

# 圧潰著明な大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術の工夫

## — $\beta$ -TCP挿入による球形の回復 —

中西亮介、渥美 敬、柘原俊久、玉置 聡、前田昭彦、朝倉靖博、加藤英治、渡辺 実  
(昭和大学藤が丘病院 整形外科)

圧潰が著明な大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術では術後に圧潰部が前方に位置するため、前方不安定性が残存するとされている。今回、われわれは術中、球形の回復を得るために圧潰部に $\beta$ -TCPの挿入を行い、単純X線像より圧潰の改善と骨棘の形成を検討したので報告する。

### 1. 研究目的

杉岡により考案された大腿骨頭回転骨切り術は、大腿骨頭壊死症の関節温存手術として優れた術式である。一方、圧潰が明らかに生じた症例に対する前方回転骨切り術(以下 ARO)では、術後に圧潰部が前方に位置するため、前後方行の不安定性および関節不適合により骨頭辺縁部に骨棘が形成されるといった報告が散見される<sup>1-5)</sup>。

今回、われわれは圧潰著明な大腿骨頭壊死症に対して ARO 術中に骨頭の球形を回復し臼内における大腿骨頭の安定性を増加させる目的で圧潰部に $\beta$ -TCP(オスフェリオン<sup>®</sup>)の挿入を行い、術前後の単純 X 線像より骨頭前方圧潰部の改善と骨棘の形成を検討したので報告する。

### 2. 研究方法

対象は、ARO 術中に $\beta$ -TCP を圧潰部に挿入し、術後 1 年以上経過観察しえた 13 例 13 関節である。男性 12 例 12 関節、女性 1 例 1 関節であり、手術時平均年齢は 34.3 歳(24~46 歳)である。術後平均観察期間は 25.9 ヶ月(12~60 ヶ月)であった。

壊死発症誘因はアルコール多飲 11 関節。ステロイド投与 1 関節、狭義の特発性が 1 関節であった。厚生労働省班会議改訂分類による術前病型は Type C1:1 関節。C2:12 関節であり、病型は 3B:11 関節。4:2 関節であった。行った前方回転角度は平均 78°(70~90°)であり、加えた内反角度は、平均 16°(10~30°)であった。

手術手技は関節包を輪状切開したのちに骨頭を亜脱臼位に保持し、壊死部表面を観察し分界部外側よりノミで開窓しエレバトリウムで骨頭表面を持ち上げて空隙を作成しオスフェリオンを挿入した。

術後検討項目は臨床評価として JOA hip score、X 線評価として、術前の圧潰量を単純 X 線正面像で骨頭半径(a)から圧潰表面までの距離(b)を引いた値とした(図 1A)。術後の骨頭圧潰量を単純 X 線ラウエンシュタイン像で骨頭半径(c)から圧潰表面までの距離(d)を引いた値とした(図 1B)。骨頭辺縁部骨棘の出現は、柘原ら<sup>4)</sup>の方法に準じ判定した(図 2)。骨頭辺縁部骨棘の増大群は 2mm 以上の骨棘が形成されたもの、術直後からある骨棘が増大したもの、非増大群は骨棘の形成も増大もないものとした。

### 3. 研究結果

骨頭圧潰の改善は平均 2.6mm(1-7mm)であった。骨棘非増大群における圧潰改善量は平均 3.2mm(2-7mm)であり、骨棘増大群では平均 1.6mm(1-3mm)であった。JOA hip score は術前平均 49.3 点が術後平均 88.2 点に改善していた。術後の JOA hip score は骨棘増大群で低い傾向にあり、主に可動域制限によるものであった。

#### [症例]

25 歳男性。アルコール性。骨棘非増大例である。術前の Type C2、Stage 3B であった(図 3)。80° の前方回転骨切り術を施行した。内反角度は 15 度であった。最終観察時に骨棘の増大を認めない(図 5)。

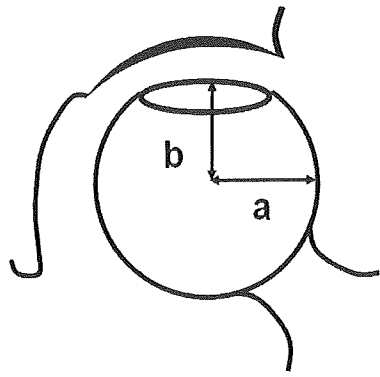


図 A 術前の圧潰量

単純 X 線正面像で骨頭半径(a)から圧潰表面までの距離(b)を引いた値

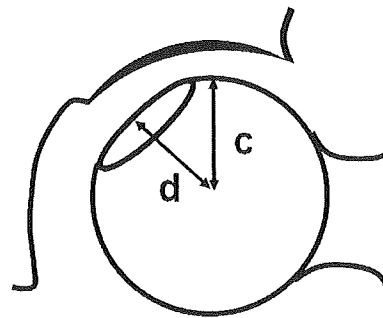


図 1B 術後の圧潰量

単純 X 線ラウエンシュタイン像で骨頭半径(c)から圧潰表面までの距離(d)を引いた値

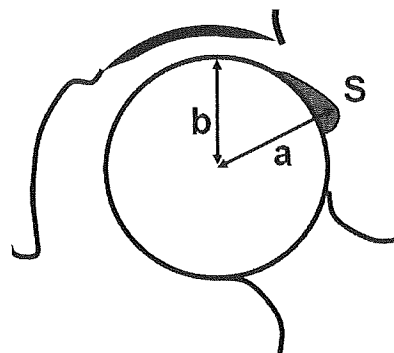


図 2 辺縁部骨棘の計測

辺縁部骨棘までの距離(a)から骨頭半径を引いた値。2mm 以上増大があったものを骨棘増大群とした。

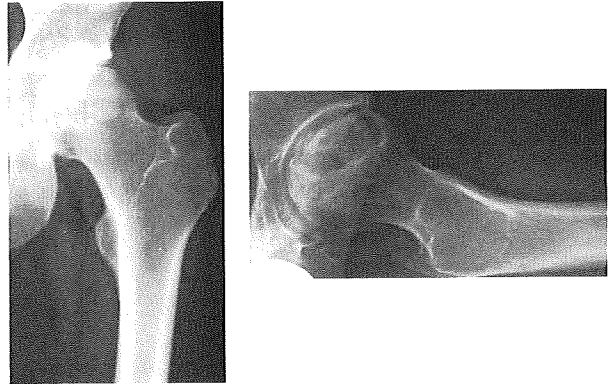


図 3:25 歳男性。アルコール性大腿骨頭壊死症。  
術前 Type C2,Stage 3B

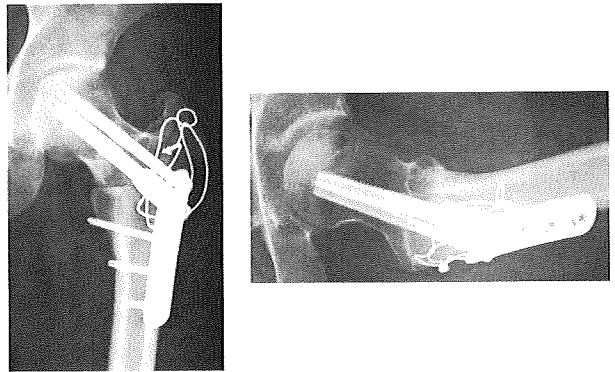


図 4:80° 前方回転骨切り術を行った。  
ラウエンシュタイン像で球形の回復が認められる。

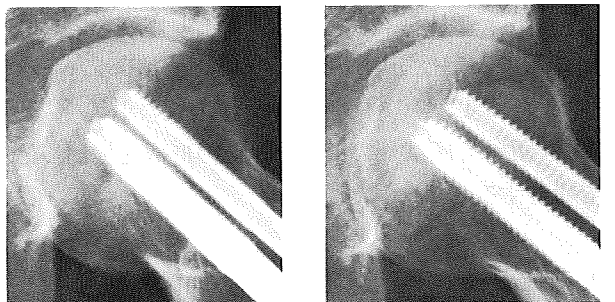


図 5:術後2年経過した最終観察時に骨棘の増大はない。

#### 4. 考察

圧潰が著しい大腿骨頭壊死症に対する ARO では、術後に圧潰域が骨頭前方に位置する。渥美ら<sup>1)</sup>の報告によると Stage 3B および 4 の症例では前方回転骨切り後、骨頭後方に臼蓋後方関節面に一致する二重像骨棘が形成されるとし、術後前方に移動した圧潰域による前方不安定性、臼蓋との適合性に対する生体反応であると報告している。平沼ら<sup>2)</sup>の報告によると動態 CT 法で術前の圧潰が広く進行した症例では前後方向への不安

