

図

1. 大腿骨コンポーネントの正確な設置のために3D テンプレート、PST を選択した。

2. 研究方法

まず、cadaver trial をおこない、精度を確認したのち、実際に臨床応用を開始した。対象は 2009 年 6 月～2010 年 5 月に当施設と関連病院で resurfacing THA を行った 11 患者 13 関節(男性 9 患者 11 関節、女性 2 患者 2 関節)、原疾患は ION 7 患者 8 関節、二次性 OA 4 患者 5 関節 平均年齢 52 歳、全例側臥位、後側法アプローチで手術を行った。使用機種は Wright medical 社 Conserve+ であった。

術前 1mm スライス CT データより、CAD ソフト(mimics®)を用い 3 次元的に大腿骨軸・大腿骨頸部軸を決定。AP では頸体角より 10 度外反、Lateral では頸部軸を目標として大腿骨コンポーネントの設置位置・角度を決定した。インプラントのデータを重ねあわせ notch の形成の可能性を 3 次元的に評価し、適宜外反角度を調整した。このデータをもとに大腿骨頸部への Key & Lock fit の原理を用いガイドピンを刺入する為の PST の設計を行い、そのデータを元に selective laser sintering の技術を用い PST の作成を行った。完成した PST を滅菌し実際の手術に用いた。

評価項目として、1. 手術時間、2. 出血量、3. 合併症、4. CT によるアライメント評価を行った。アライメント評価は術後 CT より JMM 社製ソフトを用い、3 次元的に大腿骨頸部角と大腿骨コンポーネント設置角を計測し、更に術前計画で設定した値と比較し、本システムの精度についても評価を行った。

3. 研究結果

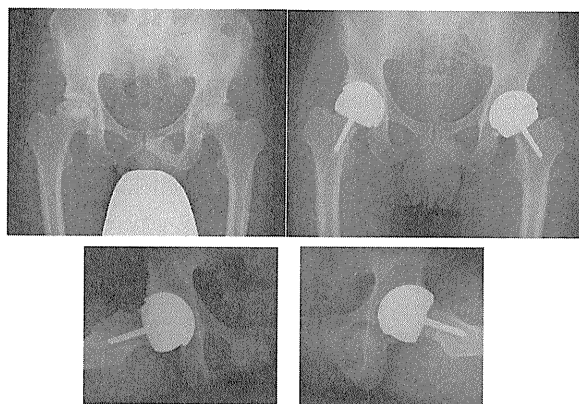
手術時間平均 116 ± 24 分。出血量平均 333 ± 307ml。術後特に目立った合併症はなかった。

アライメントは、大腿骨頸部軸 130.4 ± 7.0°、Implant 設置

角、正面 141.4 ± 5.6°、側面 0.9 ± 1.2° であった。術前計画と術後測定値の差すなわち誤差は、正面平均 3.7 ± 2.5°、側面平均 0.9 ± 1.2° であった。

	頸部軸	大腿骨コンポーネント		術前計画		誤差	
		正面	側面	正面	側面	正面	側面
1	131	148.9	0.7	10.4	0	7.3	0.7
2	145	149.7	1.0	10.9	0	6.2	1.9
3	140	148	0	11.3	0	3.3	0
4	130	135.6	1.1	10.6	0	4.9	1.1
5	122	135.1	-0.7	10	0	3.1	0.7
6	135	143.7	-1.8	9.8	0	1.1	1.8
7	136	144.6	-1.4	8.2	0	0.4	1.4
8	130	143.2	0	9.6	0	3.5	0
9	127	138.5	1.2	7.7	0	2.7	4.2
10	124	141.8	0	10.1	0	7	0
11	129	139.1	0	9.9	0	0.4	0
12	123	139.9	0	9.8	0	7	0
13	123	131.9	0	10.3	0	1.4	0
平均	130.4	141.5	0.1	9.9	0.0	3.7	0.9

表1. 大腿骨コンポーネントの3D 計測値



図

2. 症例1、4 43 歳男性、両側骨頭壊死

	patient	plan	navigation	Result	varus
Olson et al	80F 20M	Np	imageless	16 (10-52) °	38/80例
Ganapathi et al	51 with navi without	89 Np		6.3 ± 4.5° with navi 7.8 ± 9.7° without navi	
自験例	8M 2F	CT	PST	3.5 ± 2.8° AP 0.9 ± 0.7° lateral	なし

