

大腿骨頭を前上方へリトラクトし、白蓋を展開した。白蓋は、原則 1mm アンダーリーミングを行った。トライアルカップでシーティングを確認し、カップをプレスフィット固定した。大腿側は、大腿骨頭のリーミング後にシスト内容物や残存する壊死組織を徹底的に切除した。シスト周囲の骨硬化部や壊死周囲の反応層を認めた場合は、それらを越えて、健常部までアンカリングホールを作成した。大腿コンポーネント内に低粘稠セメントを充填し、小転子から吸引管を用いて大腿骨髓腔を持続吸引しながら大腿コンポーネントを設置した。術後は、2 日目より早期荷重を行った。

臨床評価を最終観察時の JOA スコアと WOMAC スコアで行った。WOMAC スコアは、Pain (0 - 20), Stiffness (0 - 8), Function (0 - 68) の評価項目からなり、評価が悪いほど点数が高い結果となる。また、再置換をエンドポイントとして、Kaplan-Meier 法を用いて術後 7 年の生存率を求めた。

3. 結果

再置換は、5 関節に行った。ION 群では、頸部骨折、感染、白蓋コンポーネント弛みによる再置換はなかったが、術後 9 カ月と術後 10 年に大腿コンポーネントの弛みをそれぞれ 1 例ずつ認め、大腿コンポーネントのみの再置換を行った。OA 群では、術後 3 週に頸部骨折、術後 2 年半に感染をそれぞれ 1 例ずつ認め、カップ、大腿コンポーネントの再置換を行った。白蓋コンポーネントの弛みによる再置換はなかったが、術後 11 年に大腿コンポーネントの弛みを 1 例に認め、大腿コンポーネントのみの再置換を行った。

エンドポイントを再置換としたカップの術後 7 年の生存率は、ION 群は 100% で、OA 群は 98% であった (図 1)。また、大腿コンポーネントの術後 7 年の生存率は、ION 群、OA 群ともに 98% で両群に明らかな有意差はなかった ($P=0.67$, Log Rank test) (図 2)。

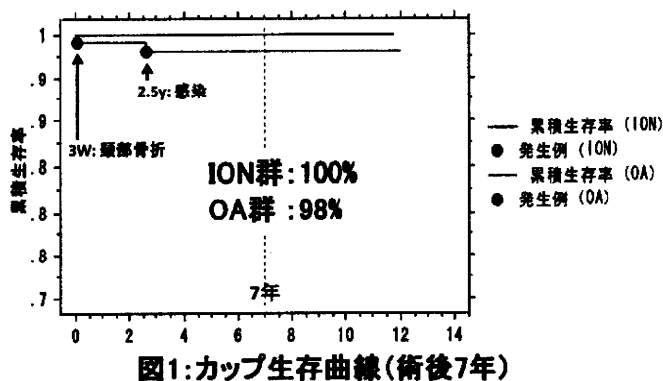


図1: カップ生存曲線 (術後7年)

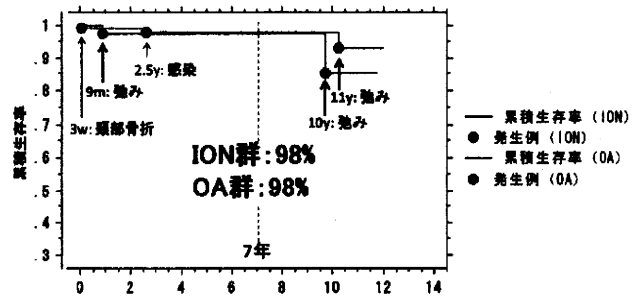


図2: 大腿コンポーネント生存曲線 (術後7年)

4. 考察

ION と OA に対する表面置換術の臨床成績では、Mont ら²⁾は、ON と Age matched OA を比較し、臨床成績 (ON: 94.5% vs Age matched OA: 95.2%) は同等であったと報告した。Amstutz ら³⁾は、ON 群 70 例とその他群 768 症例を比較し、再置換をエンドポイントとした生存率は、ON 群は 8 年で 93.4%、その他群は 93.4% で同等であったと報告した。本研究では、ION 群 37 例、OA 群 99 例の比較を行い、術後 7 年の生存率は約 98% で、ION に対する RHA は、OA と同等で良好であった。

壊死範囲と臨床成績については、Amstutz ら³⁾は、リーミング後の残存壊死組織を搔爬してできる骨欠損を、欠損なし、1cm 未満、1-2cm、2-3cm の 4 つに分類し、骨欠損の程度と臨床成績との関連性を評価し、骨欠損の大きさと臨床成績との関連性がなかったと報告した。我々も 3D-MRI を用いて表面置換術の 3 次元テンプレートリングを行い、大腿骨コンポーネント内の壊死体積比と臨床成績その関連の検討を行い、壊死範囲と臨床成績に関連がないことを報告した⁷⁾。

さらに、Amstutz ら³⁾は ON に対する RHA では、壊死範囲よりも壊死範囲の徹底した搔爬とセメンティングテクニックが重要であると述べた。我々は、壊死組織を丁寧に切除し、硬化骨を越え健常部までアンカリングホールを作成したことが良好な臨床成績につながったと考えた。

5. 結論

ION 症例に対する RHA の術後 7 年の成績は、OA 症例と同等で良好であった。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 仲宗根 哲、高尾 正樹、西井 孝、坂井 孝司、吉川 秀樹、菅野 伸彦:特発性大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節全置換術の中期成績、第 41 回日本人工関節学会、東京、2011.2.25.

