

201403017A

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

(地球規模保健課題解決推進のための研究事業)

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 寛和

平成 27 (2015) 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. 我が国の人工股関節レジストリーにおける金属対金属人工股関節合併症の解析研究	-----	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学講座教授

### 【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、使用機関への直接アンケート調査により実態を把握すること、レジストリーシステムを整備し、そこから脚間的諜報を収集すること、諸外国の現状を把握し我が国における施策に反映させることを目的として、継続調査研究を行っている。継続調査によって実態が明らかになりつつあり、次年度において対象症例に対する検査治療ガイドライン策定を目標として調査研究を行った。その結果、本問題を巡る背景と実態、更には診断治療法の進歩が明らかになり、今後の対応への好影響が期待される。

### 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 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し、今後の指針を早急に策定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 施設に対して調査を行ってきた。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。合計 82 施設中 63 施設の回答結果を解析した。

次に、平成 26 年 8 月 31 日までに日本人工関節登録制度に登録された人工股関節再置換術の

中から、メタローシス、ARMD, ALVAL など金属摩耗粉が原因で再置換術を施行された症例を抽出し、各施設に詳細調査のためのアンケート調査を実施した。

また海外の動向を把握するために、the International Society of Arthroplasty Register, European federation of Orthopaedic Surgery & Traumatology 等の学会において情報を収集した。特に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、National Joint Registry (英国) などにおける、最新の動向を調査した。

### C. 研究結果

ARMD は 355 例で、調査実施施設以外での手術例が 21 例であった。MoM 以外は 9 例であった。回答のあった 63 施設での MoM の ARMD は、平成 24 年調査時の 100 例から 255 例増加し、355 例となった。ARMD 診断時期は平成 16 年以降、増加し続け、平成 24 年が最多で、平成 25 年は減少傾向であった。MoM-THA 後 1 年未満の ARMD 症例もあるが、術後 1 から 5 年で診断される例が多く、5 年以内に診断された症例が 295 例 (83%) で、6 年以降では

症例数が少なくなっていた。Conserve、Ultamet、CormetがMetasulを比較対照として有意に高いAMRDによる再手術率を示した。他の機種は、Metasulを比較対照としてAMRDによる再手術率に有意差を認めなかった。臨床的には無症状が162例、疼痛140例、違和感51例、腫瘍触知37例、神経症状15例、圧迫感6例、皮膚症状3例、その他40例であった。診断根拠はMRI230例、CT115例、X線110例、手術所見72例、血液検査40例、エコー12例、核医学検査5例、その他38例であった。MRI所見は偽腫瘍（fluid collection含む）230例、筋肉の信号変化14例、骨髄浮腫6例であった。CT所見では、腫瘍病変77例、骨溶解48例、金属症（雲母状陰影）3例であった。単純X線画像所見は、骨溶解90例、カップの急峻設置16例、腫瘍陰影4例、金属症（雲母状陰影）1例であった。

ARMDに対して141例（40％）に手術が施行された。女性のARMDは男性よりも手術を要した割合が有意に高かった。ARMD診断にはMRIによる偽腫瘍検出が最も活用されていた。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、形状が塊状や不整形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。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、92％に症状の改善、79％に股関節機能の改善が得られていた。

日本人工関節登録制度に登録された人工股関節再置換術の中から、メタローシス、ARMD、ALVALなど金属摩耗粉が原因で再置換術を施行された症例を抽出した結果では、26年8月31日までに、日本人工関節登録制度に登録されていた金属摩耗粉による人工股関節再置換術は77症例であった。抜去されたインプラントで最も多かったのはWright Medical社製Conserveで26症例であった。次がCorin社製Cormet、DePuy社製Ultamet、MMT社製Adept、Biomet社製M2a、その他Wright Medial社Linage、Zimmer社製Metasul、Zimmer社製BHRが少数では有る

が登録されていた。再置換術症例では、術後疼痛は消失した症例がほとんどであるが、筋力低下による歩行障害が残存する症例が見受けられる。また、摺動面ではなく明らかなTrunionの肉眼的所見を認める症例も存在していた。

