

一方、この三次元画像の切り分け作業に膨大な労力と時間が費やされ、数日間も要するという欠点があった。今回考案した、MPR 画像描画ソフトによる方法では、この切り分け作業が不要であるため、作業時間が概ね 1 時間以内と、大幅に短縮され、骨頭回転骨切り術シミュレーションを簡便に行なうことができた。

本方法では MRI 座標軸を基準にしているため、骨盤、股関節ともに MR 画像が撮影された姿勢が骨切り術シミュレーションの基準位置となっている。従って、撮像時の骨盤や股関節の位置の傾きが評価結果に影響する可能性があり、MR 画像を更に広範囲で撮影するか、CT 画像データと組み合わせて姿勢の標準化をするなどの補助追加処理を必要とする場合があることは、今後の改善点である。

#### 4. 評価

##### 1) 達成度について

3 次元 MR 画像から、大腿骨頭壊死症に対する骨切り術のシミュレーションを簡便化し、手術適応決定に役立たせる方法を考案できた。以上より、当初の目標は達成できた。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MR 画像からの手術シミュレーション法も他になく、表面モデルを用いた骨切りシミュレーション法は既に国際学術雑誌に出版されている。今回、更に MR 画像による骨切りシミュレーション法を簡便化できたことは、どこの施設でも使用しやすくなり、手術適応決定に役立たせやすい環境になったと思われる。このようなコンピュータ支援手術技術が大腿骨頭壊死症の治療の標準化に寄与する可能性を示せたことは社会的にも意義深いと思われる。

##### 3) 今後の展望について

大腿骨頭壊死症の MR 画像や CT 画像から 3 次元的に壊死部を診断評価し、手術計画の最適化やそれに沿った画像誘導手術(ナビゲーション)は、更に応用範囲を拡大できる。このコンピュータ支援手術の技術を用いて、1) 大腿骨頭壊死症の Type 分類における臼蓋形成不全度および大腿骨前捻の影響、2) 大腿骨頭壊死部の投影像での Type 分類と MRI の Coronal 中央断による Type 分類の比較検討、3) 壊死領域の 3 次元的評価にもとづく表面置換型人工股関節適応の明確化などの残存課題の解決が期待できる。

##### 4) 研究内容の効率性について

Image Registration、MR 画像による手術シミュレーション、手術ナビゲーションは、一連のコンピュータ支援技術であり、研

究内容の効率性は高いと思われる。

#### 5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化において、コンピュータ手術支援およびシミュレーションの利便性を向上させることができた。

サブグループリーダー:小林千益 (諏訪赤十字病院 整形外科)

松本忠美(金沢医科大学 運動機能病態学)

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックが polished 加工ではなく、oscillation 角が 50°前後で、osteolysis や骨頭の近位移動などが問題となっていた。新世代の Bipolar 人工骨頭は、細い(径が約 10mm)polished neck で oscillation 角が 70°前後以上となっており、1996 年頃より使用されてきている。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、Thrust Plate や新世代の表面置換術(SR)やなども出てきている。これらも含めて、ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

## 2. 研究方法

ION 調査研究班として ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムを整備し、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

**【研究対象】** 現在も用いられている THA や Bipolar 人工骨頭の新世代のインプラントが使用可能になりだした 1996 年 1 月初め以降に、ION 調査研究班所属整形外科で行った ION に対する初回人工物置換術を対象とした。人工物置換術とは、人工物による関節の部分もしくは全置換術であり、THA 人工骨頭置換術、SR などを含む。ION に続発した 2 次性股関節症に対する手術も含み、関節温存後の人工物置換術も含む。破綻した人工物置換術に対する手術(人工物再置換術は除外)や、関節切除後(Girdlestone)後の手術は除外する。

**【調査方法と調査項目】** 毎年 12 月末～翌年 1 月中旬に、報告書の表 1 に示す項目をそこに示す手順に従って各施設で調査し、結果を「各施設の ION に対する初回人工物置換術のエクセルファイル」に入力し提出していただく。

調査項目は、患者背景、手術関連、術後経過の 3 セクションからなる。前 2 者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を扱う。術後経過のセクションでは、人工物置換術で最も問題となっている術後脱臼と、再手術を要する臨床的破綻について調べる。術後脱臼に関しては、その有無と、生じた場合は単回か反復性(2 回以上)かを調査する。臨床的破綻とは経過観察中に再手術を要すると判断した場合であり、その判定日、判定理由(破綻内容)、再手術の施行の有無、再手術施行日、再手術施行内容(人工物を再置換した場合は、置換した部品を入力)、臨床的破綻にも関わらず再手術未施行の場合はその理由を入力する。

(倫理面への配慮)

本研究は既存資料のみを使用する観察研究であるが、個人情報保護等に十分配慮する。患者氏名や施設内 ID など、個人が特定できる項目は削除し、代わりに登録順の「症例番号」をつけ、前記エクセルファイルで調査結果を提出していただく。なお、「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の対照表は各施設で保管する。従って、登録された情報には個人を特定するデータは含まれない。本研究は、代表して信州大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施している。

## 3. 研究結果及び考察

**【2007 年末までの手術例の調査結果】** 2007 年末までの手術例の調査では、ION 調査研究班参加整形外科 25 施設の過去 12 年間(1996 年 1 月～2007 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 1,939 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 53%を占め、手術時年齢が平均 50 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 58%、アルコール多飲が 27%で、ION の病期は 3 が 55%、4 が 42%であった。手術関連では、後側方進入法が 83%で、手術の種類としては THA が 72%、BP が 24%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 3.8 年(0～12 年)で、術後脱臼は 4.8%(単回 2.3%、反復性 2.5%)で、再手術を要する臨床的破綻は

3.3%であり、その73%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

**【術後脱臼の危険因子】**術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THAで6.6%、BPで0.4%、SRで0%)、THA群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢、手術進入法、骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。年齢で4分した場合、62歳以上の群が、41~51歳の群に比べOdds比2.0と高リスクであった。後側方進入法は、前外側進入法と比べOdds比7.8と脱臼し易かった。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、それより小さなものと比べOdds比0.1と脱臼予防効果があった。なお、骨頭径22、26、28mmの間には脱臼率の有意な差がなかった。ION病期は危険因子としての傾向があり( $p=0.06$ )、病期1~3の群の4の群に対するOdds比は1.5であった。

**【耐用性に関する危険因子】**感染を生じた5関節を除いた1,934関節について、臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多変量生存率解析を行った。その結果、手術進入法、股臼部品の摺動面の材質が有意に関連していた。ABSソケット(摺動面がアルミナ)の耐用性が7年で70%と著しく悪かったため、これを除く1,889関節で解析を行った。その結果、年齢、手術進入法が関連していた。年齢で3分した場合、43歳以下の群が他の2群より耐用性が劣った。

