

201303025A

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

我が国における金属摩耗粉による人工股関節置換術合併症の調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 寛和

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書

我が国における金属摩耗粉による人工股関節置換術合併症の調査研究	1
飯田 寛和	

II. 分担研究報告書

1. 海外に於ける金属対金属人工股関節レジストリーの解析研究	4
秋山 治彦	
2. 我が国における金属対金属人工股関節合併症の実態調査研究	7
菅野 伸彦	

我が国における金属摩耗粉による人工股関節置換術合併症の調査研究

研究代表者 飯田 寛和 関西医科大学整形外科科学講座教授

〔研究要旨〕人工股関節置換術における金属摩耗粉による合併症の実態を明らかにするために、使用施設に対するアンケートによる調査を前年度より継続施行した。海外での状況を把握するために、関連論文約 200 について解析を行い、更に人工関節登録制度で高い登録率と詳細な分析が行われている諸外国のレジストリーデータを調査分析した。その結果我が国では 300 例の金属摩耗粉による合併症が把握され 100 例の再置換がなされていること、文献調査とレジストリーの解析から機種や国によりその頻度は大きく異なるものの、合併症が増加傾向にあることが推測され今後も厳重な継続調査と診断治療に関する指針の作成が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

Metal-on-Metal (MoM) 人工股関節置換術 total hip arthroplasty (以下 THA) は、金属摩耗粉 metal debris に対する生体反応によると考えられる疼痛や偽腫瘍と呼ばれる腫瘍性病変を誘発することがあり、比較的術後短期間で再手術を要したり、広範な軟部組織壊死により再置換が困難となる例も報告されている。この Metal-on-Metal (MoM) 人工股関節術後 Adverse reactions to metal debris (ARMD) の診断と治療経過の日本での現状を明らかにするため、アンケートによる二次調査を行うことと、海外における MoM 人工股関節置換術合併症の発症および再置換の実態を調査するため、諸外国で実施されている人工関節レジストリー及び関連文献を調査することが目的である。

B. 研究方法

本邦では、23226 関節の MoM 人工股関節インプラントが使用されており、製造販売 7 社の MoM 機種使用実績 5 位までの施設と、50 例以上使用した施設を合わせた 102 施設に対して昨年度調査を行い、回答を得た 82 施設を今回の二次調査対象

とした。アンケートにより、ARMD 症例経験の有無を確認し、有の場合は、患者背景、インプラント情報、臨床症状、診断のための画像所見、再手術に関する情報、再手術後の経過を調査した。また海外の実態調査は、レジストリーの登録コンプライアンスの高い Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry, Canadian Joint Replacement Registry, European Arthroplasty Register, National Joint Registry (英国)、The New Zealand Joint Registry などにおいて、それらの最新の年次報告書を調査した。また、文献調査では、最近 (2012 年 7 月 21 日～2013 年 12 月 11 日まで) の論文 65 篇と以前 (2012 年 7 月 20 日以前) の論文 135 篇をレビューすることにより発生状況について分析した。以上の調査は、研究代表者と分担者を含め、日本人工関節学会の中で全国からの 10 名の委員で構成される金属対金属人工股関節合併症調査委員会を設けることにより推進している。

C. 研究結果

39 施設(48%)からアンケートの回答が得られた。31 施設(79%)で MoM-ARMD 症例があった。MoM

の ARMD 症例は、2012 年調査時の 100 例から 204 例増加し、304 例となった。再手術は 46 例から 50 例増加し、96 例となった。ARMD 診断時期は 2012 年が最多で、2004 年以降、増加し続けていた。MoM-THA 後 1 年未満で ARMD と診断された症例もあるが、術後 1 から 4 年で診断される例が多く、4 年以降では症例数が少なくなっていた。

アンケート調査から、ARMD 診断には MRI による偽腫瘍検出が最も活用されており、手術を要した ARMD は、偽腫瘍の大きさが大きい、内容物が液状以外の所見、形状が塊状や歪である特徴が明らかとなった。

レジストリーデータからの解析では、英国では再置換術までの期間は初回術後 5-7 年が最も多かった。再置換率は 9 年で BHR・ASR・Cormet2000 表面置換がそれぞれ 8.11・36.4・16.34%で、Corail/Pinanacle の MoM が 19.89%と極めて高率であった。オーストラリアではこれまでに 26,6465 症例が登録され、再置換術は 44,729 症例が登録されている。21,946 股に MoM が使用され、12 年間での再置換率は 18.1%であった。特に骨頭径が 36mm 以上、年齢が 75 歳以上、女性で再置換が多く、金属に関連した病理像を呈したのは骨頭径が 36mm 以上で 7.2%、32mm 以下では 0.2%であった。カナダでは 56,942 症例が登録され、1,438 症例の再置換術が登録されている。MoM インプラントは 2003 年から 2011 年までに表面置換型が 2,119 股、大径骨頭モデュラー型 (36mm 以上) が 1,629 股、ステム型が 1,383 股使用され、5 年の再置換率は、表面置換型が 3.5%、大径骨頭モデュラー型が 5.9%、ステム型が 2.8%であった。