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) Revell MP, et al. Metal-on-metal hip resurfacing in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 3:98-103.
- 2) Mont MA, et al. Use of metal-on-metal total hip resurfacing for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 3:90-7.
- 3) Amstutz HC, et al. Hip resurfacing results for osteonecrosis are as good as for other etiologies at 2 to 12 years. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:375-81
- 4) Nishii T, Sugano N, Miki H, Takao M, Koyama T, Yoshikawa H. Five-year results of metal-on-metal resurfacing arthroplasty in Asian patients. *J Arthroplasty.* 2007; 22:176-83.
- 5) McMinn DJ. Et al. Indications and results of hip resurfacing. *Int. Orthop.* 2010; 16. Epub ahead of print.
- 6) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, et al: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci,* 2002; 7: 601- 5.
- 7) 仲宗根哲、高尾正樹、他. 大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節全置換術の壊死範囲の検討. *日本人工関節学会誌.* 2010; 40: 572-3.

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

平成 22 年度調査結果

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 14 年間(1996 年 1 月～2009 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,421 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 51 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 57%、アルコール多飲が 28%で、ION の病期は 3 が 52%、4 が 45%であった。手術関連では、後側方進入法が 78%で、手術の種類としては THA が 74%、BP が 23%、SR が 4%で、様々な機種の人造物が使われていた。術後経過観察期間は平均 5.0 年(最長 14 年)で、術後脱臼は 4.3%(単回 1.9%、反復性 2.4%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.5%であり、その 81%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 5.7%、BP で 0.6%、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、病期、手術進入法、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。病期 3 以前は病期 4 と比べ Odds 比 1.66 と高リスクであった。後側方進入法は、前外側進入法や側方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、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ脱臼予防効果があった。

[耐用性に関する危険因子]感染を生じた 10 関節と耐用性が著しく悪い ABS ソケット 46 関節(耐用性が 9 年で 65%)を除いた 2,374 関節で解析を行った。その結果、手術時年齢、手術進入法、手術の種類が耐用性と有意に関連していた。手術時年齢を3分位で分けた場合、43 歳以下が 57 歳以上と比べ Hazard 比 1.91 と耐用性が劣った。後側方進入法と比べ、前外側進入法と側方進入法はそれぞれ Hazard 比 5.41 と 2.05 と耐用性が劣った。手術の種類では、THA と比べ全 SR と骨頭 SR がそれぞれ Hazard 比 10.14 と 10.56 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。術後脱臼と耐用性に関するこれまでの報告は、変形性股関節症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 14 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,421 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 対照表 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 対側の症例番号 ：1996年1月以降の 初回 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第A列の 症例番号 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 以前の手術 ： 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、 Bipolar は 新世代 Bipolar-N 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 会社名 ： 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 機種 ：機種・表面加工等、 Bipolar ではその世代が分かる様に詳しく記入。 | |
| | N) 股臼側摺動面の 材質 ：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 会社名 ： 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 機種 ：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 材質 ： 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)： 臨床的に再手術を要する と判断する状態。N, Yを入力 | 半角入力 |
| | X) 判定日： 臨床的破綻 Y の場合のみ 記載。年は西暦4桁で | 半角入力 |
| | Y) 判定理由(破綻内容)： 臨床的破綻 Y の場合のみ 破綻内容を記載 特に 破綻した部品 が分かる様に「 部品:内容 」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) 再手術の施行の有無： Y, Nを入力 | 半角入力 |
| | AA) 再手術施行日： 前項目が Y の場合記入。年は西暦4桁で | 半角入力 |
| | AB) 再手術内容： 置換した部品が分かる様に「 部品:内容 」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 で再手術施行 N の理由： 臨床的破綻 Y で再手術施行 N の場合のみ 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、赤坂嘉之 |
| 東医歯大: | 神野哲也 |
| 昭和大藤が丘: | 渥美 敬、柘原俊久、渡辺 実 |
| 横浜市立大学: | 稲葉 裕 |
| 信州大学: | [小林千益、堀内博志、小平博之] |
| 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: | 三木 秀宣、[大園健二、李 勝博] |
| 大阪市立大学: | 高岡邦夫、岩城啓好 |
| 広島大学: | 廣田良夫*、福島若葉*、近藤亨子* |
| 九州大学: | 安永裕司、山崎琢磨、[田中隆治] |
| 久留米大学医療センター: | 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: | 樋口富士男 |
| 佐賀大学: | 熊谷 優 |
| 長崎大学: | 佛淵孝夫、重松正森、肥後たかみ、河野俊介、馬渡正明 |
| 大分大: | 進藤裕幸、尾崎 誠、[榎本 寛、岡野邦彦] |
| 宮崎大学: | 加来信広、津村 弘 |
| 鹿児島大学: | 帖佐悦男、坂本武郎、池尻洋史 |
| | 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1,950人2,421関節で、手術時年齢は14~89歳(平均51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57%、アルコール多飲が28%、両者なしが12%で(図1)、IONのStageは、3が52%、4が45%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。

