

酵素の遺伝子多型による感受性や薬物代謝の個人差が関与している可能性がある。骨壊死の発生に関して、これまでの厚生省大腿骨頭壊死症調査研究班での疫学調査や動物実験モデル、MRIでのprospective studyなどからステロイドの関与が考えられる。ステロイドが骨壊死を発生させる機序については、虚血の原因として高脂血症や血管内皮障害によるNO産生の影響などが考えられているが未だ明らかではない。ステロイドの薬物動態に関する報告ではKozowerらにより、Prednisoloneのクリアランス低下と副作用の関連があるとしている。これまで腎移植後の骨壊死症とステロイド代謝に関する報告は少ないが、LausteらはPrednisoloneの半減期が壊死発症例では非壊死発症例に対して33%延長し、クリアランスが33%低下したことを報告している。厚生省大腿骨頭壊死症研究会会議において長沢らはSLE患者におけるステロイド代謝能について、壊死発症例ではステロイドのAUCが大きく、代謝能が低いこと、半減期が延長したことを報告した。

本研究では、ステロイドは全ての腎移植症例では術後のプロトコールに従い同一量を投与されているのに対し、タクロリウムスは投与後の血中濃度(トラフ値)により投与量を決定する薬剤であるため、その薬物動態を調べることが、個人の薬物代謝の指標になりうると考えた。本研究の結果から壊死発生群では、薬剤半減期の移植前後での延長率が非壊死群に対して大きく、移植後3カ月以降6カ月までの間では血中濃度が非壊死発生群と比較し高くなる傾向がみられた。このことから薬物動態の差が、薬剤血中濃度の上昇を招き、骨壊死発生に関与する可能性が示唆された。タクロリウムスが骨壊死発生に関与する証拠はなく、また本研究では移植前後のステロイドの血行動態を直接調べたものではないが、今回の結果はLausteらのステロイド代謝の報告とも一致するものであることが分かった。

両者の主な代謝酵素はともにCYP3A4と考えられており、タクロリウムスの代謝が低い症例は同様に、ステロイド代謝が低く薬剤の血中濃度が上昇し副作用が発現することが推察できる。現在、腎移植患者のステロイドおよびその代謝物の濃度を測定し、ステロイドの薬物動態をすすめているが、両者の代謝経路の違いや、相乗効果の影響などを検討しなければならない。現在のところ、免疫抑制剤としてのステロイドの使用は不可欠な状況であり、壊死発生の

機序も解明されていない。ステロイドの骨壊死発生機序の解明と平行して本研究を進めることで、ステロイド代謝能の低い症例には投与量を減量し骨壊死発生の危険性をなくすための個人に応じたTaylor made medicineの開発につながると考える。

## E. 結 論

腎移植後の大腿骨頭壊死症例では、移植後のタクロリウムスの半減期の延長率が、非壊死症例に対して高かった。

## F. 研究発表

- 1 久保俊一、藤岡幹浩：臓器移植と骨壊死症、リウマチ病セミナー XII (前田 晃、小松原良雄、福田眞輔、越智隆弘、西岡淳一、安波礼子、志水正敏、村田紀和編集) 239-244, 永井書店、大阪、2001年12月15日
- 2 藤岡幹浩、久保俊一. ステロイド性骨壊死症の病態. 炎症と免疫 9 (4) : 472-476, 2001年.
- 3 浅野 武、井上重洋、藤岡幹浩、高橋謙治、中村文紀、上島圭一郎、柴谷匡彦、濱口裕之、久保俊一、平澤泰介、田中 隆、廣田良夫. 腎移植後大腿骨頭壊死症の症例・対照研究. Hip Joint 27: 348-352, 2001.
- 4 中村文紀、城守国斗、久保俊一、牧之段淳、藤岡幹浩、志賀俊樹、前田俊英、末原 洋、小島晃義、平澤泰介. PETを用いた腸骨・大腿骨近位部の骨内循環動態の検討. Hip Joint 27: 329-332, 2001.
- 5 濱口裕之、久保俊一、藤岡幹浩、中村文紀、上島圭一郎、柴谷匡彦、浅野武志、井上重洋、平澤泰介、白倉良太. 心臓移植における特発性大腿骨頭壊死症の調査. Hip Joint 27: 345-347, 2001.
- 6 柴谷匡彦、久保俊一、藤岡幹浩、中村文紀、上島圭一郎、濱口裕之、浅野武志、田中 隆、廣田良夫. 腎移植後大腿骨頭壊死症における薬剤投与量と壊死発生との関係. Hip Joint 27: 341-344, 2001.
- 7 久保俊一、藤岡幹浩、上島圭一郎、浅野武志、井上重洋、加畑多文、堀井健志、柳下信一、富田勝郎、松本忠美、西野暢 ステロイド性骨壊死におけるアポトーシス. Hip Joint 27: 325-328, 2001.