表2. 誤差の比較検討



図3. 術中写真

4. 考察

RTHA の手術手技自体に若干の learning curve を認めるため、手術時間は平均 116±24 分であったが、PST を用いることにより大腿骨コンポーネントの設置に関しては全例スムーズに施行可能で、従来の jig を用いるよりも手術時間の短縮が図れるものと考えている。

出血量に関しても、1 例術中に閉鎖孔付近での止血困難であった 1160ml の症例の影響が大きく、平均 333±307ml と大きな SD となったが、PST を用いた大腿骨コンポーネントの設置に関して出血量の増加等の問題は認めないと考える。

両者とも直接比較検討したわけではないため、今後更なる検討を要すると考える。

精度においては術前計画値と術後計測値の差は正面像で $3.7 \pm 2.5^\circ$ 、側面像で $0.9 \pm 1.2^\circ$ であった。Olsen らは 100 例、レントゲンによる術前計画、imageless navigation 併用で 誤差は $16(10-52)^\circ$ ⁹⁾、Ganapathi らは 51 例、レントゲンによる術前計画、imageless navigation 併用で誤差は $6.3 \pm 4.5^\circ$ 、88 例、レントゲンによる術前計画、navigation なしで誤差は $7.8 \pm 0.7^\circ$ としており⁷⁾、自験例は navigation 併用での報告と比較しても良好な成績を収めていると考えられる。(表 2)

誤差を詳細にみてみると、側面に比べて正面で誤差が大きい傾向を認め、今後の課題と考えている。(図 5)

PST は近年 TKA において広く臨床応用されているが、Hafez らは PST は部品が少なく、手術時間の短縮、骨侵襲の軽減につながると報告している¹⁰⁾。

我々もこの技術が今後更なる手術時間の短縮につながるのではないかと期待している。

5. 結論

本術中支援システムは表面置換型 THA を行う際、正確な大腿骨コンポーネント設置に非常に有用であると思われた。

6. 研究発表

学会発表

- 1) 吉田拓、岩城啓好、池淵充彦、箕田行秀、中村博亮 Custom Jig を用いた resurfacing THA の術後 Femoral component 設置角度の検討 第4回日本 CAOS 研究会 2010 年 4 月 東京
- 2) 吉田 拓、岩城 啓好、池淵 充彦、箕田 行秀、飯田 高広、渭川 徹秀、橋本祐介、山崎 真哉、中村 博亮 表面置換型 THA における Patient Specific

Template Technizue を用いた術中支援システムの開発と臨床応用 第 37 回日本股関節学会 2010 年 10 月 福岡

- 3) Iwaki H, Ikebuchi M, Minoda Y, Yoshida T, Nakamura H A novel patient specific template technique improved femoral component alignment in hip resurfacing 23rd International Society for Technology in Arthroplasty (ISTA) Dubai October 6-9, 2010

7. 知的所有権の取得状況

特許の取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

8. 参考文献

- 1) Steffen, RT. et al. : Femoral neck fractures after hip resurfacing. Journal of Arthroplasty. 24(4):614-9, 2009
- 2) Pandit, H., et al. : Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. J Bone Joint Surg [Br] 2008;90-B:847-51..
- 3) Shimmin AJ., et al. : Femoral neck fractures following Birmingham hip resurfacing—a national review of 50 cases. J Bone Joint Surg [Br] 2005;87-B:463-4.
- 4) McBryde CW., et al. : The influence of head size and sex on the outcome of Birmingham hip resurfacing. Journal of Bone & Joint Surgery – American Volume. 92(1):105-12, 2010.
- 5) Kwon YM., et al. : Analysis of wear of retrieved metal-on-metal hip resurfacing implants revised due to pseudotumours. Journal of Bone & Joint Surgery – British Volume. 92(3):356-61, 2010.
- 6) Shields JS., et al. : Computer-assisted navigation in hip resurfacing arthroplasty: a single-surgeon experience. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2009;67(2):164-7.
- 7) Ganapathi M. , et al. : Femoral component positioning in hip resurfacing with and without navigation. Clinical Orthopaedics & Related Research. 467(5):1341-7, 2009.
- 8) Seyler TM. , et al. : Does computer-assisted surgery improve accuracy and decrease the learning curve in

hip resurfacing?: a radiographic analysis. J Bone Joint Surg [Am] 2008;90-A(Suppl 3):71-80.