更に、ARMD 発生状況を明らかにする目的で、最近 (2012 年 7 月 21 日~2013 年 12 月 11 日まで) の論文 65 篇と以前 (2012 年 7 月 20 日以前) の論文 135 篇をレビューした結果、発生率の時期による変化があり、表面置換型では、以前の 0.9%から最近では 7.9%、THA では、以前の 3.7%から最近では 12.6%といった報告があり、ARMD の発生率は最近上昇していると推定できた。また発生率が国により大きく異なり、表面置換型では、フィンランドとオランダが 10%以上、英国 1.4%、米国 1.1%であり、THR では、オランダ 38.5%、

英国 32.4%と著しく発生率の高い国が存在した。機種別の ARMD 発生率では、表面置換型で ASR 52.5%、ReCap 8.6%、Durom 4.1%、BHR2.5%、Conserve Plus 1.4%、THR では、ASR: 26.6%、Durom 7.5%、Ultamet 6.6%、M2a Magnum 4.7%、Cormet 4.8%等の数字があがり、古くからの Metasul THR での ARMD 発生率 1.4%と比べ、リコールされた機種(日本では使用されていない)の発生率は明らかに高かった。血清金属イオン濃度に関しては、カットオフ値は $7\mu\text{g/L}$ と $4.5\mu\text{g/L}$ の 2 つの説が存在する一方、スクリーニングにおける価値を否定する論文や、股関節内組織の金属濃度が ARMD に関連するという論文も存在した。

D. 考察

本研究のうち、第一のアンケート調査による研究の限界(limitations)は、ARMD の診断基準が統一されていないままでのアンケート調査であること、調査対象が使用数の多い所に偏った調査であること、カップの角度など手術内容は解析不能であること、年齢や性別などの患者背景が不明であること、再置換術の詳細情報がないので、摺動部過剰摩耗によるものかテーパー腐食摩耗によるかは解明できないことである。ARMD の診断基準が確立されていないため、CT や MRI などで無症候性の滑液包や関節液貯留が見つかることもあり、エコーを含めて単純 X 線以外の画像スクリーニングを行うと発生頻度が高くなる。しかし、再置換数は増加しており、今後再置換術での所見と術前画像との比較などの分析が進むとより正確な診断につながる可能性はあると考えられる。レジストリーや海外文献の解析からも、術後経過年数が増加するとともに更に合併症が増加する可能性が示唆され、本合併症に対する本格的な対応が求められている。

E. 結論

今後も、MoM 人工股関節置換術に関しては、諸外国および我が国の人工関節レジストリーによる ARMD および再置換術の発生頻度を継続的に監視し、広く報告する必要がある。また、個々の症例の詳細調査および解析により、ARMD の診断および治療指針を作成し、我が国の整形外科医に周知し、MoM 人工股関節置換術の今後の適応お

よび術後患者の慎重な経過観察を継続して行く必要があると思われる。

股関節術後 ARMD の実態調査研究. 第 44 回日本人工関節学会. 宜野湾、2014.2.22

F. 健康危険情報

MoM 人工股関節を移植した患者の大多数は、股関節機能は良好で、重篤な問題を生じるリスクは極めて低いと考えられるが、一方で、このタイプのインプラントの中には、比較的術後短期間で、疼痛やインプラント周囲の偽腫瘍と呼ばれる腫瘍病変を誘発し、広範な軟部組織壊死により再置換による再建が困難となる例も報告されている。体内血中金属イオン濃度の異常な上昇をきたす場合もあるが、正常レベルの場合もある。一連のメタル関連合併症は、2012 年調査時の 100 例から 204 例増加し、304 例となった。再手術は 46 例から 50 例増加し、96 例となった。ARMD 診断時期は 2012 年が最多で、2004 年以降、増加し続けている。今後臨床症状、X線学的所見などから順次、検査を重ねて診断するアルゴリズムを確立し、追跡調査することが望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugano N, Iida H, Akiyama H, Takatori Y, Nagoya S, Hasegawa M, Kabata T, Hachiya Y, Yasunaga Y. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan. J Orthop Sci. 2014 Jan;19(1):85-9.