**【本登録監視システムの意義】**このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去12年間に行われたIONに対する初回人工物置換術1,939関節の情報が得られ、最近のIONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症でTHAを行う患者と比べ若く活動性が高いION患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いため社会的意義も大きい。

## 4 評価

### 1) 達成度について

ION調査研究班としてIONに対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、過去12年の調査を行い、25施設の初回人工物置換術1,939関節の情報が得られた。IONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子を明らかにでき、当初の目的をほぼ達成できたと考える。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の調査対象は1,939関節と、IONに対する人工物置換術に関する調査研究としては、検索した範囲では、国際的にも類を見ない大規模な調査研究と言える。

変形性股関節症でTHAを行う患者と比べ若く活動性が高いION患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録監視システムは有用であり、働き盛りの患者が多いため社会的意義も大きい。

### 3) 今後の展望について

今回整備したION調査研究班としてIONに対する人工物置換術の登録監視システムは、前述のような成果を挙げ、学術的・国際的・社会的意義が大きいので、今後もION調査研究班として継続していく予定である。その際、今回問題点として同定されたTHAの脱臼、再手術を要する非感染性破綻の問題と、それらの危険因子については特に注意深く監視していく予定である。

### 4) 研究内容の効率性について

IONに対する人工物置換術では、新しいインプラントが次から次へと開発され使用されてきている。これらも含めて、IONに対する人工物置換術の実態を把握し、問題点とその危険因子を同定するために、ION調査研究班としてのIONに対する人工物置換術の登録監視システムは、有効かつ効率のよい調査方法である。本登録監視システムの整備に際しては、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定した。研究対象は、現在も用いられているインプラントが使用された1996年1月初めに限定了。それらの結果、効率よく必要な情報が得られた。

## 5 結論

本研究によって、ION調査研究班参加整形外科でのIONに対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査で、過去12年間に行われたIONに対する初回人工物置換術1,939関節の情報が得られ、最近のIONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。

IONに対する人工物置換術は、一般のTHAの対象者(股関節症が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均50歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与例が過半数を占め、アルコール多飲が約3割を占めた。これらは、術後脱臼や耐用性を制

限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で MIS 12%、手術の種類で表面置換術 4%、股臼コンポーネント摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 30%、アルミナ 9%、CoCr6%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 45%など)。

平均 3.8 年(最長 12 年)の術後経過観察で、脱臼(4.8%)と再手術を要する臨床的破綻(3.3%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。THA 脱臼には、62 歳以上の年齢(41~51 歳と比べ Odds 比 2.0)、後側方進入法(前外側進入法と比べた Odds 比 7.8)が危険因子となっており、人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭には脱臼予防効果(それより小さいものと比べ Odds 比 0.1)があった。ION 病期 1~3 は、危険因子としての傾向( $p=0.06$ )があった(病期 4 と比べ Odds 比 1.5)。検索した範囲では、THA 脱臼予防に必要な人工骨頭径を臨床的統計学的にはじめて示せた。

臨床的非感染性破綻には、手術時進入法と股臼部品の摺動面の材質が有意に関連していた。臼蓋摺動面がアルミナの ABS ソケットの耐用性が 7 年で 70%と著しく不良であったため、これを除いて解析を行った。その結果、年齢、手術時進入法が危険因子となっていた。年齢で 3 分した場合、43 歳以下の群が他の 2 群より耐用性が劣った。前外側進入法は、外側進入法や後側方進入法と比べて耐用性が劣った。これらの危険因子に関しては、今後とも注意を要する。

本調査結果は、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群である ION 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多だけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視行っていく予定である。

サブグループリーダー: 安永裕司(広島大学大学院医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学)

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は青壮年期に発症することが多いため、可能な限り関節温存に努力するべきである。本邦では大腿骨頭回転骨切り術や内反骨切り術、血管柄付き腸骨移植術などが主に行われてきたが、両側罹患例では長期の療養期間を要するため、青壮年期の患者では治療方針の決定に難渋することが多い。

近年、再生医療はあらゆる分野において注目を集めており、運動器疾患においても骨、軟骨、神経などの基礎的研究や臨床応用が行われている。Pittengerらにより骨髄細胞中の多分化能を持つ間葉系幹細胞の存在が報告されて以来、骨再生において重要な細胞源として利用されている。当科においてもラット大腿骨骨欠損モデルに対する連通孔性ハイドロキシアパタイト: Neobone (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IP-CHA) を足場材料とした骨髄間葉系細胞 (MSC) 移植 (J Biomed Mat Res 2004)、日本白色家兎の大腿骨骨欠損モデルに対する骨髄単核球 (BMMNC) 移植 (Biomaterials 2005) および CD34 陽性 BMMNC 移植 (ORS 2006) を行い、良好な骨形成が得られたことを報告した。

これらの結果に基づいて、我々は ION 発生後に低侵襲な方法で骨頭圧潰の進行を防ぎ、骨再生を促すことを目的に、2005 年 7 月より BMMNC 移植の臨床応用を開始した。また、ラットの大腿骨頭壊死モデルに対する CD34 陽性細胞の経静脈投与の効果についても検討した。

## 2. 研究方法

### (1) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

2005 年 7 月から 2007 年 10 月までに IP-CHA を足場材料とした BMMNC 移植 (単核球群) を 22 例 30 関節に施行した。内訳は、女性 8 例、男性 14 例、平均手術時年齢は 41 才 (17 ~ 64 才)、誘因はステロイド性 14 例、アルコール性 6 例、狭義の特発性 2 例であった。術前病期は Stage 1 が 2 関節、Stage 2 が 25 関節、Stage 3A が 3 関節、術前病型は Type B が 2 関

節、Type C-1 が 13 関節、Type C-2 が 15 関節であった。Steinberg の方法に準じた平均壊死体積率は 21% (3 ~ 48%) であり、平均経過観察期間は 24 ヶ月 (12 ~ 37 ヶ月) であった。また反対股には骨切り術を 10 関節に、THA を 1 関節に、人工骨頭置換術を 1 関節に同時に行い、血管柄付腸骨移植を 1 関節に細胞移植前 1 ヶ月時に行った。

また、骨壊死部に IP-CHA のみを移植した 8 例 9 関節を対照群とした (HA 群)。HA 群の内訳は、女性 1 例、男性 7 例、平均手術時年齢は 49 才 (28 ~ 73 才)、誘因はステロイド性 2 例、アルコール性 3 例、狭義の特発性 3 例であった。術前病期は全例 Stage 2 であり、術前病型は Type C-1 が 1 関節、Type C-2 が 8 関節であった。平均壊死体積率は 22% (15 ~ 55%) であり、平均経過観察期間は 26 ヶ月 (16 ~ 45 ヶ月) であった。また反対股には骨切り術を 1 関節に、THA を 1 関節に、血管柄付腸骨移植を 1 関節に行った。