- 9) Olsen M. , et al. : Imageless computer navigation without pre-operative templating may lead to malpreparation of the femoral head in hip resurfacing.

Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume. 91(10):1281-6, 2009.

- 10) Hafez MA. , et al. : Computer-assisted Total Knee Arthroplasty Using Patient-specific Templating Clin Orthop Relat Res. 2006;444:184-192

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 関節も除いた検討では、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	
	<hr/>	
手術関連	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	
	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
<hr/>		
術後経過	T)人工骨頭の 材質 : Bipolar は内骨頭、材質を記入	
	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。

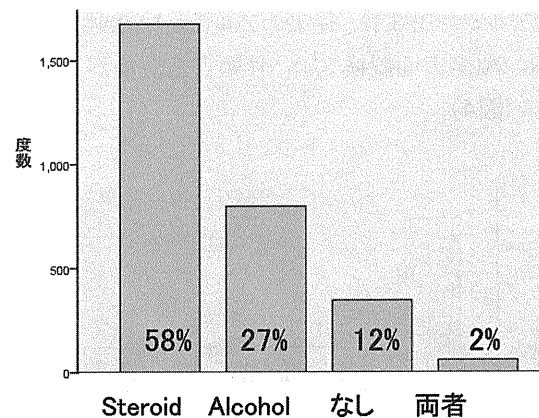


図1. IONの背景

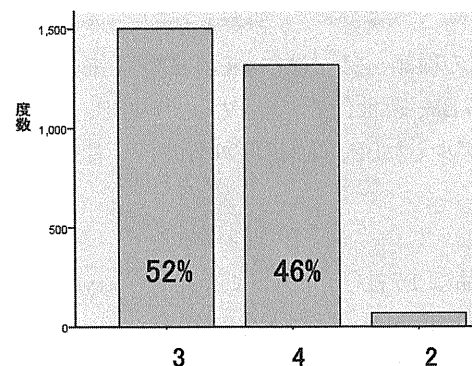


図2. IONの病期 Stage

【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。

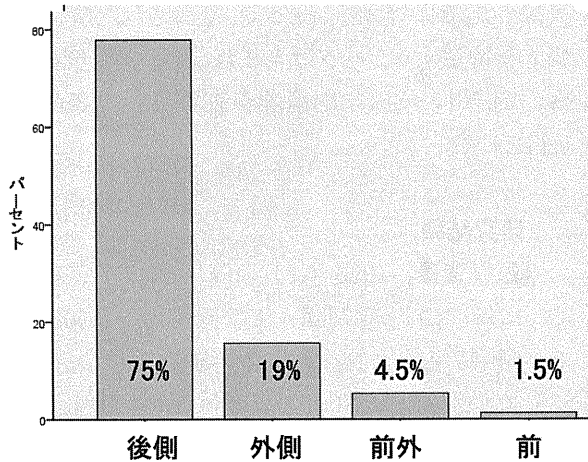


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

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)。

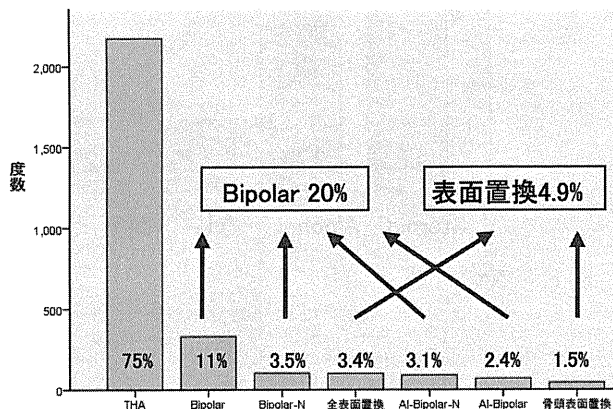


図4. 手術の種類: グラフは左から THA、従来のアルミナ以外の BP、新世代のアルミナ以外の BP、全 SR、新世代のアルミナ BP、従来のアルミナ BP、骨頭表面置換。

