blood flow in determining the uptake of ^{99m}Tc-Methylene Diphosphonate. C alcif. Tissue Int. 1983 35: 508-511
- 5) Gaucher A et al.: Bone angioscintigraphy. Rev Rhum Mal Osteoartic 1985 52 : 01-705
- 6) Shafer R B et al.: Can the three phase bone scan differentiate osteomyelitis from metabolic or metastatic bone disease ? Clin Nucl Med 1984 9: 373-377
- 7) Steinert, H.; Hahn, K. The value of 3phase skeletal scintigraphy for early diagnosis of Sudeck disease.
- 8) Cuartero, P. A.; Martinez, M.E.; Benito R.P.; Martinez, P. S.; Sanz Marin M P. Abnormal bone scintigraphy and silent radiography in localized reflex sympathetic dystrophy syndrome. Eur. J. Nucl. Med. 1992 19: 330-333
- 9) Tosikazu Kubo, Shoichi Yamazoe, Nobuhiko Sugano, Mikihiko Fujioka, Shoji Naruse, Norio Yosimura, Takahiko Oka, Yasusuke Hirasawa. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magnetic Resonance Imaging 1997 15: 1017-1023
- 10) Mitchell D. G. ; Rao, V. M. ; Dalinka, M. K. ; Spritzer, C. E Alavi, A. ; Steinberg, M. E. ; Fallon, M. ; Kressel, H. Y. Femoral head avascular necrosis: Correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. 1987 Radiology 162 : 709-715

2 施設間における腎移植後大腿骨頭壊死症の比較

久保 俊一 (京都府立医科大学整形外科)
柴谷 匡彦、藤岡 幹浩、中村 文紀
上島圭一郎、濱口 裕之、小嶋 晃義
浅野 武志 (京都府立医科大学整形外科)
坂井 孝司、菅野 伸彦、西井 孝
大園 健二 (大阪大学整形外科)

腎移植後のONFの発生率に対する免疫抑制剤の影響を明らかにするために、ONFの発生率の異なる2施設間でFK506の薬剤量を比較して検討した。結果はONF発生率の低い施設の方がFK506の使用量が多く、同時にステロイドの使用量も多かった。今後の詳細な検討が必要であるが、FK506の投与がONFの発生の減少に影響を及ぼしている可能性がある。

はじめに

腎移植後に生じる大腿骨頭壊死症(以下ONF)は、移植患者のADLを著しく損なう合併症の一つである。従って、ONFの予防は腎移植患者の厚生医療を考える上できわめて重要である。ONFの予防を行うにあたっては、骨壊死を発生させている要因を明らかにする必要がある。従来からの臨床的な研究から、腎移植後のONF発生の頻度は実施施設により異なること¹⁾、使用薬剤の変遷とともに頻度が減少していることが明らかになっている²⁾。そこで本研究では、ONFの発生頻度が異なる2施設を選び、最新の免疫抑制剤であるFK506を使用した症例を対象にして検討を加えた。

対象および方法

対象は、A群：京都府立医科大学の腎移植症例でFK506を使用した36例(男性24例、女性12例、年齢17-55歳、平均31歳)と、B群：大阪大学のFK506使用症例34例(男性23例、女性11例、年齢17-56歳、平均34歳)とした。

これらの症例についてONFの発生の有無を移植後3カ月以上MRIで観察して判定した。ステロイド投与量は術後4週および8までの総投与量をプレドニゾロン換算で算出して比較検討した。また、免疫抑

制剤の投与量とONF発生の関係についてはONF発生の有無を従属変数としたロジスティック回帰を用いて統計学的に検討した。従属変数はONF発生なしを0とし、ありを1として2値応答とした。従属変数が1となる確率、つまり発生リスクを p としてそのオッズ比の対数を説明変数の関数とした。

結果

壊死の発生頻度は、A群では36例中5例(13.9%)であったのに対し、B群では壊死の発生は今のところ検出されていない。

ステロイド投与量については、A群が術後4週のステロイド投与量が $1363.7 \text{ mg} \pm 1911.64$ 、術後8週の投与量が $2044.9 \text{ mg} \pm 2234.52$ であったのに対し、B群ではそれぞれ $2180.3 \text{ mg} \pm 900.31$ 、 $3266.1 \text{ mg} \pm 1410.84$ であり、B群に使用量が多い傾向を認めた(表1)。