定性があると報告している。

我々は、ARO 術後の不安定性を抑制する目的で  $\beta$ -TCP 挿入による圧潰域の球形の回復を施行した。その結果術後の骨頭前方の圧潰量を減ずることが可能となった。ARO には辺縁部骨棘が形成されることが報告され、圧潰による不安定性と関連があることが示されている。

ARO 後の骨棘形成の報告に関しては、森田ら<sup>5)</sup>は 14 関節中 9 関節 (64%)、平沼ら<sup>2)</sup>は 23 関節中 8 関節 35%。3B、4 の症例に限ると 15 関節中 8 関節 (53%) と報告されている。本研究では 13 関節中 5 関節 (38%) であり、おおむね良好な結果であり、骨頭圧潰に対する  $\beta$ -TCP 挿入による圧潰程度の減少の効果と考えた。

## 5. 結論

圧潰著明な大腿骨頭壊死症に対する  $\beta$ -TCP 挿入は骨頭圧潰の減少が可能であり、ARO 術後の不安定性を減じる効果があると考えた。短期成績のため、今後更なる経過観察が必要である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

中西亮介、渥美 敬、柘原俊久、玉置 聡、前田昭彦、朝倉靖博、加藤英治、渡辺 実：圧潰著明な大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術の工夫－ $\beta$ -TCP 挿入による球形の回復－、第 36 回日本股関節学会学術集会、京都、2009.10.30

## 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) 渥美敬ほか：大腿骨頭回転骨切り術による進行期大腿骨頭壊死症に対する関節温存の限界．Hip joint, 30:41-47, 2004.
- 2) 平沼泰成ほか：特発性大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術－術後関節不安定性と骨棘形

成に関する検討－．Hip joint, 32:121-125, 2006.

- 3) Hiranuma.Y., et al.:Evaluation of instability after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Scil 4:535-542. 2009
- 4) 柘原俊久ほか：大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後の骨頭外側骨棘の検討．Hip joint, 24:339-342, 1998.
- 5) 森田祐司ほか：大腿骨頭回転骨切り術後骨頭部骨棘の検討．Hip joint, 33:416-419, 2007.

# 特発性大腿骨頭壊死症(ION)研究班所属整形外科での

## ION に対する人工物置換術の登録監視システム

人工物置換術(治療Ⅲ)サブグループ

○ 小林千益、○松本忠美、佛淵孝夫、大園健二、菅野伸彦 (○サブグループリーダー)  
久保俊一(前班長)、岩本幸英(班長)

**[ION に対する人工物置換術の登録監視システムの整備]**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。また、最近では、Thrust Plate や新世代の表面置換術(SR)などの新しい人工物置換術も出てきている。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(表1)と手順(毎年12月末～翌年1月中旬に各施設で調査を行い、結果をエクセルファイルで提出して頂く)を決定した。

**[調査結果]**今回の調査では、ION 調査研究班参加整形外科 25 施設の過去 13 年間(1996 年 1 月～2008 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,163 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 54%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 54%、4 が 43%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 73%、BP が 23%、SR が 4%で、様々な機種の人工作が使われていた。術後経過観察期間は平均 4.0 年(最長 13 年)で、術後脱臼は 4.7%(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 76%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 6.4%、BP で 0.4%、SR で 0%)、全置換術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、61 歳以上の群が、41～51 歳の群に比べ Odds 比 2.1 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 7.5 と脱臼し易かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 22mm 径のものとは比べ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。

**[耐用性に関する危険因子]**感染を生じた 6 関節と耐用性が著しく悪い ABS ソケット 45 関節(耐用性が 7 年で 74%)を除いた 2,112 関節で解析を行った。その結果、SR が THA に対し Hazard 比 3.6 と耐用性が劣った。

**[これまでの報告との比較]**ION に対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。THA 脱臼と、年齢、手術進入法、人工骨頭径の関連に関する報告や、SR と THA の比較に関するこれまでの報告は、OA が大部分を占める対象での検討であった。今回の調査は、ION に限った検討である点がユニークである。

**[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(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 13 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,163 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。これらの危険因子に関して注意をはらうことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。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

システムは有用であり、働き盛りの患者が多い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を行っていく予定である。

表1. 調査項目と調査手順：（左のアルファベットはエクセル列に一致）

患者背景	A)症例番号： 「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の <b>対照表</b> は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
	B)両側人工物置換術例の <b>対側の症例番号</b> ：1996年1月以降の <b>初回</b> 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第A列の <b>症例番号</b> を記入，両側例でない場合は「N」 このエクセル表に記載した患者数(人数)を把握するために必要です。	半角入力
	C)施設名： JOAの略名で	
	D)手術日： 年は西暦4桁で	半角入力
	E)年齢： 整数	半角入力
	F)性別： M, Fを入力	半角入力
	G)ION 背景： Steroid, Alcohol, Both, None(狭義のION), ?(不明)	半角入力
	H)ION Stage： できるだけ新分類で：1, 2, 3A, 3B, 4	半角入力
	I)その股関節の <b>以前の手術</b> ： できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
	J)Approach： できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入，MISは進入路と内容も記載	
手術関連	K)手術の種類： できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入， <b>Bipolarは新世代 Bipolar-N</b> を区別して記入。 Bipolar-N=細い(径が約10mm)polished neckでoscillation角が70°前後以上(従来のBipolarは50°前後)	
	L)股臼コンポーネントの <b>会社名</b> ： 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
	M)股臼コンポーネントの <b>機種</b> ：機種・表面加工等， <b>Bipolarではその世代</b> が分かる様に詳しく記入。	
	N)股臼側摺動面の <b>材質</b> ：polyethylene(PE)はhighly X-linkedを区別して下さい	半角入力
	O)股臼側セメント使用の有無：N, Y, *(not applicable; Bipolar, Unipolarなど)を入力	半角入力
	P)大腿骨コンポーネントの <b>会社名</b> ：製造会社名(手術時の社名)を記入。	
	Q)大腿骨コンポーネントの <b>機種</b> ：機種・表面加工等が分かる様に詳しく記入。	
	R)大腿側セメント使用の有無：N, Yを入力	半角入力
	S)人工骨頭径： Bipolarは内骨頭径、単位はmm	半角入力
	T)人工骨頭の <b>材質</b> ： Bipolarは内骨頭、材質を記入	
術後経過	U)最近の経過観察日： 年は西暦4桁で	半角入力
	V)術後脱臼： 記入例に従ってコピー&ペーストで記入： n(なし)、単回、反復性(2回以上)	
	W)臨床的破綻(要再手術)： <b>臨床的に再手術を要すると判断</b> する状態。 N, Yを入力	半角入力
	X)判定日： <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 記載。 年は西暦4桁で	半角入力
	Y)判定理由(破綻内容)： <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 破綻内容を記載 特に <b>破綻した部品</b> が分かる様に「 <b>部品:内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	半角入力
	Z)再手術の <b>施行の有無</b> ： Y, Nを入力	半角入力
	AA)再手術 <b>施行日</b> ： 前項目がYの場合記入。 年は西暦4桁で	半角入力
	AB)再手術 <b>内容</b> ： 置換した部品が分かる様に「 <b>部品:内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。 conversion=部品の種類の変更、revision=破綻部品の置換、exchange=未破綻部品の交換	
	AC)臨床的破綻Yで再手術 <b>施行Nの理由</b> ： <b>臨床的破綻 Y で再手術施行Nの場合のみ</b> 記載 経過観察中、全身状態不良、患者が拒否 など	

表2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学:	松野丈夫、伊藤 浩、平山光久
北海道大学:	真島任史、大浦久典、井上正弘、高橋大介
札幌医科大学:	名越 智
新潟大学:	遠藤直人、伊藤知之、宮坂 大、[徳永邦彦]
東京大学:	田中 栄、山本 基、斎藤貴志、赤阪嘉之、角田俊治
東医歯大:	神野哲也
昭和大藤が丘:	渥美 敬、柁原俊久、渡辺 実
横浜市立大学:	稲葉 裕、小林直実
信州大学:	小平博之、[小林千益、堀内博志]
金沢大学:	加畑多文
金沢医科大学:	松本忠美、兼氏 歩
名古屋大学:	長谷川幸治、関 泰輔
京都府立医科大学:	久保俊一、藤岡幹浩、高橋謙治、石田雅史、栗林正明、後藤 毅
大阪大学:	菅野伸彦、西井 孝、坂井孝司、高尾正樹
独立法人国立病院機構大阪医療センター:	李 勝博、三木 秀宣、[大園健二]
大阪市立大学:	高岡邦夫、岩城啓好 廣田良夫*、福島若葉*、近藤亨子*
広島大学:	安永裕司、山崎琢磨、[田中隆治]
九州大学:	山本卓明、西田顕二郎、池村聡、岩本幸英、[神宮司誠也]
久留米大学医療センター:	樋口富士男
久留米大学:	熊谷 優
佐賀大学:	佛淵孝夫、重松正森、肥後たかみ、河野俊介
長崎大学:	進藤裕幸、榎本 寛、岡野邦彦、尾崎 誠
大分大:	加来信広、津村 弘
宮崎大学:	帖佐悦男、坂本武郎
鹿児島大学:	小宮節郎、有島善也、神園純一

