

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 24 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、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～2011 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 3,211 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 58%、アルコール多飲が 28%、それら両者有が 2%で、ION の病期は 3 が 51%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 74%で、手術の種類としては THA が 75%、BP が 20%、SR が 5%で、様々な機種種の人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 4.7 年(最長 16.0 年)で、術後脱臼は 4.5%(単回 1.8%、反復性 2.7%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.6%であり、その 87%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

[術後脱臼の危険因子]術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 6.0%、BP で 0.8%、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、BMI、以前の手術、手術進入方向、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 1 分位(40 歳以下)と第 4 分位(62 歳以上)は Odds 比がそれぞれ 2.07 と 2.01 とリスクが高かった。BMI が 22.6 以上はそれ未満と比べ Odds 比 1.68 とリスクが高かった。以前の手術有は無と比べて Odds 比 2.01 と高リスクであった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 5.14 と脱臼し易かった。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 14 関節(0.4%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 70%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA46 関節を除いた 3,151 関節での検討では、ION の背景、手術進入方向と、手術の種類が有意な危険因子となっていた。アルコール多飲歴のある患者とアルコール多飲歴とステロイド使用歴の両者がある者では耐用性が劣った。後方進入法と比べ外側進入法での耐用性が劣った。THA や BP と比べ、全 SR と骨頭 SR は耐用性が劣った。BP を新世代の BP とその他の BP に分けて検討したところ、全 SR との間に有意な生存率の差があったのは前者であり後者にはなかった。手術進入法に関しては、対象を絞った検討でも有意な危険因子となっており、側方進入法で行った THA で大腿骨側の破綻が多かったことより、後方進入法と比べ側方進入法では大腿骨側の手術操作がしにくいことが耐用性が劣る要因と考えられた。

[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 16 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 3,211 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。

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 | |
| 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 : 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 |
| 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

AD)身長

AD)体重

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: | 眞島任史、高橋大介 |
| 札幌医科大学: | 名越 智 |
| 千葉大学: | 中村順一、岸田俊二 |
| 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、許 太如、[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: | 岩城啓好、池淵充彦、[高岡邦夫] 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、岩崎賢優、岩本幸英 |
| 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: | 馬渡正明、[重松正森]、肥後たかみ、河野俊介、佛淵孝夫 |
| 長崎大学: | 尾崎 誠、後藤久貴、進藤裕幸、[榎本 寛、岡野邦彦] |
| 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、廣津匡隆、田中源幸、[有島善也] |

*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 3,211 関節で、手術時年齢は 14～98 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 58%、アルコール多飲が 28%、両者なしが 12%で、両者ありが 2%(**図 1**)、ION の Stage は、3 が 51%、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。

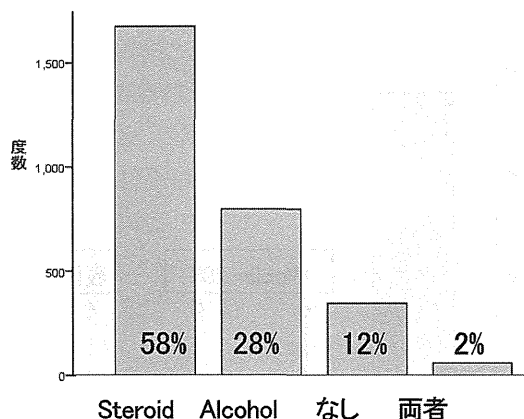


図 1. ION の背景

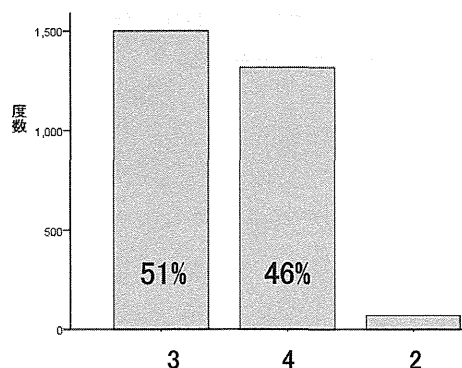


図 2. ION の病期 Stage

【手術関連】 手術の進入法は、進入方向で分類すると後方が75%、側方が19%、前外側が5%、前方が2%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80%で、小切開のMIS(minimum incision surgery)が20%であった。

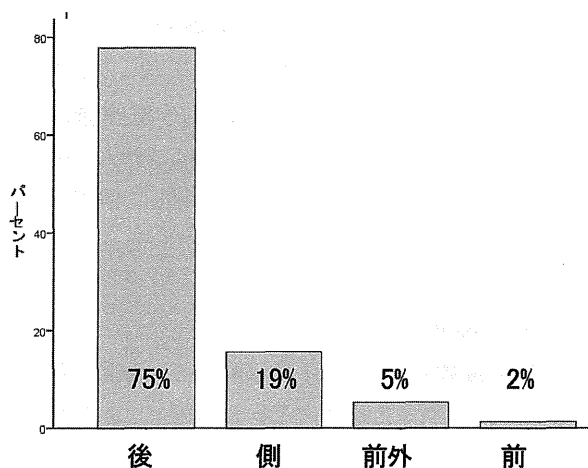


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THAが75%、BP20%(従来のBP13%、新世代のBP7%、外骨頭がアルミナのBP5%、外骨頭が金属のBP15%)、SR5%(全表面置換4%、骨頭表面置換が1%)であった(図4,5)。