A群の術後8週におけるFK506の使用量は、ONF発生例で $465.4 \text{ mg} \pm 253.19$ 、ONF非発生例で $614.8 \text{ mg} \pm 209.59$ とONF発生例にやや少ない傾向を認めた。(表2)。

A群の症例ではFK506を使用した場合は単独使用がほとんどであったが、B群の症例ではFK506のみを使用したのは34例中8例であり、26例ではFK506

表 1 ステロイド投与量

	移植後 4 週	移植後 8 週
A群	1363.7mg±1911.64	2044.9 mg±2234.52
B群	2180.3 mg±900.31	3266.1 mg±1410.84

表 2 A群における薬剤投与量

	術後8週までのFK506 投与量
TOTAL	594.0 mg±218.54
ION非発症例	614.8 mg±209.59
ION発症例	465.4 mg±253.19

表 3 B群の他剤併用症例数

他剤併用なし：8例	
他剤併用あり：26例	
	CsA 併用：10例
	MZR 併用：11例
	AZA 併用：13例
	ALG 併用：11例

表 4 B群薬剤投与量

	FK506 (経口投与)	FK506 (経静脈投与)
TOTAL	636.6 mg±270.54	36.5 mg±110.90
他剤併用なし	831.9 mg±164.15	62.0 mg±180.11
他剤併用あり	512.4 mg±252.27	20.7 mg±11.98

以外の免疫抑制剤を併用していた(表3)。他の免疫抑制剤を併用している症例のFK506の使用量は単独使用例より少なかったが、単独使用例ではA群よりもやや多い傾向を認めた(表4)。

ロジスティック回帰による統計学的検討の結果、京都府立医大のFK506群については、弱いながらもFK506の投与がONFの発生の減少に影響を及ぼしていた(図1)。

考 察

今回のステロイド投与量の2施設間の比較による結果は、調査以前の予想を覆すものであった。すなわち、ONF発生率の低い施設の方が、ステロイドの使用量が多かった。ONF発生の主要因としてステロイド剤の関与は周知のごとくであり、廣田らはSLE

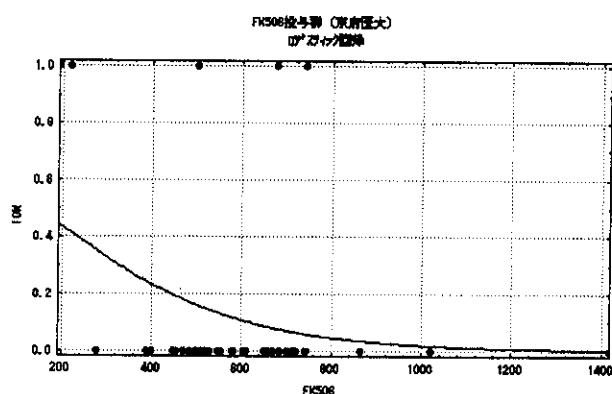


図 1 A群 FK506症例ロジスティック回帰

患者を対象とした研究でステロイド投与量の増大がONF発生のリスクを上昇させると述べている^{3) 4)}。今回の結果はこれとは異なるものであった。この解釈として、免疫抑制剤の影響を考えることができる。

A群のロジスティック回帰による分析では、FK506投与量の増加にともなってONF発生率が低下する傾向があった(図1)。また、B群のFK506使用例ではONF発生は認められておらず、その使用量はB群より多かった。これらの事実を考えあわせると、FK506投与がONF発生を抑制している可能性をあげることができる。しかしながら、FK506以外の免疫抑制剤の使用の方法が異なるため、この影響も考慮する必要がある。今後、さらに細かい投与方法の比較を継続して行っていく予定である。

まとめ

- 2施設間で、FK506を使用した腎移植症例について比較検討した。
- ONF発生の少ない施設にステロイド投与量が多い傾向を認めた。FK506はONF発生を抑制している可能性がある。

文 献

- Julian B.A., Quarles D, Niemann K.M.W. In-depth review. Musculoskeletal complications after renal transplantation: Pathogenesis and treatment. Am. J. Kidney Diseases XIX: 99-120; 1992.
- 柴谷匡彦ほか：腎移植後の大腿骨董壊死症(CsAとFK506使用例を対象として)。Hip Joint, 25: 287-289, 1999
- 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか：ステロイドの種々の投与方法と特発性大腿骨頭壊死症

との関連：SLE患者における症例・対照研究.厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班平成7年度研究報告書. pp. 17-22, 1996.