手術開始時に腸骨稜より骨髄液を約 700ml 採取し、フィルターにて濾過した後に細胞遠心分離装置 (Spectra, Gambro) を用いて骨髄液より BMMNC を含む分画液を抽出した。分画液中の総単核球数は約  $2 \times 10^9$  cells であった。分画液を IP-CHA に浸潤させて移植に使用した。

### (2) ラット大腿骨頭壊死モデルに対する CD34 陽性細胞の経静脈投与

Norman らの方法に準じて作製した免疫不全ラット大腿骨頭壊死モデルに対して、ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞 (CD34 群) とヒト骨髄単核球 (BMMNC 群) を  $1 \times 10^5$  個経静脈的に移植した。対照は PBS のみを静注した。細胞投与後 2, 4, 6 週にて肉眼的ならびに組織学的に評価した。血管内皮マーカーである vWF、骨芽細胞マーカーであるオステオカルシン、ヒト特異的ミトコンドリア抗体を用いて移植細胞の評価を行った。

### (倫理面への配慮)

当施設にて行った動物実験は全て広島大学動物実験施設の承認の下、施設使用規則に遵守して行

っている。また、臨床治療研究については広島大学病院倫理委員会の承認の下に行っている。

### 3. 研究結果及び考察

#### (1) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

単核球群において、骨頭圧潰は 17 関節 (57%) で進行を認めず、2mm 未満の進行を 9 関節 (30%) に、2mm 以上の進行を 4 関節 (13%) に認めた。2mm 未満の圧潰を来した症例はいずれも術後 1 年以内に生じたが、非進行性である。骨頭内の修復層の骨陰影増強を 28 関節 (93%) に認め、3~6 ヶ月頃より増強する傾向にあった。壊死体積率は全例とも経時的な減少を認め、特に術後 6~12 ヶ月頃にかけて著明な減少傾向にあった。また術後経過中に骨壊死部の骨吸収像を 14 関節 (47%) に認め、術後 1~4 ヶ月より出現していた。術後の骨頭圧潰の進行と有意な関連のある因子として、手術時年齢 ( $P=0.04$ ) と術前病型 ( $P<0.01$ ) が挙げられた。

HA 群では骨頭圧潰はいずれも進行しており、2mm 未満の進行を 3 関節 (33%) に、2mm 以上の進行を 6 関節 (67%) に認めた。骨頭内の修復層の増強は術後 12 ヶ月頃より僅かに認めるのみであった。また術後経過中に骨壊死部の早期の骨吸収像を呈した症例はなかった。

現在までに THA を要した症例は、単核球群では 30 関節中 1 関節のみであったが、HA 群では 9 関節中 3 関節であった。

#### (2) ラット大腿骨頭壊死モデルに対する CD34 陽性細胞の経静脈投与

細胞治療後 4 週において骨頭壊死による頸部骨折を対照群では 6 匹中 4 匹 (66.7%)、BMMNC 群では 6 匹中 2 匹 (33.3%) に認めたが、CD34 群では骨折例はなかった。組織学的には BMMNC 群ならびに CD34 群において細胞治療後 4 週、6 週において壊死骨表層への添加骨形成を認めた。BMMNC 群ならびに CD34 群において vWF とオステオカルシンの免疫染色にて陽性細胞を認め、ヒト特異的ミトコンドリア抗体でも陽性であった。すなわち、経静脈的に投与したヒト細胞が壊死領域に存在し、壊死骨に対する修復に関与していることが示唆された。

#### 考察

以前より ION に対する低侵襲な治療の一つとして core decompression が報告されているが、その成績は決して満足できるものではなく、また壊死の局在や大

きさによる成績評価ではないために手術適応も明ではない。

我々はまず MSC を細胞源とし足場材料を使用した組織工学的手法による移植治療を試みた。IP-CHA を用いた MSC 移植については、ラットモデルにて良好な骨形成が得られることが確認され、IP-CHA 単独移植群でも良好な骨形成を認めるものの、MSC 移植群の方が骨形成量や骨芽細胞分化がともに優れ、骨新生の速度、量、密度において MSC は重要な役割を果たすと考えられる。しかし、MSC は骨再生に対する細胞源として有用である反面、培養期間を要するため二期の手術が必要となる点や、細胞の取り扱いの難しさなどの問題点を有する。近年、末梢血管障害に対する再生医療として BMMNC 移植の臨床応用が行われており、ION に対しても骨壊死部への血管・骨再生を目的として core decompression に加えた BMMNC の骨壊死部への注入が試みられている。Hernigou らは BMMNC が骨芽細胞やその前駆細胞を供給しうることを、Gangji らは BMMNC が血管内皮前駆細胞・間葉系幹細胞の供給や血管新生因子の分泌に関与することを述べている。我々の基礎研究でも BMMNC が骨髄内における早期の血管内皮前駆細胞への分化及び血管新生に有用であり、CD34 陽性細胞単独の移植よりも血管新生や骨形成に有効であることを確認している。また BMMNC は細胞培養を要さないため、一期的に移植が可能で MSC よりも臨床応用に有利と考えられる。

以上の結果を踏まえて BMMNC の臨床応用を開始したが、BMMNC 移植に対しても足場材料を用いることで、より多くの細胞を骨壊死領域に留めることが可能と考えており、骨伝導能に優れ気孔間連通構造により細胞活性の維持が可能な IP-CHA を用いている。特に骨壊死の外側縁や壊死の深い領域に高濃度の BMMNC を移植するように努めており、骨頭圧潰の防止を目指している。

BMMNC 移植では術後早期から修復層の陰影増強を認め、修復層の肥厚に伴い壊死領域の縮小する例も認めた。しかし、未だ細胞移植後の経過が短期であり、症例数を増やしながら今後も慎重な経過観察を続ける必要がある。

### 4. 評価

#### 1) 達成度について

自家骨髄細胞を用いた骨壊死の再生医療として、

骨髓単核球の有用性が確認され、同細胞を用いた臨床治療研究にも着手できたことは、当初の目標を達成できたものと考えられる。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ION に対する再生医療は国内では極めて発展途上にあり、海外でも細胞注入治療の報告を僅かに認めるのみである。また本症は青壮年期に好発する難治性疾患であり、骨壊死部の組織再生を促進する治療が確立されることは学術的にも社会的にも非常に重要である。本細胞治療の有効性が証明されれば革新的な治療法として確立されうると考える。

## 3) 今後の展望について

骨髓単核球を用いた細胞移植治療の有効性を評価した上で、他の細胞源を用いた場合の効果や、臨床応用可能な成長因子の併用など、骨壊死部の圧潰の進行を確実に予防する方法を探究していくことが必要である。

## 4) 研究内容の効率性について

動物実験による基礎研究では骨髓単核球の有用性を効率よく評価することができたが、臨床応用では適応症例に限られ、症例数・経過観察期間の点で研究期間内での十分な治療効果の判定には至らなかった。しかし術後の短期経過は良好であり、今後も定期的な経過観察を継続し、同時に症例を重ねながら、病期、病型、壊死体積による術前評価から明確な手術適応を決定したい。

## 5. 結論

ION に対し、BMMNC 移植を行った症例の短期経過を報告した。骨頭圧潰の防止効果は対照群に比して有意に高く、適応を厳密に選択すれば本法はIONの病期進行を防止する有効な治療法となりうる。

## 6. 研究発表

### 1)国内

口頭発表 5 件  
原著論文による発表 4 件  
それ以外(レビュー等)の発表 0 件  
そのうち主なもの  
論文発表

1. 安永裕司,寺山弘志,山崎琢磨,石川正和,越智光夫.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髓単核細胞移植術. 特集 大腿骨頭壊死症一疫学・病態

から治療まで - Clinical Calcium 17: 910-15,2007.