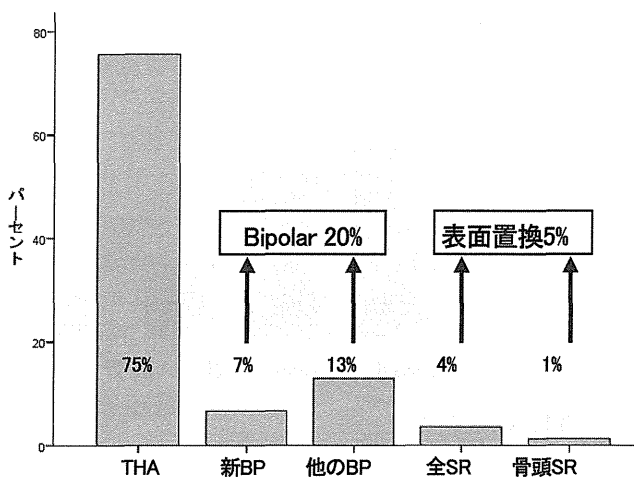


図4. 手術の種類: グラフは左から THA、新世代の BP、それ以外の BP、全 SR、骨頭表面置換。

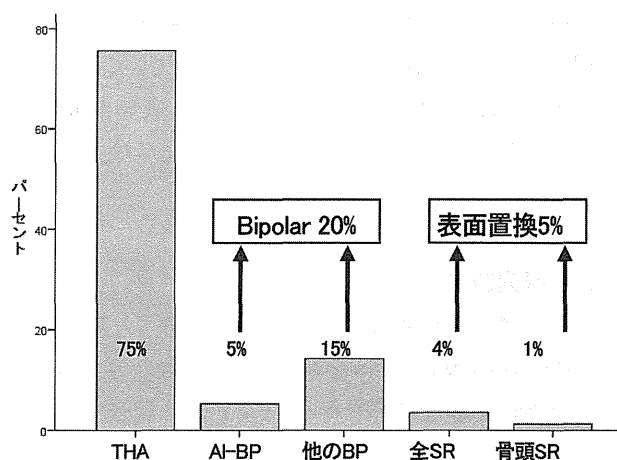


図5. 手術の種類: グラフは左から THA、アルミナ臥位骨頭の BP、それ以外の BP、全 SR、骨頭表面置換。

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6)。

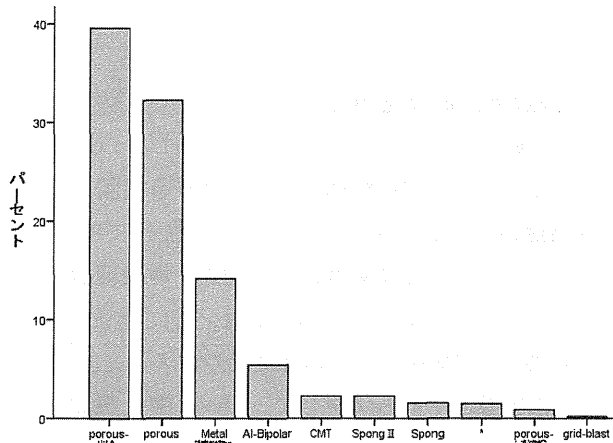


図6. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating 40%、porous coating 32%、金属 BP 14%、アルミナ BP 5%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が77%、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21%であった(図7)。

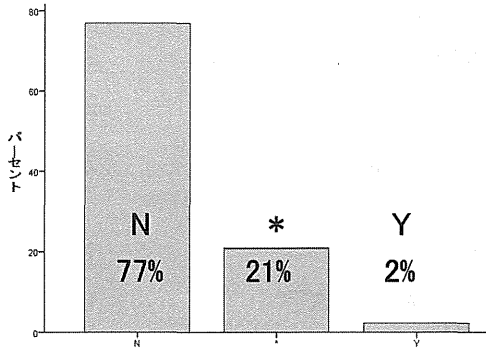


図7.股臼部品のセメント固定

*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)、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)、CoCr、Al(アルミナ-アルミナ THA)、*(骨頭 SR)であった(図8)。

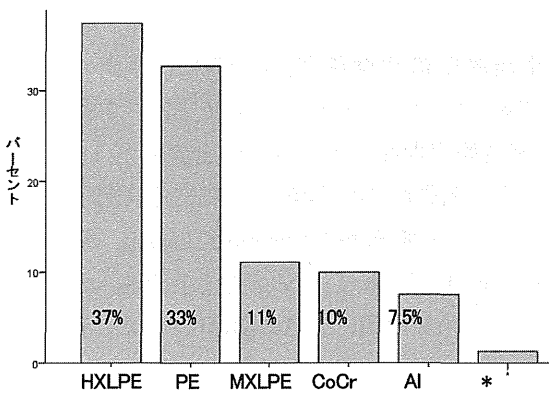


図8.股臼部品の摺動面の材質:グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)、PE(従来のポリエチレン)、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)、CoCr、Al(アルミナライナー)、*(骨頭 SR)1.5%。

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、26mm32%、28mm29%、32mm 以上 23%、22mm17%であった(図9)。

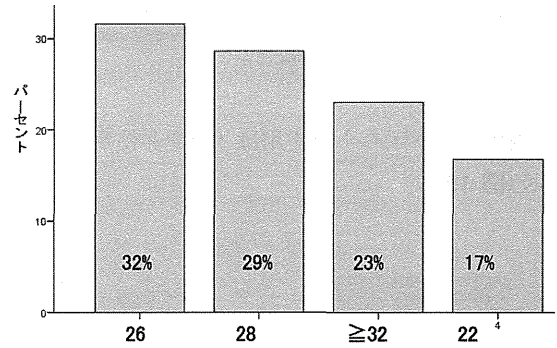


図9.人工骨頭径(Bipolar は内骨頭)

人工骨頭の材質は、CoCr57%、アルミナ 23%、ジルコニア 18%、ステンレス鋼 3%であった(図10)。

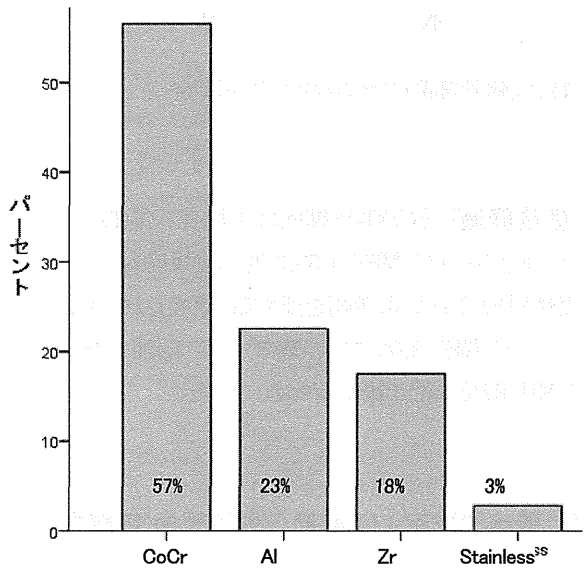


図10.人工骨頭の材質(Bipolar は内骨頭)