2. 学会発表

- 1) Haruhiko Akiyama, Nobuhiko Sugano, Tamon Kabata, Yoshio Takatori, Satoshi Nagoya, Masahiro Hasegawa, Yudo Hachiya, Yuji Yasunaga, Takashi Nakamura, and Hirokazu Iida: National surveillance of complications after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan. The 2nd International Congress of Arthroplasty Registers. Stratford-upon-Avon in UK, 2013.6.2
- 2) 菅野伸彦、飯田寛和、中村孝志、秋山治彦、加畑多文、高取吉雄、名越智、長谷川正裕、蜂谷裕道、安永裕司：Metal-on-Metal 人工

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

海外に於ける金属対金属人工股関節レジストリーの解析研究

研究分担者 秋山 治彦 岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科教授

【研究要旨】

表面置換型 surface replacement (SR) を含めた Metal-on-Metal (MoM) 人工股関節置換術 total hip arthroplasty (THA) は、金属摩耗粉 metal debris に対する生体反応によると考えられる疼痛や偽腫瘍と呼ばれる腫瘍性病変を誘発することがある。比較的術後短期間で再手術を要したり、広範な軟部組織壊死により再置換が困難となる例も海外では報告され、現在は一部のインプラントは販売中止となり、また、MoM 人工股関節インプラントの使用も症例を選択して行われているのが現状である。海外における MoM 人工股関節置換術合併症発症および再置換の実態を調査するため、諸外国で実施されている人工関節レジストリーを調査した。オーストラリアおよび英国レジストリーからは 2013 年 annual report 内に再置換率やインプラント情報が記載されている。英国ではインプラントからの摩耗粉が原因の再置換術が 7% と、2011 年・2012 年の 12%・15% から減少しているものの、未だ高率である。再置換術までの期間は初回術後 5-7 年が最も多かった。再置換率は 9 年で BHR・ASR・Cormet2000 表面置換型がそれぞれ 8.11・36.4・16.34% で、Corail/Pinnacle の MoM が 19.89% と極めて高率であった。オーストラリアではこれまでに 266,465 症例が登録され、再置換術は 44,729 症例が登録されている。21,946 股に MoM が使用され、12 年間での再置換率は 18.1% であった。特に骨頭径が 36mm 以上、年齢が 75 歳以上、女性で再置換が多く、金属に関連した病理像を呈したのは骨頭径が 36mm 以上で 7.2%、32mm 以下では 0.2% であった。カナダでは 56,942 症例が登録され、1,438 症例の再置換術が登録されている。MoM インプラントは 2003 年から 2011 年までに表面置換型が 2,119 股、大径骨頭モジュラー型 (36mm 以上) が 1,629 股、ステム型が 1,383 股使用され、再置換症例の 3.7% が表面置換型、2.9% が大径骨頭モジュラー型、2.4% がステム型であった。5 年の再置換率は、表面置換型が 3.5%、大径骨頭モジュラー型が 5.9%、ステム型が 2.8% であった。我が国のレジストリーでは平成 26 年 3 月末までに 32 症例が登録されており、昨年度の 3 倍以上の登録数に増加していた。今回の調査では、諸外国においては MoM の使用症例が著しく減少していることが明らかとなったが、いまだ再置換術が多く施行されている事が明らかとなった。我が国においても今後も再置換術症例の増加が危惧され、ARMD 発症症例の詳細の解析調査を今後も継続する必要がある。さらに、MoM インプラントの摺動面のみでなく、骨頭-頸部結合部の原因の ARMD や、changeable neck 型人工股関節インプラント再置換術の増加と ARMD 発症に関して、我が国において早急に精査する必要性があると思われた。

A. 研究目的

本研究は、平成 25 年度から 3 年間に於いて、本邦における Metal-on-Metal (MoM) 人工股関節インプラントの使用状況・合併症発生頻度・不良インプラントの同定を行い、さらに ARMD の診断基準および治療ガイドラインを定め、必要があれば厚生労働省に対して注意勧告の提言を行うことを目的とする。

MoM 人工股関節を埋植した患者の大多数は、股関節機能は良好で、重篤な問題を生じるリスクは極めて

低いと考えられるが、一方で、このタイプのインプラントの中には、比較的術後短期間で、疼痛やインプラント周囲の偽腫瘍と呼ばれる腫瘍性病変を誘発し、広範な軟部組織壊死により再置換による再建が困難となる例も報告されている。体内血中金属イオン濃度の異常な上昇をきたす場合もあるが、正常レベルの場合もある。その組織学的所見で aseptic lymphocytic vasculitis-associated lesions (ALVAL) などと呼ばれるリンパ球の反応所見から金属アレルギーの関与

が示唆される一方で、メタローシスが有意で ALVAL の見られない偽腫瘍もあるため、Adverse reactions to metal debris (ARMD)や adverse local tissue reaction (ALTR) としてまとめられた報告もある。このような MoM 人工股関節インプラント特有の合併症の早期診断と適切な対応を促すため、2010 年4月、英国の Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) が medical device alert (MDA/ 2010/ 033) を発信し、MoM 人工股関節インプラントを使用した患者の経過観察指針を提示し、2012 年2月には助言を更新した (MDA/2012/008)。米国の Food and Drug Administration も MoM 人工股関節に対する対応を考慮するため、情報収集を行っている。さらにアメリカでは集団訴訟に発展し問題となっている。

