

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. Amstutz, H.C., et al. Treatment of primary osteoarthritis of the hip. A comparison of total joint and surface replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 66, 228-241 (1984).
2. Beaule, P.E., Dorey, F.J., Hoke, R., Le Duff, M. & Amstutz, H.C. The value of patient activity level in the outcome of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 21, 547-552 (2006).
3. Baker, R.P., Pollard, T.C., Eastaugh-Waring, S.J. & Bannister, G.C. A medium-term comparison of hybrid hip replacement and Birmingham hip resurfacing in active young patients. *J Bone Joint Surg Br* 93, 158-163 (2011).

大腿骨頭壊死症に対する Thrust plate hip prosthesis の中期成績

山崎琢磨、山崎啓一郎、森 亮、濱西道雄、庄司剛士、越智光夫
安永裕司

(広島大学大学院 整形外科)
(広島大学大学院 人工関節・生体材料学)

大腿骨頭壊死症(ON)に対して Thrust Plate Hip Prosthesis (TPP)を用いた人工股関節置換術の中期成績を調査した。対象は 79 例 92 関節であり、手術時平均年齢は 47 才、平均経過観察期間は 8 年 8 ヶ月であった。臨床評価では術前平均 9.1 点が最終観察時には平均 16.6 点に改善していた。術後脱臼を 2 関節に認めた。術後転子下骨折を 4 関節に認め、cementless stem を用いて再置換術を行った。感染を 1 関節に認め、prosthesis を抜去した。X 線学的評価では、TPP 挿入角度は平均 133° であり、mechanical loosening を 1 関節に認めた。骨質低下が見込まれる症例では TPP の選択を慎重に検討する必要がある。

1. 研究目的

当科では 1997 年より大腿骨頭壊死症(ON)例を主体に、若年で関節温存手術の適応のない症例に対して Thrust plate hip prosthesis (TPP)を用いた人工股関節置換術(THA)を行ってきた。TPP は従来の髓内ステムと比べて1軸性で回旋ストレスが加わらず生理的な荷重伝達が行われることを特長とする骨温存型セメントレス人工股関節である¹⁾。今回、ON に対して TPP を用いた THA 施行後 5 年以上経過した例の成績について報告する。

2. 研究方法

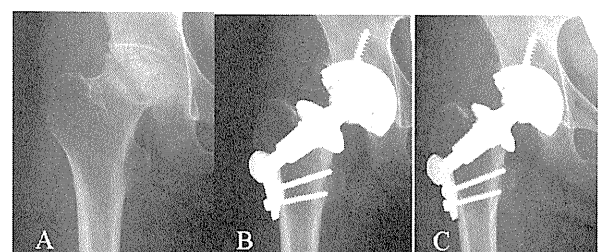
1997 年 4 月から 2006 年 6 月までに TPP を施行後 5 年以上経過した 79 例 92 関節を対象とした²⁾。性別は男性 47 例 56 関節、女性 32 例 36 関節であり、手術時平均年齢は 47 才(22~72 才)、平均経過観察期間は 8 年 8 ヶ月(5 年 2 ヶ月~14 年 3 ヶ月)であった。

臨床的評価として Merle d' Aubigne and Postel scoring system と術中・術後合併症の有無について調査した。X 線学的評価として TPP 挿入角度、loosening、radiolucent line、stress shielding、mechanical loosening の有無について検討した。

3. 研究結果

臨床評価では術前平均 9.1 点が最終観察時には 16.6 点に改善していた。術中骨折の1関節は頸部の亀裂骨折であり、追加処置を要さなかった。後方脱臼を 2

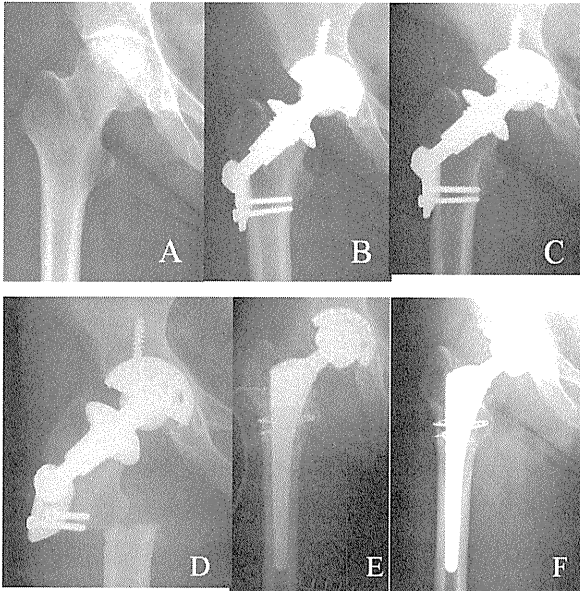
関節に認めた。術後骨折は術後 9~12 年で lateral plate 遠位で骨折を生じ従来のセメントレスシステムを用いて再置換術を行った。感染の生じた1関節ではインプラントを抜去した。Lateral plate 部で明らかな疼痛を 2 関節に認め、症候性肺塞栓は認めなかった。TPP の挿入角度は平均 133° (125~140°) であり、概ね目標とする 130° の挿入角を獲得していた。Radiolucent line は Thrust plate の中樞、あるいは末梢に 5 関節に認め、stress shielding とし grade 1 を 4 関節に認めた。術後早期の mechanical loosening を 1 関節に認めたが、threaded bolt の再締結を行い良好な固定性を再獲得できた。再置換術を end point をした術後 13 年における生存率は 90.3%であった。