- 8 Sugano N, Ohzono K, Nishii T, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Kubo T. Early MRI findings of rapidly destructive coxopathy. *Magn Reson Imaging* 19: 47-50, 2001.
- 9 Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Kodera Y, Minami Y, Yamada Y, Iwata H. Osteonecrosis of the femoral head after allogenic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat* 382: 124-132, 2001.
- 10 Kubo T, Kimori K, Nakamura F, Inoue S, Fujioka M, Ueshima K, Ushijima Y, Nishimura T, Hirasawa Y. Blood flow and blood volume in the femoral heads of healthy adults according to age :Measure - ment with positron emission tomography (PET) . *Annals of Nuclear Medicine* 15: 231-235, 2001.
- 11 Hachiya U, Kubo T, Horii M, Hirasawa Y, Muramatsu K, Morita C, Ando K, Yoshizawa H. Characteristic features of the acetabular labrum in healthy children. *J Pediatr Orthop B* 10:169-172, 2001.
- 12 Inoue S, Kubo T, Maeda T, Hirakawa K, Wu Y, Ueshima K, Ogura T, Hirasawa Y. Minimum ten-years follow-up clinical and radiographic results of Mark I and Mark II Lord type femoral component in total hip arthroplasty. *J Ortho Sci* 6: 327-332, 2001.
- 13 Hirakawa K, Mitsugi N, Koshino T, Saito T, Hirasawa Y, Kubo T. Effect of Acetabular cup position and orientation in cemented total hip arthroplasty. Minimum 15-year results of dysplastic hip patients. *Clin Orthop*, 388: 135-142, 2001.
- 14 Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, Shibatani M, Ueshima K, Hamaguchi H, Inoue S, Sugano N, Sakai T, Torii I, Hasegawa Y, Hirasawa Y. Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: Bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. *Magn Reson Imaging, Magn Reson Imaging* 19: 985-991, 2001.
- 15 Kubo T, Inoue S, Maeda T, Hirakawa K, Wu Y, Suehara H, Ogura T, Hirasawa Y. Long-term (10 - 16 years) clinical and radiographic findings of Lord threaded acetabular cup in total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*, in press, 2001.
- Kubota T, Ushijima Y, Okuyama C, Kubo T, Hirasawa Y. Femoral head accumulation in early phase of bone scintigraphy after renal transpantation. *J Nucl Med*, in press.

## 小児骨髄移植後の大腿骨頭壊死症

長谷川幸治、北小路隆彦、鳥居 行雄、坂野 真士  
川崎 雅史、藁科 秀紀 金子真理子（名古屋大学整形外科）  
久保 俊一（京都府立医科大学整形外科）

小児悪性血液疾患に対する骨髄移植は有用な治療法である。移植後の生存率も高くなりつつあり、遅発性合併症の一つである大腿骨頭壊死は小児においても問題となることが予想される。2例（10歳、8歳）に骨髄移植術をおこない大腿骨頭壊死症と診断した。2例ともステロイド大量投与例で、成人と同様にステロイド投与量が壊死発症に関係していることが推察された。