本研究では、海外における MoM 人工股関節置換術合併症発症および再置換の実態を調査するため、諸外国で実施されている人工関節レジストリーのデータを調査し、諸外国の現状を把握する。さらに、本邦との発症率およびインプラント再置換術、我が国で合併症が高率に発症しているインプラントの海外での合併症発症率および再置換率を明らかにする。また、日本人工関節登録制度に登録されている ARMD による再置換症例を解析する。

B. 研究方法

現在、レジストリーの登録コンプライアンスの高い Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry、Canadian Joint Replacement Registry、European Arthroplasty Register、National Joint Registry (英国)、The New Zealand Joint Registry などにおいて、それらの最新の年次報告書を調査した。また、日本人工関節登録制度に登録されている ARMD による再置換症例を検討した。

C. 研究結果

英国ではインプラントからの摩耗粉が原因の再置換術が7%と、2011 年・2012 年の 12%・15%から減少していた。再置換術までの期間は初回術後 5-7 年が最も多かった。再置換率は9年で BHR・ASR・Cormet2000 表面置換がそれぞれ 8.11・36.4・16.34% で、Corail/Pinnacle の MoM が 19.89%と極めて高率であった。オーストラリアではこれまでに 26,6465 症例が登録され、再置換術は 44,729 症例が登録されてい

る。21,946 股に MoM が使用され、12 年間での再置換率は 18.1%であった。特に骨頭径が 36mm 以上、年齢が75歳以上、女性で再置換が多く、金属に関連した病理像を呈したのは骨頭径が 36mm 以上で 7.2%、32mm 以下では 0.2%であった。カナダでは 56,942 症例が登録され、1,438 症例の再置換術が登録されている。MoM インプラントは 2003 年から 2011 年までに表面置換型が 2,119 股、大径骨頭モデュラー型 (36mm 以上) が 1,629 股、ステム型が 1,383 股使用され、再置換症例の 3.7%が表面置換型、2.9%が大径骨頭モデュラー型、2.4%がステム型であった。5年の再置換率は、表面置換型が 3.5%、大径骨頭モデュラー型が 5.9%、ステム型が 2.8%であった。

日本人工関節登録制度では、平成24年3月末現在、人工股関節置換術 40,077 症例が登録されている。初回手術は 36,428 症例、再置換術は 3,649 症例である。再置換術の理由として(複数の理由有り) 臼蓋側無腐性弛み (35.2%)・大腿骨側無腐性弛み (22.8%)・感染 (16.9%)・ポリエチレン摩耗 (12.1%)・臼蓋側骨融解 (13.5%)・大腿骨側骨融解 (8.7%)・臼蓋インプラント破損 (7.0%)・大腿骨インプラント破損 (1.4%)・臼蓋骨折 (0.9%)・大腿骨骨折 (4%)・脱臼および不安定性 (10.2%) であり、金属摩耗粉が原因の ARMD 及びメタローシスによる再置換術は 32 症例登録されていた。これは昨年度の 10 症例の ARMD による再置換術登録件数の3倍以上であった。臼蓋インプラントとしては、Conserve, Pinnacle, Cormet が主であり、大腿骨インプラントは Profemur や Replica を認めた。

D. 考察

本研究による諸外国のレジストリー年次報告の調査から、現在 MoM の使用症例数は著しく減少している事が明らかとなった。摺動面は MoM から MoP (ポリエチレン) または CoC (セラミック-オン-セラミック) が主流になっている。また、カナダにおいては MoM の大骨頭径でモデュラータイプの再置換率が高い事からも、骨頭-頸部勘合部やモデュラー型インプラントに関しでの調査検討が必要である事が示唆された。

英国のレジストリーでは、英国における再置換率の高い MoM インプラントとして、表面置換型は Adept・ASR・BHR・Cormet2000・Durom・Recap・Conserve Plus が、ステム型は Corail stem/Pinnacle cup が挙げられている。日本においても Conserve・Pinnacle・

Cormet の再置換率が高く、これらのインプラントはどの国においても問題が生じている事が明らかとなった。

日本人工関節登録制度でも、この1年間に 20 症例以上の ARMD による再置換術症例が登録されている。これらの症例に関しては再置換術の詳細情報がないため、摺動部過剰摩耗によるものかテーパー腐食摩耗によるかは解明できないことなど、今後の詳細な調査が必要であると思われる。

今後も、MoM 人工股関節置換術に関しては、諸外国および我が国の人工関節レジストリーによる ARMD および再置換術の発生頻度を継続的に監視し、広く報告する必要がある。また、個々の症例の詳細調査および解析により、ARMD の診断および治療指針を作成し、我が国の整形外科医に周知し、MoM 人工股関節置換術の今後の適応および術後患者の慎重な経過観察を継続して行く必要があると思われる。