【図 1】22 歳女性、ステロイド誘因

術前 Stage 4, Type C-2,

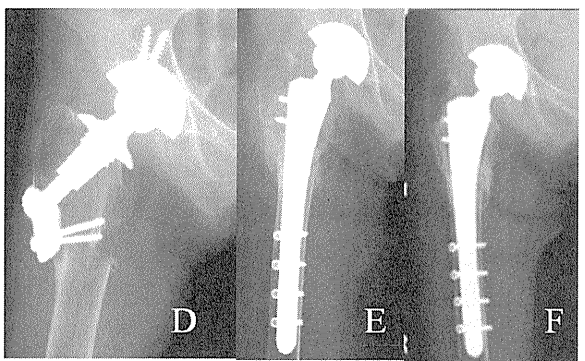
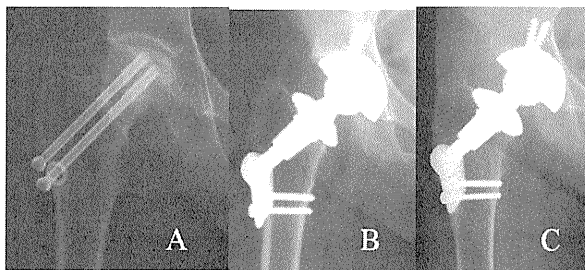
A) 術前 B) 術後 1 ヶ月 C) 術後 14 年



【図2】41歳女性、ステロイド誘因

術前 Stage 3B, Type C-2

- A) 術前 B) 術後1ヵ月 C) 術後9年 D) 術後9年1ヵ月にて骨折 E) conventional stem で再置換 F) 再置換術後7ヵ月にて骨癒合



【図3】62歳女性、大腿骨頸部骨折後

術前 Stage 3B, Type C-2

- A) TPP術前 B) TPP後1ヵ月 C) TPP後9年 D) TPP後9年9ヵ月時に骨折 E) delta-lock stem を用いて再置換 F) 再置換術後6ヵ月で骨癒合

4. 考察

TPP の短期および中期成績の報告では、再置換を end point とした survival rate が 89.7%~98%と述べられている³⁻⁵⁾。自験例においても ON 症例で 90.3%、OA 症例も含めると 92.2%と同様の成績が得られていたが、4 関節に術後9~12年で骨折を来したために生存率の低下に至った。Fink らは本症例と類似した TPP 術後の大腿骨転子下骨折を報告しており、骨質の低下、生理学的骨脆弱性が本骨折の原因と推察している⁶⁾。また、骨脆弱性骨折に関わる因子として、bisphosphonate 製剤長期内服後 severely suppressed bone turnover(以下 SSBT)による大腿骨転子下・骨幹部骨折例が報告されている⁷⁾。当科の骨折例において、ステロイドの長期内服歴や慢性腎不全に対する血液透析の既往など、4 例とも骨質の低下した症例であり、alendronate の長期内服歴も有している。既往症の長期加療に伴い骨質の低下が危惧される症例に対しては大腿骨近位固定型 prosthesis の使用は慎重に検討する必要があると考えられた。

5. 結論

ON に対して使用した TPP の中期成績を報告した。骨温存の観点から、若年で関節温存が困難な症例においては有用な選択肢であり、術前に大腿骨形態・骨質が保たれている症例が良い適応であるが、中長期的に骨質低下が予測される症例に対しては適応を慎重に検討すべきである。

6. 研究発表

1. 論文発表

Yasunaga Y, Yamasaki T, Matsuo T, Yoshida S, Oshima S, Hori J, Yamasaki K, Ochi M. Clinical and radiographical results of 179 thrust plate hip prostheses: 5-14 years follow-up study. Arch Orthop Trauma Surg 2011, Epub ahead of print

2. 学会発表

山崎琢磨, 安永裕司, 山崎啓一郎, 越智光夫: Thrust plate hip prosthesis の中期成績. 第 回中部日本整形外科災害外科学会, 2011.

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) Goto T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M.
Biomechanical analysis and quantitative analysis of
bone scintigraphy on thrust plate hip prosthesis.
Arch Orthop Trauma Surg 2004; 124: 357-362.
- 2) Yasunaga Y, Yamasaki T, Matsuo T, Yoshida S,
Oshima S, Hori J, Yamasaki K, Ochi M. Clinical and
radiographical results of 179 thrust plate hip
prostheses: 5-14 years follow-up study. Arch
Orthop Trauma Surg 2011, Epub ahead of print
- 3) Zelle BA, Gerich TG, Bastian L, Shuler FD, Pape
HC, Krettek C. Total hip arthroplasty in young
patients using the thrust plate prosthesis: clinical
and radiological results. Arch Orthop Trauma Surg
2004; 124:310-316.
- 4) Buergi ML, Stoffel KK, Jacob HA, Bereiter HH.
Radiological findings and clinical results of 102
thrust-plate femoral hip prostheses: a follow-up of 2
to 8 years. J Arthroplasty 2005; 20: 108-117.
- 5) Fink B, Wessel S, Deuretzbacher G, Protzen M,
Ruther W. Midterm results of "thrust plate"
prosthesis. J Arthroplasty 2007; 22: 703-710.
- 6) Fink B, Siegmüller c, Schneider T, Conrad S,
Schmielau G, Ruther W. Short- and medium-term
results of the thrust plate prosthesis in patients with
polyarthritis. Arch Orthop Trauma Surg 2000; 120:
294-298.
- 7) Sayed-Noor AS, Sjoden GO. Case reports: two
femoral insufficiency fractures after long-term
alendronate therapy. Clin Orthop Relat Res 2009;
467: 1921-1926.