### A. 研究目的

小児骨髄移植は白血病や再生不良性貧血といった悪性血液疾患以外に、悪性リンパ腫、神経芽細胞腫などの固形性腫瘍、重症複合免疫不全（SCID）などの先天性免疫不全に対して行われており、最近ではムコ多糖症、ムコリポドーシスなどの先天性代謝異常であるリソソーム病にも保険適応が認められている。このように適応が拡大されて骨髄移植実施例が増え、またその有効性つまり移植後生存率が高くなるにつれて、今後は成人と同じように移植後の大腿骨頭壊死が問題となってくることが考えられる。今回、我々は小児骨髄移植後に発症した大腿骨頭壊死2例を経験したので報告する。

### B. 症例

症例1 R.S. 17歳 女性

1995年4月、10歳時に急性リンパ性白血病発症。ただちにビンクリスチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン、プレドニゾロンなどによる化学療法が開始されたが、予後不良タイプと判明したため、1996年1月、11歳時に自家骨髄移植施行。移植後に間質性肺炎を併発したため、ステロイドパルス療法を施行した。移植前後のステロイド投与量は移植前715mg、移植後13943mgで総投与量は14658mgであった。1997年2月、移植後約1年1カ月頃より、両股関節痛が出現して名古屋第一赤十字病院整形外科を受診した。初診時、両股関節に軽度の関節可動域

制限を認め、X線上大腿骨頭は硬化像を呈して軽度の圧潰も認めた。Type C-1、Stage 3Aの大腿骨頭壊死と診断された（図1）。MRI T1強調画像では骨端部に低信号域を認めたが、大人で見られる帯状低信号像とは異なった所見であった（図2）。全身骨シンチグラムで両肩関節、両膝関節にも異常像を認め、その後の精査で両上腕骨頭、両大腿骨顆部にも壊死を確認したが、これらは無症候性であった。運動制限と疼痛時の可及的免荷の指示で経過観察中である。17歳の現在、原疾患である白血病は完治しているが、両股関節痛のため日常生活動作にも支障をきたしている。X線上の骨頭圧潰も進んでいる。

症例2 E.H. 23歳 女性

1986年12月、8歳時に急性リンパ性白血病発症。ただちにプレドニゾロン大量投与を含むビンクリスチン、6-メルカプトプリン、メトトレキサートによる化学療法が開始された。1992年12月に化学療法終了となったが、すぐに再発したため化学療法を再開したが経過不良のため、1993年9月、15歳時に兄よりの同種骨髄移植術を受けた。移植後に急性および慢性graft versus host disease(GVHD)が発症したため、ステロイドパルス療法を施行した。移植前後のステロイド投与量は移植前46136mg、移植後7440mgで総投与量は53576mgであった。1994年8月、移植後11カ月頃より左股関節痛が出現したが放置していた。1999年4月頃より、左股関節痛が悪化してさらに左膝関節痛も出現して歩行不能となった。2000年