E. 結論

今回の調査では、諸外国においては MoM インプラントの使用症例は激減しているものの、MoM インプラントの再置換術は未だ減少していないことが明らかとなった。よって本邦においては今後 MoM インプラントの再置換術症例が続く事が予想される。MoM 摺動部の金属摩耗粉とともに、changeable neck 部分および骨頭-頸部嵌合部が不具合原因であることも危惧され、より詳細な原因究明が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugano N, Iida H, Akiyama H, Takatori Y, Nagoya S, Hasegawa M, Kabata T, Hachiya Y, Yasunaga Y. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan. J Orthop Sci. 2014 Jan;19(1):85-9.

2. 学会発表

- 1) 菅野伸彦、飯田寛和、中村孝志、秋山治彦、加畑多文、高取吉雄、名越智、長谷川正裕、蜂谷裕道、安永裕司: Metal-on-Metal 人工股関節術後 ARMD の実態調査研究. 第 44 回日本人工関節学会. 宜野湾、2014.2.22

G. 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

H. 参考文献（諸外国人工関節レジストリーホームページ）

1. <http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/default.aspx> (英国)
2. <http://www.dmac.adelaide.edu.au/aoanjrr/index.jsp> (オーストラリア)
3. <http://www.efort.org/education/registers.aspx> (ヨーロッパ)
4. http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=services_cjrr_e (カナダ)
5. <http://www.cdh> (ニュージーランド)
6. <http://jsra.info/> (日本)

我が国における金属対金属人工股関節合併症の実態調査研究

研究分担者 菅野伸彦 大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学 寄附講座教授

【研究要旨】

Metal-on-Metal (MoM)人工股関節術後Adverse reactions to metal debris (ARMD)の診断と治療経過の日本での現状を明らかにするため、アンケートによる二次調査を行った。2012年度にMoM機種使用実績の多い施設のARMD アンケート調査を行い、回答を得た82施設を二次調査対象とした。39施設(48%)の回答が得られた。31施設(79%)でMoM-ARMD症例があった。ARMDは312例で、調査実施施設以外での手術例が16例であった。MoM以外の攪動部のmetal on poly (MoP) 6例、ceramic on ceramic (CoC) 1例、モノポーラ人工骨頭1例にもARMD症例があった。39施設におけるMoMのARMD症例は、2012年調査時の100例から204例増加し、304例となった。再手術は46例から50例増加し、96例となった。ARMD診断時期は2012年が最多で、2004年以降、増加し続いていた。ARMD症例数には画像スクリーニングによる臨末的に重篤ではない小さな関節周囲液貯留も含まれるので、機種別再手術率でみると、前回調査でARMD発生率が有意に高かったConserve、Pinnacle、Cormetが他機種よりも高い再手術率を示した。表面置換のARMDは33例であったが、再手術はなかった。臨末的には無症状が151例、疼痛98例、腫痛触知29例、違和感26例、異常音7例、圧迫感6例、脱臼5例、神経症状4例、鈍い痛み4例、下肢浮腫3例、カップ脱臼2例、皮膚症状1例、股関節周囲の緊満感1例、大転子部の腫脹1例、クリック自覚1例、夜になるとつっぱる感じがする1例、臀部こしびれ1例、大腿のしびれ1例、伸展制限1例、カップ移動1例であった。診断根拠はMRI209例、CT87例、X線検査80例、手術所見57例、血液検査26例、病理組織13例、エコー13例、関節穿刺5例、造影トモシンセシス3例、関節造影1例、核医学検査1例、骨頭・ステム間の離解1例であった。ARMD診断にはMRIによる偽腫瘍検出が最も活用されていた。女性のARMDは男性よりも手術を要した割合が有意に高い。手術を要したARMDは、偽腫瘍の大きさが大きい、内容物が液状以外の所見、形状が塊状や歪である特徴が明らかとなった。抜去インプラントの所見ではMoM攪動部の摩耗痕よりもhead-neck taperの腐食摩耗の割合がより多く認められた。

今回の調査は、MRIスクリーニングを導入した施設もあるためARMDは前回よりも増加していたが、再手術数も増加しており、今後更なる増加がみられるかは注意深い追跡調査を要する。ARMDの診断方法として、単純X線の骨溶解像は検出頻度が低く、CTも有用ではあるものの、MRIの偽腫瘍(fluid collection含む)が最も多かった。ARMDの32%に再置換が施行され、ステム温存で攪動部を交換することで、90%に症状の改善が得られていた。

A. 研究目的

本研究は、本邦におけるMetal-on-Metal (MoM)人工股関節インプラントの金属摩耗粉由来の合併症の診断および治療のガイドライン策定の参考になるデータ収集を目的とする。