- 4) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか：ステロイド性大腿骨頭壊死症と関連する基礎疾患の病態：SLE患者における症例・対照研究.厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班平成7年度研究報告書. pp. 23-25, 1996.

心臓移植における特発性大腿骨頭壊死症の調査

久保 俊一（京都府立医科大学整形外科）
白倉 良太（大阪大学 Biomedical center）
濱口 裕之、藤岡 幹浩、中村 文紀、
柴谷 匡彦、上島圭一郎、小嶋 晃義、
浅野 武志（京都府立医科大学整形外科）

腎移植と同様にステロイド剤や他の免疫抑制剤を多用する他の臓器移植にも ONF が合併する可能性があり、各種臓器移植の増加に伴って ONF の発生も多くなることが危惧される。これらの早期発見や予防法の確立を進めることを目的として心臓移植症例に対して ONF に関するアンケート調査を行った。本報告では、対象 47 例に 11 例において回答が得られた。その中で、股関節部痛を認めた症例はなかった。今後も調査を継続する予定である。

はじめに

本邦において、今後は種々の臓器移植が日常の医療として定着していくものと予想される。腎移植後に特発性大腿骨頭壊死症（以下 ONF）が比較的多く発生することはよく知られている。腎移植と同様にステロイド剤やその他の免疫抑制剤を多用する他の臓器移植にも ONF が合併する可能性が考えられ、今後各種臓器移植の増加に伴って ONF の発生も多くなることが危惧される。従って、これらの臓器移植患者の quality of life を考えるうえでは ONF の予防法や治療法の確立が重要である。そのためにはまず各種臓器移植における ONF の発生状況を捉えることが必要であり、本研究では本邦における心臓移植症例に対して調査を行った。

対象

調査対象としたのは 1984 年から 1998 年の間の渡航移植症例 44 例と 1999 年の国内移植症例 3 例の計 47 例（男性 35 例、女性 12 例）であった。心臓移植時の年齢は 1 歳未満が 4 例、1 歳以上 15 歳未満は 12 例、15 歳以上 50 歳未満は 28 例、50 歳以上は 1 例であり、平均年齢は 24 歳であった。原疾患は拡張型心筋症 33 例、拘束型心筋症 4 例、拡張相肥大型心筋症 4 例、虚血性心疾患 2 例、先天性筋ジストロフィー（非福山型

の拡張型心筋症様心筋障害）1 例、川崎病 1 例であった。

方法

渡航心臓移植患者を中心として主治医に今回の調査の主旨の説明を送付し（表 1、2）、同時にアンケートを依頼した。アンケート調査は股関節症状や使用したステロイド剤、免疫抑制剤のプロトコールなどについて行い、股関節の単純 X 線撮影と MRI 撮像を依頼した。単純 X 線撮影は両股関節単純 X 線正面像および両股関節単純 X 線側面像（90 度屈曲、45 度外転位で撮影する）、MRI 撮像は両股関節の 5 mm スライス冠状断像で T1 強調画像と T2 強調画像（原則としてスピネコー法を使用）を依頼した。

アンケート調査の具体的な内容は下記のごとくとした。

対象患者の基礎的情報：診断名、性別、移植時年齢、移植年月日、移植後経過年数

股関節症状：股関節痛の有無および股関節痛がある場合の左右別と発症時期、股関節に関しての画像検査所見

ステロイド剤： (1) 経口ステロイド剤のプロトコール、現在までの総投与量、股関節痛があればその発症までの総投与量、
(2) 静脈内投与ステロイド剤のプロトコール、現在までの総投与量、股関節痛があればその発症までの総投与量、拒絶反応の回数
その他の免疫抑制剤： プロトコール、現在までの総投与量、股関節痛があればその発症までの総投与量