\*公衆衛生学:統計解析担当、 [ ]内は他施設へ異動した方  
(本調査に多大なご協力を賜った先生方に深謝申し上げます。)

## 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)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、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」に入力し提出して頂く。

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含む。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。

**【統計】** 各調査項目に関し、数値データの平均値やカテゴリーデータの分布などの記述統計を求める。エンドポイントである**術後脱臼**と**臨床的破綻**に関しては危険因子の検討をそれぞれ、多重ロジスティック回帰モデルによる解析とCox比例ハザードモデルによる多変量生存率解析で行う。大阪市立大学大学院医学研究科・医学部公衆衛生学でSASを用いて統計解析を行った。

**【倫理面での配慮】** 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頂く。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、一括して信州大学医学部倫理審査委員会の審査承認を得ている。

### 3. 研究結果

**【患者背景】** 1996年1月以降に25施設(表2)でIONに対して行った初回人工物置換術は2,016人2,163関節で、手術時年齢は14~88歳(平均50歳)で、男性が54%、女性が46%で、IONの背景はステロイド全身投与が58%、アルコール多飲が27%、両者なしが12%で(図1)、IONのStageは、3が54%、4が43%であった(図2)。対象股関節の手術既往は、なしが91%、骨頭回転骨切り術が6%であった。

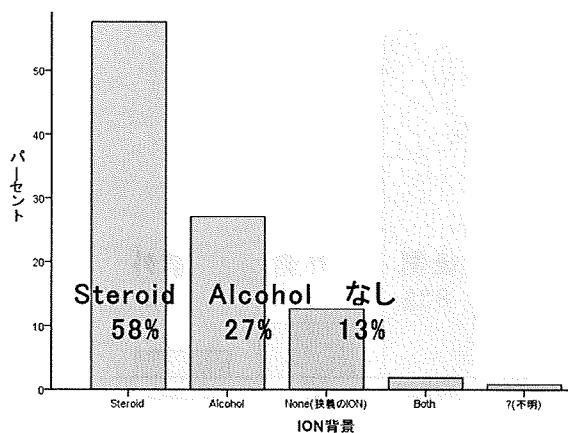


図1. IONの背景

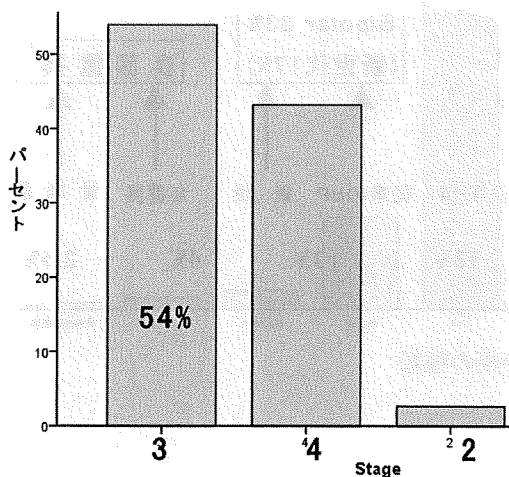


図2. IONの病期 Stage

**【手術関連】** 手術の進入法は、進入方向で分類すると posterolateral が 83%、lateral が 10%、anterolateral が 6%であった(図3)。皮切の大きさに関しては、従来の皮切のものが 86%で、小切開の MIS(minimum incision surgery)が 14%であった。手術の種類は、THA が 73%、BP が 23%、SR が 4%(全表面置換 2.5%、骨頭表面置換が 1.4%)であった(図4)。

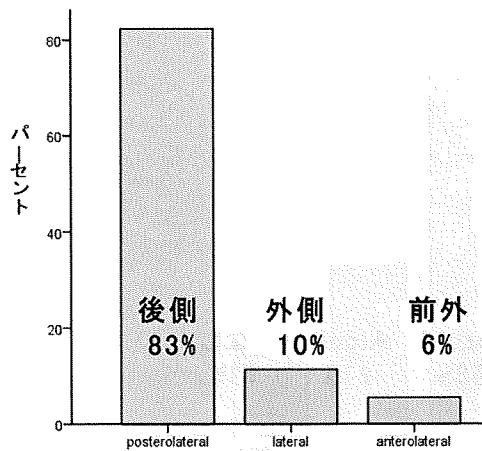


図3. 手術進入口法(進入方向で分類)

股臼部品の固定は、セメント非使用が80%、セメント使用が3%で、人工骨頭や骨頭表面置換で股臼部品の固定の必要がないものが17%であった(図6)。

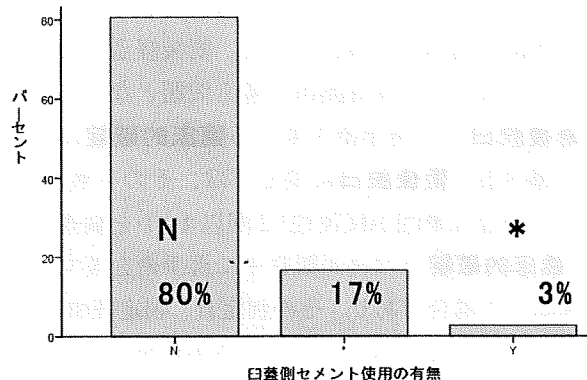


図6. 股臼部品のセメント固定

\*人工骨頭や骨頭表面置換で固定不要

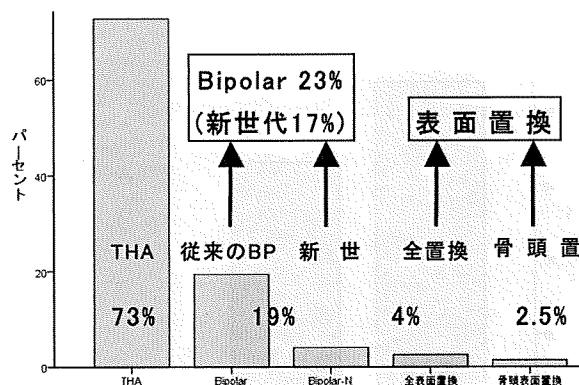


図4. 手術の種類

股臼部品の摺動面の材質は、ポリエチレンが41%、高度架橋ポリエチレン(HXLPE)が32%、アルミナ(AI)が9%、中等度架橋ポリエチレン(MXLPE)が8%、CoCrが7%であった(図7)。

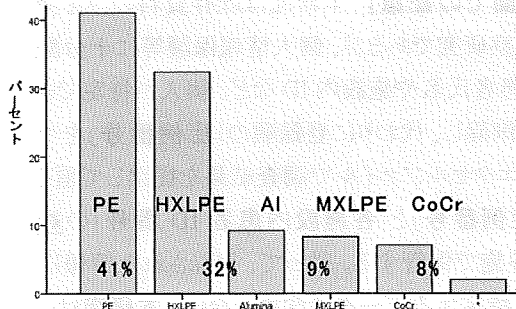


図7. 股臼部品の摺動面の材質

股臼部品は14社(上位3社は、Zimmer 27%、Stryker 17%、JMM[京セラ、Kobelcoを含む] 17%)、50機種が用いられていた。股臼部品外表面は、HA添加porous coating34%、porous coating33%、metal bipolar 17%などであった(図5)。

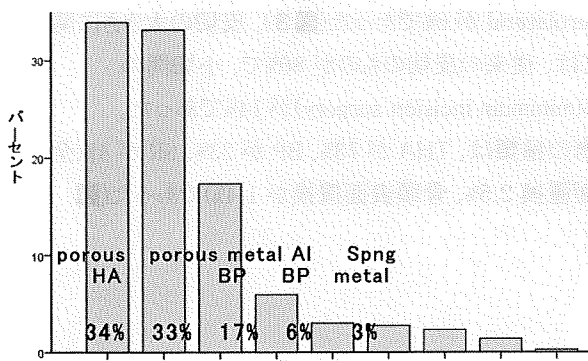


図5. 股臼部品の外表面仕上げ

大腿骨コンポーネントは14社(上位3社は、Zimmer 27%、Stryker 17%、JMM[京セラ、Kobelcoを含む]17%)、78機種が用いられていた。人工骨頭径(Bipolarは内骨頭)は、26mm37%、28mm28%、22mm23%、32mm5%、32mmより大きいものが8%であった(図8)。