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)。

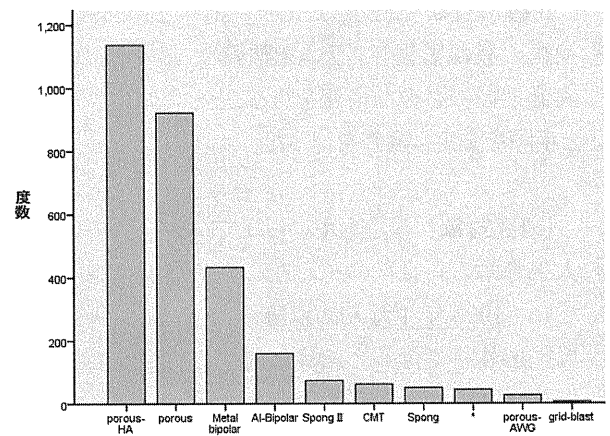


図5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating 39%、porous coating 32%、金属 BP 15%、アルミナ BP 6% など。

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)。

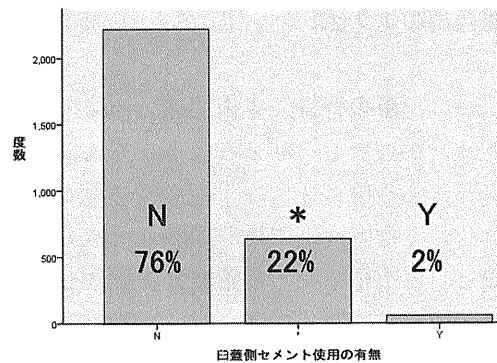


図6. 股臼部品のセメント固定

* 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)。

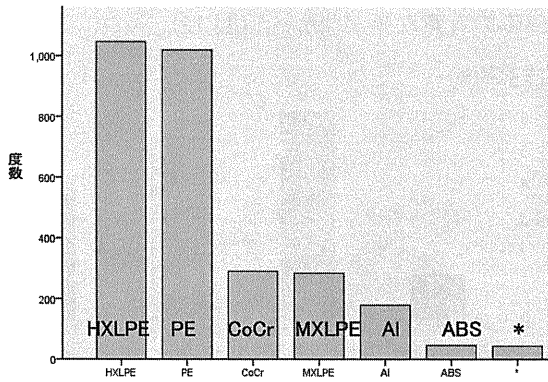


図7.股臼部品の摺動面の材質:グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)36%、PE(従来のポリエチレン)35%、CoCr10%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)9.8%、Al(ABS以外のアルミナライナー)6.2%、ABS(JMM[京セラ]のアルミナライナー)1.6%、*(骨頭SR)1.5%。

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)。

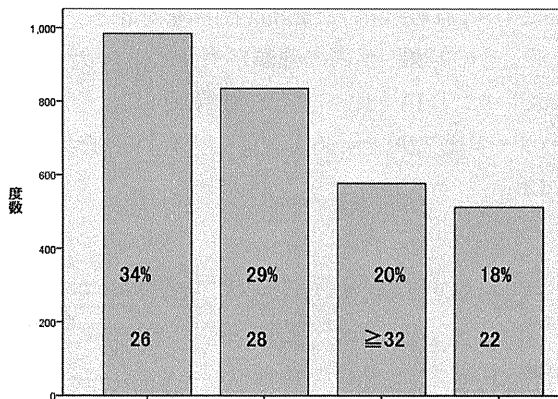


図8.人工骨頭径(Bipolarは内骨頭)

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)。

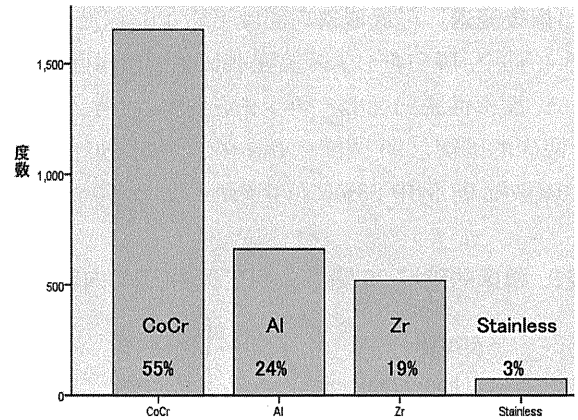


図9.人工骨頭の材質(Bipolarは内骨頭)