結果

渡航移植症例10例および国内移植症例1例に関して回答があった。そのうち6例については単純X線写真が撮影されていた。MRIが撮像された症例はなかった。回答があった11例のなかに股関節痛を認めた症例はなかった。経口ステロイド剤に関しては術後3ヶ月でプレドニゾロンを平均15.75mg/day、術後6ヶ月で平均8.56mg/day、術後6ヶ月以降は平均6.32mg/dayで維持していた。静脈内投与ステロイド剤に関しては4例で術直後に投与されていた。2例でそれぞれメチルプレドニゾロン125mg、250mgを3日間静注しており、2例でヒドロコルチゾン125mgを2日間静注していた。その他の免疫抑制剤に関してはシクロスポリンを平均309.38mg/day、アザチオプリンを92.78mg/dayが併用されていた。

急性拒絶反応は11例中6例で認められ、4例で1回、1例で2回、1例で8回発生していた。2例でプレドニゾロン100mg/dayを2週間投与した。他の2例でそれぞれメチルプレドニゾロン500mg、1000mgを3日間静注した。8回の拒絶反応を発生した症例ではメチルプレドニゾロン500mgの3日間静注を計5回施行した。残りの1例は詳細不明であった。

考察

腎移植後に発生したONFは1965年にJonesら¹⁾によって報告されて以来多くの報告がある。一方、心臓移植後に発生したONFの報告は稀であり、1976年にDanzigら²⁾が最初の報告をしてから数例の報告^{3~8)}があるにすぎない。渉猟し得た範囲では心臓移植後に発生したONFの発生率を調査した報告はIsono⁶⁾とBradbury³⁾およびLee⁴⁾の報告のみである。Isonoらの

報告では心臓移植患者344例中9例に、Bradburyらの報告では168例中5例に、Leeらの報告では31例中2例にONFが発生しており発生率はそれぞれ約2.6%、3%、6%であった。この数字は腎移植患者におけるONFの発生率に比べてやや低いが、心臓移植における合併症の一つとして認知されている。腎移植患者においてONFの発生率が高い一因としてBradburyらは慢性腎不全による骨代謝異常の存在を指摘している。

腎移植患者に関しての研究からONFの発生とステロイド剤の投与量との間には関連のあることが明らかにされている。また急性拒絶反応の発生回数とONFの発生の間にも関係があることが報告されている⁹⁾。これに対し、Bradburyら³⁾は、心臓移植患者では急性拒絶反応の発生回数とONFの発生の間には有意な相関関係はないが、ONFが発生した患者は全例1回以上の急性拒絶反応の既往があり、パルス療法の有無とONFの発生の間には有意な相関関係を認めたとしている。また、術後一週間に投与されたステロイド剤の量とONFの発生の間にも有意な相関関係を認めたと、術後一年のステロイド剤の総投与量とONFの発生の間には有意な相関関係はなかったと述べている。

今後は渡航心臓移植に代わって国内での心臓移植症例が増えていくと考えられる。文献的には心臓移植症例の約3~6%にONFが発生しており、本邦においても今後発生が予想される。早期発見、予防法の確立を進める必要がある。そして、心臓移植後のONFと他の臓器移植におけるONFを比較することは、大腿骨頭壊死症の病因解明への一助ともなる。

今後、アンケートが得られなかった症例に対しても調査を継続するとともに、他の同種臓器移植症例との比較検討を行っていく予定である。

結語

1. 心臓移植症例に対してONFに関するアンケートを作成し、調査した。
2. 対象47例のうち、今回の調査で回答が得られたのは11例であり、その中には股関節部痛を認めた症例はなかった。
3. 今後も調査継続が必要である。

参考文献

- 1) Jones JP et al.: Systemic fat embolism after renal

homotransplantation and treatment with corticosteroids.
New England J. Med., 273: 1453-1458, 1965.