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 23 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 27 施設の過去 15 年間(1996 年 1 月～2010 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,908 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 51 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 52%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 75%で、手術の種類としては THA が 75%、BP が 20%、SR が 4.9%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 4.6 年(最長 15.4 年)で、術後脱臼は 4.4%(単回 1.6%、反復性 2.8%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.4%であり、その 88%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 5.8%、BP で 0.7%、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、手術時年齢、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。年齢で 4 分位に分けた第 2 分位(41～51 歳)と比べ第 4 分位(62 歳以上)は Odds 比 2.00 とリスクが高かった。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。後側方進入法は側方進入法と比べ脱臼し易かった(Odds 比 1.89)。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 11 関節を除いた検討では、臼蓋部品の摺動面がポリエチレン(高度架橋ポリエチレンを含む)であるものと比べ、骨頭 SR と ABS はハザード比がそれぞれ 4.42 と 5.84 と有意に高かった。耐用性が著しく悪く発売中止となった ABS45 関節を除いた検討では、手術の種類が THA に対し全 SR と骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 2.98 と 4.66 と有意に高かった。7 年生存率は THA96%、BP97%、全 SR93%、骨頭 SR78%で、前 2 者と後 2 者の間に有意差があった。

[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 15 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,908 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。特に今回は著しく耐用性が悪いインプラント(ABS)と手術法(骨頭 SR)が明らかになった。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 :polyethyelene(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
千葉大学:	中村順一
東京大学:	田中 栄、田中健之、山本 基、斎藤貴志、赤阪嘉之
東医歯大:	神野哲也、古賀大介
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
三重大学:	須藤啓広、長谷川正裕
京都府立医科大学:	久保俊一、藤岡幹浩、上島圭一郎、齋藤正純、林 成樹
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]
関西労災病院:	大園健二、花之内健仁
大阪市立大学:	高岡邦夫、岩城啓好、池淵充彦 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、馬渡正明、重松正森、肥後たかみ、河野俊介
長崎大学:	進藤裕幸、尾崎 誠、[榎本 寛、岡野邦彦]、後藤久貴
大分大:	加来信広、津村 弘
宮崎大学:	帖佐悦男、坂本武郎、池尻洋史
鹿児島大学:	小宮節郎、石堂康弘、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 27 施設(表 2)で ION に対して行った初回人工物置換術は 2,908 関節で、手術時年齢は 14～89 歳(平均 51 歳)で、男性が 53%、女性が 47%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 52%、4 が 46%であった(図 2)。対象股関節の手術既往は、なしが 92%、骨頭回転骨切り術が 6%であった。

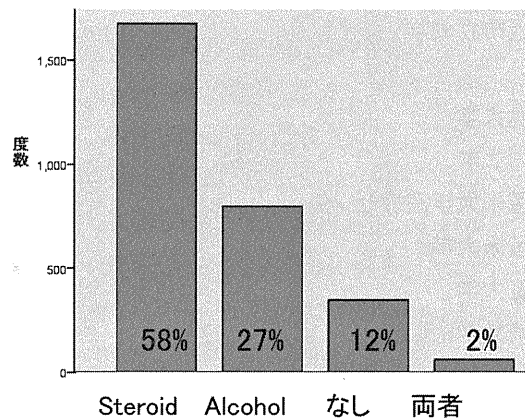


図 1. ION の背景

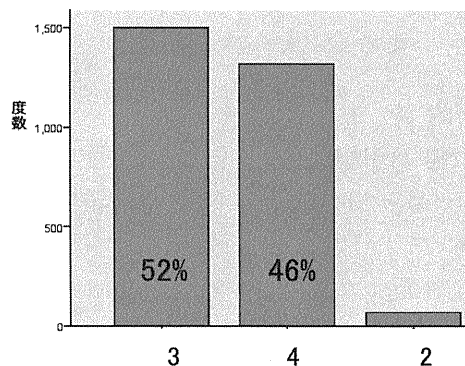


図 2. ION の病期 Stage

【手術関連】手術の進入法は、進入方向で分類すると posterolateral が 75%、lateral が 19%、anterolateral が 4.5%、anterior が 1.5% 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 81% で、小切開の MIS(minimum incision surgery) が 19% であった。

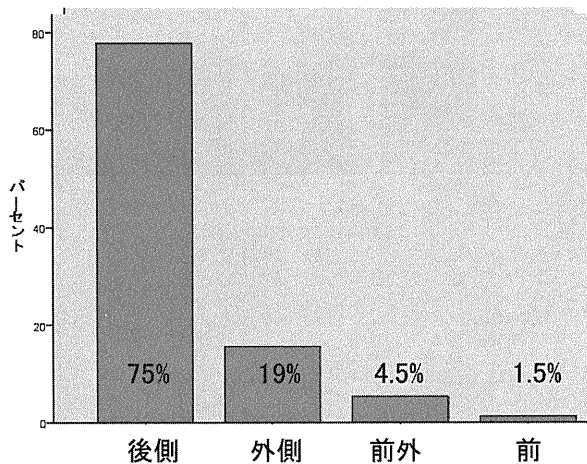


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THA が 75%、BP(従来のアルミナ以外の BP11%、新世代のアルミナ以外の BP3.5%、新世代のアルミナ BP3.1%、従来のアルミナ BP2.4%)20%、SR4.9%(全表面置換 3.4%、骨頭表面置換が 1.5%)であった(図4)。

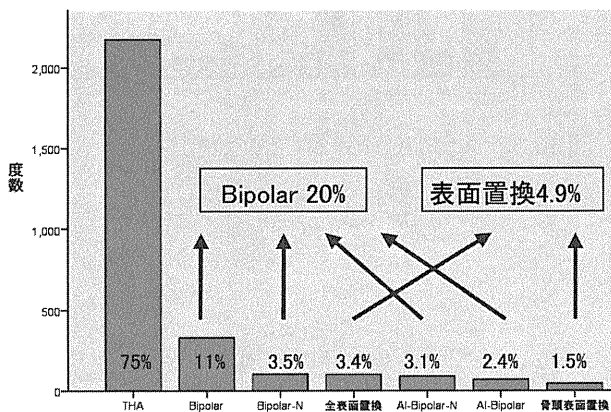


図4. 手術の種類: グラフは左から THA、従来のアルミナ以外の BP、新世代のアルミナ以外の BP、全 SR、新世代のアルミナ BP、従来のアルミナ BP、骨頭表面置換。

股臼部品は 15 社(上位3社は Zimmer、Stryker、JMM[京セラ、Kobelco を含む])、71 機種が用いられていた。股臼部品外表面は頻度の高いものから、HA 添加 porous coating、porous coating、金属 BP、アルミナ BP などであった(図5)。