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)。

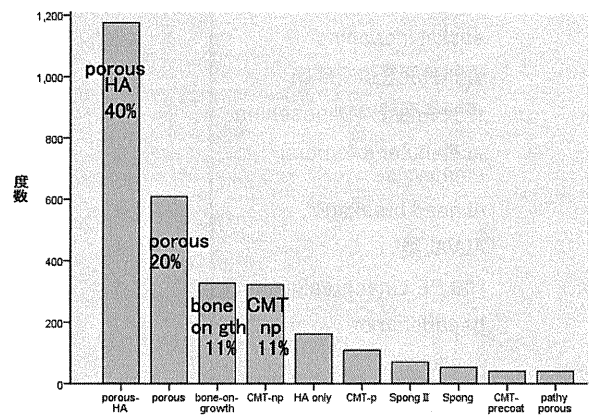


図10.ステム表面仕上げ:グラフは左からHA添加porous coating40%、porous coating21%、bone-on-growthタイプ11%、polishedでないセメントステム11%など。

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)。

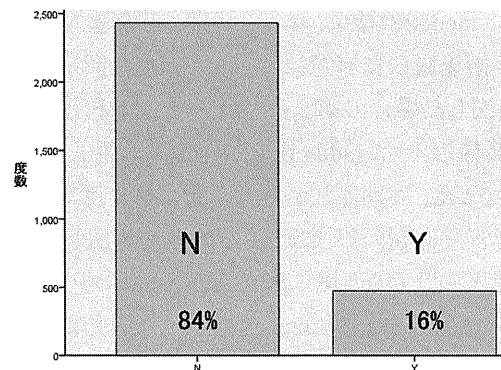


図11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定

【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
具所性骨化	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)。

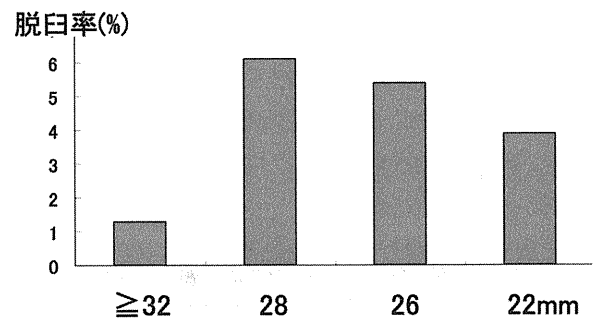


図 12.人工骨頭径と脱臼率

【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、これらを除いた 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)。

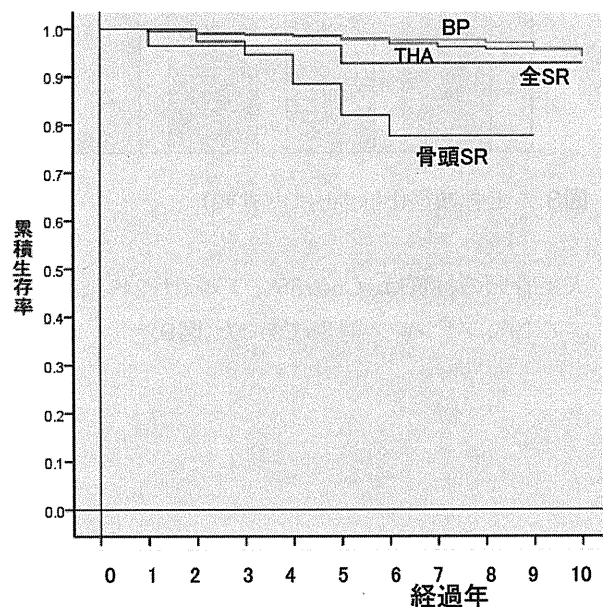


図 13.手術の種類による耐用性 (終点=臨床的破綻[要再手術])