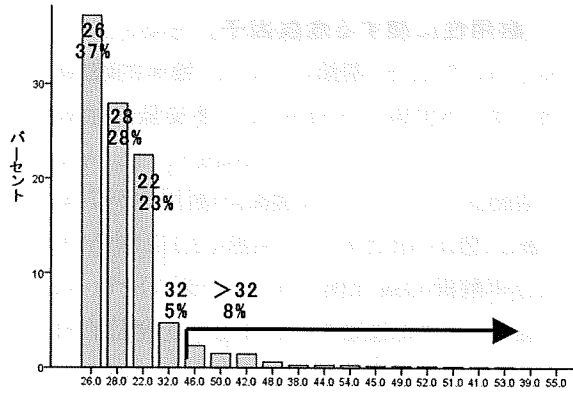


図8.人工骨頭径(Bipolar は内骨頭)

人工骨頭の材質は、CoCr53%、アルミナ 25%、ジルコニア 19%、ステンレス鋼 3%であった(図9)。

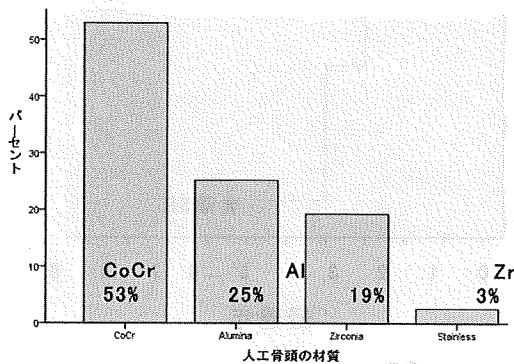


図9.人工骨頭径の材質(Bipolar は内骨頭)

ステムの表面仕上は HA 添加の porous coating 37%、porous coating 19%、bone on growth タイプが 11%、polished でないセメントシステム 11%、HA coating のみ 7%などであった(図10)。

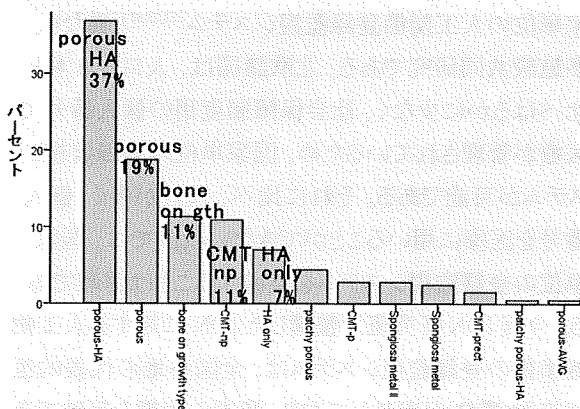


図10.ステム表面仕上げ

ステムの固定でのセメントの使用は 15%で非使用が 85%であった(図11)。

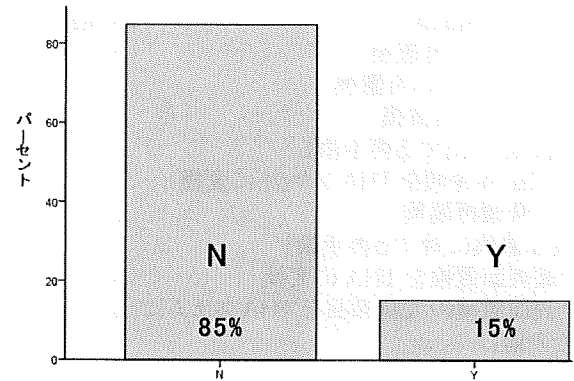


図11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定

【術後経過】 経過観察期間は平均 4.0 年(最長 13 年)で、脱臼を 102 関節 4.7%に生じた(単回脱臼 2.3%、反復性脱臼 2.5%)。再手術を要すると考えられた臨床的破綻を 71 関節 3.3%に生じ(表3)、54 関節 2.5%(破綻例中 76%)に再手術が行われていた(表4)。残りの 17 関節で臨床的破綻にもかかわらず再手術を行っていない理由は経過観察中が 12 関節で、経過観察からの脱落が 3 関節等であった(表5)。

表3. 臨床的破綻 71 関節の判定期理由(破綻内容)

ポリエチレン摩耗	12 関節
アルミナライナー破損	11
感染*	6
Bipolar 外骨頭近位移動	8
反復性脱臼	7
ソケットゆるみ	3
ステムゆるみ	5
疼痛 (BP 2, SR 1)	3
大腿骨頸部骨折	3
大腿骨骨折(頸部骨折以外)	3
股臼側骨融解	2
大腿骨側骨融解	2
骨頭表面置換物中心性移動	2
骨頭表面置換物ゆるみ	1
その他(各 1 関節づつ)	3

\*Mechanical failure の危険因子の検討から除外

表4. 再手術を施行した54関節の再手術内容

[THAに対する再手術]	
ライナー再置換	16 関節
THA ソケット再置換	6
ライナー・ステム再置換	5
THA ステム再置換	3
[Bipolarに対する再手術]	
Bipolar 外骨頭を THA ソケットに変換	5
人工骨頭再置換	1
[表面置換に対する再手術]	
骨頭表面置換を THA に変換	5
全表面置換の大腿部品を THA ステムに	2
[その他]	
感染インプラント抜去	4
他	7

表5. 臨床的破綻で再手術未施行の理由(17関節)

経過観察中	12 関節
経過観察からの脱落	3
全身状態不良	1
保存的に感染を沈静化	1

【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6.4%、BPで0.4%、SRで0%)、全置換術(THA1,225関節もしくは全表面置換37関節)に絞って危険因子の検討を行った。多変量解析(multiple logistic regression model)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、61歳以上の群(第4分位)が、41~51歳の群(第2分位)に比べOdds比2.1と有意に高リスクであった。後側方進入法は、前外側進入法と比べOdds比7.5と有意に脱臼し易かった。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、22mm、28mm径のものとは有意な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(図12)。

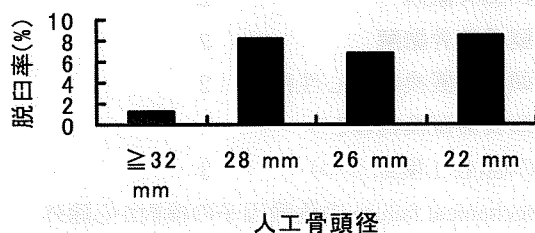


図12. 人工骨頭径と脱臼率

【耐用性に関する危険因子】感染を生じた6関節を除いた2,157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(Cox proportional hazard model)を行った。ABSソケット(摺動面がアルミナ、45関節)の耐用性が7年で74%と著しく悪かったため、これも除く2,112関節で多変量生存率解析(Cox 比例ハザードモデル)を行った。その結果、手術の種類だけが有意な危険因子として同定された。全SRと骨頭SRは、BPやTHAより有意に生存率が低かった(図13)。BPとTHA間には有意差はなかった。

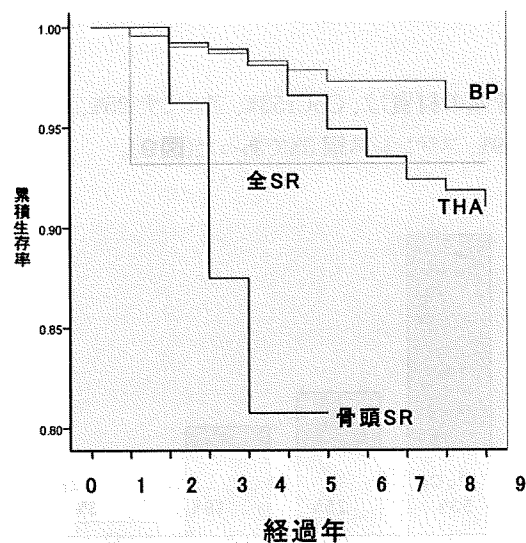


図13. 手術の種類による耐用性 (終点=臨床的破綻[要再手術])

#### 4. 考察

本班研究によって、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。これは、北欧で行われている国家単位の人工関節登録監視システム<sup>1),2),3)</sup>と異なり、多施設共同研究である。北欧諸国は、人口も日本と比べはるかに少なく、社会保障制度用の個人番号で医療が管理されているため、国家単位の登録監視システムが可能である。それに比べ、人口が多く、個人番号を医療に用いることができない我国では、国家単位の登録監視システムを整備することは困難である。今回ION研究班で整備したIONに対する人工物置換術の登録監視システムは、全国各地の代表的医療施設(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。

これまでの調査では、過去13年間に行われたIONに対する初回人工物置換術2,163関節を登録し、それらの術後経過も調べた。その結果、最近のIONに対する人工物置換術の実施状況とその問題点が明らかとなった。IONに対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。

まず、患者背景としては、一般のTHAの対象者(変形性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、性別で男性が過半数を占め、IONの背景としてステロイド全身投与が過半数を占め、アルコール多飲が約3割を占める特徴が明らかとなった。これらは、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。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプラントや治療法をいち早く同定することは必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多いだけに社会的意義も大きい。