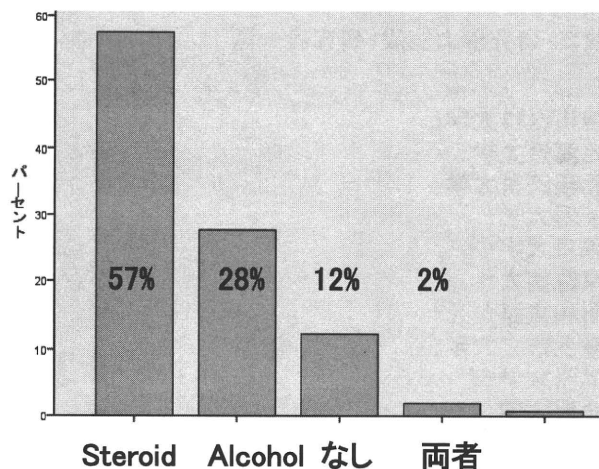


図1. IONの背景

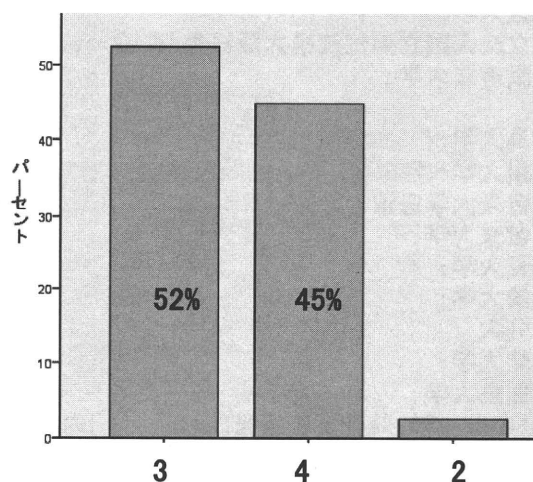


図2. IONの病期 Stage

【手術関連】 手術の進入法は、進入方向で分類すると posterolateral が78%、lateral が16%、anterolateral が5%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83%で、小切開のMIS(minimum incision surgery)が17%であった。

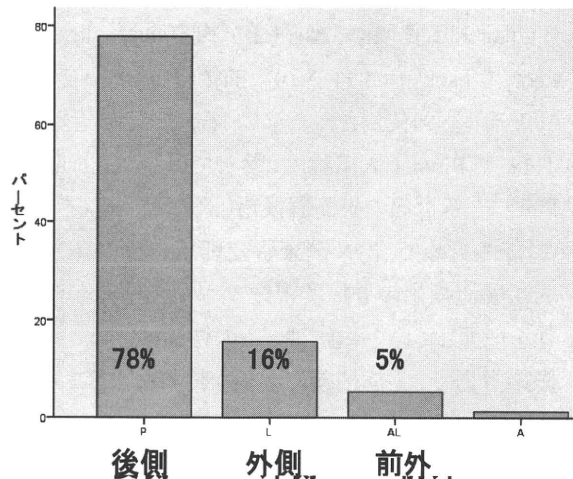


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THAが74%、BPが23%、SRが4%(全表面置換3%、骨頭表面置換が1%)であった(図4)。

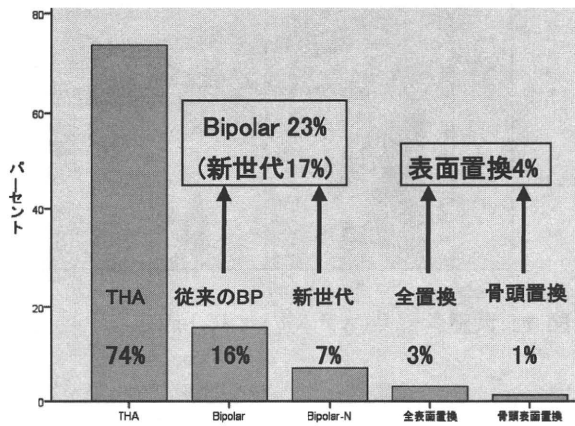


図4. 手術の種類

股臼部品は13社(上位3社はZimmer 27%、JMM[京セラ、Kobelcoを含む]18%、Stryker 18%)、69機種が用いられていた。股臼部品外表面は、HA添加 porous coating37%、porous coating32%、metal bipolar 16%などであった(図5)。

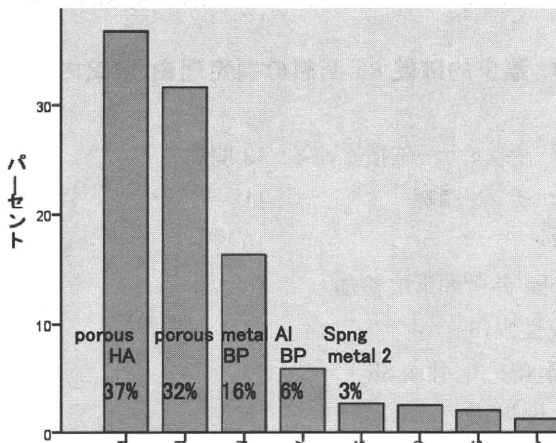


図5. 股臼部品の外表面仕上げ

股臼部品の固定は、セメント非使用が81%、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16%であった(図6)。