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。

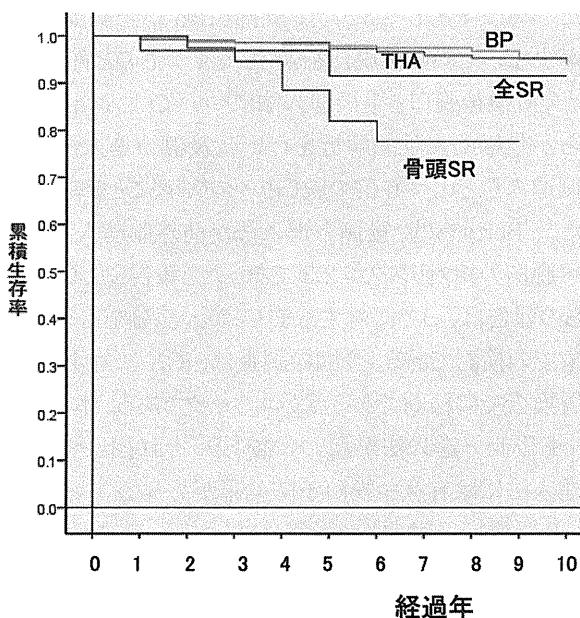


図14.手術の種類による耐用性:Stage 4も除外した1,553関節での検討(終点=臨床的破綻[要再手術])。

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ッ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ためと考える。

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⁶⁾。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所以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
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

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究

岩切健太郎、金城養典、福永健治、箕田行秀、岩城啓好、高岡邦夫

(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科)

小田 裕

(大阪市立大学大学院医学研究科 麻酔科)

ステロイド剤の代謝酵素である CYP3A の活性レベルには個体差があり、この酵素活性レベルが大腿骨頭壊死症の発生に関与していることを我々が報告してきた。この CYP3A 酵素活性を簡便かつ低侵襲に測定する方法を明らかにするために、健康ボランティア (40 人) を対象に、ステロイドと同じく CYP3A により代謝される Midazolam を微量、経口投与した後、経時的採血を行い、各時間における 1'-OH midazolam (Midazolam 代謝物) と Midazolam の比と、CYP3A を反映する Midazolam clearance に最も相関を示す投与後時間を検索した。また、客観的指標として、Observer's Assessment of Alertness / Sedation (OAA/S) Scale の測定も行った。その結果、Midazolam clearance と最も強い相関を示した 1'-OH midazolam / midazolam 比は投与後 180 分 ($R = 0.90$)、また相関を示す OAA/S Scale は 15 分 ($p = 0.04$) であった。この方法により、微量の Midazolam を経口投与した後、180 分後の一回採血と 15 分後の OAA/S Scale から CYP3A 活性レベルを計測し、ハイリスク症例を簡便に判別可能となり、ステロイド投与量をテーラーメイド化することで大腿骨頭壊死症の発生の予防の一助となる可能性が示された。

1. 研究目的

我々は、ステロイド剤が薬物代謝酵素である CYP3A により主に代謝されることに注目し、この酵素活性レベルが大腿骨頭壊死症の発生に関与していることを報告してきた¹⁻³⁾。CYP3A 活性レベルは Midazolam clearance により測定できるが⁴⁾、侵襲も大きく時間を要する検査である¹⁾。この検査手技が簡便かつ低侵襲となれば、ステロイド治療を必要とする症例にステロイド投与前に CYP3A 活性レベルを計測し、ハイリスク症例を判別可能となり、ステロイド投与量をテーラーメイド化することで大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となると考えた。したがって本研究の目的は、大腿骨頭壊死症の発生の予防するため CYP3A 活性の個体差をステロイド剤使用前に簡便に計測する方法について検索しステロイド性骨頭壊死の予防法開発を行なうことである。

2. 研究方法

(対象)健康な Volunteer 40 人 (男性 20 人、女性 20 人) を研究対象とした。試験開始前に全例で血液検査を施行し、肝腎機能異常者は除外した。試験開始前 1 週間は肝臓酵素活性に影響する薬剤は禁止とした。

(方法)試験開始 10 時間前から開始後 2 時間まで禁食とした。試験開始時、50 μ g/kg のミダゾラム (ドルミカム) を水 100ml に混ぜて 1 回経口摂取する。2 時間経過後からは水分摂取のみ、4 時間経過後からは食事を許可した。ドルミカムには鎮静効果があるので、試験開始時はベッドサイドにはアンビューバッグを常置し、医師の観察下に開始後 2 時間まで SpO₂ モニターを行い、完全に覚醒していることを確認した。開始後、15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 540, 720 分 (計 11 回) に渡り 2ml ずつ経静脈的に採取、血清を抽出した。Liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS) 質量分析装置により血中 midazolam, 1'-OH midazolam 濃度を測定した。CYP3A 活性を表す Midazolam clearance は、50mg/kg のミダゾラムを area under the plasma concentration-time curve (AUC) で除することで測定され、この Midazolam clearance が 1'-OH midazolam / midazolam 比と最も相関関係を示す採血時間を特定した。

3. 研究結果

Figure 1. に Midazolam clearance の分布を示す。その

値は、 12.5 ± 4.6 (mL / kg / min) (range: 5.2-23.4)であった。血中 midazolam 濃度のピークは30分以内であり、その後、経時的に低下した。(Figure 2.)