ION Stageについては、骨頭圧潰はあるが股関節症に至っていないStage 3が54%と最も多く、股関節症を生じたStage 4が43%であった。このことは、骨頭圧潰後の疼痛の著しい時期に、人工物置換術を要する患者が多いことを示しており、Stage 3に焦点を絞って治療法を検討することが必要である。ここ13年間で、インプラントの改良も進み、より良い人工股関節、新世代のBipolar人工骨頭(細い〔径が約10mm〕polished neckで外骨頭とのoscillation角が70°前後以上)、新世代の表面置換や、Thrust plateやMayo Conservative Hipなどの新治療法もクローズアップされてきている。Stage 3で骨切り術などの骨頭温存治療ができない症例に対する人工物置換術に焦点を絞って今後も調査検討することが必要である。

手術関連項目は、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法でMIS 14%、手術の種類で表面置換術4%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン32%、アルミナ9%、CoCr7%、人工大腿骨頭の材質がセラミック44%など)。手術進入の方向では、後外側法が83%を占めたが、外側法10%、前外側法6%となっていた。手術の種類としては、ION Stage 3が54%の対象群にもかかわらず、THAが73%と多く、Bipolar人工骨頭置換術が23%と以外に少なく、表面置換術が4%であった。インプラントの機種に関しては、股臼部品は14社50機種、大腿骨部品は14社78機種が用いられていた。股臼部品の外表面とステム

の表面仕上げは、HA添加porous coatingとporous coatingが過半数(それぞれ34%、33%)を占め、股臼と大腿骨部品のセメント固定は少数派であった(それぞれ3%、15%)。大腿骨部品の骨頭径は、26mm、28mm、22mmがそれぞれ37%、28%、23%を占めた。股臼部品の摺動面の材質は、従来のポリエチレン41%、高度架橋ポリエチレン32%、アルミナ9%、中等度架橋ポリエチレン8%、CoCr7%となっており、新素材の使用頻度が高かった。人工骨頭(Bipolarは内骨頭)の材質は、CoCr53%、アルミナ25%、ジルコニア19%、ステンレス鋼3%で、セラミックが44%を占めた。

術後経過は平均4.0年(最長13年)の観察で、脱臼を4.7%に生じ、その半数は反復性であった。再手術を要すると考えられる臨床的破綻が71関節3.3%にあり、その76%(54関節)に再手術が行われていた。臨床的破綻の内容では、THA特有の問題として、ポリエチレン摩耗が12関節、アルミナライナー破損11関節、反復性脱臼7関節があった。Bipolar特有の問題としては、外骨頭の近位移動8関節、疼痛2関節があった。表面置換特有の問題としては、大腿骨頸部骨折3関節、骨頭表面置換物中心性移動2関節、骨頭表面置換物ゆるみ1関節があった。

THAの脱臼に関する多重ロジスティックス回帰モデルによる解析では、年齢、手術進入法、骨頭径が有意な因子となっていた。年齢で4分した場合、61歳以上の群が、41~51歳の群に比べ高リスクであった。後側方進入法は、前外側進入法と比べ脱臼し易かった。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、22mmや28mm径の骨頭と比べ脱臼予防効果があった。

IONは股関節全置換術後脱臼に関し高リスクであることが知られている。Ortigueraらはmatched-pair解析で、変形性関節症(OA)よりIONで脱臼率が高いことを示した<sup>4)</sup>。Berryらは、OAと比べたIONの脱臼の相対リスクを、1.9<sup>5)</sup>、1.6<sup>6)</sup>と報告している。

全置換術後脱臼と年齢に関しては、Berryらが70歳以上で相対リスクが1.3<sup>5)</sup>、1.2<sup>6)</sup>となることを示している。これらの報告は、OAに対するTHAが大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、IONに対する全置換術での検討である点がユニークである。今回の調査では61歳以上が高リスクとなっていた。

全置換術後脱臼と手術進入法については、Masonisらが包括的文献的解析を行い、後側方進入法が外側進入法と比べ6倍の脱臼リスクであることを報告した<sup>7)</sup>。Berryらは、後側方進入法が前外側進入法と比

べ脱臼の相対リスクが2.3であったと報告した<sup>6)</sup>。これらの報告は、OAに対するTHAが大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、IONに対する全置換術での検討である点がユニークである。本研究でも後側方進入法が高リスクであり、前外側進入法と比べた相対リスクが7.45であった。

全置換術後脱臼と骨頭径に関しては、臨床的には22mm～32mmの間に脱臼率の有意差がないとの報告があった(Woo et al 1982; Hedlundh et al 1996)。Berryらは、32mm径骨頭と比べた相対リスクが、22mm径で1.7、28mm径で1.3であったと述べている<sup>6)</sup>。Harrisらは、32mmより大きな大骨頭を推奨している。これらの報告は、OAが大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、IONでの検討である点がユニークである。本研究では、32mm以上の大骨頭で脱臼予防効果を認めた。

THAの耐用性がIONで劣ることが知られている。CornellらはOAと比べIONは4倍の破綻率であったと述べている<sup>8)</sup>。スウェーデン、デンマーク、フィンランドのTHA登録制度での調査でも、IONでTHAの耐用性が劣ることが報告されている(Malchau et al 1993; Lucht 2000; Puolokka et al 2001)。IONで耐用性が劣る理由としては、比較的若く活動性が高い患者が多く、ポリエチレン摩耗、ソケットゆるみ、ソケット周囲骨融解などを生じやすいことが挙げられている。さらに、ステロイド使用やアルコール多飲による骨質不良も要因とされている。

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は、感染を生じた6関節と、耐用性が著しく悪かったABSソケット45関節を除く2,112関節で行った(ABSソケットのアルミナライナーの破損脱転の問題は、多くの報告があり、市販が中止されている。)。その結果、手術の種類だけが有意に関連していた。全SRと骨頭SRは、BPやTHAより有意に生存率が低かった。

SRとTHAの比較では、同等の耐用性(Pollard et al 2006; Stulberg et al 2008)、耐用性は同等であるが機能的にはSRの方がよかった(Vail et al 2007)などの報告がある。これらの報告は、OAが大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、IONでの検討である点がユニークである。今回の調査ではSRがTHAより耐用性が劣った。

今回同定した危険因子を回避することでIONに対する人工物置換術の脱臼率の低下と耐用性の向上

が期待される。

## 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(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13年間に行われたIONに対する初回人工物置換術2,163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(OA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、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。

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 14%、手術の種類で表面置換術4%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン32%、アルミナ9%、CoCr7%、人工大腿骨頭の材質がセラミック44%など)。

平均4.0年(最長13年)の術後経過観察で、脱臼(4.7%)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。脱臼には61歳以上であること、後側方進入法が危険因子となっており、骨頭径に関し脱臼予防のためには径32mm以上の大骨頭を用いることが有用であることが明らかとなった。臨床的破綻については、著しく耐用性が悪いABSソケットを除いて解析を行った。SRがTHAに対しHazard比3.6と耐用性が劣った。これらの危険因子に関して注意を払うことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。

IONに対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。THA脱臼と、年齢、手術進入法、人工骨頭径の関連に関する報告や、SRとTHAの比較に関するこれまでの報告は、OAが大部分を占める対象での検討であった。今回の調査は、IONに限った検討である点がユニークである。

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い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を行っていく予定である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 小林千益、松本忠美、佛淵孝夫、大園健二、菅野伸彦、久保俊一、岩本幸英：人工物置換術登録監視システムの成果：特発性大腿骨頭壊死症調査研究班での多施設共同研究より。第36回日本股関節学会、京都、2009.10.30

## 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) Malchau H, et al: The Swedish total hip replacement register. J Bone Joint Surg 84-A: 2-20, 2002
- 2) Havelin LI, et al: The Norwegian arthroplasty register: 11 years and 73,000 arthroplasties. Acta Orthop Scand 71:337-353, 2000
- 3) Puolakka TJS, et al: The Finnish arthroplasty register: report of the hip register. Acta Orthop Scand 72: 433-441, 2001
- 4) Ortiguera CJ et al: total hip arthroplasty for osteonecrosis: matched-pair analysis of 188 hips with long-term follow-up. J Arthroplasty 14(1): 21-28, 1999
- 5) Berry DJ et al: The cumulative long-term risk of dislocation after primary Charnley total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 86A: 9-14, 2004
- 6) Berry DJ et al Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after

primary total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 87A: 2456-2463, 2005

- 7) Masonis JL, Bourne RB: Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty dislocation. Clin Orthop 405: 46-53, 2002

- 8) Cornell CN et al: Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. Orthop Clin North Am 16(4): 757-769, 1985

# ワルファリンとスタチンの同時投与による ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防の試み

長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一(佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科)  
堀内孝彦(九州大学大学院病態修復内科学)  
末松栄一(国立病院機構九州医療センター膠原病内科)