2. 山崎琢磨,安永裕司,寺山弘志,石川正和,越智光夫.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髓単核球移植の短期成績.Hip Joint 33: 35-39,2007.

### 学会発表

1. 安永裕司,寺山弘志,山崎琢磨,石川正和,越智光夫.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髓単核細胞移植術.第 80 回日本整形外科学会学術総会 平成 19年 5月 24 - 27日 神戸市
2. 山崎琢磨,安永裕司,寺山弘志,濱木隆成,越智光夫.大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の成績.第 110 回中部日本整形外科災害外科学会 平成 20 年 4 月 11-12 日大津市
3. 安永裕司,寺山弘志,山崎琢磨,石川正和,越智光夫.ION 研究班—予防と治療の標準化.特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髓単核球移植. 第 35 回日本股関節学会 平成 20 年 12 月 5-6 日大阪市

### 2)海外

口頭発表 5 件  
原著論文による発表 1 件  
それ以外(レビュー等)の発表 0 件  
そのうち主なもの  
論文発表

1. Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Hamaki T, Ochi M. Transplantation of bone marrow mononuclear cells enables simultaneous treatment with osteotomy for osteonecrosis of the bilateral femoral head. Med Sci Monit. 2008 Apr;14(4):CS23-30

### 学会発表

1. Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Ishikawa M, Ochi M. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal cells for osteonecrosis of the femoral head. 53<sup>rd</sup> Orthopaedic Research Society, San Diego, USA, Feb 11 2007.
2. Terayama H, Yasunaga Y, Yamasaki T, Hamaki T, Ochi M. Improvement of osteonecrosis by administration of human peripheral blood derived CD34 positive cells in Rat osteonecrosis model. 54<sup>th</sup> Orthopaedic Research Society, San

Francisco, USA, Mar 2-5, 2008.

3. Yamasaki T, Yasunaga Y, Hamaki T, Ishikawa M, Ochi M. Bone marrow-derived mononuclear cells for osteonecrosis of the femoral head. 76<sup>th</sup> American academy of orthopaedic surgeons 2009 annual meeting, Las Vegas, USA, Feb. 25-28. 2009.

## 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー

福島若葉、阪口元伸、廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

新たな多施設共同症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき要因を明確化するため、特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の関連要因に関する過去の報告について系統的レビューを行った。

2007年6月29日時点でPubMedに登録されていた論文から検索を行い、考慮すべき86編を選定した。以下に概要を述べる。

## 1) 総てのION、あるいは非ステロイド性IONの関連要因を検討したもの

環境要因として、飲酒、喫煙、職業上のエネルギー消費量あるいは活動強度について、ION発生と正の関連が報告されていた。肝疾患の既往については正の関連、肥満については負の関連を示唆するものが散見された。バイオマーカーでは、ION患者でapolipoprotein B/A1比が高値の者が多いという報告や、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群、HIV抗体陽性とIONの関連を示唆する報告があった。遺伝子では、PON1、HIF1、eNOS、factor V Leiden、Prothrombin 20210Aの多型との関連が散見された。

症例報告では、AIDS/HIV感染、Fabry病、ヘモクロマトーシス、成長ホルモン欠損症、脊椎管狭窄症に対する手術症例、がんに対する化学療法、先天性antithrombin III欠損症、妊娠女性などに合併したIONが報告されていた。また、慢性気管支炎に対して長期にわたりステロイド吸入を行っていた患者に合併した大腿骨頭壊死症が1例報告されていた。

## 2) ステロイド性IONに限定して関連要因を検討したもの

報告の多くは、膠原病(SLEなど)や腎移植患者を対象としていた。

基本特性として、男性、アフリカ系アメリカ人でリスク上昇が報告されていた。年齢については、一貫した関連を認めなかった。臨床情報として、ステロイド剤の投与量・投与法に着目した研究が多く、1日投与量、累積投与量、パルス療法有りについて正の関連が報告されていた。バイオマーカーでは、apolipoprotein(a)の低分子量、血清総コレステロール高値、白血球数増加、アルブミン高値、ミダゾラムクリアランス低値でIONのリスク上昇が報告されていた。遺伝子関連では、ABCB1及びapolipoprotein Bの多型との関連が示唆されていた。また、ステロイドにスタチンを併用投与することによりIONの発生が低下することを示唆する報告もあった。

症例報告のうち、慢性の顔面湿疹に関する論文では、2年10ヵ月の長期にわたり局所ステロイドを使用した患者に大腿骨頭壊死が発生していた。当該患者はその他の明らかなリスク要因を有していなかったため、局所ステロイドに関連した大腿骨頭壊死症例と考えられると報告されていた。

過去の報告の系統的レビューにより、新たな症例・対照研究で収集すべき要因を把握することができた。今後、これらの結果をもとに、研究計画の立案および疫学情報・臨床情報の収集フォームの作成を進める。

## 1. 研究目的

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生要因解明を目的とした多施設共同症例・対照研究を過去3回にわたり実施してきた。第1回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しないION患者を症例とし、

飲酒および喫煙の即時効果と累積効果を明らかにした。

<sup>1)</sup> 第2回目は、SLE患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した。

<sup>2-4)</sup> 現在データ解析中の第3回目の研究では、誘因に

かわらず、総ての ION 患者を症例とすることで「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出し、そのインパクトを明らかにした。<sup>5)</sup>

一方、本研究班で運営している定点モニタリングシステム、あるいは 2005 年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴およびアルコール多飲歴の両者を有しない症例が 10%程度報告されている。<sup>6,7)</sup> しかし現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について、十分な論拠が蓄積されていない。

以上の背景を考慮し、研究班として実施する第4回目の多施設共同症例・対照研究を計画している。新たな研究ではステロイド・アルコール以外の要因も幅広く調査することを予定しているため、検討すべき要因を明確化する必要がある。