- 2) Danzig LA et al.: Avascular necrosis of the femoral head following cardiac transplantation. Report of case. Clin. Orthop., 117: 217-220, 1976.
- 3) Bradbury G et al.: Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. J. Bone Joint Surg., 76-A: 1385-1388, 1994.
- 4) Lee AH et al.: Osteonecrosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. Am. J. Med. 96(1): 35-41, 1994.
- 5) Burton DS et al.: Total hip arthroplasty in the cardiac transplant patient. Clin. Orthop., 130: 186-190, 1978.
- 6) Isono SS et al.: Total joint arthroplasty for steroid-induced osteonecrosis in cardiac transplant patient. Clin. Orthop., 217: 201-208, 1987.
- 7) Foley ND et al.: Avascular necrosis of the femoral head post heart-transplantation and steroid dosage. Ir. Med. J., 85(4): 138-9, 1992.
- 8) Bradbury G et al.: Avascular necrosis superimposed on Legg-Calve-Perthes disease in a cardiac transplant patient. Clin. Orthop., 298: 199-201, 1994.
- 9) Stern PJ et al.: Osteonecrosis after renal transplantation in children. J. Bone Joint Surg., 61-A: 851-856, 1979.

表 1

心臓移植患者における 特発性大腿骨頭壊死症の発生状況に関する調査について

特発性大腿骨頭壊死症は大腿骨頭が原因不明の病態によって（阻血性）壊死に陥り、数年の経過で大腿骨頭に陥没変形が生じるため股関節機能が失われ、患者の生活機能が著しく侵される疾患です。好発年齢が若・中年であるために患者の労働能力が損なわれ、患者の家族への影響も大きく、厚生省から特定疾患に指定されています。厚生省特定疾患対策研究事業として特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会が組織され、疫学調査、病態解明、診断基準の確立、治療法の開発、さらには予防法の確立などを目指して調査研究が進められています。

これまでに大腿骨頭壊死症調査研究班における疫学研究で明らかにされた事実として、

- 1) わが国での平成5年の年間発症患者数の推計値は7000人前後である。患者数は昭和40年頃から急速に増加しはじめ、現在も年々増加傾向にある。
- 2) 好発年齢は30～50歳であり若、中年層に多く発生する。
- 3) 両側の大腿骨頭壊死の発生頻度が60%と高い。
- 4) 基礎疾患（移植、SLEなどの膠原病、ネフローゼ、ITP、喘息など）の治療目的に使用されているグルココルチコイド製剤（ステロイド剤）に誘発されたと推測される本症が半数近くあり、患者数の年次的増加傾向はステロイド剤の年次的消費増加量と平行している。したがってステロイド剤使用は本疾患発生の大きな背景因子である。
- 5) 腎臓移植後の免疫抑制剤（ステロイド剤を含む）を投与された患者の10%前後に本疾患の発生が見られる。無症候性の場合も多く、MRIを用いると検出率が高くなるので腎移植症例の20%に認めるという報告もある。
- 6) MRI画像により本疾患の早期診断が可能となり、腎移植症例に対してはすでに10年以上前からMRIを用いた詳細な研究がなされている。その結果ステロイド投与開始から約1～3カ月以内に大腿骨頭壊死症が発生する危険性が高く、この時期に壊死発生子予防ができれば本疾患の頻度の著しい低下が期待できる。

ことなどがあります。

調査研究分科会における疫学調査は現在も継続して行われておりますが、今後は、ステロイド剤使用の影響を詳細に把握して大腿骨頭壊死症の発生を最小限にする必要があります。

一方、臓器移植は日本でも今後日常の医療として定着していくものと考えます。前述のごと

く、腎移植例ではかなりの頻度で大腿骨頭壊死症が発生しています。今後増加するであろう他臓器の移植患者でも、その発生が危惧されます。患者の QOL を考える上では、予防的対策、治療法の確立がきわめて重要です。そのためには、まず各臓器移植における大腿骨頭壊死症の発生頻度を知る必要があります。

そこで、今回調査研究分科会において心臓移植症例に対しても調査を行い、壊死の発生率を検索して腎移植や骨髄移植など他の同種臓器移植症例との比較検討を行うことになりました。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

対 象： 心臓移植を受けた患者さん。

方 法： 単純 X 線撮影：両股関節単純 X 線正面像、両股関節単純 X 線側面像（90度屈曲、45度外転位で撮影する）

MRI 撮像：両股関節の MRI。5mm スライスの冠状断像で T1 強調画像と T2 強調画像（原則としてスピネコー法を使用）

厚生省特定疾患対策研究事業 骨・間接系研究班
特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会（高岡班）