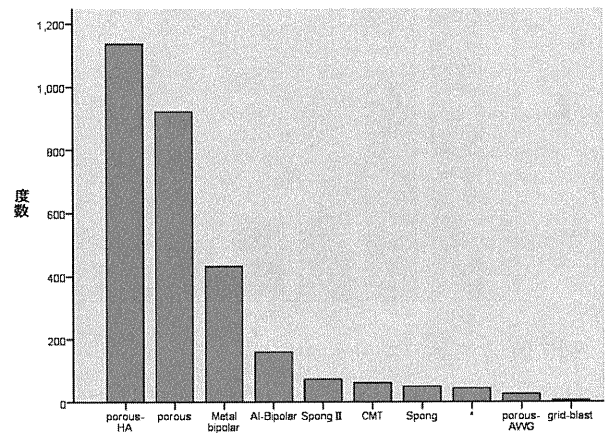


図5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating 39%、porous coating 32%、金属 BP 15%、アルミナ BP 6% など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が 76%、セメント使用が 2% 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 22% であった(図6)。

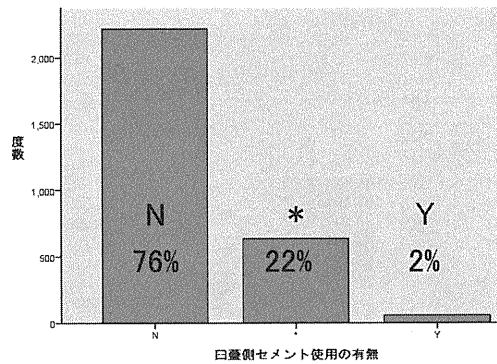


図6. 股臼部品のセメント固定

* 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頻度の多い順に、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)、PE(従来のポリエチレン)、CoCr、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)、Al(アルミナ-アルミナ THA)、ABS(JMM[京セラ]社製アルミナ-アルミナ THA: 耐用性が著しく悪いので他のアルミナ-アルミナ THA と区別した)、*(骨頭 SR)。であった(図7)。

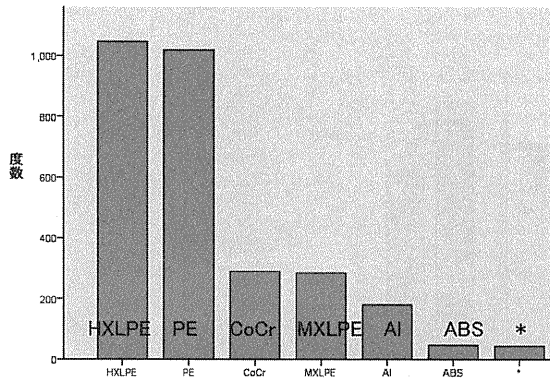


図7.股臼部品の摺動面の材質:グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)36%、PE(従来のポリエチレン)35%、CoCr10%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)9.8%、Al(ABS以外のアルミナライナー)6.2%、ABS(JMM[京セラ]のアルミナライナー)1.6%、*(骨頭SR)1.5%。

大腿骨コンポーネントは16社(上位3社はZimmer、Stryker、JMM[京セラ、Kobelcoを含む])、88機種が用いられていた。人工骨頭径(Bipolarは内骨頭)は、26mm34%、28mm29%、32mm以上20%、22mm18%であった(図8)。

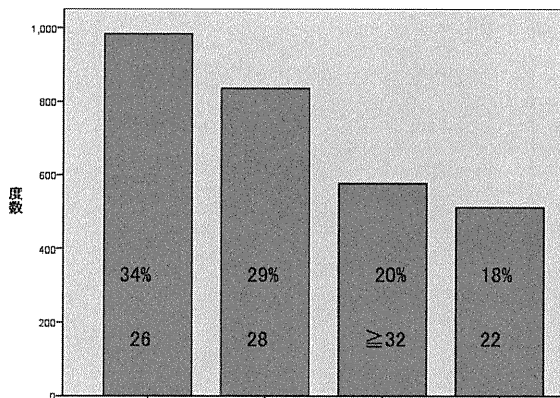


図8.人工骨頭径(Bipolarは内骨頭)

人工骨頭の材質は、CoCr55%、アルミナ24%、ジルコニア19%、ステンレス鋼3%であった(図9)。

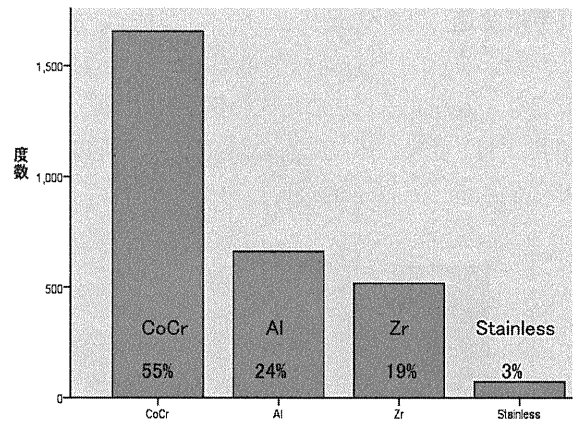


図9.人工骨頭の材質(Bipolarは内骨頭)

ステムの表面仕上げはHA添加のporous coating40%、porous coating21%、bone on growthタイプが11%、polishedでないセメントステム11%などであった(図10)。

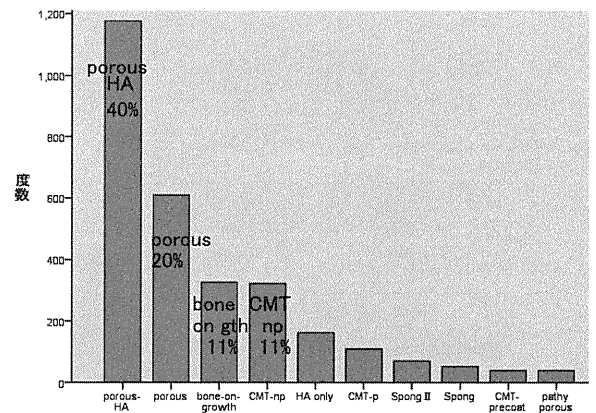


図10.ステム表面仕上げ:グラフは左からHA添加porous coating40%、porous coating21%、bone-on-growthタイプ11%、polishedでないセメントステム11%など。