ステムの表面仕上げは HA 添加の porous coating 41%、porous coating 21%、bone on growth タイプが 12%、polished でないセメントステム 11%などであった(図11)。

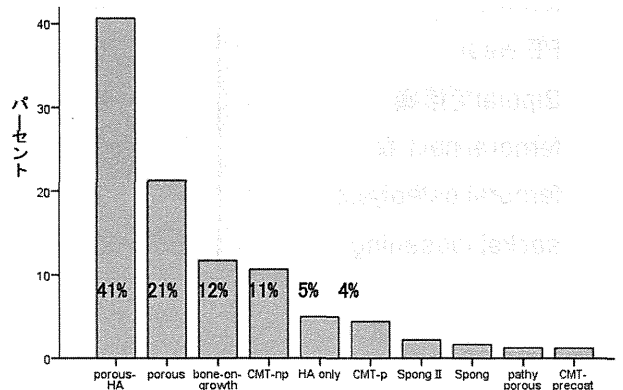


図11.ステム表面仕上げ:グラフは左から HA 添加

porous coating, porous coating, bone-on-growth タイプ、polished でないセメントステムなど。

ステムの固定でのセメントの使用は 17%で非使用が 83%であった(図 12)。

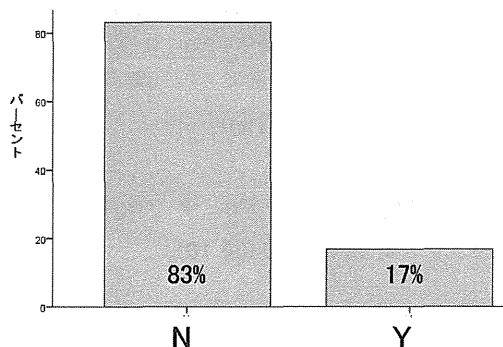


図 12. 大腿骨部品(ステム)のセメント固定

【術後経過】 経過観察期間は平均 4.7 年(最長 16.0 年)で、脱臼を 145 関節 4.5%に生じた(単回脱臼 1.8%、反復性脱臼 2.7%)。再手術を要すると考えられた臨床的破綻を 117 関節 3.6%に生じ(表 3)、102 関節 3.1%(破綻 117 例中 87%)に再手術が行われていた。

表 3. 臨床的破綻 117 関節の判定理由(破綻内容)

| | |
|-----------------------|----|
| 反復脱 | 19 |
| 感染 | 14 |
| Bipolar外骨頭近位移動 | 13 |
| Al liner:breakage | 12 |
| acetabular osteolysis | 9 |
| stem loosening | 9 |
| femoral fx | 6 |
| PE wear | 5 |
| Bipolarで疼痛 | 3 |
| femoral neck fx | 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 | 3 |
| acetabular & femoral osteolysis | 2 |
| Thrust plateで大腿骨転子下骨折 | 2 |
| ALVAL疑い | 1 |
| metal on metal THAで metallosis | 1 |
| Pseudotumor | 1 |
| Ti allergy | 1 |
| Zr head breakage | 1 |
| セメントレスソケットで疼痛 | 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 6.0%、BP で 0.8%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術(THA2,282 関節、全表面置換 106 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、以前の手術、手術進入法、骨頭径、BMI 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 1 分位(40 歳以下)は Odds 比 2.07、第 4 分位(62 歳以上)は Odds 比 2.01 と有意に脱臼のリスクが高かった。前方・前側方進入法と比べ後側方進入法は Odds 比 5.14 と有意に脱臼のリスクが高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭と比べ、28mm、26mm、22mm 径のものは有意に脱臼のリスクが高く、Odds 比はそれぞれ 4.43、5.12、13.92 で、この間のトレンドも有意であった。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。BMI の第 1 分位と比べ、第 2 分位(BMI \geq 22.6)は Odds 比 1.68 と有意にリスクが高かった。

【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 14 関節(0.4%)を除いた 3,197 関節で検討を行った。その結果、臼蓋の機種が有意な危険因子となっていた(図 13)。

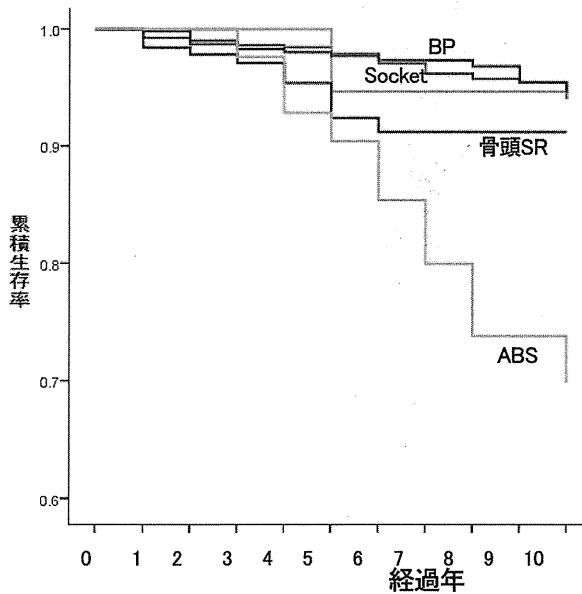


図 13.臼蓋の機種による耐用性(終点=臨床的破綻[要再手術]). ABS はその他のいずれと比べても有意に生存率が低かった(10年で70%)。

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70%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 3,151 関節を対象として解析した。その結果、ION の背景、手術の進入方向と、手術の種類が有意な危険因子となっていた。背景の無い患者と比べ、アルコール愛飲者は $p=0.062$ でハザード比 2.49 と耐用性低下の傾向があった。アルコール愛飲とステロイド使用の両者があったものは、ハザード比 3.85 と有意に耐用性が悪かった。後方進入法と比べ側方進入法はハザード比 1.83 と耐用性が劣った。THA と比べ、骨頭 SR はハザード比 3.63 と有意に生存率が低かった(図 14)。生命表法での検討では、THA と BP と比べ全 SR と骨頭 SR は耐用性が劣った。BP を新世代の BP とその他の BP に分けて検討を行ったところ、新世代の BP と全 SR との間に有意な生存率の差があったが、その他の BP と全 SR の間には有意差がなかった(図 15)。