対象患者 (ID No. 等)

- (1) 診断名 (移植の対象となった基礎疾患名) :
- (2) 性別 : 男 女
- (3) 移植時年齢 : 歳
- (4) 移植年月日 : 年 月 日
- (5) 移植後経過年数 : 年 カ月

股関節症状に関して

- (1) 股関節痛 : 有 無
股関節痛がある場合 (a) 右 左 両側
 (b) 発症時期 : 右 左
- (2) 股関節に関して画像検査を行っている場合はその所見を記入して下さい

ステロイド剤に関して

- (1) 経口ステロイド剤
(a) プロトコール (決まったプロトコールがあればご記入ください)

(b) 現在までの総投与量

(c) 股関節痛があれば、その発症までの総投与量

(2) 静脈内投与ステロイド剤

(a) プロトコール (決まったプロトコールがあればご記入ください)

--

(b) 現在までの総投与量

(c) 股関節痛があれば、その発症までの総投与量

(d) 拒絶反応の回数

その他の免疫抑制剤に関して

(a) プロトコール (決まったプロトコールがあればご記入ください)

--

(b) 現在までの総投与量

(c) 股関節痛があれば、その発症までの総投与量

同種骨髄移植後の大腿骨頭壊死症 (Prospective study)

長谷川幸治、鳥居 行雄 (名古屋大学医学部、整形外科)
坂野 真士、北村 伸二 (名古屋大学医学部、整形外科)
山内 健一、岩田 久 (名古屋大学医学部、整形外科)
久保 俊一 (京都府立医科大学、整形外科)

骨髄移植後の大腿骨頭壊死の発生に関わる危険因子、発生頻度、発生時期を明らかにすることである。1999年12月までに行われた成人同種骨髄移植で単純XPとMRIを移植前、移植後に定期的に撮影し、壊死の有無と壊死の発生時期を検討した。死亡11例、調査不能2例を除いた33例中2例(6.1%)に大腿骨頭壊死が発生した。2例の発症時期は3カ月から6カ月と3カ月から1年であった。この2例では中性脂肪が1000mg/dlをこえる急激な上昇を示した。

はじめに

我々はこれまで骨髄移植患者100例を対象に、骨髄移植後に発生する大腿骨頭壊死についてretrospectiveな調査を行ってきた。大腿骨頭壊死発生率は100例中19例(19%)で、若年者、慢性GVHD、高総ステロイド投与量、パルス療法(多単変量解析では前3者)が壊死発生の危険因子として同定された。しかしながらretrospective studyには、MRIが移植後の任意の時期に行われるために壊死が実際に移植後に発生したものがどうか不明であることや壊死の発症時期が特定できないことなど限界がある。

本研究の目的は、移植後に限定した大腿骨頭壊死の発生率および発生時期を明らかにすることと壊死の発生に影響を及ぼす因子について検討することである。

対象と方法

1997年6月から1999年12月までに名古屋第一赤十字病院において行われた骨髄移植症例に対し本研究の主旨を説明し同意を得た50例を研究対象とした。まず移植前1ヶ月以内にMRIを行い(第1回MRI)、移植前に大腿骨頭壊死のないことを確認した。この時点で4例に大腿骨頭壊死が認められたため研究の対象から除外した。残りの46例に対し移植後1年間

に、移植後4～6週(第2回MRI)、12～16週(第3回MRI)、1年(第4回MRI)の計3回MRIを経時的に撮影し、大腿骨頭壊死発生の有無と発症時期を調査した。移植後1年までに死亡した症例が11例、遠方の病院に転院しMRIによる調査が不可能であった症例が2例あり対象から除外したため、残りの33例が現在における調査対象である。

第4回MRIまで終了した症例は18例、第3回までが12例、第2回までが1例、第1回までが2例であった。移植時年齢は21～54歳(平均35.4歳)、男性20例、女性13例で、移植に至った原疾患は慢性骨髄性白血病12例、急性リンパ性白血病10例、急性骨髄性白血病5例、再生不良性貧血6例であった。