ステムの固定でのセメントの使用は16%で非使用が84%であった(図11)。

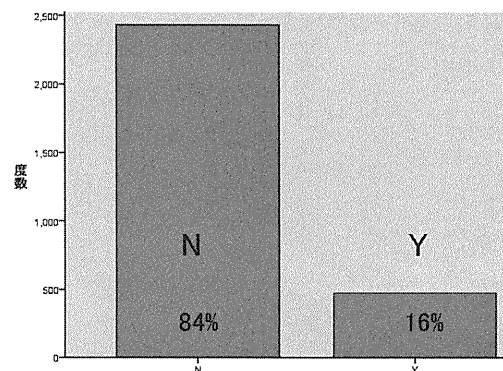


図11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定

【術後経過】 経過観察期間は平均 4.6 年(最長 15.4 年)で、脱臼を 127 関節 4.4%に生じた(単回脱臼 1.6%、反復性脱臼 2.8%)。再手術を要すると考えられた臨床的破綻を 98 関節 3.4%に生じ(表3)、86 関節 3.0%(破綻 98 例中 88%)に再手術が行われていた。

表3. 臨床的破綻 98 関節の判定理由(破綻内容)

反復脱	16
Al liner breakage	12
感染	11
Bipolar外骨頭近位移動	9
stem loosening	7
acetabular osteolysis	6
PE wear	6
femoral fx	5
femoral neck fx	4
Bipolarで疼痛	3
femoral osteolysis	3
socket loosening	3
骨頭表面置換で疼痛	3
骨頭表面置換物loosening	2
acetabular & femoral osteolysis	1
Al head breakage	1
ALVAL疑い	1
HXLPE Liner breakage	1
pseudotumor	1
Ti allergy	1
異所性骨化	1
骨頭表面置換物近位移動	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 5.8%、BP で 0.7%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術(THA2,057 関節、全表面置換 92 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、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。手術時年齢で 4 分した場合の第 2 分位(41~51 歳)と比べ第 4 分位(62 歳以上)は Odds 比 2.00 と有意に脱臼のリスクが高かった。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。側方進入法と比べ後側方進入法は Odds 比 1.89 と有意に脱臼のリスクが高かった。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)。

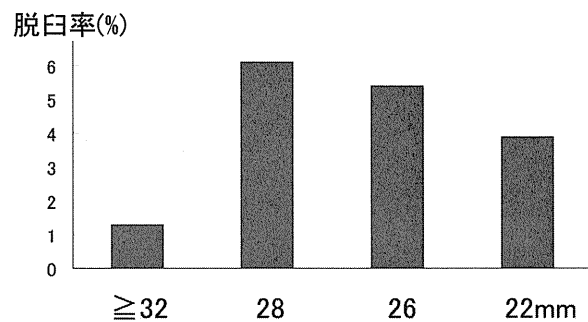


図 12. 人工骨頭径と脱臼率

【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)を、感染を生じた 11 関節(0.38%)を除いた 2,897 関節で検討を行った。その結果、臼蓋摺動面の材質による分類が有意な危険因子となっていた。ポリエチレン(HXLPE、MXLPE、PE を含む)と比べ ABS ソケット(JMM 社製の摺動面がアルミナのソケット、45 関節)と骨頭 SR がハザード比がそれぞれ 5.84 と 4.42 と有意に耐用性が低かった。ABS ソケットを用いたセラミックオンセラミック THA の耐用性は 10 年で 57%と著しく悪く、現在は販売中止となっているため、これらも除いた 2,852 関節を対象として解析した。その結果、手術の種類が有意な危険因子となっていた。THA と比べ、全 SR と骨頭 SR はそれぞれハザード比 2.98 と 4.66 と有意に生存率が低かった(図 13)。

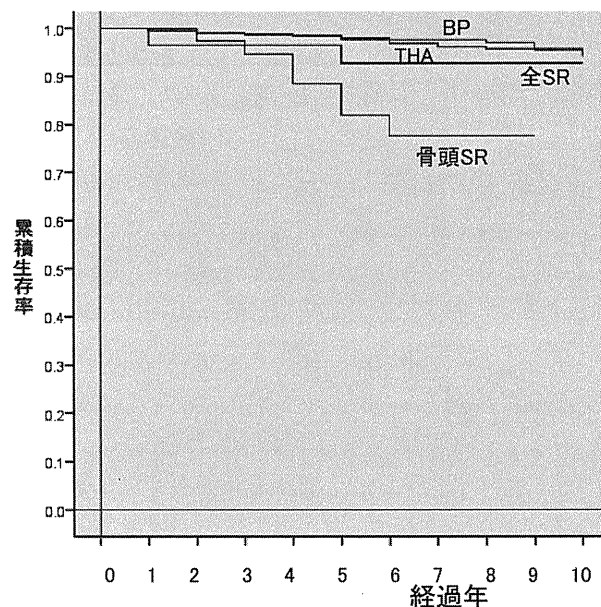


図 13. 手術の種類による耐用性
(終点 = 臨床的破綻[要再手術])

THAとBP間には有意差はなかった。7年生存率は、THA96%、BP97%、全SR93%、骨頭SR78%であった。破綻内容は、全SRでは頸部骨折2関節、大腿部品の緩み1関節、偽腫瘍1関節で、骨頭SRでは疼痛3関節、頸部骨折2関節、骨頭近位移動1関節であった。

今回の調査対象ではION Stageが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、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いた。そこで、Stage 4も除いた1,553関節に焦点を絞って耐用性に関する検討を行った。その結果、THAやBPと比べ骨頭SRの耐用性が有意に低かった(図14)。全SRはTHAとの間には有意差はないもののBPとの間に有意差があった。7年生存率は、THA95%、BP97%、全SR93%、骨頭SR78%であった。