今回、研究計画の立案に先立ち、ION の関連要因に関する過去の報告を網羅的に評価するための系統的レビューを実施した。本報告書では、その概要を報告する。

## 2. 研究方法

2007 年 6 月 29 日時点で PubMed に登録されていた論文から検索を行った。Keyword は、[osteonecrosis AND femoral head AND (epidemiology OR risk OR characteristic)] とし、English で制限した。期間の制限は行わなかった。

検索された論文のうち、Title および Abstract から考慮すべきものを選定し、内容を一定のフォームにまとめた。

## 3. 研究結果

検索された論文は 452 編であった。このうち、大腿骨頭壊死症に関する論文ではないもの、動物実験によるもの、病理所見、画像所見、治療、予後に関するもの、対象者が症候性(二次性)大腿骨頭壊死症患者であるもの、を除外した 109 編をレビューの対象とした。

109 編の論文は、主たる研究目的に基づき、総ての ION、あるいは非ステロイド性 ION の関連要因を検討したもの(70 編、うち 19 編が総説)、ステロイド性 ION に限定して関連要因を検討したもの(39 編、うち 3 編が総説、1 編が comment to authors)、の 2 種類に大別した。

今回、総説および comment to authors を除く 86 編についてレビューを行った。なお、論文の内容を個別に

要約した表は、平成 19 年度および平成 20 年度の単年度報告書に掲載している。

1. 総ての ION、あるいは非ステロイド性 ION の関連要因を検討したもの(51 編)

1) 比較研究: 17 編 (文献 No.1-17)

環境要因として、飲酒、喫煙、職業上のエネルギー消費量あるいは活動強度について、ION 発生と正の関連が報告されていた。肝疾患の既往については正の関連、肥満については負の関連を示唆するものが散見された。

バイオマーカーでは、ION 患者で apolipoprotein B/A1 比が高値の者が多いという報告や、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群、あるいは HIV 抗体陽性と ION の関連を示唆する報告があった。

遺伝子では、PON1、HIF1、eNOS、factor V Leiden、Prothrombin 20210A の多型との関連が散見された。

その他、ION 患者では脳実質の white matter lesion を呈する者が多いという報告があった。小児を対象とした研究では、先天性股関節脱臼に対する各種治療法とその後の ION 発生の関連を検討していた。

2) 比較群を有しない観察研究、記述研究、および症例集積: 22 編 (文献 No.18-39)

比較群を有しない観察研究および記述研究では、特徴的な対象集団において ION の有病率やその後の ION 発生頻度を調査していた。対象集団の特性は、妊娠女性、HIV 感染者、化学療法/放射線療法/温熱療法を受けたがん患者、SARS 患者、先天性股関節脱臼/臼蓋形成不全を呈する小児、腎不全/腎移植患者、Hodgkin 病患者、関節リウマチ患者と多岐に渡っていた。症例集積は、ION 患者あるいは大腿骨頭を含む多発性骨壊死症患者において臨床疫学特性を検討した研究が 4 編であり、妊娠女性に合併した ION に限定して検討したものが 1 編報告されていた。

3) 症例報告: 12 編 (文献 No.40-51)

AIDS/HIV 感染、Fabry 病、ヘモクロマトーシス、成長ホルモン欠損症、脊椎管狭窄症に対する手術症例、がんに対する化学療法、先天性 antithrombin III 欠損症、妊娠女性などに合併した ION が報告されていた。興味深いものでは、慢性気管支炎に対して長期にわたりステロイド吸入を行っていた患者に合併した大腿骨頭壊

死症が1例報告されていた。当該症例は確定診断の15年前に外傷歴を有していたものの、稀な症例として報告されていた。

2. ステロイド性 ION に限定して関連要因を検討したものの(35編)

報告の多くは、膠原病(SLE など)や腎移植患者を対象としていた。

1)比較研究:17編(文献No.52-68)

基本特性として、男性、アフリカ系アメリカ人でリスク上昇が報告されていた。年齢については、一貫した関連を認めなかった。

約半数の研究がステロイド剤の投与量・投与法を評価しており、1日投与量、累積投与量、パルス療法有りについて正の関連が報告されていた。その他の臨床情報でIONと正の関連が示唆されたものは、腎移植患者では移植後の拒絶反応やGVHD(移植片対宿主病)の出現、SLE患者では中枢神経系症状、偏頭痛、レイノー現象の存在であった。

バイオマーカーでは、apolipoprotein(a)の低分子量、血清総コレステロール高値、白血球数高値、アルブミン高値、あるいはミダゾラムクリアランス低値でIONのリスク上昇が報告されていた。遺伝子関連では、ABCB1及びapolipoprotein Bの多型との関連が示唆されていた。その他、腎移植時にステロイドと併用する免疫抑制剤に着目し、シクロスポリンAと比較してタクロリムスの使用が有意にIONの発生を減少させるという報告があった。

2)比較群を有しない観察研究、記述研究、および症例集積:15編(文献No.69-83)

腎移植、骨髄移植、急性リンパ性白血病、自己免疫性疾患等に対してステロイド治療を受けた患者を対象に、IONの発生頻度が調査されていた。また、40歳未満のION発生頻度が高いとする報告や、ステロイドとスタチンの併用投与によりIONの発生が低下することを示唆する報告もあった。

3)症例報告:3編(文献No.84-86)

放射線肺炎、精巣腫瘍、慢性の顔面湿疹に対するステロイド治療に関連すると考えられたION症例が報告されていた。そのうち、慢性の顔面湿疹に関する論文では、2年10ヵ月の長期にわたり局所ステロイドを使用し

た患者に大腿骨頭壊死が発生していた。当該患者はその他のリスク要因を有していなかったため、局所ステロイドに関連した大腿骨頭壊死症例と考えられると報告されていた。

#### 4. 考察および結論

昨年度と今年度のレビューにより、新たな症例・対照研究で検討すべき要因を把握することができた。

今後、これらの結果をもとに、研究計画の立案および疫学情報・臨床情報の収集フォームの作成を進める。

#### 5. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### 7. 参考文献

- 1) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al.: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 137: 530-538, 1993.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 3) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか:ステロイドの種々投与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壊死症調査研究班平成7年度研究報告書, 17~22頁, 1996.
- 4) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか:ステロイド

性大腿骨頭壊死症の発生要因 腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度研究報告書, 169 ~ 174 頁, 1999.

- 5) 廣田良夫, 田中隆, 福島若葉, 阪口元伸: 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 多施設共同症例・対照研究 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 平成 16 ~ 18 年度総合研究報告書, 23 ~ 28 頁, 2007.
- 6) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 最終結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 1 ~ 6 頁, 2007.
- 7) 福島若葉, 田中 隆, 竹下節子, 廣田良夫, ほか. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究 新患症例に関する 8 年間の集計・確定診断年別の経年変化 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書, 6 ~ 10 頁, 2005.