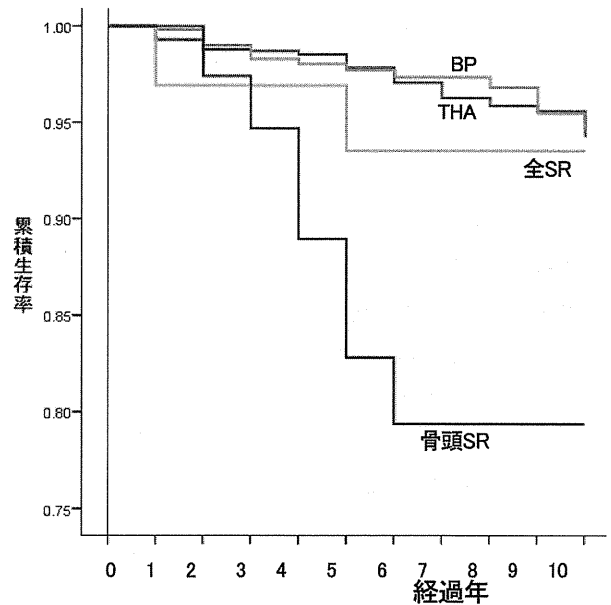


図 14.手術の種類による耐用性(終点=臨床的破綻[要再手術]). BP や THA と比べ、全 SR と骨頭 SR は生存率が低かった。THA と BP 間には有意差はなかった。

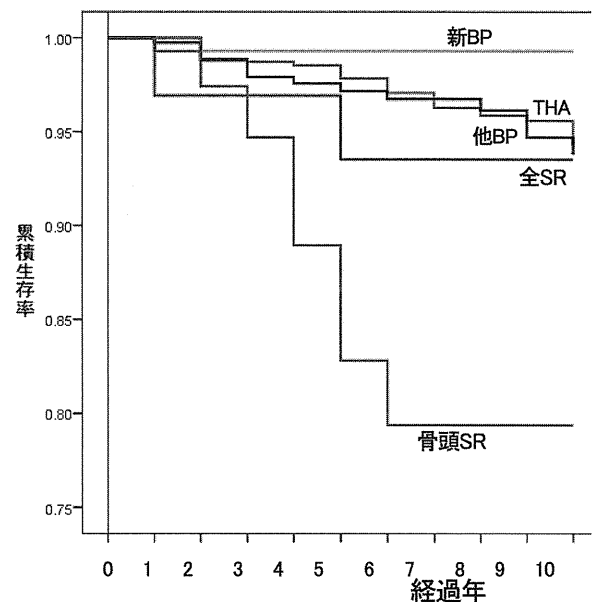


図 15.手術の種類による耐用性(終点=臨床的破綻[要再手術]). BP を新世代の BP(新 BP)とその他の BP(他 BP)に区別すると、全 SR と生存率の有意差があったのは前者であり後者にはなかった。

進入方向と手術の種類の間には関連があり、骨頭 SR で側方進入法と前・前側方進入法の頻度が高く、後方進入法の頻度が 15%と低かった(THA72%, BP87%, 全 SR74%)。そこで、骨頭 SR も除いた 3,111 関節で検討を行った。その結果、ION の背景と進入方向が耐用性と関連していた。背景の無いものと比べ、アルコール愛飲

者はハザード比 2.93、アルコール愛飲とステロイド使用の両者があつたものはハザード比 5.32 と有意に耐用性が悪かつた。後方進入法と比べ側方進入法はハザード比 2.23、前・前側方進入法はハザード比 2.61 と耐用性が劣つた。

骨頭 SR を除いた検討群でも進入方向と手術の種類の間にはまだ関連があり、後方進入法の頻度が THA の 72% や全 SR の 74% と比べ、BP で 87% と高率であつた。そこで、進入法方向の耐用性に及ぼす影響を明らかにするために、BP も除いた THA と全 SR の 2,485 関節に絞つて検討を行つた。BP は ION stage 3 に行ふことが多く、THA と前 SR は stage 4 に行ふことが多いので、手術適応の点からも THA と全 SR に絞つた検討は意義あつた。その結果、以前の手術の有無と進入方向が有意な危険因子となつていた。以前の手術があつた場合、ハザード比が 2.16 と有意に高値となつていた(図 16)。後方進入法と比べ側方進入法はハザード比 1.98 と耐用性が悪かつた(図 17)。