MoM人工股関節を移植した患者の大多数は、股関節機能は良好で、重篤な問題を生じるリスクは極めて低いと考えられるが、一方で、このタイプのインプラントの中には、比較的術後短期間で、疼痛やインプラ

ント周囲の偽腫瘍と呼ばれる腫瘍病変を誘発し、広範な軟部組織壊死により再置換による再建が困難となる例も報告されている。体内血中金属イオン濃度の異常な上昇をきたす場合もあるが、正常レベルの場合もある。その組織学的所見でaseptic lymphocytic vasculitis-associated lesions (ALVAL)などと呼称されるリンパ球の反応所見から金属アレルギーの関与が示唆される一方で、メタローシスが有意でALVALの見られない偽腫瘍もあるため、Adverse reactions to

metal debris (ARMD)や adverse local tissue reaction (ALTR) としてまとめられた報告もある。このような MoM 人工股関節インプラント特有の合併症の早期診断と適切な対応を促すため、2010 年4月、英国の Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) が medical device alert (MDA/ 2010/ 033) を発信し、MoM 人工股関節インプラントを使用した患者の経過観察指針を提示し、2012 年2月には助言を更新した (MDA/2012/008)¹⁾。米国の Food and Drug Administration も MoM 人工股関節に対する対応について 2013 年 1 月 17 日に Safety Communication を発行している²⁾。本邦では、厚生労働省および独立行政法人 医薬品医療機器総合機構が、日本での MoM 摺動部の ARMD の実態を分析すべく、日本整形外科学会および日本人工股関節学会に実態調査を委託し、日本人工股関節学会で金属対金属人工股関節合併症調査委員会を発足させ、平成 24 年度に全国的な疫学調査を行った³⁾。ARMD の診断基準は施設ごとに異なるが、約 12 年間の ARMD 発生頻度が 1.2%、全体での再置換率が 0.5%と欧米でリコールされた ASR の ARMD による再手術率よりもかなり低かった。前回の調査では ARMD 発生率に機種や施設間やのばらつきがあり、MoM 摺動部の金属摩耗粉以外に特定機種の骨頭ネック接合部での腐食摩耗が ARMD 発生に関与している可能性も示唆されたので、平成 25 年度は、MoM-THA 後 ARMD の診断、再手術時所見、治療経過の日本での現状を明らかにするため、追跡調査を行った。

B. 研究方法

PMDA から MoM 人工股関節インプラント販売実績のある7社に対し、2000 年 1 月 1 日から 12 年間に販売された MoM 人工股関節インプラントの総数、使用施設を調査した結果、コリン・ジャパン(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)986 関節、エム・エム・ティー(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)2594 関節、J&J(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)8141 関節、バイオメット・ジャパン(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)4688 関節、ライト・メディカル・ジャパン(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)2995 関節、泉工医科工業(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)999 関節、ジンマー(2000 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)2823 関節で、合計 23226 関節の MoM 人工股関節インプラントが使用されていた。各社の

MoM 機種使用実績 5 位までの施設と、50 例以上使用した施設を合わせた 102施設に対して昨年度調査を行い、回答を得た 82 施設を今回の二次調査対象とした。アンケートにより、ARMD 症例経験の有無を確認し、有の場合は、患者背景、インプラント情報、臨床症状、診断のための画像所見、再手術に関する情報、再手術後の経過を調査した。本研究は日本整形外科学会および大阪大学医学部附属病院の倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

39 施設(48%)からアンケートの回答が得られた。31 施設(79%)で MoM-ARMD 症例があった。MoM-THA 後の ARMD は 312 例で、他施設での手術例が 16 例であった。MoM 以外の摺動部の metal on poly (MoP)6 例、ceramic on ceramic (CoC) 1 例、モノポーラ人工骨頭 1 例にも ARMD 症例があった。39 施設における MoM の ARMD 症例は、2012 年調査時の 100 例から 204 例増加し、304 例となった。再手術は 46 例から 50 例増加し、96 例となった。ARMD 診断時期は 2012 年が最多で、2004 年以降、増加し続けていた。MoM-THA 後 1 年未満で ARMD と診断された症例もあるが、術後 1 から 4 年で診断される例が多く、4 年以降では症例数が少なくなっていた。寛骨臼カップ機種別の ARMD 症例数(率)と再手術数(率)を表1に示す。表 1 では機種別の ARMD 発生率と再手術率を算出するため、他施設での手術例と使用したインプラントの総数が報告されなかった施設からの症例を除外して算出した。

表 1. 寛骨臼カップ機種別ARMD診断例数(率)と再手術数(率)