海外の動向として、2014年5月31日より3日間USA、Bostonで開かれたThe third meeting of the International Society of Arthroplasty Registerにおいて、MoM人工股関節合併症を契機に、より早く欠陥のある人工股関節を排除するかという動きが加速し、学会レベルのみでなくFDAはじめ各国行政機関の関心も高くなっていることが明らかになっていった。大骨頭MoMに関してはほぼ完全に否定され、オランダ等ではほぼ完全に使用が控えられていると報告されていた。この問題について各方面（新聞記者、患者、医師、製造業者）の代表がそれぞれの立場から意見を述べるシンポジウムが組まれており、医学的関心のみでなく社会的関心にまで拡大しているのと考えられた。英国ではMoM合併症により再置換が急速に増加したため、London Implant Retrieval Center (LIRC)を設立し既に5000例に上る摘出インプラントの収集を行い、National Joint Registry (NJR)と関連付けながら解析を行っていた。また再置換をエンドポイントとしての分析だけでなく、Patient Oriented Outcome Measure (PROMS)によって機能面、患者満足度からの分析をおこない、再置換に至る以前の問題を抽出する動きが加速していると考えられた。

#### D. 考察

本研究のうち、第一の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。また機種による発生頻度の差が明らかになり、また発生時期の傾向も認められるようになった。しかし、今後更に注意深い経過観察が必要であることは言をまたない。次に人工関節登録制度から抽出した調査でも同様の結果が示唆され、今後レジストリーシステムによる全症例把握に向

けて更なる整備が必要と考えられる。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 人工股関節置換術に対し今後も慎重な経過観察を継続して行く必要があると考えられた。

## E. 結論

日本人工関節学会の MoM 人工股関節合併症調査委員会におけるデータの詳細解析および関連論文、諸外国における金属対金属人工股関節置換術の不具合に対する対応を最終調査しており、次年度本研究の最終結果を公開すること、我が国における MoM 人工股関節置換術における診療・検査指針および不都合症例に対する治療指針を策定し公開する必要がある。また、本研究の結果を厚生労働省および PMDA と共有し、人工股関節インプラントに対する今後の施策に反映して頂く予定である。

## F. 健康危惧情報

人工股関節置換術は通常極めて高い確率で、高度の破壊と機能障害を生じた患者さんに対し劇的に機能回復を図れる治療手段として普及してきた。今回問題となっている MoM 人工股関節においても大多数の症例においては良好な治療結果が得られているが、少数例において従来生じ得なかった重篤な合併症が比較的短期間で生じており、他の機構に基づく人工股関節に対する優位性はほぼ否定された。今後も合併症発生に対して予防、早期発見、早期対処法等のアルゴリズムを確立していくことが望まれる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・名越 智, 安永 裕司, 蜂谷 裕道, 長谷川 正裕, 秋山 治彦, 加畑 多文, 高取 吉雄, 飯田 寛和, 中村 孝志, 菅野 伸彦, 日本人工関節学

会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. Metal on Metal 人工股関節置換術 今なすべきこと 現状と対策 世界における人工股関節 ARMD の発生傾向. 日本人工関節学会誌 (1345-7608) 44 巻 Page1-2 (2014. 12)

・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, 日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. 日本人工関節学会誌 (1345-7608) 44 巻 Page1-2 (2014. 12)

### 2. 学会発表

・名越 智, 安永 裕司, 蜂谷 裕道, 長谷川 正裕, 秋山 治彦, 加畑 多文, 高取 吉雄, 飯田 寛和, 中村 孝志, 菅野 伸彦, 日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. 人工股関節置換術後の ARMD に対する診断・治療のストラテジー. 第 45 回日本人工関節学会. 2015. 2. 28.

・菅野伸彦, 日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. 平成 26 年度 Metal-on-Metal 人工股関節術後 ARMD の実態調査研究. 第 45 回日本人工関節学会. 2015. 2. 28.

## H. 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

## 我が国の人工股関節レジストリーにおける金属対金属人工股関節合併症の解析研究

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/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 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-頸部勘合部が原因の 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 発症に関しても、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年間において、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。

本研究において、平成25年度は海外における 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した。平成26年度は、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した。

## B. 研究方法

平成26年8月31日までに日本人工関節登録制度に登録された人工股関節再置換術の中から、メタロース、ARMD, ALVAL など金属摩耗粉が原因で再置換術を施行された症例を抽出し、さらに平成25年度に日本人工関節学会よりアンケート調査が実施されていない症例に関して、各施設に詳細調査のためのアンケート調査を実施した。

## C. 研究結果

平成26年8月31日までに、日本人工関節登録制度に登録されていた金属摩耗粉による人工股関節再置換術は 77 症例であった。抜去されたインプラントで最も多かったのは Wright Medical 社製 Conserve で 26 症例であった。次が Corin 社製 Cormet、DePuy 社製 Ultramet、MMT 社製 Adept、Biomet 社製 M2a、その他 Wright Medial 社 Linage、Zimmer 社製 Metasul、Zimmer 社製 BHR が少数では有るが登録されていた。