我々は従来より一貫して全身性エリテマトーデス(SLE)におけるステロイド性大腿骨頭壊死症(ONF)の発生・発症の予防研究を行ってきた。2003年からは、抗凝固薬(ワルファリン)と抗高脂血症薬(スタチン)の併用によりONFの予防を試みる長期予見的研究を行なっている。今回、MRIによるONF発生の評価可能例数は31例に達した。現時点でのONFの発生は6例(19%)、発症は1例(3.2%)に抑えられ、従来のワルファリンのみによる予防法を上回る傾向を見せているものの、有意差を認めるまでには至っていない。ONFの予防法としては一定の期待ができる。

## 1. 研究目的

ステロイドの副作用は多岐にわたるが、大腿骨頭壊死症(ONF)は最も重要な副作用の1つである。基礎疾患では、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多く、全体の約30%を占め、ステロイド投与を受けたSLE患者の約10%がONFを発症するとされている。発症しないまでも、ONFが病理学的に発生するのはその3倍の30%に上る(1)。これまでの多くの研究から、ステロイド性ONFの発生・発症には単一の原因ではなく、いくつかの要因の関与が考えられている。

ステロイド性ONFに関しては、患者のQOLを著しく阻害し、外科手術を余儀なくされる例が少なくないため、その予防法の確立が重要な課題である。しかし、これまでステロイド性ONF予防に関する臨床研究は内外を通じてほとんどなされていない。我々は従来、大量ステロイドによって生じる血液過凝固状態や血管障害をONF発症の要因として重要視し、ワルファリン投与によるステロイド性ONFの予防研究を行ってきた(2)。しかし結果として、ワルファリンはONFの予防にある一定の効果を示したものの、統計学的に有意性を示すまでには至らなかった(3)。

最近、ステロイド性ONFの発症要因として、ステロイド大量投与による脂質代謝異常や脂肪細胞の増大、あるいは酸化ストレスの増加などが提唱されている。そして、

抗高脂血症薬が実験動物におけるステロイド性ONFの予防に効果があることが示された(4, 5)。そこで、本研究では、大量のステロイド薬を必要とするSLE患者に対し、これまでである一定の効果を上げた抗凝固薬であるワルファリンと抗高脂血症薬であるスタチンを同時投与することにより、ONFの発生・発症を予防することを目的とした。

## 2. 研究方法

2003年以降に新たにSLEを発症し、プレドニゾロン(PSL)40mg/日以上を必要とした患者を対象とした。ただし、以下の項目のうち、1つでも有する患者は除外した。すなわち、①血小板数が70,000/ $\mu$ l以下、②収縮期血圧が150mmHg以上の高血圧、③AST、ALTが100IU/l以上の肝障害、④クレアチニンクリアランスが50ml/min以下の腎障害、⑤妊娠中、あるいは妊娠の可能性のある患者。PSL投与開始と同時にワルファリン、及びスタチンの併用投与を開始した。ワルファリンはPT-INRで1.5~2.0を保つように投与量を調節し、スタチンはシンバスタチン10mg/日、あるいはアトルバスタチン10mg/日とともに最低3か月間投与した。

ステロイド治療開始後、最初は3~6か月後、以後は1年毎に股関節のMRI、及びX線検査を行った。MRIのT1強調画像で、大腿骨頭部に帯状の低信号域を認め

た場合、これを ONF の「発生」とした。これに加え、単純 X 線で、圧潰像、あるいは帯状硬化像を認めるか、または持続的な股関節痛を認めた場合に ONF の「発症」と定義した。ONF の発生・発症の程度は従来行ったワルファリン単独による ONF 予防研究の際の成績と比較検討した。

本研究は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 (IRB) の承認を受け、患者からは文書による同意を得た。

### 3. 研究結果

#### 1) 患者背景 (表 1)

登録後 1 年以上を経過し、ONF の発生の有無を評価できたのは 31 例 (男 5 例、女 26 例) であり、年齢は 19~74 歳 (平均 35.8 歳) であった。登録、評価患者の背景を表 1 に示す。ループス腎炎は 18 例 (58%) に、CNS ループスは 7 例 (23%) にみられ、また抗リン脂質抗体は 12 例 (39%) に認められるなど、SLE の重症度としては、中等症以上がほとんどであった。PSL の初期投与量は 40~60mg/日 (平均 48mg/日) であったが、ステロイドパルス療法は 7 例 (23%) に対して行われただけであった。ワルファリン投与量は 1~6mg/日 (平均 2.8mg/日) であった。スタチンの使用ではアトルバスタチンが 15 例に、シンバスタチンが 16 例に対して使用され、ほぼ拮抗していた。治療前の血清総コレステロール値は 84~273mg/dl (平均 152mg/dl) と SLE の病状を反映して、むしろ低い傾向にあった。

表 1. 登録患者背景 (2003~2009.3)

- ◆ 患者数: 31 (男:5, 女:26)
- ◆ 年齢: 19~74 歳 (平均 35.8 歳)
- ◆ ループス腎炎(+): 18 (58%)
- ◆ CNSループス(+): 7 (23%)
- ◆ 抗リン脂質抗体(+): 12 (39%)
- ◆ PSL最大投与量: 40~60mg/d (平均 47.9mg/d)
- ◆ ステロイドパルス(+): 7 (23%)
- ◆ ワルファリン量: 1~6mg/d (平均 2.8mg/d)
- ◆ スタチン: アトルバスタチン: 15 (10mg/d)  
シンバスタチン: 16 (10mg/d)
- ◆ Tchol値: 84~273 mg/dl (平均 152mg/dl)

#### 2) ONF の発生・発症 (表 2)

ONF の発生は 6 例 (19%) に認められた。このうち、4 例は 3 ヶ月目に、他の 2 例は 2 年目に MRI により発生が確認された。最初の 1 例は 3 ヶ月目の ONF 発生の確認後すぐに臨床的な発症を起こし、後に手術に至った。ONF の発症は現在のところ、この 1 例 (3.2%) のみであり、他の 5 例は現時点では発症には至っていない。

これらの結果を、従来の予防処置をしないコントロール群、及びワルファリン単独による予防群と比較検討した (表 2)。ONF の発生はコントロール群の 34%、及びワルファリン群の 26% に比べると、今回のワルファリン+スタチン群の 19% は低い傾向にあるが、統計学的に有意とはいえない (対コントロール群比:  $P=0.18$ )。ONF の発症はわずかに 1 例 (3.2%) とコントロール群の 14% に比べると極めていい成績に見えるが、例数の関係もあり、これも有意差を示すには至っていない ( $P=0.14$ )。臨床的なパラメーターを比較すると、3 群間に大きな差異はないが、ステロイドパルス療法の頻度が今回は 23% と、他の 2 群に比べ低い傾向にあった。図 1 に 3 群における ONF の経時的発生状況をグラフで示す。この図からわかるように、他の 2 群に比べ、今回のワルファリン+スタチン群では ONF の発生が遅くなる傾向がみられた。

表 2. 大腿骨頭壊死症の発生・発症と予防方法

	予 防 方 法		
	(-)	Wa	Wa + Sta
患者数	29 (M3, F26)	31 (M2, F29)	31 (M5, F26)
平均年齢	29.8 (15-50)	30.2 (13-50)	35.8 (19-75)
PSL初期量	54mg/d	51mg/d	48mg/d
パルス(+)	15 (52%)	14 (45%)	7 (23%)
腎 症	21 (72%)	20 (66%)	18 (58%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	12 (39%)
ONF発生	10 (34%)	8 (26%)	6 (19%)
ONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)

表3. 大腿骨頭壊死症 発生:非発生例の比較

	ONF	
	+(n=6)	-(n=25)
年齢	34.3 y	36.1 y
薬剤投与量 (mg/d)	50.8	47.6
パルス療法	1 (17%)	6 (24%)
腎症	4 (67%)	14 (56%)
CNSループス	2 (33%)	5 (20%)
抗リン脂質抗体	3 (50%)	9 (36%)
Tchol上昇 (1M) (mg/dl)	72.3	63.0
(3M)	54.5	48.9
C3上昇 (1M) (mg/dl)	27.0	17.6
(3M)	58.3	40.2
スタチン(ア)	3	12
(シ)	3	13

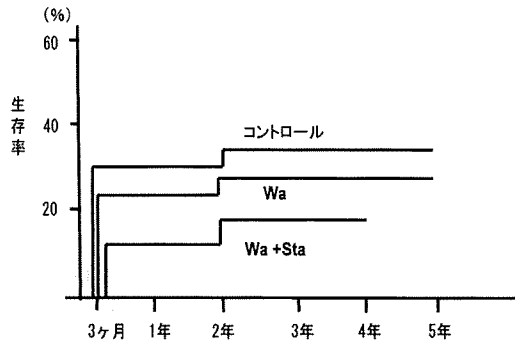


図1. 大腿骨頭壊死症の経時的発生状況

3) ONF 発生、未発生例の比較 (表 3、図 2)