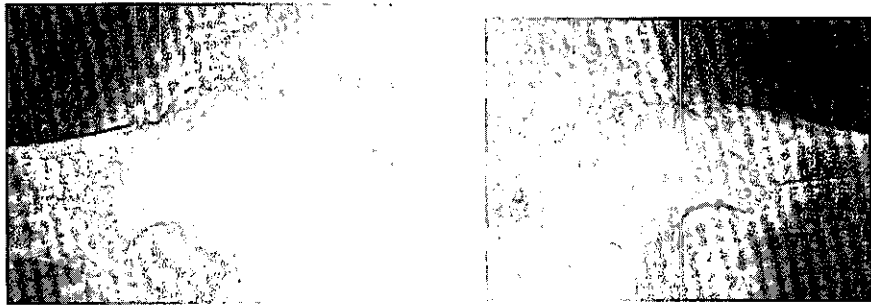


図 1. 症例 1 初診時単純X線像  
両側大腿骨頭に硬化像と軽度圧潰像を認める



図 2. 症例 1 MRI像  
T1強調画像で骨端部に不均一な低信号領域を認める

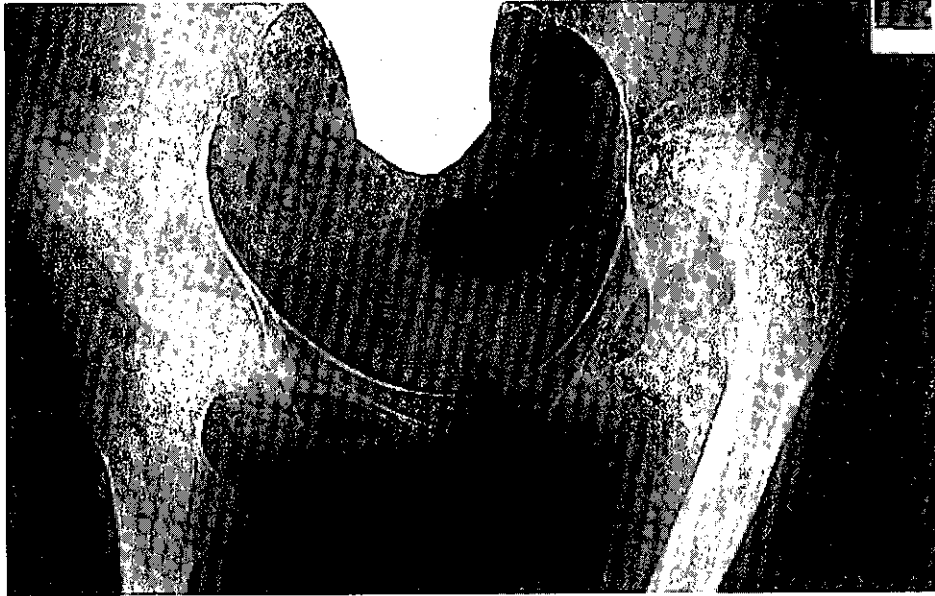


図2. 症例2 初診時単純X線像  
左大腿骨頭に硬化像と圧潰像を認め、2段骨頭様を呈している

2月に名古屋第一赤十字病院整形外科を受診した。初診時、左股関節は内転位拘縮が強く、関節可動域制限は著明に制限されていた。X線上、左大腿骨頭は硬化像と圧潰像を認め、壊死像を呈していた。圧潰の程度も大きく、2段骨頭様となっていた(図3)。また、左大腿骨顆部にも壊死所見を確認した。股関節内転筋切離術によって、軽度の可動域改善を認めしたが、疼痛は残存した。23歳の現在、原疾患の白血病は完治しているが、左股関節痛のため車椅子の生活となっている。

### C. 考察

今回報告した2例とも、骨髄移植により原疾患が完治されたのにもかかわらず、大腿骨頭壊死合併のため日常生活に支障を来しており、今後も治療を必要としている。小児骨髄移植後の生存率が高くなる

につれて、今後は成人と同様に移植後の大腿骨頭壊死が問題となってくることが考えられる。

骨髄移植後の大腿骨頭壊死の頻度に関しては、Atkinsonら<sup>1)</sup>は50例中5例(10%)、Enrightら<sup>2)</sup>は642例中28例(4.4%)、Socieら<sup>3)</sup>は727例中27例(3.7%)と報告している。ただし、これらの調査は主に診療録をもとにしたもので、全例にX線検査をしておらず正確な頻度とは言いがたい。一方、共著者であるTorii、Hasegawaらは移植時16歳以上の骨髄移植100例に対してX線検査およびMRI検査を施行したretrospective study<sup>4)</sup>で無症状なものを含めた大腿骨頭壊死の発症頻度は19%、30例のprospective study<sup>5)</sup>で13.3%と報告している。また、骨髄移植に合併する壊死発症のrisk factorとしては、ステロイド投与量、ステロイドパルス療法有無、GVHDの有無、移植時年齢などが考えられている。移植時年齢