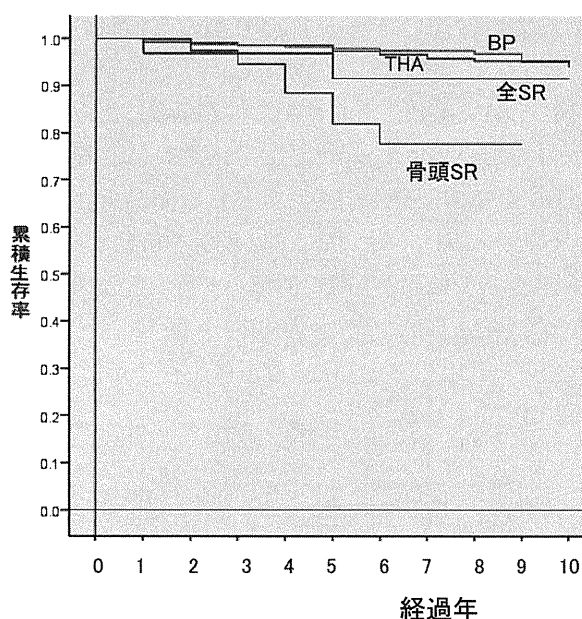


図14.手術の種類による耐用性:Stage 4も除外した1,553関節での検討(終点=臨床的破綻[要再手術])。

このStage 3以前の症例群で、BPを新世代のBP(nBP)と従来のBP(cBP)とを区別した生存率解析を行ったところ、THA、nBP、cBPの間には有意差はないものの、nBPの7年生存率は100%であった(THA 95%、cBP 96%)。

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15年間に行われたIONに対する初回人工物置換術2,908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約6割を占め、アルコール多飲が3割近く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。今回の調査では、ABS THAと骨頭SRの耐用性が有意に悪かった。

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46%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った。その検討結果でも骨頭SRの耐用性が劣った。ここ15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 以前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検討することが必要であった。この Stage 3 以前の症例群で、BP を新世代の BP(nBP) と従来の BP(cBP) とを区別した生存率解析を行ったところ、THA、nBP、cBP の間には有意差はないものの、nBP の 7 年生存率は 100% であった (THA 95%、cBP 96%)。

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 19%、手術の種類で表面置換術 4.9%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 36%、CoCr10%、アルミナ 9%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 43% など)。手術進入の方向では、後外側法が 75% を占めたが、外側法 19%、前外側法 4.5%、前方法 1.5% 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 75% と多く、Bipolar 人工骨頭置換術が 20% と意外に少なく、表面置換術が 4.9% であった。インプラントの機種に関しては、股臼部品は 15 社 71 機種、大腿骨部品は 16 社 88 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 71%、61%) 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 2%、16%)。大腿骨部品の骨頭径は、26mm、28mm、22mm がそれぞれ 34%、29%、18% を占め、32mm 以上の大骨頭が 20% であった。股臼部品の摺動面の材質は、高度架橋ポリエチレン 36%、従来のポリエチレン 35%、CoCr 10%、中等度架橋ポリエチレン 10%、アルミナ 8% 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、CoCr55%、アルミナ 24%、ジルコニア 19%、ステンレス鋼 3% で、セラミックが 43% を占めた。

術後経過は平均 5.0 年 (半年以上、最長 15.4 年) の観察で、脱臼を 4.4% 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 98 関節 3.4% にあり、その 88% (86 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、反復性脱臼 16 関節、アルミナライナー破損 12 関節、ポリエチレン摩耗が 6 関節があった。BP 特有の問題としては、外骨頭の近位移動 9 関節、疼痛 3 関節があった。SR 特有の問題として大腿骨頸部骨折 4 関節と骨頭表面置換物のゆるみ 2 関節があった。SR の内訳である骨頭 SR 特有の問題として疼痛 3 関節、骨頭 SR の近位移動 1 関節があった。

THA の脱臼に関する多重ロジスティクス回帰モデルによる解析では、年齢、病期、手術進入法、骨頭径が有意な因子となっていた。手術時年齢が 62 歳以上と 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ものと考えられる。

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)を終点とした多変量生存率解析は、感染を生じた 11 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 2,852 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。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。今回の調査では骨頭 SR と全 SR が THA や BP 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で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 7 年生存率が 93%であり(骨頭 SR は 78%)、BP の 97%や THA96%との間には有意差はあるものの、除痛効果にすぐれ日常動作の制限が少なく脱臼率が低い利点もある。また、最近、金属対金属の組み合わせに対し英国で注意喚起がなされた。今回の対象では全 SR 100 関節中で偽腫瘍による破綻は 1 関節であった。全 SR に際しては、これらのことを説明の上行うことが薦められる。

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 15 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 2,809 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例が約 6 割を占め、アルコール多飲が 3 割近くを占めた。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 19%、手術の種類で表面置換術 4.9%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 36%、CoCr 10%、中等度架橋ポリエチレン 9.8%、アルミナ 8%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 43%など)。

平均 4.6 年(最長 15.4 年)の術後経過観察で、脱臼(4.4%)と再手術を要する臨床的破綻(3.4%)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。脱臼には手術時年齢が 62 歳以上であること、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。骨頭 SR と全 SR が THA や BP に対し耐用性が劣った。骨頭 SR は経時的に生存率が低下している所以他の手術と比べ耐用性が悪いと結論して良いと考えられた。しかし、全 SR は 7 年生存率が 93%であり(骨頭 SR は 78%)、BP の 97%や THA96%との間には有意差はあるものの、除痛効果にすぐれ日常動作の制限が少なく脱臼率が低い利点もある。最近、金属対金属の組み合わせに対し英国で注意喚起がなされた。全 SR に際しては、これらのことを説明の上行うことが薦められる。

今回同定した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 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
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) 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