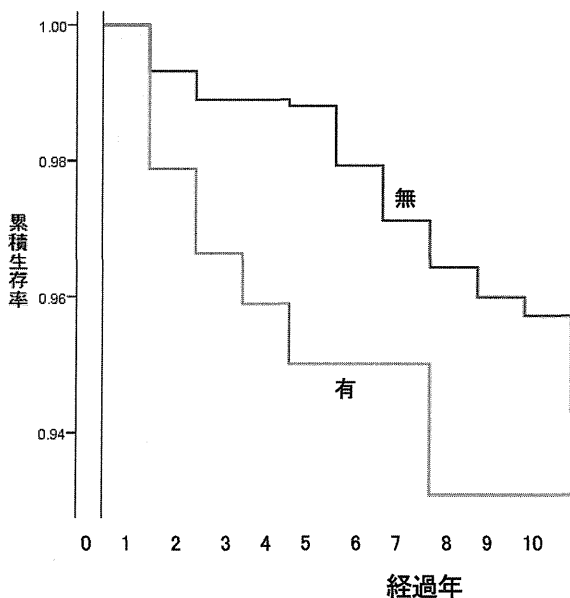


図 16. 以前の手術の有無による耐用性: THA と全 SR に絞つた対象群での検討(終点 = 臨床的破綻[要再手術])。

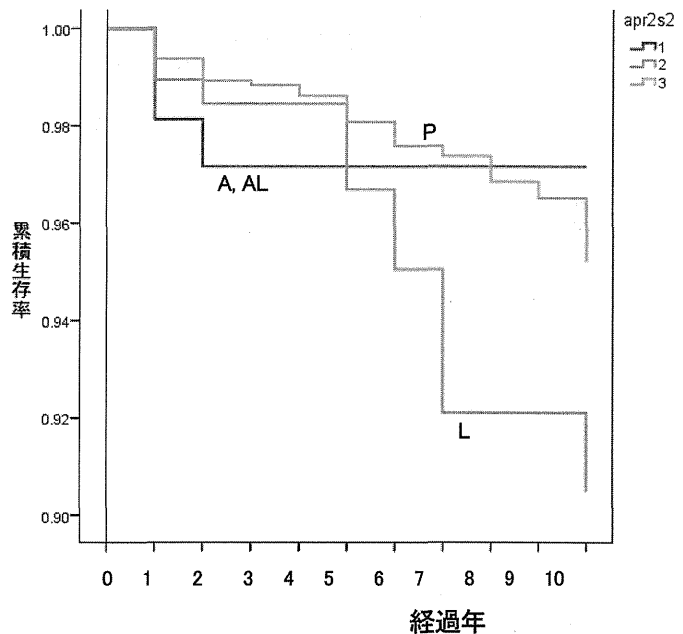


図 17. 手術の進入方向による耐用性: THA と全 SR に絞つた対象群での検討(終点 = 臨床的破綻[要再手術])。P=後方進入法、A,AL=前・前側方進入法、L=側方進入法。

さらに全 SR も除いた THA 2,372 関節で検討を行つた。その結果、以前の手術の有無と進入方向がやはり有意な危険因子となつていた。以前の手術があつた場合、ハザード比が 2.16 と有意に高値となつていた。後方進入法と比べ側方進入法はハザード比 1.93 と耐用性が悪かつた。側方進入法で行つた THA 480 関節で 20 関節 4.2% に破綻を生じた。その内容は、反復性脱臼 5 関節(1%)、股臼骨融解 5 関節、ALVAL1 関節、、ステムのゆるみ 4 関節、大腿骨融解 3 関節、大腿骨骨折 1 関節となつていた。後 3 者は大腿側の破綻であり、計 8 関節となつていた。

4. 考察

本班研究によつて、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 16 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 3,211 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 に対する治療法が問題となる。今回の検討結果では骨頭 SR の耐用性が劣った。ここ 16 年間で、インプラントの改良も進み、新世代の BP (細い[径が約 10mm] polished neck で外骨頭との oscillation 角が 70° 前後以上)が使われるようになってきた。今回の検討では、新世代の BP の耐用性が良く、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しては、骨頭 SR よりすぐれた治療法である。

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 20%、手術の種類で表面置換術 5%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 37%、CoCr10%、アルミナ 7.5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 41%など)。手術進入の方向では、後外側法が 74%を占めたが、外側法 19%、前外側法 5%、前方法 2%となっていた。手術の種類としては、ION Stage 3 が 51%の対象群にもかかわらず、THA が 75%と多く、BP が 20%と意外に少なく、表面置換術が 5%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 72%、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 2%、17%)。大腿骨部品の骨頭径は、26mm、28mm、22mm がそれぞれ 32%、29%、17%を占め、32mm 以上の大骨頭が 23%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 37%、従来のポリエチレン 33%、中等度架橋ポリエチレン 11%、CoCr 10%、アルミナ 7.5%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、CoCr57%、アルミナ 23%、ジルコニア 18%、ステンレス鋼 3%で、セラミックが 41%を占めた。

術後経過は平均 5.0 年(半年以上、最長 16.0 年)の観察で、脱臼を 4.7%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 117 関節 3.6%にあり、その 87%(102 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 19 関節、アルミナライナー破損 12 関節があった。BP 特有の問題としては、外骨頭の近位移動 13 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 3 関節と骨頭表面置換物のゆるみ 3 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、以前の手術、手術進入方向、骨頭径、BMI が有意な因子となっていた。手術時年齢は 4 分位で第 2 分位と比べ、第 1 分位の比較的若年者と第 4 分位の高齢者のリスクが高かった。以前の手術があった場合はない場合の約倍のリスクであった。後方進入法は前・前外側進入法と比べ約 5 倍のリスクであった。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。BMI が 22.6 以上の患者はそれ未満の者よりリスクが高かった。

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。

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・前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 14 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 3,151 関節で行った(ABS ソケットのアルミ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、ION の背景、手術進入法、手術の種類が有意に関連していた。アルコール愛飲者とアルコール愛飲とステロイド使用の両者があった患者の耐用性が劣った。後方進入法と比べ外側進入法は生存率が低かった。全 SR と骨頭 SR は、BP や THA より有意に生存率が低かった。BP を新世代の BP とそれ以外に区別すると、全 SR との生存率に有意差があったのは新世代の BP であり、それ以外の BP は全 SR との間に有意差がなかった。

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 14 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 BP や THA 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 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 16 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 3,211 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て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 20%、手術の種類で表面置換術 5%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 37%、中等度架橋ポリエチレン 11%、CoCr 10%、アルミナ 7.5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 41%など)。

平均 4.7 年(最長 16.0 年)の術後経過観察で、脱臼(4.5%)と再手術を要する臨床的破綻(3.6%)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 40 歳以下と 62 歳以上であること、BMI が 22.6 以上であること、以前の手術があること、後側方進入法が危険因子となっており、径 32mm 以上の大骨頭を用いることが脱臼予防上有用であることが明らかとなった。