に関しては、EnrightらやSocieらは小児期移植後の骨頭壊死発症頻度は少ないと報告している<sup>2, 3)</sup>。

骨髄移植後に限定しない小児悪性血液疾患に伴う骨壊死の頻度に関する研究はいくつかある。診療録をもとにした大規模研究では、Bomelburgら<sup>6)</sup>が急性リンパ性あるいは骨髄性白血病患者の骨壊死頻度は1.1%、Murphyら<sup>7)</sup>が急性リンパ性白血病患者で4.4%と報告している。MRI検査を用いた調査では、Pietersら<sup>8)</sup>が急性リンパ性白血病患者25例中4例(16%)に膝関節MRIで骨壊死を認めたと報告しており、Ojaraら<sup>9)</sup>は急性リンパ性白血病患者28例中9例(32%)に下肢MRIで骨壊死を認めたと報告している。PietersらやOjaraらの報告は無症候性壊死を含めれば、小児の骨壊死頻度は少なくないことを示している。小児の骨髄移植に限定した骨壊死の報告は少なく、我々の渉猟しえた範囲ではMascarinら<sup>10)</sup>の多発性骨壊死2例の報告のみである。今回、我々が報告した2例のステロイド使用量は14658mgと53576mgと2例とも大量投与例であり、大人と同様にステロイド投与量が壊死発症に関係していることが推察される。しかし、小児骨髄移植後の大腿骨頭壊死の正確な発症頻度、risk factorを調べるには、今後MRIを用いた調査が必要と考える。

#### D. 結語

小児骨髄移植に合併した大腿骨頭壊死2例を報告した。2例ともステロイド大量投与例であり、大人と同様にステロイド投与量が壊死発症に関係していることが推察された。小児骨髄移植に合併した大腿骨頭壊死の報告は少なく、正確な発症頻度、risk factorは不明である。それらを調べるには、今後MRIを用いた調査が必要である。

#### E. 文献

- 1) Atkinson K et al. Avascular necrosis of the femoral head secondary to corticosteroid therapy for graft-versus-host disease after marrow transplantation: effective therapy with hip arthroplasty. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 421-426.
- 2) Enright H et al. Avascular necrosis of bone: A common serious complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1990; 89: 733-738.
- 3) Socie G et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: clinical findings, incidence and risk factors. *Br J Haematol* 1994; 86: 624-628.
- 4) Torii Y et al. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop* 2001; 382: 124-132.
- 5) 長谷川幸治他. 骨髄移植後大腿骨頭壊死症に対するProspective study. 厚生省特定疾患骨関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成12年度研究報告書. 2001; 103-104.
- 6) Bomelburg T et al. Aseptic osteonecrosis in the treatment of childhood acute leukaemias. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 20-23.
- 7) Murphy RG et al. Osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1990; 65: 1717-1721.
- 8) Pieter R et al. Bone marrow magnetic resonance studies in childhood leukemia. *Cancer* 1987; 60: 2994-3000.
- 9) Ojala AE et al. Osteonecrosis in children treated for acute lymphoblastic leukemia: A magnetic resonance imaging study after treatment. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 260-265.
- 10) Mascarin M et al. Avascular necrosis of bone in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer* 1991; 68: 655-659.

# 肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症

—MRIによる検討—

高岡 邦夫、堀内 博志、小林 千益、斎藤 直人  
縄田 昌司 (信州大学医学部整形外科)  
橋倉 泰彦、中澤 勇一、池上 俊彦、川崎 誠治  
(信州大学医学部第一外科)

肝移植手術における特発性大腿骨頭壊死症の発生頻度を明らかにするため、信州大学第一外科で施行された肝移植症例での検討を行っている。現在までに17例の移植術後症例で直接検診および股関節MRIを施行し、1例(5.9%)で1股関節に骨壊死を認めた。臨床的に問題が生じたのは、移植後1年で発生した大腿骨頸部骨折の1例のみである。現時点では移植後骨壊死症が発症した症例がないことから、骨壊死症は肝移植後の問題点とはなっていない。今後症例を増やし経過観察期間を伸ばすなどして、我が国における肝移植例での骨壊死発生頻度を明らかにしたい。そして腎移植や骨髄移植との骨壊死発生頻度の比較検討を行うことで、特発性大腿骨頭壊死症発生の病態に迫ることを目指している。