結果

33例中大腿骨頭壊死が認められた症例は2例で壊死発生率は6.1%であった。

壊死を生じた2例における壊死発生時期はそれぞれ3ヶ月から6ヶ月、3ヶ月から1年の間であった。

症例1:36歳男性。ALLに対して血液型、HLAとも一致の実弟からの同種骨髄移植を受けた。GVHD予防にはTBI+FK506が使用された。移植後経過は概して良好であったが、出血性膀胱炎とFK506による腎障害を併発したためステロイドの内服治療を受け

た。移植後 3ヶ月までのMRI 像は正常であったが、移植後 1年のMRI で両側の大腿骨頭壊死が認められた。

症例 2：43歳男性。AMLに対し血液型、HLAとも一致の実弟からの同種骨髄移植を受けた。移植後 9日目より皮疹が出現し、急性GVHDの診断のもとにステロイドの内服を開始した。移植後 6週のMRIでは異常が見られなかったが、移植後 3ヶ月のMRIにて両側の大腿骨頭壊死が認められた。

考 察

現在までのところ大腿骨頭壊死は2例に認められ、壊死発生率は33例中 2例、6.1%である。これは我々が以前に報告したretrospective studyの結果(19%)と比較して低い値であった。今回の研究では移植前にすでに大腿骨頭壊死が認められた 4例を対象から除外しておりretrospective studyと同様にこれら 4患者を含めた場合、33例中 6例(18.2%)とほぼ同じ壊死発生率を示すことになる。すなわち、骨髄移植後の大腿骨頭壊死の発生率は 6%程度にとどまると推察される。

また、大腿骨頭壊死の認められた 2例は、いずれも移植後に生じた合併症に対してステロイドを投与されていた。ステロイドは脂質代謝に影響を及ぼし、壊死の病因の 1つとされている高脂血症を誘発することが一般に認められているが、2例の壊死患者の中性脂肪は大腿骨頭壊死の発生したと考えられる時期をピークに、1000mg/dl を越える急激な上昇を示していた。経時的に中性脂肪を計測していた非壊死症例の中性脂肪の推移を見てみると、正常値を上回る症例が多かったものの全例400mg/dl以下と緩やかな上昇を示していた。こうした中性脂肪の急激な変化がどれ程壊死の発生と関わるかは断定できないが、壊死発生の病因を考える上で極めて重要な意味を持つものである。今後さらにこうした観点からの研究を進めていく必要があると考えている。

肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症

—MRIによる検討—

堀内 博志、斎藤 直人、小林 千益
縄田 昌司、藤沢多佳子（信州大学医学部、整形外科）
中澤 勇一、池上 俊彦、橋倉 泰彦
川崎 誠治（信州大学医学部、第一外科）、
植田 瑞穂（信州大学医学部、放射線科）
高岡 邦夫（信州大学医学部、整形外科）

信州大学医学部第一外科において施行された、成人例肝移植症例について股関節MRIを行い、肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症発生頻度について調査した。現在まで、小児例 1 例を含む 8 例で股関節MRIを施行したがAVNが発生していた症例はなかった。臨床的には、1 例で大腿骨頸部骨折が起こっていたが外傷かAVNのtotal necrosis によるcollapseかの鑑別は出来なかった。現在症例を増やして検討中である。

はじめに

脳死移植法が成立したのに伴い、わが国でも平成11年には脳死移植が再開され移植医療に対して関心が高まっている。今までの、腎移植や骨髄移植に加え、心臓移植や肝移植例も今後増加することが予想される。それに伴い腎移植、骨髄移植例で問題になっている大腿骨頭壊死症が心臓移植、肝移植症例でも移植後の問題として惹起される可能性が高い。早急にわが国において疫学的調査を行い心臓移植や肝移植での大腿骨頭壊死症の発生頻度を明らかにしていくことが必要と考える。移植症例は原疾患が基礎にあり、全身状態が安定しないことも多く股関節手術が施行できない場合も多いと予想される。そうなれば患者のADLは著しく損なわれ、移植後の生活に多大な影響が及ぼされることになる。患者利益からもわが国の移植医療において特発性大腿骨頭壊死症の発生頻度を明らかにすることは、重要と考える。