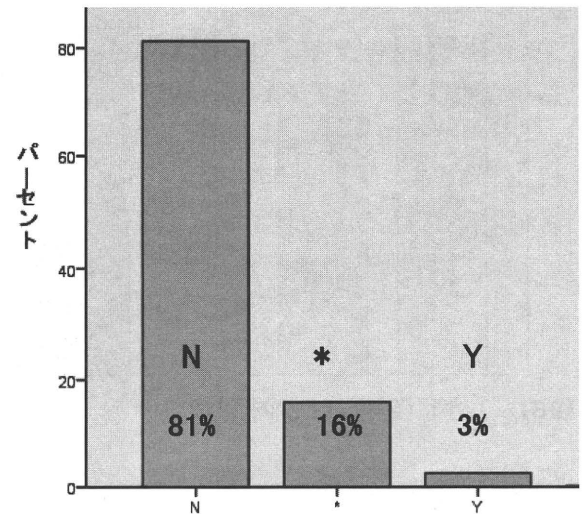


図6. 股臼部品のセメント固定

*人工骨頭や骨頭表面置換で固定不要

股臼部品の摺動面の材質は、ポリエチレンが34%、高度架橋ポリエチレン(HXLPE)が33%、中等度架橋ポリエチレン(MXLPE)が15%、アルミナ(Al)が9%、CoCrが9%であった(図7)。

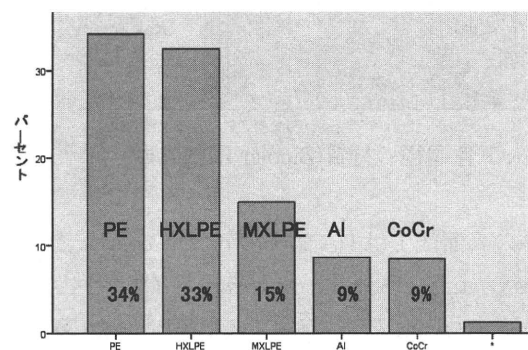


図7. 股臼部品の摺動面の材質

大腿骨コンポーネントは15社(上位3社は、Zimmer 26%、JMM[京セラ、Kobelcoを含む]18%、Stryker 18%)、70機種が用いられていた。人工骨頭径(Bipolarは内骨頭)は、26mm37%、28mm28%、22mm21%、32mm以上15%であった(図8)。

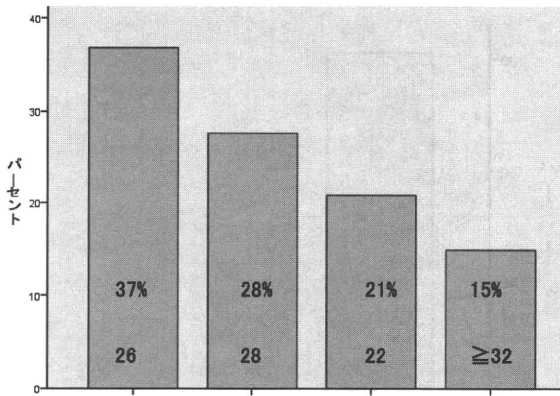


図8.人工骨頭径(Bipolar は内骨頭)

人工骨頭の材質は、CoCr37%、アルミナ 28%、ジルコニア 20%、ステンレス鋼 2%であった(図9)。

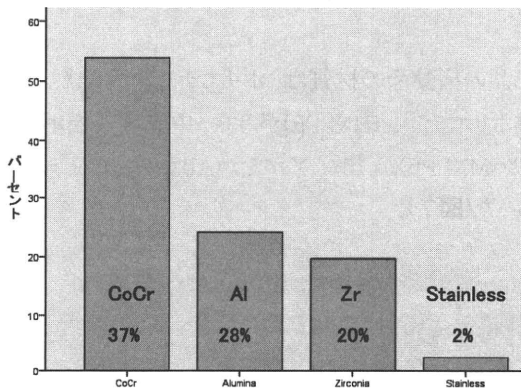


図9.人工骨頭径の材質(Bipolar は内骨頭)

ステムの表面仕上は HA 添加の porous coating 41%、porous coating 21%、bone on growth タイプが 14%、polished でないセメントステム 11%などであった(図10)。

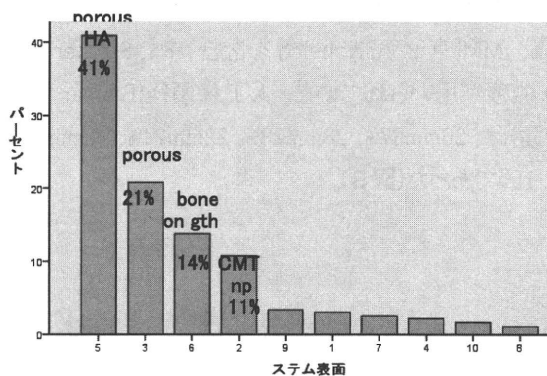


図10.ステム表面仕上げ

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)。

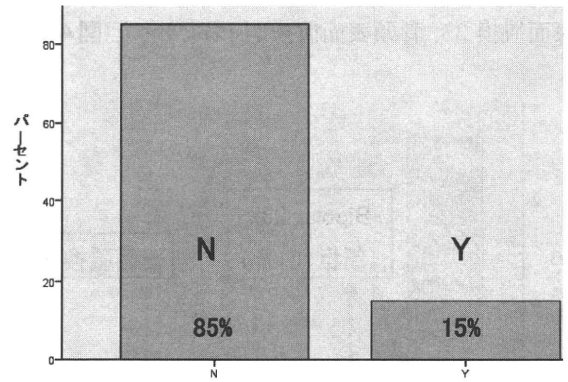


図11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定

【術後経過】 経過観察期間は平均 5.0年(最長 14年)で、脱臼を 105 関節 4.3%に生じた(単回脱臼 1.9%、反復性脱臼 2.4%)。再手術を要すると考えられた臨床的破綻を 85 関節 3.5%に生じ(表3)、69 関節 2.9%(破綻 85 例中 81%)に再手術が行われていた。残りの 16 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 13 関節(81%)であった。