[今回の系統的レビューに使用した引用文献]

1. Hadjigeorgiou GM, Malizos K, Dardiotis E, Aggelakis K, Dardioti M, Zibis A, Dimitroulias A, Scarmeas N, Tsezou A, Karantanas A. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in patients with osteonecrosis of the femoral head with and without cerebral white matter lesions. *J Orthop Res.* 2007 Aug;25(8):1087-93.
2. Hong JM, Kim TH, Chae SC, Koo KH, Lee YJ, Park EK, Choi JY, Ryoo HM, Kim SY. Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Jun;15(6):688-94.
3. Koo KH, Lee JS, Lee YJ, Kim KJ, Yoo JJ, Kim HJ. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res.* 2006 Aug;24(8):1722-8.
4. Björkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Rönnow A, Benoni G. Factor V leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Aug;(425):168-72.
5. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res.* 2004 May;(422):251-5.
6. Hadjigeorgiou GM, Karantanas AH, Zibis A, Dardiotis E, Aggelakis K, Papadimitriou A, Malizos K. Increased frequency of white matter lesions in patients with osteonecrosis (WMLeOn) of the femoral head. *Eur J Radiol.* 2004 Jun;50(3):278-84.
7. Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Kurume Med J.* 2003;50(3-4):121-30.
8. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipidsyndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):732-6.
9. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, Mican JM, Liu S, Gerber LH, Blackwelder WC, Falloon J, Davey RT, Polis MA, Walker RE, Lane HC, Kovacs JA. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002 Jul 2;137(1):17-25.
10. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y. Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Aug;58(8):514-6.
11. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Dec;(345):174-80.
12. Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: an association with

- osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop*. 1997 Sep;26(9):609-12.
13. Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol*. 1996 Mar;6(1):37-43.
  14. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol*. 1993 Mar 1;137(5):530-8.
  15. Naumann T, Zahniel K. Comparing the rate of femoral head necrosis of two different treatments of congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop*. 1990 Nov-Dec;10(6):780-5.
  16. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Sep;(234):115-23.
  17. Powell EN, Gerrata FJ, Gage JR. Open reduction for congenital hip dislocation: the risk of avascular necrosis with three different approaches. *J Pediatr Orthop*. 1986 Mar-Apr;6(2):127-32.
  18. Steib-Furno S, Luc M, Pham T, Armingeat T, Porcu G, Gamberre M, Chagnaud C, Lafforgue P. Pregnancy-related hip diseases: incidence and diagnoses. *Joint Bone Spine*. 2007 Jul;74(4):373-8.
  19. Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, Kovacs JA. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):739-48.
  20. Balzer S, Schneider DT, Bernbeck MB, Jäger M, Mils O, Schaper J, Willers R, Krauspe R, Göl U, Wessalowski R. Avascular osteonecrosis after hyperthermia in children and adolescents with pelvic malignancies: a retrospective analysis of potential risk factors. *Int J Hyperthermia*. 2006 Sep;22(6):451-61.
  21. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, Zhao H, Chen W. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir Res*. 2005 Jan 8;6:5.
  22. Yamada N, Maeda S, Fujii G, Kita A, Funayama K, Kokubun S. Closed reduction of developmental dislocation of the hip by prolonged traction. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Nov;85(8):1173-7.
  23. Ağuş H, Omeroğlu H, Uçar H, Biçimoglu A, Türmer Y. Evaluation of the risk factors of avascular necrosis of the femoral head in developmental dysplasia of the hip in infants younger than 18 months of age. *J Pediatr Orthop B*. 2002 Jan;11(1):41-6.
  24. Dzik-Jurasz AS, Brooker S, Husband JE, Tait D. What is the prevalence of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis in patients previously treated with chemoradiation? A magnetic resonance study of anal cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(2):130-4.
  25. Bonfanti P, Grabbuti A, Carradori S, Pusterla L, Parrazini F, Landonio S, Quirino T; Italian Coordination for the Study of Allergies and HIV Infection. Osteonecrosis in protease inhibitor-treated patients. *Orthopedics*. 2001 Mar;24(3):271-2.
  26. Boechat MI, Winters WD, Hogg RJ, Fine RN, Watkins SL. Avascular necrosis of the femoral head in children with chronic renal disease. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):411-3.
  27. Winqvist EW, Bauman GS, Balogh J. Nontraumatic osteonecrosis after chemotherapy for testicular cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol*. 2001 Dec;24(6):603-6.
  28. Williams PR, Jones DA, Bishay M. Avascular necrosis and the Aberdeen splint in developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Nov;81(6):1023-8.
  29. Enrici RM, Anselmo AP, Donato V, Santoro M, Tombolini V. Avascular osteonecrosis in patients treated for Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*. 1998 Sep;61(3):204-9.
  30. Thomas IH, Dunin AJ, Cole WG, Menelaus MB. Avascular necrosis after open reduction for congenital dislocation of the hip: analysis of

- causative factors and natural history. *J Pediatr Orthop.* 1989 Sep-Oct;9(5):525-31.
31. Gregosiewicz A, Wośko I. Risk factors of avascular necrosis in the treatment of congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop.* 1988 Jan-Feb;8(1):17-9.
  32. Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J, Siäis P. Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol.* 1985;19(3):221-6.
  33. Zabinski SJ, Sculco TP, Dicarlo EF, Rivelis M. Osteonecrosis in the rheumatoid femoral head. *J Rheumatol.* 1998 Sep;25(9):1674-80.
  34. Hanif I, Mahmoud H, Pui CH. Avascular femoral head necrosis in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(9):655-60.
  35. Ries MD, Barcohana B, Davidson A, Jergesen HE, Paiement GD. Association between human immunodeficiency virus and osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty.* 2002 Feb;17(2):135-9.
  36. Castro FP Jr, Harris MB. Differences in age, laterality, and Steinberg stage at initial presentation in patients with steroid-induced, alcohol-induced, and idiopathic femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty.* 1999 Sep;14(6):672-6.
  37. Symptomatic Multifocal Osteonecrosis: A Multicenter Study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Dec;(369):312-26.
  38. Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Jun;81(6):790-8.
  39. LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1968-74.
  40. Lima GA, Verdeal JC, Farias ML. Osteonecrosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): report of two cases and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Dec;49(6):996-9.
  41. Lien YH, Lai LW. Bilateral femoral head and distal tibial osteonecrosis in a patient with Fabry disease. *Am J Orthop.* 2005 Apr;34(4):192-4.
  42. Rollot F, Wechsler B, du Boutin le TH, De Gennes C, Amoura Z, Hachulla E, Piette JC. Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association? *J Rheumatol.* 2005 Feb;32(2):376-8.
  43. Siddiqui SA, Smith AM, Mashoof AA, Bryk E. Osteonecrosis of the femoral head in patients infected with HIV: a report of 4 cases and literature review. *Am J Orthop.* 2004 Dec;33(12):618-22.
  44. Kisielinski K, Niedhart C, Schneider U, Niethard FU. Osteonecrosis 15 years after femoral neck fracture and long-term low-dose inhaled corticosteroid therapy. *Joint Bone Spine.* 2004 May;71(3):237-9.
  45. Smida M, Nouri H, Kandara H, Jalel C, Ben Ghachem M. Bone diseases in children receiving growth hormone. *Acta Orthop Belg.* 2003 Oct;69(5):458-62.
  46. Orpen N, Walker G, Fairlie N, Coghill S, Birch N. Avascular necrosis of the femoral head after surgery for lumbar spinal stenosis. *Spine.* 2003 Sep 15;28(18):E364-7.
  47. Bojko P, Hilger RA, Ruehm SG, Dirsch O, Seeber S, Scheulen ME. Femoral head necrosis in three patients with relapsed ovarian cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Mar;31(6):487-91.
  48. Aguiar De Aragão P, Lemos RB, Aquino MZ, Souza Marques HH. Hyperlipidaemia a risk factor for femoral head osteonecrosis (Legg-Calv-Perthes-like disease) in children with AIDS: case report. *Braz J Infect Dis.* 2002 Jun;6(3):142-5.
  49. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Sep;(378):306-11.
  50. Koller E, Mann M, Malozowski S, Bacsanyi J, Gibert C. Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: a possible etiologic role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STDS.* 2000 Aug;14(8):405-10.