再置換術症例では、術後疼痛は消失した症例がほ

とんどであるが、筋力低下による歩行障害が残存する症例が見受けられる。また、摺動面ではなく明らかな Trunion の肉眼的所見を認める症例も存在していた。

## D. 考察

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。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 の大骨頭径でモジュラータイプの再置換率が高い事、今回の調査でも我が国でも同様の所見を有する症例が存在することからも、骨頭-頸部 勘合部やモジュラー型インプラントに関しての調査検討が今後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、平成26年8月31日の時点で 77 症例の金属摩耗粉による再置換術症例が登録されており、欧米諸国と同様のインプラントに不具合が発生している事が明らかになった。

今後、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

日本人工関節登録制度の人工股関節置換術登録率は、平成25年度で約16%程度であった。その中で、77 症例の金属摩耗粉による人工股関節再置換術症例の把握、それらの患者背景、およびアンケート調査による術中所見が詳細に検討できた。このことは、人工関節インプラントのレジストリー制度が、金属対金属人工股関節インプラントの様な、製品不具合が発生した場合に、その国全体の傾向と結果が明らかと也、さらに施行施設および患者へのフィードバック

が容易にさらに正確に可能である事が明らかとなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・名越 智, 安永 裕司, 蜂谷 裕道, 長谷川 正裕, 秋山 治彦, 加畑 多文, 高取 吉雄, 飯田 寛和, 中村 孝志, 菅野 伸彦, 日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. Metal on Metal 人工股関節置換術 今なすべきこと 現状と対策 世界における人工股関節 ARMD の発生傾向. 日本人工関節学会誌 (1345-7608) 44 巻 Page1-2 (2014. 12)

・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, 日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. 日本人工関節学会誌 (1345-7608) 44 巻 Page1-2 (2014. 12)

### 2. 学会発表

・ 名越 智, 安永 裕司, 蜂谷 裕道, 長谷川 正裕, 秋山 治彦, 加畑 多文, 高取 吉雄, 飯田 寛和, 中村 孝志, 菅野 伸彦, 日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. 人工股関節置換術後の ARMD に対する診断・治療のストラテジー. 第 45 回日本人工関節学会. 2015. 2. 28.

・ 菅野伸彦、日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会. 平成 26 年度 Metal-on-Metal 人工股関節術後 ARMD の実態調査研究. 第 45 回日本人工関節学会. 2015. 2. 28.

## 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



## 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。平成 24 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 施設に平成 25 年度二次調査を行い、39 施設(48%)の回答が得られた。今年度は未回答施設に対して、再度アンケート調査を行い、24 施設から回答が得られ、合計 82 施設中 63 施設(77%)の回答結果を解析した。

ARMD は 355 例で、調査実施施設以外での手術例が 21 例であった。MM 以外は 9 例であった。回答のあった 63 施設での MM の ARMD は、平成 24 年調査時の 100 例から 255 例増加し、355 例となった。ARMD 診断時期は平成 16 年以降、増加し続け、平成 24 年が最多で、平成 25 年は減少傾向であった。MM-THA 後 1 年未満の ARMD 症例もあるが、術後 1 から 5 年で診断される例が多く、5 年以内に診断された症例が 295 例 (83%) で、6 年以降では症例数が少なくなっていた。Conserve、Ultamet、Cormet が Metasul を比較対照として有意に高い ARMD による再手術率を示した。他の機種は、Metasul を比較対照として ARMD による再手術率に有意差を認めなかった。

臨床的には無症状が 162 例、疼痛 140 例、違和感 51 例、腫瘍触知 37 例、神経症状 15 例、圧迫感 6 例、皮膚症状 3 例、その他 40 例であった。診断根拠は MRI230 例、CT115 例、X 線 110 例、手術所見 72 例、血液検査 40 例、エコー12 例、核医学検査 5 例、その他 38 例であった。MRI 所見は偽腫瘍 (fluid collection 含む) 230 例、筋肉の信号変化 14 例、骨髄浮腫 6 例であった。CT 所見では、腫瘍病変 77 例、骨溶解 48 例、金属症 (雲母状陰影) 3 例であった。単純 X 線画像所見は、骨溶解 90 例、カップの急峻設置 16 例、腫瘍陰影 4 例、金属症 (雲母状陰影) 1 例であった。