機種名	AMRD診断数(率)	再手術数(率)
Conserve (Wright medical)	113/1175 (9.6%)	35/1175 (3.0%)
Pinnacle (DePuy)	57/1560 (3.7%)	25/1560 (1.6%)
Cormet (Corin)	36/226 (16%)	11/226 (4.9%)
Adept (MMT, Stryker)	30/708 (4.2%)	4/708 (0.6%)
M2a (Biomet)	16/686 (2.3%)	3/686 (0.4%)
M2a Magnum (Biomet)	14/661 (2.1%)	4/661 (0.6%)
Metasul (Zimmer)	5/811 (0.6%)	5/811 (0.6%)
BHR (MMT, Smith & Nephew)	6/285 (2.1%)	0/285 (0%)
LINAGE (Wright medical)	1/100 (1%)	1/100 (1%)
Dynasty (Wright medical)	0/76 (0%)	0/76 (0%)
FMP (泉工医科)	0/86 (0%)	0/86 (0%)

ARMD 症例数には画像スクリーニングによる臨床的に重篤ではない小さな関節周囲液貯留も含まれるので、機種別再手術率で見ると、前回調査で ARMD 発生率が有意に高かった Conserve、Pinnacle、Cormet が他機種よりも高い再手術率を示した。表面置換の

ARMD は 33 例であったが、再手術はなかった。臨床的には無症状が 151 例、疼痛 98 例、腫瘍触知 29 例、違和感 26 例、異常音 7 例、圧迫感 6 例、脱臼 5 例、神経症状 4 例、鈍い痛み 4 例、下肢浮腫 3 例、カップ脱転 2 例、皮膚症状 1 例、股関節周囲の緊満感 1 例、大転子部の腫脹 1 例、クリック自覚 1 例、夜になるとつっぱる感じがする 1 例、臀部にしびれ 1 例、大腿のしびれ 1 例、伸展制限 1 例、カップ移動 1 例であった。診断根拠は MRI209 例、CT87 例、X 線検査 80 例、手術所見 57 例、血液検査 26 例、病理組織 13 例、エコー13 例、関節穿刺 5 例、造影トモシンセシス 3 例、関節造影 1 例、核医学検査 1 例、骨頭・ステム間の離解 1 例であった。単純 X 線画像所見は、骨溶解 77 例、カップの急峻設置 12 例、カップのゆるみ、脱転、migration7 例、金属症（雲母状陰影）3 例、head-neck junction での骨頭脱臼 2 例、股関節の屈曲・外転・外旋拘縮 1 例であった。MRI 所見は偽腫瘍（fluid collection 含む）209 例、筋肉の信号変化 12 例、骨髄浮腫 4 例であった。CT 所見では、腫瘍病変 53 例、骨溶解 41 例、臼底の骨折 3 例、金属症（雲母状陰影）1 例であった。

ARMD 症例に対しては、96 例に再置換が施行され、4 例は再置換予定であった。193 関節（64%）は経過観察、7 例は手術していないが、治療法の記載がなかった。再置換を要した例もしくは再置換を予定している例を手術例（100 例）、それ以外を非手術例（200 例）とすると、手術例は平均 60 才、非手術例は平均 65 才で、両群で年齢に有意差を認めなかった。また、背景疾患と ARMD に対する手術の有無に関連は認めなかった。一方、ARMD で手術を要した男性は 13 例、女性 87 例に対し、非手術例は 56 例、女性 144 例で女性の ARMD 例は男性よりも有意に手術を要する割合が高かった（ χ^2 二乗検定、 $P<0.01$ ）。

偽腫瘍の大きさと ARMD に対する手術の有無で検討すると、最大径が 5cm 未満 134 例中の 16 例、5cm 以上 10cm 未満の場合 66 例中 31 例、10cm 以上 18 例中 12 例に手術が施行されており、最大径が大きいほど手術を要する割合が有意に高かった（ χ^2 二乗検定、 $P<0.01$ ）。偽腫瘍の内容物別の手術の有無を検討すると、液状 159 例中の 30 例、固形 13 例中 11 例、混合型 42 例中 20 例が手術を要しており、固形および混合型で手術を要する割合が有意に高かった（ χ^2 二乗検定、 $P<0.01$ ）。偽腫瘍の形状と手術の有無を検討すると、flat 状 94 例中 8 例、塊状 92 例中 42 例、不

整形 14 例中 9 例に手術を要しており、塊状および不整形で手術を要する割合が有意に高かった（ χ^2 二乗検定、 $P<0.01$ ）。偽腫瘍の壁の厚みと ARMD に対する手術の有無で検討すると、偽腫瘍壁の厚みが 2mm 未満の 95 例中 19 例、偽腫瘍壁の厚みが 2mm 以上の 66 例中 27 例に手術を要しており、偽腫瘍壁の厚みが 2mm 以上で手術を要する割合が有意に高かった（ χ^2 二乗検定、 $P<0.01$ ）。偽腫瘍壁の性状と ARMD に対する手術の有無で検討すると、regular 型 48 例中 11 例、irregular 型 19 例中 10 例に手術を要しており、偽腫瘍壁の irregular 型の手術を要する割合が有意に高かった（ χ^2 二乗検定、 $P<0.05$ ）。