51. Caniggia M, Maniscalco P, Pagliantini L. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. Report of two cases. *Panminerva Med.* 1994 Jun;36(2):91-4.
52. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci.* 2007 May;12(3):199-206.
53. Hedri H, Cherif M, Zouaghi K, Abderrahim E, Goucha R, Ben Hamida F, Ben Abdallah T, Elyounsi F, Ben Moussa F, Ben Maiz H, Kheder A. Avascular osteonecrosis after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007 May;39(4):1036-8.
54. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol.* 2007 Mar;34(3):516-22.
55. Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, Kondo K, Takaoka K. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Oct;80(4):396-402.
56. Talamo G, Angtuaco E, Walker RC, Dong L, Miceli MH, Zangari M, Tricot G, Barlogie B, Anaissie E. Avascular necrosis of femoral and/or humeral heads in multiple myeloma: results of a prospective study of patients treated with dexamethasone-based regimens and high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5217-23.
57. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y, Ohta A. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus.* 2006;15(6):354-7.
58. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, Ueda A, Yoshizawa S, Ohta A. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus.* 2005;14(5):385-90.
59. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. *Transplantation.* 2004 Jan 27;77(2):220-5.
60. Inoue S, Horii M, Asano T, Fujioka M, Ogura T, Shibatani M, Kim WC, Nakagawa M, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci.* 2003;8(6):751-6.
61. Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Oct;(415):163-70.
62. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics.* 2003 Nov;13(11):675-82.
63. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K, Nakajima S, Kubo T. Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2003;8(3):329-33.
64. Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Kodera Y, Minami S, Morishita Y, Yamada Y, Iwata H. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Jan;(382):124-32.
65. Lausten GS, Lemser T, Jensen PK, Egjford M. Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 1998 Dec;12(6):572-4.
66. Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland

- P, Norman A, Klein R, Weinstein A. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997 Dec;24(12):2318-22.
67. Saisu T, Sakamoto K, Yamada K, Kashiwabara H, Yokoyama T, Iida S, Harada Y, Ikenoue S, Sakamoto M, Moriya H. High incidence of osteonecrosis of femoral head in patients receiving more than 2 g of intravenous methylprednisolone after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1996 Jun;28(3):1559-60.
  68. Lausten GS, Jensen JS, Olgaard K. Necrosis of the femoral head after renal transplantation. *Acta Orthop Scand.* 1988 Dec;59(6):650-4.
  69. Wong GK, Poon WS, Chiu KH. Steroid-induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: epidemiological study. *ANZ J Surg.* 2005 Jun;75(6):409-10.
  70. Horiuchi H, Hashikura Y, Hisa K, Saito N, Ikegami T, Nakazawa Y, Karakida O, Kobayashi S, Nawata M, Kawasaki S, Takaoka K. Osteonecrosis of the femoral head in Japanese adults after liver transplantation: a preliminary report. *J Orthop Sci.* 2004;9(2):119-21.
  71. Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Dec;84-A(12):2145-51.
  72. Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR, Park YS, Kim H, Wang GJ. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol.* 2002 Aug;21(4):299-303.
  73. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 May;(386):173-8.
  74. Bizot P, Nizard R, Soci ÉG, Gluckman E, Witvoet J, Sedel L. Femoral head osteonecrosis after bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Dec;(357):127-34.
  75. Kubo T, Fujioka M, Yamazoe S, Yoshimura N, Oka T, Ushijima Y, Hasegawa Y, Hirasawa Y. Relationship between steroid dosage and osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation as measured by magnetic resonance imaging. *Transplant Proc.* 1998 Nov;30(7):3039-40.
  76. Hardy P, Haab F, Leparc JM, Lortat-Jacob A, Benoit J. Aseptic avascular necrosis of the femoral condyles in renal transplant patients: clinical and radiological aspects on 69 knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1998;6(4):209-14.
  77. Vaidya S, Saika S, Sirohi B, Pai S, Advani S. Avascular necrosis of bone--a complication of aggressive therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncol.* 1998;37(2):175-7.
  78. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1997 Mar;79(2):213-9.
  79. Fink B, Degenhardt S, Paselk C, Schneider T, Mäder U, Rüber W. Early detection of avascular necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116(3):151-6.
  80. Mulliken BD, Renfrew DL, Brand RA, Whitten CG. The prevalence and natural history of early osteonecrosis (ON) of the femoral head. *Iowa Orthop J.* 1994;14:115-9.
  81. Precious D, Armstrong J, Morrison A, Field C. The incidence of total hip replacement in orthognathic surgery patients receiving short-term steroid therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Sep;50(9):956-7.
  82. Ono K, Tohjima T, Komazawa T. Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 Apr;(277):89-97.
  83. Gottlieb MN, Stephens MK, Lowrie EG, Griffiths HJ, Kenzora J, Strom TB, Lazarus JM, Tilney NL, Merrill JP. A longitudinal study of bone disease after successful renal transplantation. *Nephron.* 1978;22(1-3):239-48.
  84. Kosaka Y, Mitsumori M, Araki N, Yamauchi C, Nagata Y, Hiraoka M, Kodama H. Avascular necrosis of bilateral femoral head as a result of long-term steroid administration for radiation

pneumonitis after tangential irradiation of the breast. *Int J Clin Oncol*. 2006 Dec;11(6):482-6.

85. van den Berkmortel F, de Wit R, de Rooy J, DeMulder P. Osteonecrosis in patients with testicular tumours treated with chemotherapy. *Neth J Med*. 2004 Jan;62(1):23-7.
86. Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y. Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application. *J Orthop Sci*. 2001;6(1):92-4.