SLE 患者におけるワルファリンとスタチンの併用による

ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防効果

多田芳史、小荒田秀一、長澤浩平(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)は膠原病、特に全身性エリテマトーデス(SLE)において高頻度に発生する合併症であるが、これに対する有効な予防法はまだ確立していない。以前より我々は、SLE に対する ONF の発生・発症の予防研究を行ってきたが、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)の併用による前向き臨床研究を行ってきた。現在までの投与症例は 35 例で、8 例(23%)において ONF の発生が認められた。これは以前の研究で認められた無治療コントロール群に比べて低いものの、ワルファリン単独予防群とはほぼ同等であった。しかし、有効な ONF の予防法が存在しない現在、ステロイド大量投与時における両剤の併用は本症の合併率の低下に有用である可能性があると考える。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONF)は副腎皮質ステロイド剤の重要な副作用の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 倍の約 30%に上るとされる(1)。これまでの多くの研究から、ステロイド性 ONF の発生・発症にいたる原因は単一ではなく、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、最終的に関節置換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おらず、なされていても満足すべき成績は得られていない。ONF の発生はステロイド大量投与時のごく初期におこり、MRI では治療開始後 3 か月の時点で壊死の発生が認められることから(1)、ステロイド投与開始時の予防法について検討を行ってきた。以前より ONF 発症の要因として、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重要視し(2)、これを抑制するためにワルファリン投与を行い ONF の発生率の検

討を行ってきた。その結果、ワルファリンは ONF の減少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)。

近年ステロイド性 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、以前の研究にて一定の効果を上げた抗凝固薬ワルファリンに加えて、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・発症を低減させることができないかを検討した。

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 / 日以上以上の投与を必要とする患者を対象とした。除外項目としては、①血小板数が 70,000/ μ l 以下、②収縮期血圧が 150 mmHg 以上の高血圧、③AST, ALT が 100 IU/l 以上の肝障害、④クレアチニンクリアランスが 50 ml/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、である。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

表1. ONFの予防方法と患者背景

	予防方法		
	なし	ワルファリン	ワルファリン+スタチン
患者数	29 (M3, F26)	31 (M2, F29)	35 (M5, F30)
年齢	29.8 (15-50)	30.2 (13-50)	35.5 (16-74)
PSL初期量	54 mg/d	51 mg/d	48 mg/d
パルス療法	15 (52%)	14 (45%)	7 (20%)
腎症	21 (72%)	20 (66%)	21 (60%)
CNSループス	5 (17%)	5 (16%)	7 (20%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	13 (37%)
ワルファリン量		2.9mg (1-5mg)	2.7mg (1-6mg)

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。どちらを使用するかは、主治医の判断に委ねた。ワルファリンもステロイド治療開始後3か月間継続し、合併症や検査異常で中断した症例は検討対象から除外した。

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。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。

治療開始前と、開始後1か月、3か月の時点における総コレステロール(TC)、血算、補体などの検査値についても検討を行った。

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35例(男5例、女30例)であり、年齢は16~74歳(平均35.5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多く、また治療開始後も種々の合併症や検査異常のためにワルファリンの投与を中止した例が多かったためである。今回登録した患者の背景を過去に行ったコント

表2. ワルファリンとスタチンによるONFの予防効果

	予防方法		
	なし (n=29)	ワルファリン (n=31)	ワルファリン+スタチン (n=35)
ONF発生	10 (34%)	8 (26%)	8 (23%)
ONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	2 (5.7%)

ロール群、およびワルファリン単独群(3)とともに表1に、示す。今回の併用群では、腎症は21例(60%)に、CNSループスは7例(20%)にみられ、また抗リン脂質抗体は13例(37%)に認められるなど、多くがSLEの重症度としては中等症以上であった。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7例にたいして(20%)行われており、以前の2群と比べて少ない傾向を示した。ワルファリン投与量は1~6mg/日(平均2.7mg/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。使用したスタチンはアトルバスタチンが17例、シンバスタチンが18例であった。

2) ONFの発生・発症(表2)

ONFの発生は8例(23%)に認められた。このうち、6例は3か月目に、他の2例は2年目にMRIにより発生が確認された。ONFの発症は2例(5.7%)であり、股関節置換術は1例に施行された。他の1例はX線で異常が出現しているが経過観察中である。

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%に比べると、今回のワルファリン+スタチン群は23%であり無投薬群とくらべるとやや減少しているが、統計学的に有意差を認めなかった(対コントロール群比:P=0.40)。ONFの発症も2例(5.7%)とコントロール群の14%に比べると低下しているが、これも同様に有意差を示すには至っていない(P=0.40)。一方、ワルファリン単独予防群と比べると、今回の成績は同等であり(発生:26% vs 23%、発症:6.5% vs 5.8%)、この結果からはワルファリン単独投与に加えてスタチンを追加投与した効果は見いだせなかった。

3) ONF発生例と非発生例の比較

表3. ONFの発生例と非発生例の比較

	ONF発生	
	あり (n=8)	なし (n=27)
年齢	30.4 (16-52)	37.0 (19-74)
PSL初期量 (mg/d)	48.1 (40-60)	47.4 (40-60)
パルス療法	1 (12.5%)	6 (22.2%)
腎症	5 (62.5%)	16 (59.3%)
CNSループス	2 (25.0%)	5 (18.6%)
抗リン脂質抗体	3 (37.5%)	10 (37.0%)
補体C3 (mg/dl)	61.9 (33-100)	50.7 (23-114)
スタチン (Atorv : Simv)	4 : 4	13 : 14

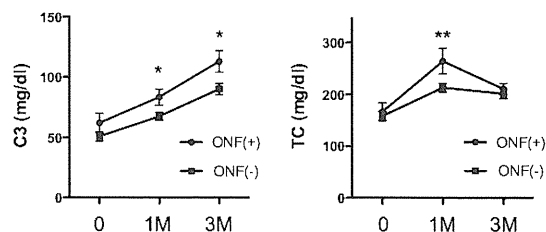
今回のワルファリン+スタチン群で ONF を発生した 8 例について、臨床的特徴を ONF 非発生の 27 例と比較した (表 3)。8 例の平均年齢は 30.4 歳と、未発生の平均 (37.0 歳) よりやや低年齢であった (P=0.289)。腎症や CNS ループス、抗リン脂質抗体陽性の頻度や補体 C3 値は発生群と非発生群で特に差は認めなかった。ステロイドパルス療法は発生群では 1 例のみで行われており、ONF との関連は認めなかった。投与されたスタチンの種類も差がなかった。