表3. 臨床的破綻 85 関節の判定期理由(破綻内容)

| | |
|------------------|-------|
| アルミナライナー破損 | 13 関節 |
| ポリエチレン摩耗 | 11 |
| 感染* | 10 |
| Bipolar 外骨頭近位移動 | 10 |
| 反復性脱臼 | 9 |
| 疼痛 (BP 3, 骨頭 SR) | 6 |
| ステムゆるみ | 5 |
| ソケットゆるみ | 4 |
| 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 | 3 |
| 大腿骨側骨融解 | 2 |
| 骨頭表面置換物近位移動 | 1 |
| 骨頭表面置換物ゆるみ | 1 |
| その他(各 1 関節) | 4 |

*Mechanical failure の危険因子の検討から除外

【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5.7%、BPで0.6%、SRで0%)、全置換術(THA1,781 関節もしくは全表面置換 72 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、病期、手術進入法、骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。病期4と比べ病期3以前ではOdds比1.66と有意に高リスクであった。後側方進入法と比べ、前外側進入法はOdds比0.12、側方進入法は0.41と有意に脱臼のリスクが低かった。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、22mm、26mm、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)。

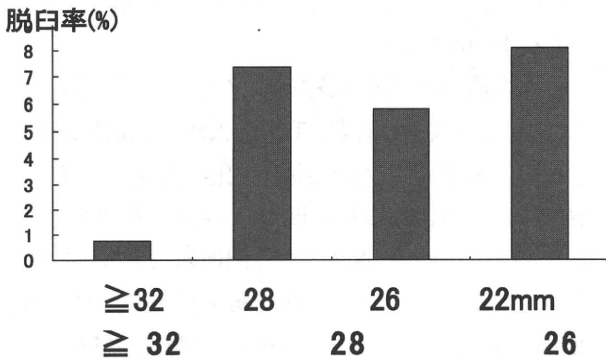


図12.人工骨頭径と脱臼率

【耐用性に関する危険因子】 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 比例ハザードモデル)の対象群から感染を生じた10関節(0.4%)を除いた。ABSソケット(摺動面がアルミナ、46関節)の耐用性が7年で73%、9年で65%と著しく悪かったため、これも除き2,374関節を解析対象とした。その結果、手術進入法と手術の種類が有意($p < 0.05$)な危険因子となっており、手術時年齢が危険因子である傾向($p = 0.084$)を示した。手術時年齢は3分位の43歳以下の若年群が57歳以上の群と比べHazard比1.91とリスクが高い傾向があった。後側方進入法と比べ、前外側進入法と外側進入法はそれぞれHazard比5.41と2.05で臨床的破綻のリスクが高かった。手術の種類では、THAと比べ、全SRと骨頭SRはそれぞれHazard比10.14と10.56で有意に生存率が低かった(図13)。THAとBP間には有意差はなかった。

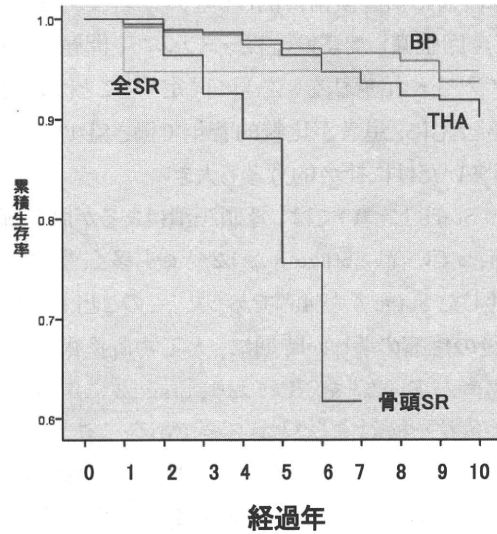


図13.手術の種類による耐用性
(終点=臨床的破綻[要再手術])

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^{1),2),3)}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14年間に行われたIONに対する初回人工物置換術2,421関節を登録し、それらの術後経過も調べた。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。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。

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51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 52%と最も多く、股関節症を生じた Stage 4 が 45%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 14 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 17%、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 33%、アルミナ 9%、CoCr9%、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 78%を占めたが、外側法 16%、前外側法 5%となっていた。手術の種類としては、ION Stage 3 が 52%の対象群にもかかわらず、THA が 74%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 13 社 69 機種、大腿骨部品は 15 社 70 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 69%、62%)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%、21%を占め、32mm 以上の大骨頭が 15%であった。股臼部品の摺動面の材質は、従来のポリエチレン 34%、高度架橋ポリエチレン 33%、アルミナ 9%、中等度架橋ポリエチレン 15%、アルミナ 9%、CoCr9%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、CoCr54%、アルミナ 24%、ジルコニア 20%、ステンレス鋼 2%で、セラミックが 44%を占めた。