# 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

## 新患者についての10年間の集計

福島若葉、廣田良夫

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

藤岡幹浩、久保俊一(京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の定点モニタリングシステムに登録された新患症例について、1997年のシステム開始以降10年間の集計を行うとともに、経年変化を検討した。

2008年9月30日現在、データベースに蓄積された新患症例のうち、1,754人を解析対象とした。経年変化は前半5年間(1997~2001年)と後半5年間(2002~2006年)で評価した。また、総ての施設からの報告症例を対象とした検討に加え、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設からの報告症例に限定した集計も行った。

解析対象のうち、1997~2001年に確定診断された者は699人、2002~2006年に確定診断された者は1,055人であった。

男性の割合は約60%であり、経年変化は認めなかった。誘因についてみると、10年間全体ではステロイド全身投与歴あり(ステロイド性):50%、アルコール多飲歴あり(アルコール性):34%、両方あり:5%、両方なし:11%であった。前半5年間と比較すると、後半5年間ではアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた。このような傾向は女性でより顕著であり( $P=0.013$ )、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも認められた。

確定診断時年齢は、10年間全体でみると30~40代にピークを認めた。前半5年間では40代、後半5年間では30代にピークを認めたが、統計学的に有意差を認めなかった。男性ではほぼ同様の分布であったが、女性では20~50代にかけて幅広いピークを認めた。これらの傾向は、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも変わらなかった。

ステロイド全身投与の対象疾患はSLEが23%と最も多く、経年変化を認めなかった。

### 1. 研究目的

本研究班では班員の所属施設を対象とした定点モニタリングシステムを1997年に開始し<sup>1)</sup>、本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ION)の基本特性を明らかにしてきた。本システムの最大の長所は、過去5回にわたり実施されてきた全国調査<sup>2-7)</sup>のような多大な労力を要することなく、IONの臨床疫学特性を継続的に調査可能なところにある。

2008年9月30日現在、本システムのデータベースに新患2,237症例、手術1,658症例の情報を蓄積している。今回、新患症例の情報に基づき、10年間の集計を行うとともに、5年毎の経年変化を検討したので報告する。

### 2. 研究方法

定点モニタリングシステムとは、IONの患者が集積すると考えられる医療施設を定点として、新患および手術症例を所定の様式により逐一(あるいは随時)報告し、登録するシステムである<sup>1)</sup>。1997年6月に開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在は本研究班員が所属する25施設(表1)の整形外科が参加し、新患および手術に関するデータベース作成作業を継続中である。

各施設でIONの新患症例および手術症例が発生した場合、所定の様式の調査票により報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々1枚である。新患用調査票の主要項目は確定診断時年齢、診断時所見、誘因であり、

手術用調査票の主要項目は、術直前の病型・病期分類、施行した術式、である。症例発生時に逐一報告する場合もあるが、現在では、ある程度症例を蓄積した時点で随時報告する場合がほとんどである。

今回の検討では、2008年9月30日現在でデータベースに蓄積された新患2,237症例のうち、症候性(二次性)IONと考えられるもの(n=37)、IONの確定診断日から報告日までが3年を超えるもの(n=158)を除外した。さらにIONの確定診断日が1997~2006年の者を抽出し、1,754人を解析対象とした。なお、確定診断日から報告日までが3年を超えるものを除外した理由は、記入日の10年以上前に確定診断を受けた症例なども報告されているためである。この背景として、本システムの参加施設がいずれも整形外科領域における高次医療施設であり、各施設の関連病院で確定診断後、専門的加療が必要となった後に紹介された、などの状況が考えられる。

経年変化は前半5年間(1997~2001年)と後半5年間(2002~2006年)で評価した。また、総ての施設からの報告症例を対象とした検討に加え、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設からの報告症例に限定した集計も行った。

#### (倫理面への配慮)

本システムの運営およびデータの活用に関しては、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

### 3. 研究結果

図1に、確定診断年別の患者数と施設数の推移を示す。解析対象1,754人のうち、前半5年間に確定診断された者は699人、後半5年間に確定診断された者は1,055人であった。なお、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設は12施設であった。

性および誘因の集計結果を表2に示す。男性の割合は約60%であり、経年変化は認めなかった。誘因についてみると、10年間ではステロイド全身投与歴あり(ステロイド性):50%、アルコール多飲歴あり(アルコール性):34%、両方あり:5%、両方なし:11%であった。前半5年間と比較すると、後半5年間ではアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた(P=0.047)。男女別に検討した結果、このような傾向は女性でより顕著であり(P=0.013)、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも認められた(P=0.019)。

図2に確定診断時年齢の分布を示す。対象者全員についてみると、10年間では30~40代にピークを認めた。経年変化をみると、前半5年間では40代、後半5年間では30代にピークを認めたが、統計学的に有意差を認めなかった。男女別に検討した結果、男性では対象者全員とほぼ同様の分布であったが、女性では20~50代にかけて幅広いピークを認めた。これらの傾向は、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも変わらなかった。

ステロイド全身投与の対象疾患はSLEが23%と最も多く、経年変化を認めなかった(図3)。

### 4. 考察および結論

ION 定点モニタリングシステムに蓄積された新患症例のデータに基づき、10年間の集計を行うとともに経年変化を検討した。性、確定診断時の年齢、ステロイド全身投与の対象疾患については、前半5年間と後半5年間で統計学的に有意な変化を認めなかった。

誘因の分布に関する経年変化では、特に女性でアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた。この結果は、従来は「両方なし」と判断されていた症例のうち、アルコール性と判断しうる症例が増えただけの可能性もあり、直ちに「アルコール性IONが女性で増加している」と解釈できるものではない。今後も本システムを継続し、これらの変化を評価することが肝要である。

今回の検討により、稀な疾患であっても、データベース構築システムを継続することにより、基本的特性の把握のみならず経年変化の検討も可能と考えられた。なお、ION 定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約40%をカバーしていると考えられており、その効率の良さは過去の報告書に詳述の通りである<sup>8)</sup>。

### 5. 謝辞

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました諸先生方に深く感謝致します。

### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

死症の臨床疫学情報の特徴 全国疫学調査結果との比較 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 7 ~ 11 頁, 2007.

## 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 8. 参考文献

- 1) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度研究報告書, 175 ~ 177 頁, 1999.
- 2) 二ノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性非感染性骨壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書, 19 ~ 25 頁, 1978.
- 3) 増田武志: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 58 年度研究報告書, 63 ~ 65 頁, 1984.
- 4) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 63 年度研究報告書, 269 ~ 271 頁, 1989.
- 5) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成 7 年度研究業績集, 67 ~ 71 頁, 1996.
- 6) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 7) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 最終結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 1 ~ 6 頁, 2007.
- 8) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, ほか: 定点モニタリングシステムにより収集した特発性大腿骨頭壊