## A. 研究目的

臓器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。腎移植や骨髄移植に加え、心臓移植や肝移植例も国内手術症例が増加することが予想される。特発性大腿骨頭壊死症の観点から考えると、腎移植、骨髄移植術後に問題となっている大腿骨頭壊死症が心臓移植、肝移植症例でも発生するのか明らかにしていく必要がある。肝臓移植手術に際しては、免疫抑制剤としてのFK506やステロイド剤は必須であり、移植時には多くの症例に対しステロイドパルス療法が行われる。それに加え術後、拒絶反応が見られた場合にはさらにステロイドパルス療法を追加する必要がある。本研究の目的は、手術に際してステロイド大量投与が行われる肝移植症例において骨壊死発生頻度を明らかにすることである。移植手術として歴史の長い腎移植や骨髄移植では、既に骨壊死に関してのまとまった報告も多い。それぞれの報告で若干ばらつきがあるものの、それぞれの臓器移植における骨壊死発生頻度も明らかになってきている。しかし、比較的歴史の浅い肝移植に関して

は本邦での骨壊死に関する報告はない。そこで今回信州大学医学部第一外科で施行された肝移植例での骨壊死発生頻度を検討した。さらに移植臓器間での壊死発生頻度の比較を行うことでステロイド性骨壊死症の病態解明に迫ることを目的とした。肝移植での骨壊死発生頻度を明らかにすることは、今後手術症例の増えるわが国の移植医療において重要と考える。

## B. 研究方法

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。原則として直接検診を行い、関節症状の有無や身体所見を調査した。画像診断では、移植後症例の場合は術後経過期間に関わらず股関節MRI撮影を行い、骨壊死発生の有無を確認することとした。今回の直接検診およびMRI撮影に際しては、信州大学第一外科主治医および信州大学整形外科担当医が、股関節に関する診察の必要性を説明し患者がMRI撮影を承諾した症例のみに行っている。



図1：症例 54歳 女性 左股関節MRIT1強調像（移植後10ヶ月）  
左骨頭前方にバンド像が存在し、Type I-Aの壊死と診断した。



図2：症例 54歳 女性 両股関節MRIT1強調像（移植後2ヶ月）  
両側骨頭内にT1強調像で低信号領域がびまん性に認められ、  
骨髓内浮腫の存在が示唆される。

### C. 研究結果

肝移植後症例で直接検診を行い股関節MRIを撮像出来たのは17例である。男性9例、女性8例、検査時平均年齢38.9歳、検査時移植後経過期間平均2年4ヶ月（1ヶ月から7年4ヶ月）であった。術前か

らMRIを施行出来た症例はなく、現在検査し得ているのは、すべて移植後症例である。全例ステロイド使用歴がある。臨床的に問題が生じたのは、移植後1年で軽微な外傷により大腿骨頸部骨折を生じた1例のみである。この症例は受傷後のMRIでは外傷か



骨頭壊死によるcollapseかの鑑別は明確には出来なかった。全身状態が安定せず手術できなかったため、組織学的検討も行えず病態は不明である。経過中骨折を生じた症例以外で1例に股関節痛が出現し、当科で精査を行ったが骨壊死を含む異常所見はなかった。股関節MRIは現在まで17例に検査を行った。その結果、17例中1例(5.9%)にMRI上左特発性大腿骨頭壊死症を認めた(type I-A)(図1)。この症例は、疼痛など股関節に関する愁訴は全くない。移植後2ヶ月のMRIで骨壊死発生を確認し、現在経過観察中である。

### 症例提示

症例 54歳 女性 原発性胆汁性肝硬変  
(Primary Biliary Cirrhosis, PBC)