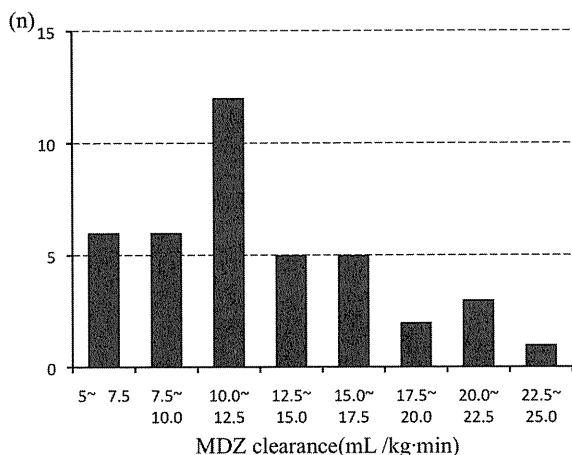


Figure 1. Distribution of midazolam clearance

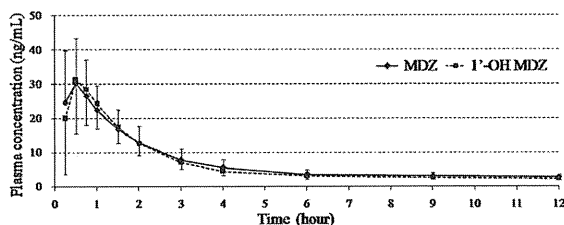


Figure 2. Mean plasma concentrations of midazolam and 1'-OH-midazolam.

Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15-540 分に渡り、相関関係を認めた。 $(r = 0.44 - 0.90, P < .01)$ 最も強い相関を示したのは、180 分であった。 $(r = 0.90, P < .0001)$ (Figure 3.) また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた。 $(p = 0.04)$ (Figure 4.)

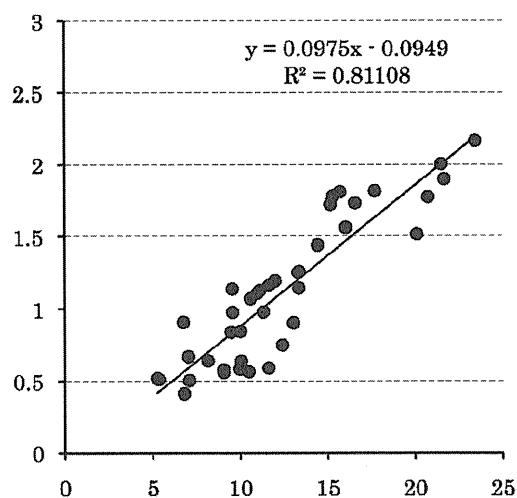


Figure 3. Correlations between midazolam clearance and the ratio of 1'-OH-midazolam/midazolam plasma concentrations at 3 h post-oral administration of midazolam.

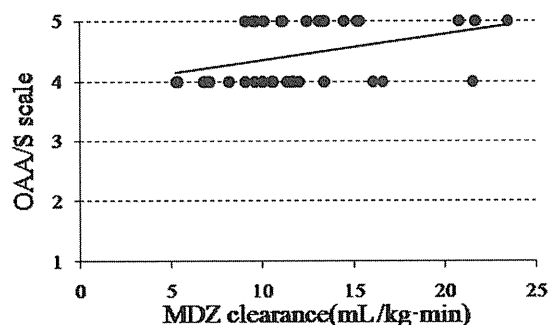


Figure 4. Correlation between midazolam clearance and OAA/S scale at 15 min post-oral administration of midazolam.