術後経過は平均 5.0 年(最長 14 年)の観察で、脱臼

を 4.3%に生じ、その過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 85 関節 3.5%にあり、その 81%(69 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、アルミナライナー破損 13 関節、ポリエチレン摩耗が 11 関節、反復性脱臼 9 関節があった。Bipolar 特有の問題としては、外骨頭の近位移動 10 関節、疼痛 3 関節があった。表面置換特有の問題として大腿骨頸部骨折 3 関節があったが、骨頭表面置換術特有の問題として疼痛 3 関節、骨頭表面置換物の近位移動 1 関節、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、病期、手術進入法、骨頭径が有意な因子となっていた。Stage 4 と比べ Stage 3 以前の病期では有意に脱臼危険性が高かった。後側方進入法と比べ、前外側進入法と外側進入法には脱臼予防効果があった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、22mm、26mm、28mm 径の骨頭と比べ脱臼危険性が低かった。

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⁴⁾。Berry らは、OA と比べた ION の脱臼の相対リスクを、1.9⁵⁾、1.6⁶⁾と報告している。

ION の病期 stage と全置換術後脱臼の関連性については、検索した範囲では報告がなかった。一般的に ION に対する THA は Stage 3 と 4 に行われるが、Stage 3 と 4 の脱臼率を比較した報告を見出せなかった。Stage 4 と比べ 3 では、軟部組織による関節拘縮が少ないため術後脱臼をきたしやすいためと考える。

全置換後脱臼と手術進入法については、Masonis らが包括的文獻的解析を行い、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⁷⁾。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⁸⁾。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、それと比べ前外側進入法と側方進入法には有意な脱臼予防効果があった。

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⁶⁾。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⁸⁾。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 endpoints とした多変量生存率解析は、感染を生じた10関節と、耐用性が著しく悪かったABSソケット46関節を除く2,374関節で行った(ABSソケットのアルミナライナーの破損脱臼の問題は、多くの報告があり、市販が中止されている。)。その結果、手術時年齢に関連性の傾向があり、手術進入法、手術の種類が有意に関連していた。

手術時年齢は、3分位の43歳以下の群が57歳以上の群と比べ耐用性が低い傾向があった。THAなどでは手術時年齢が低いと耐用性が劣ることが知られている。今回の研究ではIONを対象とした人工物置換術で43歳以下では耐用性が不良である傾向があることが明らかとなった。IONに対する人工物置換術の適応を決定する上で参考となるデータである。

後側方進入法と比べ前外側進入法や外側進入法で耐用性が劣った。調べた範囲では、これまでにそのような報告はない。その機序についても不明であり、さらなる検討を要する。

今回の調査では手術の種類について、全SRと骨頭SRは、BPやTHAより有意に生存率が低かった。これまでの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。図13の生存率曲線を見るに、骨頭SRは経時的に生存率が低下しているの他の手術と比べ耐用性が悪いと結論して良いと思われる。しかし、全SRは、初期の術後1年で生存率が低下はしているが、その後の低下はないので、今後の経過観察とより多くの症例での検討を要する。

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14年間に行われたIONに対する初回人工物置換術2,421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51歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与率が過半数を占め、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 17%、手術の種類で表面置換術4%、脱臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン33%、アルミナ9%、CoCr9%、人工大腿骨頭の材質がセラミック44%など)。

平均5.0年(最長14年)の術後経過観察で、脱臼(4.3%)と再手術を要する臨床的破綻(3.5%)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。脱臼には病期がStage 3以前であること、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、感染例と著しく耐用性が悪いABSソケットを除いて解析を行った。手術時年齢が43歳以下は57歳以上と比べ耐用性が劣る傾向があった。骨頭SRがTHAやBPに対し耐用性が劣った。全SRについてはより長い経過観察

とより多くの症例での検討が必要である。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。

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 の脱臼や耐用性の危険因子に関する報告や、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

- 1) 小林千益、岩本幸英、久保俊一: 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術・人工骨頭置換術の登録監視システム。久保俊一、菅野伸彦(編): 特発性大腿骨頭壊死症 pp38-45(全 268 ページ), 金芳堂, 京都, 2010
- 2) 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: 特発性大腿骨頭壊死症に対する手術療法—人工関節置換術。リウマチ科 44(4):435-41, 2010

2. 学会発表

なし

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

高用量ステロイド療法をうけた膠原病患者における

大腿骨頭壊死発生のリスク因子に関する研究

～alendronate 併用による予防効果の試み

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)

高用量ステロイド療法に合併する脊椎圧迫骨折と大腿骨頭壊死の予防のため、alendronateを併用し1年間観察、3、6、および12カ月後のMRIで大腿骨頭壊死発生の有無を、脊椎X線で圧迫骨折の有無を前向きに調査する研究を考案し、多施設共同で行う。