ARMD に対して 141 例 (40%) に手術が施行された。女性の ARMD は男性よりも手術を要した割合が有意に高かった。ARMD 診断には MRI による偽腫瘍検出が最も活用されていた。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、形状が塊状や不整形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 MM 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。治療としては再置換で摺動部を MM 以外に交換することで、92%に症状の改善、79%に股関節機能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 Adverse reactions to metal debris (ARMD)の

診断および治療のガイドライン策定のため、本邦での ARMD の発生率や特徴、診断および治療の実態調査を目的とする。

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) 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、ARMD や adverse local tissue reaction (ALTR) としてまとめられることが多い。このような MoM 人工股関節インプラント術後の ARMD 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され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)<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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 (PMDA) 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、2012 年より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、全国的な疫学調査を行った<sup>3)</sup>。ARMD の診断基準は施設ごとに異なるが、約 12 年間での 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。また、ARMD 発生率に機種や施設間のばらつきがあり、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。平成 25 年度は、日本での MM-THA 後 ARMD の診断と治療経過の現状を明らかにする

調査を行った。その結果、1) ARMD 診断には MRI による偽腫瘍検出が最も活用され、2) 女性の ARMD は男性よりも手術を要した割合が有意に高く、3) 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あり、4) 抜去インプラントの所見では MM 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<sup>4)</sup>。しかしながら、アンケートの回答が得られたのは調査対象とした 82 施設中 39 施設 (48%) と少なく、更に回答率を上げるべきと考えられたため、ARMD の診断と治療経過の日本での実態を更に明らかにするため、未回答施設への再度アンケート調査を行った。

## 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 施設に対して平成 24 年度に調査を行い、回答を得た 82 施設が平成 25 年度の調査対象であった。その時に未回答であった 43 施設に対し、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、今回の調査結果を平成 25 年度に回答を得た 39 施設の結果と合算して評価した。

### C. 研究結果

24施設から回答が得られ、合計82施設中63施設(77%)の回答結果を解析した。ARMDは355例で、調査実施施設以外での手術例が21例であった。MM以外は9例であった。回答のあった63施設でのMMのARMDは、2012年調査時100例から255例増加し、355例となった。ARMD診断時期は2004年以降、増加し続け、2012年が最多で、2013年は減少傾向であった。MM-THA後1年未満のARMD症例もあるが、術後1から5年で診断される例が多く、5年以内に診断された症例が295例(83%)で、6年以降では症例数が少なくなっていた。MM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。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、機種別再手術率でみると、Conserve、Ultamet、CormetがMetasulを比較対照として有意に高いARMDによる再手術率を示した。他の機種は、Metasulを比較対照としてARMDによる再手術率に有意差を認めなかった。

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	ARMD診断数(率)	再手術数(率)
Conserve (Wright medical)	116/1295 (9.0%)	38/1295 (2.9%)
Ultamet (DePuy)	100/3268 (3.1%)	52/3268 (1.6%)
Cormet (Corin)	42/494 (8.5%)	17/494 (3.4%)
Adept (MMT, Stryker)	32/793 (4.0%)	5/793 (0.6%)
M2a (Biomet)	22/1230 (1.8%)	7/1230 (0.6%)
M2a Magnum (Biomet)	20/1172 (1.7%)	8/1172 (0.7%)
Metasul (Zimmer)	5/1332 (0.4%)	5/1332 (0.4%)
BHR (MMT, Smith & Nephew)	6/306 (2.0%)	0/306 (0%)
LINAGE (Wright medical)	1/161 (0.6%)	1/161 (0.6%)
Dynasty (Wright medical)	0/76 (0%)	0/76 (0%)
FMP (泉工医科)	0/205 (0%)	0/205 (0%)
合計	344/10332(3.3%)	133/10332(1.3%)

臨床的には無症状が162例、疼痛140例、違和感51例、腫瘍触知37例、神経症状15例、圧迫感6例、皮膚症状3例、その他40例であった。診断根拠はMRI230例、CT115例、X線110例、手術所見72例、血液検査40例、エコー12例、核医学検査5例、その他38例であった。MRI所見は偽腫瘍(fluid collection含む)230例、筋肉の信号変化14例、骨髄浮腫6例であった。

CT所見では、腫瘍病変77例、骨溶解48例、金属症(雲母状陰影)3例であった。単純X線画像所見は、骨溶解90例、カップの急峻設置16例、腫瘍陰影4例、金属症(雲母状陰影)1例であった。