臨床的破綻(要再手術)については、感染例と著しく

耐用性が悪い ABS THA を除いて解析を行った。ION の背景としてアルコール多飲がある患者とアルコール多飲とステロイドの両者がある者では耐用性が劣った。後方進入法と比べて、側方進入法の耐用性が劣った。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ので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。全 SR は BP や THA 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。手術進入法に関しては、対象を絞った検討でも有意な危険因子となっており、側方進入法で行った THA で大腿骨側の破綻が多かったことより、後方進入法と比べ側方進入法では大腿骨側の手術操作がしにくいことが耐用性が劣る要因となっていると考えられた。

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

特発性大腿骨頭壊死症における 塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルによる 壊死骨再生および骨頭圧潰に対する安全性に関する臨床試験

秋山治彦
(京都大学医学部附属病院 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症に対し、塩基性線維芽細胞増殖因子(Basic Fibroblast Growth Factor:bFGF) 含有ゼラチンハイドロゲルの大腿骨頭内埋入低侵襲手術治療の臨床試験を倫理委員会に申請中である。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、塩基性線維芽細胞増殖因子(Basic Fibroblast Growth Factor:bFGF)含有ゼラチンハイドロゲルの大腿骨頭内埋入低侵襲手術治療を行うことで、壊死骨の再生、骨頭圧潰抑制、および従来行われてきた人工股関節置換術を回避できるなどの臨床効果が期待できる。本試験では、特発性大腿骨頭壊死症のうち、Stage 1 および 2 の患者を対象に、この治療の早期安全性を評価することを主たる目的とする。また、副次的目的として、壊死骨の再生、骨頭圧潰抑制等の臨床効果を評価する。

2. 研究方法

Stage 1 および 2 の患者を対象に、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを大腿骨骨頭内に埋入する。本臨床試験は、この治療の早期安全性を評価することを主たる目的とする。また、副次的目的として、壊死骨の再生、骨頭圧潰抑制等の臨床効果を評価する。

3. 研究結果

現在、京都大学医学部医の倫理委員会審査中である。

4. 考察

現在、大腿骨頭壊死症に対する保存的治療はなく、圧潰抑制や疼痛・機能障害に対する治療方法は、血管柄付き骨移植術(腸骨および腓骨)、大腿骨頭回転骨

切り術、人工関節置換術など極めて侵襲の大きい手術療法のみである。しかし、血管柄付き骨移植術(腸骨および腓骨)の手術成績、大腿骨頭回転骨切り術の手術成績は様々でその有効性は確立されていない。本試験薬の有効成分である bFGF は、骨芽細胞に分化しうる骨髄間葉系幹細胞の増殖を促し、また、血管新生および誘導能を有する成長因子である。我々の家兎を用いた基盤研究から、単回の bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルの骨頭内埋入により壊死部の骨再生をきたし、さらに骨頭圧潰を抑制することが明らかとなった。これらのデータから、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを大腿骨骨頭内に埋入することにより、壊死骨再生と骨頭圧潰抑制、人工股関節置換術の回避などの効果が期待できる。また、単回の bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルの骨頭内埋入は、比較的侵襲手術として実施できる。

5. 結論

現在、京都大学医学部医の倫理委員会審査中である。

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) Kuroda Y, Akiyama H, Kawanabe K, Tabata Y, Nakamura T. Treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits with a single local injection of recombinant human FGF-2 microspheres. *J Bone Miner Metab* 2010; 28:608-616.

特発性大腿骨頭壊死の進行抑制に対する PTH 製剤の有効性の臨床評価

谷野弘昌、伊藤浩
(旭川医科大学 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死に対して様々な手術治療の有効性は広く報告されている[1,2]。しかし特発性大腿骨頭壊死に対する保存治療については報告が少ない。近年、骨粗鬆症を基盤とする脆弱性骨折が問題となり様々な骨粗鬆症治療薬が開発されビスフォスホネートは中心的役割を果たしており破骨細胞の活性低下によって骨吸収を抑制させその効果を発現する。特発性大腿骨頭壊死に対する保存治療としてビスフォスホネート投与によって特発性大腿骨頭壊死発症後の大腿骨頭圧潰率減少が報告されている[3,4,5,6]。PTH (parathyroid hormone)は腎臓と骨を主な標的臓器とし、血中 Ca 濃度を上昇させるように作用するホルモンであり、持続的な PTH 活性の上昇は骨量減少を惹起する。しかし PTH の間欠投与は骨量増加・骨折予防効果を示すとされ、間欠投与の PTH 製剤が骨粗鬆症治療薬として近年使用可能となった。この PTH 製剤は従来の骨粗鬆症治療薬ではみられなかった骨形成促進作用を有しており更に強力な骨粗鬆症治療薬として期待されている。PTH 製剤は骨粗鬆症治療薬として認可されているが、近年顎骨壊死の治療、歯周炎手術後の骨形成などにも有効性が報告されており[7,8]、動物実験ではインプラント周囲の骨形成の有用性や骨折の骨癒合促進が示唆されている[9,10]。股関節では一過性大腿骨頭萎縮症に対する治療促進の可能性が示唆されている[11]。本研究は骨粗鬆症の骨折抑制に対して最も効果が強いとされ、骨形成促進作用のある PTH 製剤を特発性大腿骨頭壊死患者に投与することによって大腿骨頭圧潰率の減少を期するもので、大腿骨頭壊死の治療もしくは壊死領域の縮小の可能性についても検討する。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死の大腿骨頭圧潰率を PTH 製剤投与により減少するか、そして壊死領域が縮小するか検討する。

2. 研究方法

ランダム化2群間比較研究を行う。本研究の目的と有用性につき説明し本研究参加に同意の得られた患者をランダムに PTH 投与群とコントロール群(PTH 非投与群)の2群に分ける。レントゲンにおける大腿骨頭圧潰の進行、MRI による壊死領域の評価、DEXA による骨密度の評価、採血による骨代謝マーカーの評価、Harris Hip Score の評価を行う。