1. 研究目的

昨年度までに高用量ステロイド療法 (prednisolone 換算 0.5 mg/kg 以上) をうけた膠原病患者の大腿骨頭壊死の危険因子は①基礎疾患が SLE、②初回 (再増量) 治療時のステロイド量、③1年間の BMD 低下率 (特に lateral view による評価で)、の3つであることを明らかにしたとともに、第一世代の bisphosphonate 製剤である etidronate (200 mg/day X 14 日、3ヶ月毎) では発生を防止できないことも判明した¹⁾。今年度は現在もっとも汎用されている bisphosphonate 製剤である alendronate を用い、prospective に脊椎圧迫骨折と大腿骨頭壊死の予防の可能性を追求することを目的とした。

2. 研究方法

膠原病の治療のため高用量ステロイド療法を開始される患者を登録し、alendronate を同時に併用する。骨密度 (Hologic QDR-2000)、骨代謝マーカー (血清および尿中の Ca およびリン濃度、血清 osteocalcin、尿中 NTx) を測定。大腿骨頭壊死はステロイド開始後 3カ月と6カ月および12カ月後に施行する MRI で評価。統計学的解析は JMP software version 7.0.1 を用いる。

3. 研究結果

今年度は新たな研究として倫理委員会に申請し (申請番号341)、平成 22 年 10 月 6 日に承認され、現在登録を開始したところである。

4. 考察

高用量ステロイド療法に伴う大腿骨頭壊死の発生の機序には、血流障害、脂質異常、酸化作用などが言われているがいまだ不明である。これらを標的とした治療は動物実験ではある程度の予防効果が証明されているが、ヒトでは有効というエビデンスのある予防法は今の所ない。高用量ステロイド療法で同時に問題となるステロイド骨粗鬆症とそれによる圧迫骨折に対しては bisphosphonate 製剤による予防効果がエビデンスとして確立している^{2, 3)}。昨年度の研究によりステロイド骨粗鬆症と大腿骨頭壊死発生には相関がある傾向があり、bisphosphonate 製剤による BMD の改善と、それによる脊椎圧迫骨折の減少効果は、さらに大腿骨頭壊死の発生にもつながる可能性が示唆された。昨年度は過去に行った etidronate の成績をまとめて報告したが、現在はより強い BMD 低下防止作用のある alendronate や risedronate が臨床現場で主として使用されている。したがって今回は alendronate を用いて同様の検討を行い、脊椎圧迫骨折の防止効果とともに大腿骨頭壊死の防止効果について prospective に検証することは意義があると思われる。

5. 結論

高用量のステロイド療法をうける膠原病患者に対し、alendronate による大腿骨頭壊死発生防止効果を prospective に行う研究を開始する予定である。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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) Kameda H, Amano K, Nagasawa H, et al.:
Notable difference between the development of vertebral fracture and osteonecrosis of the femoral head in patients treated with high-dose glucocorticoids for systemic rheumatic diseases. Intern Med 2009; 48: 1931-1938
- 2) Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, et al.:
Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. J Rheumatol 35: 2249-2254, 2008
- 3) Mok CC, Tonk KH, To CH, et al.: Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Osteoporosis Int 19: 937-941, 2008

ワルファリンとスタチンの併用療法は ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防とはならないか

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)

ステロイド性大腿骨頭壊死症(ONF)の予防研究は内外ともに進展が見られない。そのような中、我々は全身性エリテマトーデス(SLE)を対象に、ONFの発生・発症の予防研究を行なってきた。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の予防を試みる予見的研究を行なっている。両薬剤の併用症例は33例に上っているが、従来のコントロール群やワルファリン単独群に比べ、予防効果は統計学的有意差を示すまでには至っていない。しかし、数字の上からは、ONFの発生・発症はともに半数程度となっており、予防方法として確かな手応えをつかんでいる。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONF)はステロイドの重要な副作用の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。未発症の場合でも、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。

ONF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、特にステロイド性ONFでは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。あるいはなされていても、満足すべき成績が得られていない。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²⁾、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。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/ μ 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ヵ月間投与した。どちらを使用するかは、主治医の判断に委ねた。

ステロイド治療開始後、最初は3~6ヵ月後、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。今回の同時併用療法の成績は、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 33 例 (男 5 例、女 28 例) であり、年齢は 19 ~ 74 歳 (平均 36.5 歳) であった。登録患者の増加が鈍いのは、SLE は重症度や臓器障害、合併症などが多岐にわたるため、対象からはずれる例がかなり多いためである。登録した患者背景を過去に行ったコントロール群、およびワルファリン単独群とともに表 1 に示す。今回の併用群では、腎症は 19 例 (58%) に、CNS ループスは 7 例 (21%) にみられ、また抗リン脂質抗体は 13 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。これらは他の 2 群と大きな差はみられなかった。また、PSL の初期投与量は 40 ~ 60mg/日 (平均 48mg/日) であり、これも他の 2 群とほぼ同量であった。これに対し、ステロイドパルス療法は 8 例 (24%) に対して行われただけであり、他の 2 群と比べて少ない傾向を示した (有意差なし)。ワルファリン投与量は 1 ~ 6mg/日 (平均 2.8mg /日) であり、従来のワルファリン単独投与の場合とほぼ同等であった。スタチンの使用ではアトルバスタチンが 16 例に、シンバスタチンが 17 例に対して使用され、ほぼ拮抗していた。

2) ONF の発生・発症 (表 2、図 1)

ONF の発生は 6 例 (18%) 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に発症し、後に手術に至った。ONF の発症は現在のところ、この 1 例 (3.0%) のみであり、他の 5 例は現時点では発症していない。