2000年10月信州大学第一外科で生体部分肝移植施行された。術後経過は良好であり、ステロイド使用量もプロトコール通りであった。骨壊死のスクリーニング目的で2000年12月当科受診、自覚的に股関節痛は全くなく診察上も股関節に異常所見はなかった。移植後高脂血症は見られず、線溶・凝固系異常はなかった。同月股関節MRIを施行したが、両骨頭内に瀰漫性にT1-lowの領域を認めた(図2)。T2では左骨頭前方にバンド像が確認できた。その後居住地の整形外科に紹介し経過観察を依頼した。移植後10ヶ月の2001年8月に再び股関節MRI施行された。この時のMRIでは初回MRIのT2強調画像で骨壊死を疑った領域と一致して、T1強調画像でバンド像が確認出来た(図1)。経過中股関節痛は全く出現しておらず、日常生活に問題はない。

### D. 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3例を含む約160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<sup>1)</sup>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、ステロイド剤は術前(当日朝)および術中にメチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kgのhigh dose投与を行い、漸減していくプロトコールであった。現在はサイクロスポリンがFK506に変更されたが、ステロイド使用のプロトコー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ステロイドパルス療法が行わ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<sup>2)</sup>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2~8%程度<sup>3)4)</sup>だが、MRIによる検討はなされていないため、肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症発生頻度は未だ不明である。最近の報告では、肝移植においては骨壊死に関してはスクリーニングする必要はない<sup>3)</sup>とするものがあるが、我が国での骨壊死発生頻度の検討は全く行われていないため本研究は有用と考えている。

今回検討した症例で、骨壊死発生を確認できたには1例のみである。この症例については、1)ステロイド使用量が多くないこと、2)骨壊死発生の危険因子とされる高脂血症や凝固・線溶系異常がないこと、3)移植後(ステロイド投与開始)2ヶ月の早期に骨壊死が確認できたこと、4)さらにステロイド開始2ヶ月の時点でのMRI上bone marrow edemaを認めたことが興味深い点である。移植後2ヶ月でのMRIでは骨壊死に典型的なバンド像は確認出来なかったが、移植後10ヶ月のMRIでは骨頭前方に小さな壊死領域を認めた(type I-A)。しかし、壊死範囲が狭いため骨壊死発症には到らないと考えている。臨床的に問題が生じたのは、移植後1年で軽微な外傷を機に大腿骨頸部骨折を生じた1例である。この症例は全身状態が安定せず人工関節置換術が施行出来ず、骨頭の組織学的評価が行えなかったため

骨壊死の有無は不明である。また前述の症例を含め現在までに特発性大腿骨頭壊死症を発症した例はなく、現時点では骨壊死は肝移植後の問題点とはなっていない。

今回の我々のMRIによる検討で骨壊死発生を認めたのは17例中1例(5.9%)であった。この骨壊死発生頻度は過去の肝移植症例での骨壊死発生頻度と同等である。このことから肝移植術後では他の臓器移植と比べて骨壊死発生頻度が低いと推察された。しかしさらに症例を増やし、経過観察期間を伸ばした検討が必要と考える。わが国に浸透し始めた移植医療においても、肝移植での骨壊死発生頻度を明らかにすることは重要と考えている。

#### **[参考文献]**

- 1) 橋倉泰彦ほか：生体部分肝移植；術式と術後免疫抑制療法を中心に Pharma Medica 1997；15：77 - 83.
- 2) Torii Y, et al: Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. Clin Orthop.2001, 382:124-32.
- 3) Papagelopoulos P et al.:Total joint arthroplasty in orthotopic liver transplant recipients. J.Arthroplasty, 1996 ; 11 :889-892.
- 4) Lieberman JR, et al: Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. J Arthroplasty. 2000 ,15:767-71.