今回のワルファリン+スタチン群で ONF を発生した 6 例について、何らかの臨床的特徴があるか否かを検討するために ONF 未発生の 25 例と比較した (表 3)。6 例の平均年齢は 34 歳と、未発生の平均 (36 歳) とほぼ同等であった。腎症や CNS ループス、抗リン脂質抗体陽性例は発生群でやや多い傾向を示した一方 (有意差なし)、ステロイドパルス療法は 1 例に対して行われたのみで、ONF 発生例が特に SLE が重症というわけではなかった。一方、1、3 カ月後の血清総コレステロール値と血清 C3 の変化をみると、有意差はないものの、ONF 発生群ではその上昇の程度が未発生群に比し、より顕著な傾向を示した (表 3、図 2)。このことは、ONF 発生例はステロイドに対する反応性が高いことを示唆しているのかもしれない。スタチンの種類では、アトルバスタチン、及びシンバスタチンが両群においてほとんど同数に使用されており、全く偏りはなかった。また、ワルファリンの投与量も両群間で差がなかった。このように ONF を発生した 6 例に特別の臨床的特徴を見出すことはできなかった。

4) スタチンによる血清総コレステロール上昇抑制効果 (図 3)

今回使用した 2 種類のスタチン、すなわちアトルバスタチンとシンバスタチンのステロイドによる血清総コレステロール上昇の抑制効果を検討した。ステロイド開始後 1 ヶ月で上昇した血清総コレステロール値はコントロール群で 92mg/dl であったのに対し、シンバスタチン群では 81mg/dl、アトルバスタチン群では 48mg/dl とアトルバスタチンの方がコレステロール上昇抑制効果については大きい傾向を示した (有意差なし)。

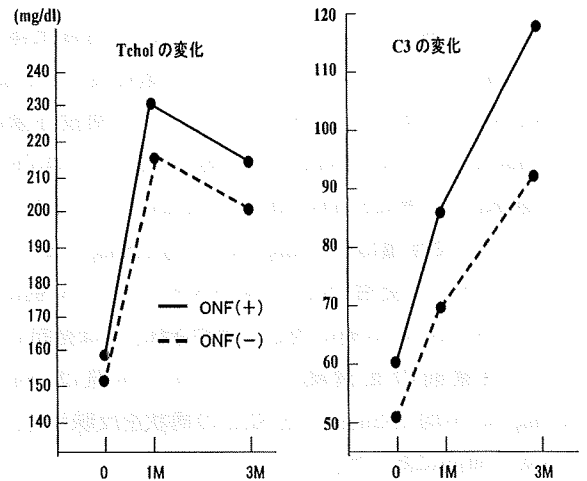


図2. ONF 発生:非発生による検査データの変化の差

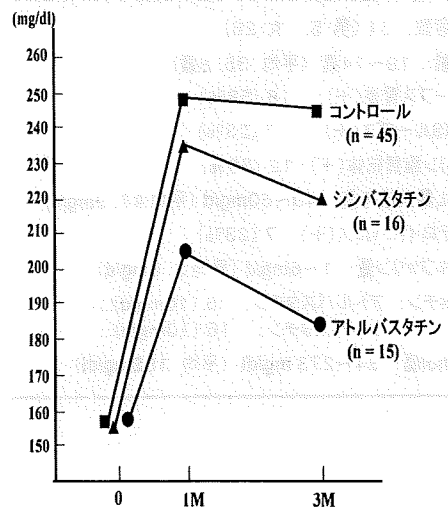


図3. スタチンの Tchol 上昇抑制効果



#### 4. 考察

これまでのいくつかの研究、及び評価すべき症例数を増やした今回の研究を通じてステロイド性 ONF の予防はなかなか困難であることが感じられる。

ステロイド性 ONF は単一の原因で起こるものでないことは、これまでの多くの研究から想像されている。有力な発症・発症要因としては、血液凝固能の亢進、血管内皮障害、脂質代謝の急激な変動、脂肪細胞の増大による骨髄内圧の上昇、及び酸化ストレスの上昇などが候補として考えられてきた。我々は以前の研究で、ONF の発症に、ステロイドによる血液凝固異常が関連するという成績を得た(2)。この成績を基に、SLE 患者に対し、ステロイド治療開始と同時にワルファリンを投与することにより、ONF の発症・発症の予防を目的とする予見的研究を行った。その結果は、表2、あるいは図1に示すように、ワルファリン投与は ONF の発症を抑制する傾向はみせたものの(34%から 26%へ減)、有意差を示すには至らなかった(3)。しかし、その臨床研究の過程において、ステロイドの大量投与を行うと、脂質代謝が大きな影響を受け、例えば血清総コレステロール値は最初の1ヵ月間に急激な上昇(約 100mg/dl/月)を示すこと、そして ONF を発症した患者ほどその上昇の程度が著明であることが明らかになった(6)。さらに近年、抗高脂血症薬が実験動物や(4, 5)不完全ではあるがヒトでも ONF の発症・発症を抑制することを示唆する報告(7)が散見されるようになった。

このような背景の下に、本研究ではステロイド性 ONF の予防法の確立を目指し、2003 年よりワルファリンに加えスタチンを同時投与する臨床試験を行っているところである。1 年以上経過して ONF の発生の有無を評価しえた 31 例のうち、ONF の発症は 6 例(19%)と従来の無処置群やワルファリン単独群に比べると、有意差は十分でないもの(P = 0.18)、予防効果の傾向は見る事ができる。特に ONF の発症についてみると、1 例(3.2%)に起こったのみで、症例数の関係で有意差は認められないもの(P = 0.14)、注目に値すると思われる。また逆に、この同時併用療法によっても ONF の発症予防はまだ満足すべき域には達していないことから、ONF の発症機序の複雑さを窺うことができる。最近、本研究班で行なわれたアトルバスタチンのみによるステロイド性 ONF の予見的予防研究においても、ONF の発症を予防することは全くできなかった(8)。今回の予防できずに ONF を発症した 6 例の SLE 患者の検討からは、少なくとも臨床所見には特別の特徴を見いだせず、ONF 発生

には何らかの未知の要因が働いていることが考えられる。しかし一方で、ONF 発生群でステロイド開始 1 ヶ月間における血清総コレステロール、及び C3 の値の上昇が大きい傾向を示しており、大雑把ではあるが、ONF 発生とステロイド感受性との関係が示唆される。また、これまでの我々を含めたいくつかの研究からは、ステロイド性 ONF の発症は3ヵ月以内の早期に起こることが示されていたが、今回のワルファリン+スタチンの同時投与では、ONF の発症が遅れる傾向が見え、この療法では ONF 発症の遅延効果もあるのかもしれない。

本研究では、アトルバスタチンとシンバスタチンの2種類のスタチンがほぼ同数に使用された。コレステロール上昇抑制効果はアトルバスタチンがシンバスタチンよりも強力である傾向が示された(有意差なし)が、そのアトルバスタチンにしても血清総コレステロール値は最初の1ヵ月で平均 48mg/dl 上昇し、上昇抑制効果は約 50%にすぎなかった。ステロイドによる高脂血症抑制の面から考えると、スタチンの増量を考慮すべきであろうが、それが ONF 発生予防につながるか否かは不明である。ONF を発症した 6 例においては、両方のスタチンが各々3 例ずつに投与されており、ONF 発生抑制効果においては現時点で両者に差は見られなかった。従って、現時点で、高脂血症抑制が ONF 発症の予防に結びつくかどうかは疑問であると言わざるを得ない。ワルファリンに加えスタチンに ONF 発生抑制効果があるとするれば、それはスタチンのいわゆる多面効果(コレステロール低下作用、血管内皮保護作用、抗血栓作用、抗炎症作用、抗酸化作用、など)(9)によるのかもしれないが、その解明には今後の研究が待たれる。更なる成績の向上のためには、スタチンの増量や種類の検討、及び ONF 自体の更なる病因・病態の解析が必要であると思われる。

ONF の確実な予防法が確立されていない現時点において、大量のステロイドを必要とする臨床現場ではワルファリンとスタチンの同時投与を試みるべき ONF 予防の一手段と考えられる。

#### 5. 結論

SLE におけるステロイド性 ONF の予防策としてのワルファリン+スタチンのステロイドとの同時投与はある程度の効果は期待できるが、まだ不十分といわざるを得ない。今後の更なる工夫と病因・病態の解析、及び症例の集積が必要である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 長澤浩平: ステロイド性骨頭壊死に関する最近の知見. リウマチ科 2009; 41: 545-552,
- 2) Koarada S, Tsuneyoshi N, Haruta Y, Tada Y, Mitamura M, Inoue H, et al.: Effect of disease activity and corticosteroids on serum levels of soluble endothelial cell protein C receptor in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2009; 19: 173-179,

### 2. 学会発表

- 1) 長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一、井上久子、末松梨絵、三田村未央、他: ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防研究: ワルファリンとスタチンを併用して. 第 53 回日本リウマチ学会総会 2009. 4.24. 東京. リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 227, 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

## 8. 参考文献

- 1) Nagasawa K, Tsukamoto H, Tada Y, et al: Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: Long-term observations. Br J Rheumatol 33: 343-347, 1994.
- 2) Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, et al: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. Ann Rheum Dis 48: 672-676, 1989.
- 3) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. Lupus 15: 354-357, 2006.
- 4) Cui Q, Wang GJ, Su CC and Balian G: Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop Rel Res 344: 8-19,

1997.