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。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 18% はほぼ半減していたが、統計学的に有意差を示すには至らなかった (対コントロール群比: $P = 0.14$)。ONF の発症はわずかに 1 例 (3.0%) とコントロール群の 14% に比べると極めていい成績にみえるが、少数例のため、これも有意差を示すには至っていない ($P = 0.12$)。

3) ONF 発生、未発生例の比較 (表 3)

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 未発生例の 27 例と比較した (表 3)。6 例の平均年齢は 34 歳と、未発生例の平均 (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 発生例で多いというわけではなかった。一方、1、3 ヶ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)。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傾向にあることを示唆しているようである。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 例に特別な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

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)。

表1. ONFの予防方法と患者背景

| | 予 防 方 法 | | |
|----------|--------------|----------------|--------------|
| | (-) | Wa | Wa + Sta |
| 患者数 | 29 (M3, F26) | 31 (M2, F29) | 33 (M5, F28) |
| 平均年齢 | 29.8 (15~50) | 30.2 (13~50) | 36.5 (19~75) |
| PSL初期量 | 54 mg/d | 51 mg/d | 48 mg/d |
| パルス(+) | 15 (52%) | 14 (45%) | 8 (24%) |
| 腎 症 | 21 (72%) | 20 (66%) | 19 (58%) |
| CNS ループス | 5 (17%) | 5 (16%) | 7 (21%) |
| 抗リン脂質抗体 | 8 (28%) | 4 (13%) | 13 (39%) |
| Wa 投与量 | | 1-5mg/d(平均2.9) | 1-6mg/d(2.8) |
| スタチン | | | A:17, シ:16 |

A:アトルバスタチン, シ:シンバスタチン

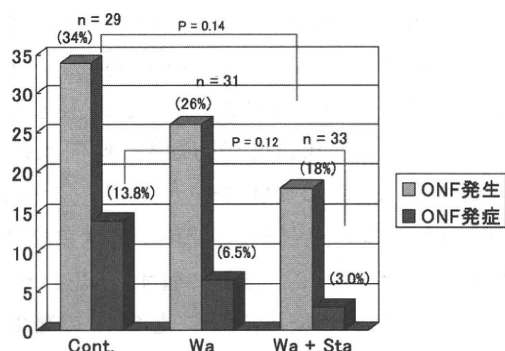


図1. 薬剤によるONF発生・発症の予防効果

表2. ワルファリン + スタチンによる ONFの発生・発症の予防効果

| | 予 防 方 法 | | |
|---------|---------------|--------------|--------------------|
| | (-) n = 29 | Wa n = 31 | Wa + Sta n = 33 |
| IONF 発生 | 10(34%) | 8(26%) | 6(18%)* |
| IONF 発症 | 4(14%) | 2(6.5%) | 1(3.0%)* |

#: P = 0.14
*: P = 0.12

表3. ONF 発生:非発生例の比較

| | ONF | |
|----------------------|-----------|------------|
| | + (n = 6) | - (n = 27) |
| 年齢 | 34.3 y | 36.1 y |
| ス剤投与量 (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) | 89.0 | 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(A) | 3 | 12 |
| (シ) | 3 | 13 |

4. 考 察

これまでのいくつかの研究、及び我々の今回までの研究を通じてステロイド性 ONF の予防は非常に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。有力な発生・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髓内圧の上昇、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。しかし、その中でどれが最も重要であるかということさえもまだ明らかではない。我々は初期の研究で、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 の発生・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 の発生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 ヶ月間に急激な上昇(約 100mg/dl/月)を示すこと、そして ONF を発生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 の発生・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た 33 例のうち、ONF の発生は 6 例(18%)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の(P = 0.14)、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(3.0%)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の(P = 0.12)、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 の発生予防はまだ満足すべき域には達していないことから、ONF の発生機序の複雑さを窺うことができる。しかし一方で、投与方法や投与量の工夫により、成績の更なる向上も期待できるかも知れない。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 の発生を予防することは全くできなかった⁸⁾。今回、ONF を発生した 6 例の SLE 患者の検討からは、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。しかし、ONF 発生 6 例のその他の臨床所見には特別の特徴を見いだせず、ONF 発生の不可解さを感じている。

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 ヶ月で平均 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 を発生した 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 発生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なれば、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は是非行うべき方法であると考えられる。有意差まで到達していないとはいえ、30 例以上の臨床研究で発生が半分程度に減少しているからである。

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) Koarada S, Tada Y, Sohma Y, Haruta Y, Suematsu R, Mitamura M, et al: Autoantibody-producing RP105-negative B cells, from patients with systemic lupus erythematosus showed more preferential expression of BCMA compared with BAFF-R than normal subjects. *Rheumatology* 49: 662-670, 2010.
- 2) 長澤浩平: 臨床的予防法の開発 薬物による予防は薬可能か -抗凝固薬- 久保俊一、菅野伸彦編集 特発性大腿骨頭壊死症 254-259, 金芳堂 京都 2010.
- 3) 小荒田秀一、長澤浩平: RANKL 阻害によるステロイド骨粗鬆症の予防. *リウマチ科* 44: 89-93, 2010.
- 4) 長澤浩平: ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防 -スタチン、抗凝固療法の意味. *リウマチ科* 44: 423-429, 2010.

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 Orthop 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.