# 特発性大腿骨頭壊死症

## 診断基準・病型分類・病期分類

(平成13年6月改定案)

厚生労働省特定疾患対策研究事業骨関節系調査研究班  
特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会  
診断基準・治療指針策定ワーキンググループ

渥美 敬	昭和大学藤が丘病院整形外科
大園健二	国立大阪病院整形外科
久保俊一	京都府立医科大学整形外科
菅野伸彦	大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学
高岡邦夫	信州大学医学部整形外科
佛淵孝夫	佐賀医科大学整形外科

(50音順)

## 特発性大腿骨頭壊死症の定義\*

非外傷性に大腿骨頭の無菌性、阻血性の壊死をきたし、大腿骨頭の圧潰変形が生じると、二次性の股関節症にいたる疾患を特発性大腿骨頭壊死症 (idiopathic osteonecrosis of the femoral head) と呼ぶ。

\*副腎皮質ホルモン剤投与とアルコール愛飲に関連した症例は、特発性大腿骨頭壊死症として扱ふ。

Perthes病及び二次性的大腿骨頭壊死症(大腿骨頸部骨折、股関節脱臼、放射線照射および潜函病などによる)は除外する。

# 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

## X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
  1. 2. については
    - ① 関節裂隙が狭小化していないこと
    - ② 白蓋には異常所見がないことを要する

## 検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1強調像)

## 判定

確定診断：上記5項目のうち2つ以上を有するもの

除外項目：腫瘍、腫瘍性疾患及び骨端異形成症は除く

## 文献

- 1) 高岡邦夫, 菅野伸彦, 増原建作, 中田活也, 山崎聡, 佐藤宗彦, 大園健二: 特発性大腿骨頭壊死の診断基準(最終報告). 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; 35-37, 1996
- 2) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S: Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J.Bone Joint Surg., 81-B;590-595, 1999

## 特発性大腿骨頭壊死症の 壊死域局在による病型(Type)分類

Type A 壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B 壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3以上2/3未満の範囲に存在するもの

Type C 壊死域が臼蓋荷重面の内側2/3以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

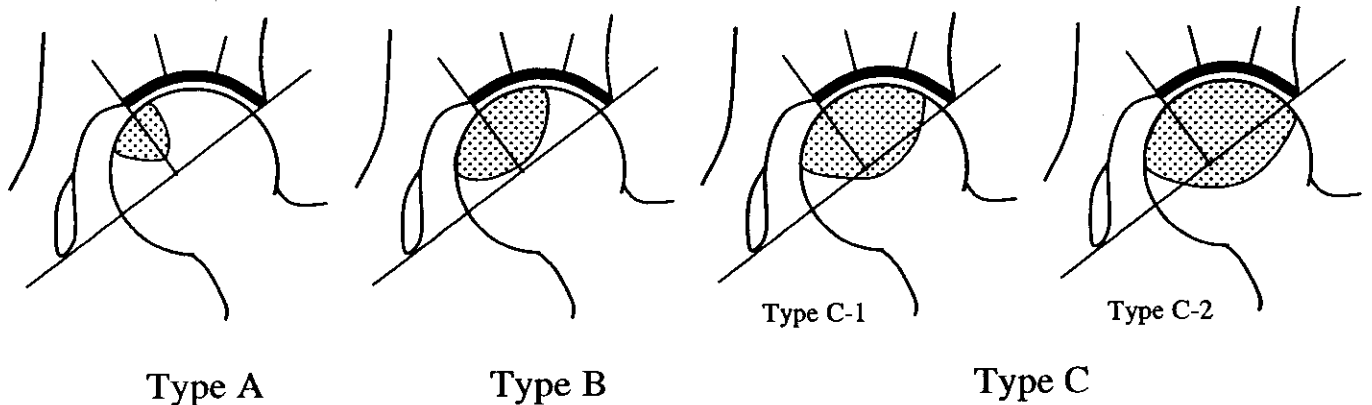
注1) X線/MRIの両方またはいずれかで判定する

注2) X線は股関節正面像で判定する

注3) MRIはT1強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



## 特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

- Stage 1 X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期
- Stage 2 X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期
- Stage 3 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)
- Stage 3A 圧潰が3mm未満の時期
- Stage 3B 圧潰が3mm以上の時期
- Stage 4 明らかな関節症性変化が出現する時期

注1) 骨頭の正面と側面の2方向X線像で評価する(正面像で骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)

注2) 側面像は股関節屈曲90度・外転45度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法)