- 5) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, et al: Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis Rheum 50: 3387-3391, 2004.
- 6) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. Lupus 14: 385-390, 2005.
- 7) Pritchett JW: Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthoped Rel Res 386: 173-178, 2001.
- 8) 石田雅史、藤岡幹浩、栗林正明、久保俊一、津田裕士、梁 広石、他: 高脂血症治療薬を用いたステロイド性大腿骨頭壊死症予防法の研究. 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の予防と治療の標準化を目的とした総合研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書 64-68,
- 9) Liao JK: Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. Int J Cardiol 86: 5-18, 2002.

# 高脂血症治療薬を用いたステロイド性大腿骨頭壊死症予防法の研究

後藤 毅、藤岡幹浩、石田雅史、栗林正明、久保俊一

(京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

津田裕士、梁 広石

(順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科)

山路 健、関谷文男

(順天堂大学医学部膠原病内科)

田中良哉、岡田洋右

(産業医科大学 第一内科学)

三森経世、野島崇樹、川端大介

(京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学)

竹内 勤、天野宏一

(埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科)

川人 豊

(京都府立医大大学院医学研究科 生体機能制御学)

黒田 毅

(新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座(第二内科))

廣田良夫、福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

2004年から2008年の5年間で京都府立医科大学、順天堂大学、産業医科大学、京都大学、埼玉医科大学、新潟大学の共同研究として、初発のSLEでステロイド投与歴がない患者を対象に、高脂血症治療薬による大腿骨頭壊死症予防の可能性をblocked randomized controlled trialで検討してきた。骨壊死はアトルバスタチン投与群23例中6例、非投与群24例中6例に発生し、単変量解析ではアトルバスタチンによる予防効果は確認できなかった。スタチン投与後の血中総コレステロール値は、スタチン投与群では2ヵ月目から非投与群に比べて低下した。一方、スタチン投与前の血中総コレステロール値は、2群をランダムに割り付けしたにもかかわらず、スタチン投与後とは逆にスタチン投与群で有意に高値であった。背景因子が単変量解析の結果に影響した可能性は否定できないため、今回はスタチンによる骨壊死予防効果について、背景因子で補正した多変量解析を行った。年齢、性別、ステロイド投与前の血中総コレステロール値およびステロイド初期量で調整した多変量解析では、スタチン投与群でのハザード比はそれぞれ1.04、0.98、1.15、1.08で、スタチンによる予防効果は認めず、スタチン投与時期が本研究の結果に影響したと考えた。

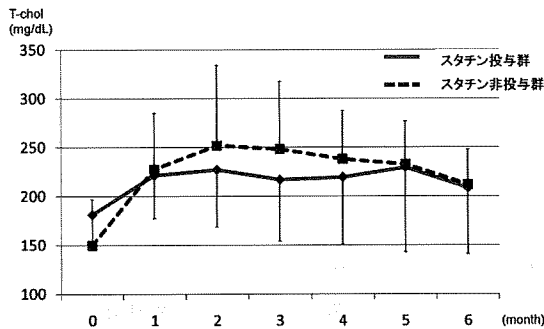
## 1. 研究目的

2004年から2008年の5年間で京都府立医科大学、順天堂大学、産業医科大学、京都大学、埼玉医科大学、新潟大学の共同研究として、初発のSLEでステロイド投与歴がない患者を対象に、高脂血症治療薬による大腿骨頭壊死症予防の可能性をblocked randomized controlled trialで検討してきた。IONはアトルバスタチン投与群23例中6例(26%)、非投与群24例中6例(25%)に発生し、単変量解析ではアトルバスタチンによる予防効果は確認できなかった。スタ

チンによる高脂血症に対する効果に関しては、スタチン投与群では投与後2ヵ月以降から血中総コレステロール(T-chol)は非投与群に比べて低下していた。一方、2群をランダムに割り付けしたにもかかわらず、スタチン投与前のT-cholは、スタチン投与後とは逆に、スタチン投与群で有意に高値であった(図1)。このことから、患者背景の違いがこれまでの解析結果に影響した可能性は否定できない。そこで今回は、より正確にアトルバスタチンによる骨壊死予防効果を評価する目的で、T-cholをはじめとする患者の背景因

子で補正した多変量解析を行った。

(図1) 高脂血症に対するスタチンの効果



## 2. 研究方法

### A. 対象

20歳以上65歳未満、ステロイド投与歴のないSLE初発患者で、プレドニゾロンに換算して0.5mg/kg/day以上のステロイド投与を開始するものを対象に文書で研究への協力に同意を得た。

### B. blocked randomization

報告症例を京都府立医大で無作為にアトルバスタチン投与群と非投与群に分けた。スタチン投与群ではステロイドと同時にアトルバスタチン10mg/dayを開始した。

### C. 画像検査

単純X線像と単純MR画像でION発生の有無を確認した。ステロイド治療開始前、ステロイド投与の6ヵ月後、可能な症例では1年後にも撮影した。

### D. 倫理面への配慮

患者には本研究に関する十分な説明を行い、文書による同意を得た。重篤な副作用を認めた場合、患者ないしその家族が薬剤投与の中止を求めた場合、アトルバスタチン非投与群の患者が重度の高脂血症を呈した場合や担当医師が試験の継続が困難と判断した場合には登録患者は研究への参加を撤回できるよう配慮した。本研究は各共同研究施設の臨床研究審査委員会の承認を受けて施行した。

### E. 解析項目

アトルバスタチン非投与群での骨壊死発生リスクを1として、投与群での発生リスクを算出し、年齢、性別、ステロイド投与前のT-cholesterolおよびステロイド初期量それぞれで発生リスクを調整した。

### F. 統計解析

統計学的有意差の検討にはCox比例ハザードモデルで解析し、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。統計解析はSAS software Ver.6.12を用いて行った。

## 3. 研究結果

年齢、性別、ステロイド投与前の総コレステロール値およびステロイド初期量で調整し、スタチン投与群におけるION発生リスクを算出したが、ハザード比はそれぞれ1.04( $p=0.88$ )、0.98( $p=0.98$ )、1.15( $p=0.83$ )、1.08( $p=0.90$ )であり、スタチンによる予防効果は認めなかった(表1)。

(表1)アトルバスタチン投与群でのION発生リスク

調整因子	ハザード比(95%CI)	p
年齢	1.04(0.33-3.22)	0.88
性別	0.98(0.32-3.07)	0.98
T-cholesterol(ステロイド投与前)	1.15(0.33-3.98)	0.83
ステロイド初期量	1.08(0.30-3.89)	0.90

## 4. 考察

今回は多変量解析を行ったが、単変量解析の結果と同様にアトルバスタチンによるION発生予防効果は認めなかった。

Pritchettらの報告ではスタチン内服患者におけるION発生率は1%であり、本研究の結果(スタチン投与群での発生率は26%)と大きく異なっている。しかしPritchettらの研究はretrospectiveであり、本研究とは異なりコントロール群が設定されていないためスタチンの効果を厳密には評価できていない。また、Pritchettらはあらかじめスタチンを内服している症例を対象に解析していたのに対し、今回の研究ではステロイドとスタチン開始が同時であった<sup>1)</sup>。ステロイド性骨壊死家兎モデルでもスタチンによる骨壊死予防効果が確認されているが、Iwakiriらはステロイド投与の3週間前から<sup>2)</sup>、Nishidaらは2週間前からスタチンを投与している<sup>3)</sup>。これらの報告ではステロイド投与後のT-cholesterolはスタチン投与群でコントロール群に比べて有意に低下しており、ステロイド投与時にはすでにスタチンの効果が現れている。一方、ステロイドとスタチンを同時に開始した本研究では、非投与群に比べてスタチン投与群でT-cholesterolが低値となった時期は2ヵ月目以降であり、スタチンの効果が現れた時点ですでに骨内の虚血が生じていた可能性があり、スタチン開始時期の違いが本研究とPritchettや動物モデルでの研究結果との差異につながったと考えている。他の研究と同様にSLE症例でもステロイド投与よ