3. 研究結果

本臨床研究はスタートしたばかりで現在 4 名が登録されている。また 1 名に説明書を渡し数名の候補をピックアップしている。

4. 考察

本臨床研究は旭川医科大学倫理委員会の審査を経て平成 24 年末より開始されている。また PTH 製剤の投与や採血などが保険診療外となることが多くそのための資金も獲得した。開始間もないためまだ PTH 製剤の有効性を提示するまでには至っていない。しかし PTH 製剤は骨形成促進作用のある骨粗鬆症治療薬であり、更には骨代謝マーカーを見ると骨形成は促進されるが骨吸収は抑制されるという特徴をもち、特発性大腿骨頭壊死の大腿骨頭圧潰防止に対して有用である可能性があると考えます。今後両群の被験者を増やすとともに結果を解析していく。

5. 研究発表

未発表。

臨床研究開始前に UMIN に登録を行った。

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7. 参考文献

- 1) Ito H, Tanino H, Yamanaka Y et al. Long-term results of conventional varus half-wedge proximal femoral osteotomy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94(3): 308-14.
- 2) Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year follow up. *Clin Orthop Rel Res* 2000; 374: 201-11.
- 3) Chen CH, Chang JK, Kai KA et al., Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis. *Arth& Reum* 2012; 64: 1572-78.
- 4) Agarlawala S, Shah SB., Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. *J Arthroplasty* 2011; 26: 1128-34.
- 5) Nishii T, Sugano N, Miki H et al., Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Rel Res* 2006; 443: 273-79.
- 6) Lai KA, She WJ, Yang CY et al., The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg* 2005; 87A: 2155-2159.
- 7) Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS et al., Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Eng J Med* 2010; 363: 2396-2405.
- 8) Cheung A, Seeman E., Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Eng J Med* 2010; 363: 2473-4.
- 9) Ohkawa Y, Tokunaga K, Endo N., Intermittent administration of human parathyroid hormone increases new bone formation on the interface of

hydroxyapatite-coated titanium rods into ovariectomized rat femora. *J Orthop Sci* 2008; 13: 533-42.

- 10) Manabe T, Mori S, Mashiba T et al., Human parathyroid hormone accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolus monkeys. *Bone* 2007; 40: 1475-82.
- 11) Fabbriani G, Pirro M, Manfredelli MR et al., Transient psteoporosis of the hip: successful treatment with teriparatide. *Rheum Int* 2012; 32: 1367-1370.

全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における

スタチンの大腿骨頭壊死予防効果の検討

黒田 毅

中枝武司、和田庸子、村上修一

中野正明

(新潟大学保健管理センター)

(新潟大学大学院腎・膠原病内科)

(新潟大学医学部保健学科)

新潟大学において、初発のステロイド投与歴がない全身性エリテマトーデス症例に対してスタチン系高脂血症治療薬による特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 予防の可能性について検討した。ステロイド薬とスタチンを同時に開始しても、ION の発生は予防できなかった。年齢、性、ステロイド初期量を調整した多変量解析でも ION の発生の予防効果は認められなかった。スタチンの投与時期も本研究の結果に影響したと考えられた。

1. 研究目的

2004 年から 2008 年に多施設共同研究として、ステロイド投与歴がない初発の全身性エリテマトーデス (SLE) 症例に対して高脂血症治療薬による特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 予防の可能性が検討された¹⁾。その結果、アトルバスタチンの予防効果は確認できなかったが、結論で、スタチンの開始時期によりステロイド性の ON の予防効果が異なる可能性が示唆されている。一方、ステロイド治療に関しては単独施設で行った場合に減量法に関しても均一の治療方針で行われ、使用される併用薬に関しても、ほぼ同じように使用される。本施設では、多施設研究で検討された本施設分の症例に、その後検討された数例を加えて、背景因子が比較的揃った状態で同様の検討を行った。

2. 研究方法

A. 対象

ステロイド開始時 16 歳から 75 歳でステロイド投与歴のない SLE 患者で、プレドニゾロン 0.5mg/kg/日以上の使用量で開始された症例を対象とした。ステロイドの使用法は、初回投与量を 4 週間維持し、概ね 4 週間に 10% 割合で減量した。全例に文書で同意を得たが、未成年の場合はこれに加えて保護者から同意を得た。

B. スタチン投与

スタチンの投与症例はステロイドと同時にアトルバスタチン 10mg/日を開始した。スタチン使用群では 2 症例

がピタバスタチン 4mg/日を使用された。

C. 画像検査

単純 X 線と単純 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 ヶ月後に撮影し、最終診断時にも撮影した。

D. 倫理面への配慮

患者には本研究に対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を判断した場合には研究への参加を撤回できるように配慮した。本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施した。

E. 解析項目

アトルバスタチン非投与群での ION 発症リスクを 1 として投与群での発症リスクを算出し、年齢、性別、ステロイドの初期量でそれぞれの発生リスクを調整した。F. 統計学的解析

Fishier の正確確率検定と Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。統計解析は SPSS Ver.13 を用いて行った。

3. 研究結果

A. 患者背景

対象患者は 29 例であり、スタチンを使用しなかった症例が 5 例、使用した症例が 22 例であった。年齢は 15

から 73 歳であり、スタチンを使用しなかった症例は 15 から 55 歳であり、使用した症例は 18 から 73 歳であった。プレドニゾロン初期量は両群とも 40 から 60mg/日であった。そのほかパルス療法、抗リン脂質抗体の有無を検討した(表1)。コントロール群とスタチン群において患者背景に差は認められなかった。総コレステロール値(TC)に関しては、両群で LDL-コレステロール(LDL-C)、HDL コレステロールに測定が変更になったため、検討しなかった。正常範囲で見ると TC, HDL-C は正常値の +15%以上の値は経過中認められなかった。また、すべての対象症例において、過度のアルコール摂取者は認められなかった。