4. 考察

研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 180 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15 分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

ステロイドは主に肝 CYP3A により代謝されるため、その酵素活性が低い患者では、血中ステロイド濃度がより高くそして長時間に渡り暴露を受けるため、中毒効果として ION を発生すると考えられる。我々はこれまで、多変量解析により Midazolam clearance が 9.5mL/kg/min 以下では ION 発生リスクが9倍あがることを報告した。¹⁾ ステロイド投与前の各患者において Midazolam clearance を簡便かつ低侵襲に測定することができれば ION 発生予防に利用できる可能性がある。

今後は、Midazolam clearance に応じた適切なステロイド投与量を調査する必要がある。

5. 結論

微量の midazolam 経口摂取後、180 分経過時に一回採血を行い、1'-OH midazolam / midazolam 比を求めることにより Midazolam clearance、すなわち CYP3A 活性を簡便かつ低侵襲に把握することができ、この手技によりハイリスク症例を判別し、ステロイド投与量調節(テーラ

一メド化)により大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となりうる。

6. 研究発表

1. 論文発表

岩切健太郎、金城養典、高岡邦夫: 肝 CYP3A 活性を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症発生の予知と予防、整形外科 災害外科、2009 Vol 52、951-6

2. 学会発表

1) 岩切健太郎、金城養典、小田裕、岩城啓好、政田俊明、箕田行秀、高岡邦夫:ステロイド性大腿骨頭壊死症と肝 CYP3A 活性の関連性と予防法の開発、第 35 回 日本股関節学会、大阪、2008.12.5.

2) Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Minoda Y, Iwaki H, Takaoka K, Nakamura H: Less-invasive technique for the prevention of the occurrence of steroid-induced osteonecrosis by a single point blood sampling after oral administration of midazolam. 15th International Symposium of Bone Circulation : Association Research Circulation Osseous, 2009.11.17-19.

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

8. 参考文献

1) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther 2006;80:396-402.

2) Masada T, Iwakiri K, Oda Y, et al. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. J Orthop Res. 2008 Jan;26(1):91-5.

3) Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, et al. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic

cytochrome P4503A in a rabbit model. J Orthop Sci. 2008 Sep;13(5):463-8.

4) Thummel KE, Shen DD, Podoll TD, et al. Use of midazolam as a human cytochrome P450 3A probe: I. In vitro-in vivo correlations in liver transplant patients. J Pharmacol Exp Ther 1994;271:549-55

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。

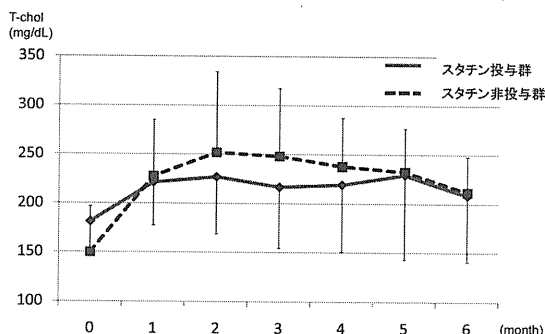
1. 研究目的

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-chol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. 解析結果

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-chol(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¹⁾。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²⁾、Nishidaらは2週間前からスタチンを投与している³⁾。これらの報告ではステロイド投与後のT-chol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-chol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りも先にスタチンを開始することで、ION の予防効果が得られる可能性はある。しかし、SLE の治療の観点からは、初発の診断後にスタチンを前投与する期間を設けることは困難であり、スタチンの投与開始はステロイドと同時に限界であると考ええる。

steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. Clin Orthop Relat Res. 2008; 466(5): 1054-8.

5. 結論

- (1) 初回ステロイド治療を受ける SLE 症例を対象にして、アトルバスタチンの ION 予防効果を多施設共同の Randomized controlled trial で検証した。
- (2) 多変量解析を行ったがステロイドとアトルバスタチン同時投与での ION 発生予防効果は認めなかった。
- (3) スタチンの開始時期によってステロイド性 ION に対する予防効果が異なると考えた。

6. 研究発表

1. 著書
なし
2. 研究発表
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) Pritchett, JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroid s. Clin Orthop Rel Res. 2001;386: 173-178,.
- 2) Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Masada T, Kobayashi A, Asada A, Takaoka K. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. J Orthop Sci. 2008; 13(5):463-8.
- 3) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of