対象および方法

小児では骨壊死発生が稀なことや肝移植症例は乳幼児の割合が多いことから、今回の対象は成人例の

みとした。移植後症例の場合は、術後経過期間に関わらず1度股関節MRI撮影を行い、骨壊死発生の有無を確認することを目的とした。平成12年1月現在、信州大学第一外科で行われた成人例肝移植症例39例が対象となる。ただし、移植医療の特性上、患者が地元の病院でfollow upされている症例もかなりあるため当院でMRIを撮影できる症例はさらに少なくなる見込みである。肝移植術前症例については、全身状態の許す範囲で術前に両股関節MRIを撮影し、術後6ヶ月、12ヶ月でfollow up MRIを撮影するというプロトコルで検討を行っている。

結果

本研究は、開始したばかりで症例が少ないが平成12年1月までに肝移植後症例で股関節MRIを撮像したのは、小児例1例を含む計8例である。男性5例、女性3例、平均年齢35歳（13歳から62歳）移植後経過期間平均1年1ヶ月（1ヶ月から2年6ヶ月）であった。現在までにMRIを撮像した8症例では特発性大腿骨頭壊死症発生を確認された症例はなかった。

臨床的に問題が生じたのは、移植後1年で軽微な

A



B



図

34歳、女性。生体肝移植後1年

A:単純X線両股関節正面像、B:MRI,T1強調画像

外傷により大腿骨頸部骨折を起こした1例があった。

症例供覧

症例は34歳女性で、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) のため1997年5月生体部分肝移植を受けた。移植後約1年の1998年6月FAPによる自立神経障害による立ちくらみが生じ、布団の上に転倒した。それ以後右股関節痛の為歩行困難になり、当科紹介になった。X線写真上右大腿骨頸部骨折が見られ(図-A)、直ちにMRI(図-B)も撮影したが、外傷か骨頭壊死によるcollapseかの鑑別は明確には出来なかった。THA予定としたが、全身状態が安定せず手術当日中止した。

考 察

わが国では肝移植は未だ施行されている施設が限られているが、信州大学医学部付属病院はそのうちの1施設である。信州大学第一外科においては、1990年6月に第1例の生体部分肝移植が行われ、現在までに脳死肝移植1例を含む110数例の肝移植が行われている。

腎移植や骨髄移植と同様に、肝移植においてもさまざまな免疫抑制剤が使用される。代謝阻害剤としてのアザチオプリン、サイトカイン合成阻害剤のサイクロスポリンやFK506などに加え、抗炎症作用をもつステロイド剤もその中心的存在となっている。信州大学第一外科の肝移植術後免疫抑制療法¹⁾は、

初期にはサイクロスポリンとアザチオプリンを使用しており、ステロイドは術前日および術当日にメチルプレドニゾロン (MPSL) 20mg/kg/dayのhigh dose投与を行い漸減していくプロトコルであった。現在はタクロリムス (FK506) に変更されたが、ステロイド使用のプロトコルは変更されていない。つまり、信州大学第一外科で肝移植を行った全例にパルス療法に近いhigh dose グルココルチコイドが投与されていることになる。さらに、急性拒絶反応と診断された場合には、MPSLを10~20mg/kgのhigh doseで投与する方法をとっている。

以上を踏まえ、我々は手術に際してステロイド大量投与を必要とする肝移植症例について、大腿骨頭壊死症がどのくらいの頻度で発生するかMRIにより検討することにした。肝移植での骨壊死発生頻度が明らかになり、既に検討されている腎移植や骨髄移植などと比較し移植間での発生頻度に差があった場合には、壊死発生機序解明の手がかりの一端にもなりうると考えた。

腎移植や骨髄移植例での報告に比べ肝移植後の骨壊死発生報告は少ない。報告されている頻度は8%程度²⁾だが、臨床的に問題が生じた頻度でありMRIによる検討はなされていないため、肝移植後の大腿骨頭壊死症発生頻度は未だ不明である。我々が検査し得た例で、肝移植後に骨壊死を発生していた症例はないが今後症例数を増やして検討していく必要がある。わが国に浸透し始めた移植医療に