表 1 : 患者背景

| | コントロール群 | スタチン群 |
|---------|------------|--------------|
| 症例数 | 5 (M0, F5) | 24 (M2, F22) |
| 平均年齢 | 29.6 歳 | 42.4 歳 |
| PSL 初期量 | 48mg/日 | 45.6mg/日 |
| パルス療法 | 2 | 1 |
| 抗リン脂質抗体 | 2 | 3 |

B. スタチン使用群での ION 発生リスク

今回の検討では、コントロール群の 5 例中 2 例(40.0%)に ION の発生が認められた。発生時期はステロイド開始から6ヶ月未満が 1 例、6ヶ月以上 12ヶ月未満が 1 例であった。6ヶ月未満で認められた1例は片側で抗リン脂質抗体が陽性であり、6ヶ月以上 12ヶ月未満の 1 例は両側で抗リン脂質抗体は陰性であった。スタチン群は、24 例中 5 例(20.8%)に ION の発生が認められ全例が 6ヶ月未満であった。ION は両側が 3 例、片側が 2 例であり、抗リン脂質抗体は 2 例に認められた。スタチン使用群での ION 発生リスクを表2に示した。スタチンの使用により ION の発生に関して統計学的に有意な改善は認められなかった。

表 2 : スタチン使用群での ION 発生リスク

| 調整因子 | Hazard 比 | (95%CI) | P-value |
|---------|----------|-------------|---------|
| 無し | 0.57 | (0.11-2.97) | 0.51 |
| 年齢 | 0.52 | (0.09-2.99) | 0.47 |
| 性 | 0.5 | (0.09-2.73) | 0.42 |
| PSL 初期量 | 0.59 | (0.11-3.11) | 0.54 |

4. 考察

近年、膠原病をはじめとする種々の疾患に対するステロイドの使用に関して、薬物療法の進歩とマネジメントの進歩により安全に使用できるようになった。B 型肝炎の既感染者の再活性化、結核のスクリーニングなども、新たな検査法が導入され大きな問題ではなくなりつつある²⁾。しかし、ステロイド性IONの発生の予防は困難である。動物モデルにおけるステロイド性IONの発生予防の検討では、スタチン系薬剤³⁾、抗凝固薬⁴⁾、血小板凝集抑制薬⁵⁾、抗酸化薬⁶⁾、血管攣縮予防薬等の使用で有効性が報告されているものの、ヒトにおける予防は不十分である。有効性が報告されている薬剤はステロイド開始前に行われており実際に臨床で行われる方法とは異なっている。今回の我々の検討は単一施設で行われ、症例に対して一定の薬剤の使用法、減量法で併用薬剤もほぼ同じという、比較的均一な治療を行い、スタチンを使用した統計学的有意差はなかった。先に述べた効果が見られた薬剤を併用し、予防効果を検討することが必要と考えられた。

5. 結論

単一施設の症例において SLE でステロイド投与歴がない症例に対してスタチン系薬剤による ION 予防の可能性を検討した。比較的均一な治療を行い、スタチンを使用した統計学的有意差はなかった。今後は予防プロトコルを含めた更なる検討が必要である。

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) 後藤毅、藤岡幹浩、石田雅史、栗林正明、久保俊一ら. 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. 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成21年度総括・分担研究報告書: 169-71.

- 2) Kuroda T, Kobayashi D, Sato H, Wada Y, Murakami S, Nakano M, et al. Effect of etanercept and entecavil in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: A review of the literature. *Rheumatol Int* 2011;32(4):1059-1063
- 3) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: A preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(5):1054-8.
- 4) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, et al. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 2006;15(6):354-7.
- 5) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Effects of an anti-platelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(5):789-93.
- 6) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop* 2010;81(1):154-60.

抗凝固剤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投与における

問題点の検討

多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵
長澤浩平

(佐賀大学医学部 膠原病・リウマチ内科)
(早良病院 膠原病リウマチセンター)

ステロイド性大腿骨頭壊死症 (ONF) は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り、治療開始後早期に発生する。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なっており、抗凝固薬である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なってきた。今回はこの予防投与の実施に関する以下の問題点について検討した。一つは副作用による中止であり、当院では 31 例中 8 例で投与を中止しており、その理由としては肝障害と血球減少が主なものであった。しかしレトロスペクティブにみて両剤がこれらの原因と強く疑われた例はなかった。もう一つはワルファリンの開始時期に関する問題で、主に腎生検のためにワルファリン投与がステロイド治療開始よりも 1 週間以上遅れて始まっていた症例が認められた。今後の抗凝固剤を含む予防投与の実施にあたってはこれらの問題点に注意を要すると考えられた。

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であり、特に全身性エリテマトーデス (SLE) に多く発生する。ステロイド投与開始後早期に ONF は発生し、その頻度は 30~40% である (1-2)。我々は以前より ONF の予防に関する研究をおこなっており、特にステロイド治療早期の過凝固状態や血管障害が関与すると想定し、抗凝固剤を用いた予防法を検討してきた。最初に行ったワルファリンによる予防試験では ONF はやや減少する傾向がみられ (3)、その後最近まで行っていたワルファリンとスタチンの併用による予防法においては ONF の発生頻度はワルファリン単独によるものと同程度であった (4)。今後、当研究班では抗凝固剤を含む薬剤による ONF の予防研究が準備されているが、実施における問題点をあらかじめするために、我々のこれまでの経験から予防投薬施行上の問題点について検討した。特に注目したのは予防投薬中止例の頻度や中止理由、および予防薬、特にワルファリンの開始時期についての問題である。

2. 研究方法

対象とした予防研究は 2003 年から 2012 年にかけて行われたもので、新たに SLE と診断し、プレドニゾロン (PSL) 40mg/日以上を必要とする患者を対象とした (4)。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/日を投与した。ワルファリンとスタチンはステロイド治療開始後 3 か月間継続し、その間に合併症や検査異常で投与を中止した症例は検討対象から除外した。ステロイド治療開始より 3 か月後と 1 年後に股関節の MRI を行い ONF の発生を検討した。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。