ARMDに対して141例(40%)に手術が施行された。そのうち136例は再置換術であった。手術例(141例)と非手術例(207例)を比較すると、手術例は平均60才、非手術例は平均64才で、両群の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20例、女性121例に対し、非手術例は63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( $\chi^2$ 二乗検定、 $P<0.001$ )。MRIでの偽腫瘍の大きさとARMDに対する手術の有無で検討すると、最大径が5cm未満141例中の23例、5cm以上10cm未満の場合76例中37例、10cm以上22例中15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( $\chi^2$ 二乗検定、 $P<0.001$ )。MRIでの偽腫瘍の内容物別の手術の有無を検討すると、液状175例中の37例、固形17例中14例、混合型43例中23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( $\chi^2$ 二乗検定、 $P<0.001$ )。MRIでの偽腫瘍の形状と手術の有無を検討すると、flat状75例中12例、塊状116例中49例、不整形33例中15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( $\chi^2$ 二乗検定、 $P<0.001$ )。MRIでの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106例中26例、偽腫瘍壁の厚みが2mm以上の77例中36例に手術を要しており、MRIでの偽腫瘍壁の厚みが2mm以上で手術を要する割合が有意に高かった( $\chi^2$ 二乗検定、 $P<0.005$ )。MRIでの偽腫瘍壁の性状とARMDに対する手術の有無で検討すると、regular型52例中14例、irregular型33例中23例に手術を要しており、MRIでの偽腫瘍壁のirregular型の手術を要する割合が有意に高かった( $\chi^2$ 二乗検定、 $P<0.005$ )。

134例の再置換時の所見で、23例(17%)にカッ

プの摩耗所見を認め、94例(70%)に骨頭ネックの腐食を認めた。133関節(99%)でMM以外の摺動部に交換され、92例がMoP、38例がCoP、3例がCoCに変更された。カップの50%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67%、やや改善が25%、不変3%、やや増悪1%、著しく増悪1%であった。やや増悪は疼痛の残存で、著しく増悪は頻回脱臼例であった。再置換術後の股関節機能は、著しく改善が51%、やや改善が28%、不変13%、やや増悪3%、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、今回の調査で、対象施設の77%から回答が集計できたことになり、日本でのMM-THA後ARMDの診断と治療経過の現状をかなり把握できたと思われる。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、画像診断のみの頻度よりも、再手術に着目した評価が重要と考えられる。再手術症例の割合で見ると、2012年の調査で指摘したARMD発生率の有意に高い3機種(Conserve、Ultamet、Cornet)において、やはり、ARMDに対する手術頻度が高かった。ARMDは術後5年以内の診断が多く、その後は発生頻度が減少する傾向であるが、その傾向を見極めるには更なる追跡調査が望ましい。

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。現時点でMRIがARMD診断に最も有用で、最大径で5cmを超える

もの、偽腫瘍内容物が固形または混合型、形状が塊状または不整形などが手術を要する可能性が高いことが明らかとなった。

治療としては再置換で摺動部をMM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、92%に症状の改善、79%に股関節機能の改善が得られていた。腐食摩耗などで損傷しているネックに再度骨頭を装着して長期的に不具合が生じやすすくないか不明であるが、強固に固着しているステムの場合、STEM抜去時の大腿骨損傷リスクを考慮すると適切な選択肢の1つと考えられる。

#### E. 結論

MM人工股関節のARMD症例は、平成24年調査時より増加していたが、平成25年時調査と今回は同様の頻度であった。ARMDは術後5年以内の診断が多く、その後は発生頻度が減少する傾向であった。平成24年の調査で指摘したARMD発生率の有意に高い3機種(Conserve、Ultamet、Cornet)において、ARMDに対する手術頻度が高かった。女性のARMDは男性よりも手術を要した割合が有意に高かった。ARMD診断にはMRIによる偽腫瘍検出が最も活用されていた。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、形状が塊状や不整形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MM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。治療としては再置換で摺動部をMM以外に交換することで、92%に症状の改善、79%に股関節機能の改善が得られていた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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. 日本人工関節学会誌, 1-2, 2014.
- 名越智、安永裕司、長谷川正裕、蜂谷裕道、飯田寛和、秋山治彦、高取吉雄、加畑多文、菅野

伸彦. 世界における人工股関節 ARMD の発生傾向. 日本人工関節学会誌, 第 44 巻, 3-4, 2014.

後 ARMD の実態調査研究. 日本人工関節学会誌, 第 44 巻, 1-2, 2014.

- 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.

## 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:平成 26 年度 Metal-on-Metal 人工股関節術後 ARMD の実態調査研究. 第 45 回日本人工関節学会. 福岡、2015.2.26

## 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.
- 4) 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