96 例の再置換時の所見で、21 例（22%）にカップの摩耗所見を認め、71 例（74%）に骨頭ネックの腐食を認めた。94 関節（98%）で MoM 以外の摺動部に交換され、59 例が MoP、33 例が CoP、2 例が CoC に変更された。カップの 69%は再置換され、残りはライナー交換が行われた。一方ステムは 16%で再置換が行われたが、残りはモデュラー骨頭の交換のみでステムは温存されていた。術後症状は著しく改善が 69%、やや改善が 21%、不変 4%、やや増悪 2%であった。やや増悪は疼痛の残存であった。再置換術後の股関節機能は、著しく改善が 47%、やや改善が 27%、不変 13%、やや増悪 2%、著しく増悪 2%であった。やや増悪や著しく増悪の症例は脱臼が問題であった。

D. 考察

本研究の限界は、ARMD の診断基準が統一されていないアンケート調査、調査対象が使用数の多い所に偏った調査、カップの角度やテーパー勘合などの手術手技は解析不能である。しかしながら、日本での MoM-THA 後 ARMD の診断と治療経過の現状を把握するには、重要な情報が入手できたと思われる。今回の調査は、無症候性 ARMD の MRI スクリーニングを導入した施設もあり、ARMD 以外の病態を ARMD と過剰診断している可能性もあるため、機種ごとの ARMD 発生率の評価としては慎重な解釈が必要である。しかし、再手術症例の割合で見ると、前回の調査で指摘した ARMD 発生率の有意に高い 3 機種の Conserve、Pinnacle、Cormet において、重篤な ARMD 発生率が高い可能性が示唆された。アンケートの回収率が 50%を下回っており、機種間における ARMD の病態や発生頻度に大きな差があるかは明確ではなく、未回答施設における ARMD の状況を再調

査する必要がある。また、ARMD が術後どの時期に発生しやすく、経年的に増加や減少傾向があるかについても、今後更なる追跡調査を要する。

ARMD の診断方法としては、単純 X 線の骨溶解像が ARMD を疑う所見であるが検出頻度が低く、CT も偽腫瘍検出に有用ではあるものの、MRI の偽腫瘍検出 (fluid collection 含む) が ARMD 診断として最も多く使用されていた。一方で、画像のみでは診断がつかず、手術所見や病理診断で ARMD とされる例もあった。治療としては再置換で摺動部を MoM 以外に交換することで、臨床的には大多数で改善がみられたが、少数例ではあるが、再置換後脱臼が問題となっていた。ステムを温存し、摺動部のみを交換することで、90% に症状の改善が得られていたが、損傷しているネックに再度骨頭を装着して長期的に問題ないか不明であり、更に長期の経過を追う必要性がある。

E. 結論

ARMD 診断には MRI による偽腫瘍検出が最も活用されていた。女性の ARMD は男性よりも手術を要した割合が有意に高い。手術を要した ARMD は、偽腫瘍の大きさが大きい、内容物が液状以外の所見、形状が塊状や歪である特徴が明らかとなった。抜去インプラントの所見では MoM 摺動部の摩耗痕よりも head-neck taper の腐食摩耗の割合がより多く認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugano N, Iida H, Akiyama H, Takatori Y, Nagoya S, Hasegawa M, Kabata T, Hachiya Y, Yasunaga Y. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan. J Orthop Sci. 2014 Jan;19(1):85-9.

2. 学会発表

- 1) 菅野伸彦、飯田寛和、中村孝志、秋山治彦、加畑多文、高取吉雄、名越智、長谷川正裕、蜂谷裕道、安永裕司: Metal-on-Metal 人工股関節術後 ARMD の実態調査研究. 第 44 回日本人工関節学会. 宜野湾, 2014.2.22

G. 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

H. 参考文献

- 1) No authors listed. Medical Device Alert: All metal-on-metal (MoM) hip replacements (MDA/2012/008).
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/MedicalDeviceAlerts/CON143782> (date last accessed 11 February 2013).
- 2) No authors listed. FDA Safety Communication: Metal-on-Metal Hip Implants. Date Issued: Jan. 17, 2013. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm335775.htm>
- 3) Sugano N, Iida H, Akiyama H, Takatori Y, Nagoya S, Hasegawa M, Kabata T, Hachiya Y, Yasunaga Y. Nationwide investigation into adverse tissue reactions to metal debris after metal-on-metal total hip arthroplasty in Japan. J Orthop Sci. 2014 Jan;19(1):85-9.