ステロイド治療に対する反応について、SLE の活動性を示す補体 C3 および、TC の治療開始前、開始 1 か月後、3 か月後の値を検討した (図 1)。C3 値は治療開始時には両群で差はなかったが、治療後 1 か月と 3 か月では ONF 発生群で有意に高値であった (1 か月後: 83.4 ± 6.7 mg/dl vs 67.4 ± 3.1 mg/dl, $P < 0.05$; 3 か月後: 113.0 ± 8.9 mg/dl vs 90.2 ± 4.6 mg/dl, $P < 0.05$)。血清 TC 値については、治療開始時には両群で差を認めなかったが、1 か月後には有意に ONF 群で高値であった (治療開始前: 167 ± 17 mg/dl vs 158 ± 9.0 mg/dl; 1 か月後: 265 ± 25 vs 214 ± 9 mg/dl, $P < 0.01$; 3 か月後: 211 ± 11 mg/dl vs 202 ± 9 mg/dl)。以上より、ONF 発生例は治療開始後の C3 の上昇は良好で、かつ TC 値の上昇も強いのが特徴であり、SLE に対する治療効果および脂質に対する副作用ともに強い反応を示すグループであると考えられた。

4. 考察

ステロイド性 ONF の原因は明らかではなく、種々の要因が考えられてきた。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髄内圧の上昇、及び酸化ストレスの上昇などが想定されている。しか

図1. 補体C3と血清コレステロール値の推移



し、その中でどれが最も重要であるかということも明らかではない。我々は初期の研究で、ONF の発症に血液凝固異常が関連するという成績を得た (2)。また ONF は治療開始早期の 3 か月以内にほとんど発生することも判明した。この成績を基に、SLE 患者に対しステロイド治療開始から 3 か月間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 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)、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 か月間に急激な上昇 (約 100 mg/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)、SLE を除くステロイド投与患者において 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、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た。1 年以上経過して ONF の発生の有無を評価しえた 35 例のうち、ONF の発生は 8 例 (23%) であり、従来の無処置群に比べるとやや減少していたものの、ワルファリン単独群に比べると更なる減少は認められなかった。ONF の発症についても同様で、ワルファリン単独の成績と同等であった。これらの結果からは、ワルファリンに加えてスタチンを追加投与する意義は見いだせなかった。以前から我々を含めいくつかの報告で ONF 発生と TC 上昇との関連が指摘されているが (6, 8)、今回も同様に ONF 発生群で治療開始 1 か月後の総コレステロール値は高値を示した。これらの結果はコレステロール上昇を抑えることができれば、ONF の

発生を減少できる可能性があることを示唆するが、SLE 患者においてはスタチン投与により ONF 発生を減少させる試みは、本研究も含めてすべて良い結果が得られていない(8, 9)。少なくとも現在用いられているスタチンの投与量では十分な TC 上昇の抑制ができない患者がおり、そのような群で ONF が発生しやすいことが予想される。さらに治療開始後1か月で有意に上昇するものの3か月後には低下することは、ごく早期の TC 上昇を十分に抑えるような投与方法が必要と考えられる。スタチン投与後も TC が上昇する例では増量も行われるが、そのような追加的な増量法では効果が得られない可能性も考えられる。より強力な TC 上昇抑制法、たとえばスタチン投与量の増量や、スタチンと他の作用機序の抗高脂血症剤を併用するなど、を考慮する必要があるかもしれない。

一方、ONF 発生例ではステロイド投与後に TC とともに C3 も高値であったことは、これらの患者はステロイドの治療効果についてもより高い反応性を示すと考えられる。つまり ONF 発生例はステロイドにより生じる多くの作用が過大である可能性があり、TC や凝固系以外のステロイドにより誘導される因子の強さが ONF 発生に関与している可能性も否定はできない。

今回の研究からは、ONF の発生や発症に関しては我々が以前より行ってきたワルファリンに加えてスタチンを追加投与する意義は見いだせなかった。前述のように TC 上昇抑制が不十分であった可能性はあるが、通常使用されるスタチンの投与量では ONF の抑制は困難と言わざるを得ない。一方でワルファリン投与も、検査値異常などでしばしば中止を経験することがあり、また治療域にコントロールするのに数週間を要することもあり、必ずしも多くの例で有効に行えているとはいえない。今後は、これまでの知見より ONF 予防法の更なる改良を目指す必要があると考える。

5. 結論

SLE におけるステロイド性 ONF の予防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軽度の抑制効果は期待できるが、まだ不十分であり、ワルファリン単独投与と比べて特に改善はみられなかった。今後の更なる工夫と病因の解析、及び症例の集積が必要である。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tada Y, Kondo S, Aoki S, Koarada S, Inoue H, et al. Interferon regulatory factor 5 is critical for the development of lupus in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 63:738-748, 2011.
- 2) Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, et al. Functional disturbance in stress-adaptation system in patients with scleroderma. *Mod Rheumatol* 21:397-405, 2011.
- 3) Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, et al. Phenotyping of RP105-negative B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* in press.
- 4) Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano T, Sawabe H, et al. Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory diseases in patients with polymyositis and dermatomyositis associated with interstitial lung diseases. *Clin Exp Rheumatol* in press.
- 5) Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol* in press.

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) 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* 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 19-20 年度総合研究報告書 131-135.
 - 9) 関谷文男、山路 健、高崎芳成、梁 広石、津田裕士: 全身性エリテマトーデス患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症に対する抗高脂血症剤の予防効果の検討. 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 19-20 年度総合研究報告書 141-145.