

201415094A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の  
改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野伸彦

平成27年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の  
改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野伸彦

平成27年3月

## 目次

1. 研究者名簿
2. 研究成果報告（総括）  
特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と  
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 ..... 3  
研究代表者 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）
3. 研究成果報告（分担）
  - 1) 「今後の難病対策のあり方に関する研究班」における特発性大腿骨頭壊死症に関する  
修正案の検討 .....13  
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）
  - 2) 大腿骨頭壊死症の全国疫学調査  
— 進捗状況および一次調査の中間集計結果 — .....15  
福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
坂井 孝司、高尾 正樹（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）  
菅野 伸彦、西井 孝（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）  
中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
  - 3) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学  
—平成25年の集計結果— .....23  
小野 優、福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
菅野 伸彦、西井 孝（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）  
坂井 孝司、高尾 正樹（大阪大学大学院医学系研究科整形外科学）  
山田 晋（秋田大学大学院医学系研究科整形外科学）  
伊藤 浩（旭川医科大学整形外科学）  
間島 直彦（愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座）  
加来 信広（大分大学医学部整形外科学）  
溝川 滋一（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学）  
藤原 一夫（岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座）  
小宮 節郎（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学）  
加畑 多文  
（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学）  
松本 忠美、兼氏 歩（金沢医科大学整形外科学）

大園 健二（関西労災病院整形外科）  
岩本 幸英、山本 卓明（九州大学大学院医学研究院整形外科学）  
久保 俊一（京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学）  
樋口 富士男（久留米大学医療センター整形外科関節外科センター）  
藤代 高明（神戸大学大学院医学研究科整形外科学）  
三木 秀宣（独立行政法人大阪医療センター整形外科）  
馬渡 正明（佐賀大学医学部整形外科学）  
名越 智（札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座）  
渥美 敬（昭和大学藤が丘病院整形外科）  
小林 千益（諏訪赤十字病院整形外科）  
岸田 俊二、中村 順一（千葉大学大学院医学研究院整形外科学）  
田中 栄、田中 健之  
（東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学）  
山本 謙吾（東京医科大学整形外科学）  
神野 哲也（東京医科歯科大学医学部整形外科）  
尾崎 誠（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学）  
長谷川 幸治（名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学）  
石橋 恭之（弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座）  
山崎 琢磨（広島大学大学院医学研究科整形外科学）  
安永 裕司（広島県立障害者リハビリテーションセンター）  
高橋 大介（北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座）  
須藤 啓広（三重大学大学院医学系研究科運動器外科学）  
帖佐 悦男（宮崎大学医学部整形外科学）  
高木 理彰（山形大学医学部整形外科学）  
稲葉 裕（横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学）  
仲宗根 哲（琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学）

4) 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム調査票書式の改訂（2014年）…32

小野 優、福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
菅野 伸彦、西井 孝（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）  
坂井 孝司、高尾 正樹（大阪大学大学院医学系研究科整形外科学）  
山田 晋（秋田大学大学院医学系研究科整形外科学）  
伊藤 浩（旭川医科大学整形外科学）  
間島 直彦（愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座）  
加来 信広（大分大学医学部整形外科学）  
溝川 滋一（大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学）

藤原 一夫 (岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座)  
 小宮 節郎 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学)  
 加畑 多文  
 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学)  
 松本 忠美、兼氏 歩 (金沢医科大学整形外科学)  
 大園 健二 (関西労災病院整形外科)  
 岩本 幸英、山本 卓明 (九州大学大学院医学研究院整形外科学)  
 久保 俊一 (京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学)  
 樋口 富士男 (久留米大学医療センター整形外科関節外科センター)  
 藤代 高明 (神戸大学大学院医学研究科整形外科学)  
 三木 秀宣 (独立行政法人大阪医療センター整形外科)  
 馬渡 正明 (佐賀大学医学部整形外科学)  
 名越 智 (札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座)  
 渥美 敬 (昭和大学藤が丘病院整形外科)  
 小林 千益 (諏訪赤十字病院整形外科)  
 岸田 俊二、中村 順一 (千葉大学大学院医学研究院整形外科学)  
 田中 栄、田中 健之  
 (東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学)  
 山本 謙吾 (東京医科大学整形外科学)  
 神野 哲也 (東京医科歯科大学医学部整形外科)  
 尾崎 誠 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学)  
 長谷川 幸治 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学)  
 石橋 恭之 (弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座)  
 山崎 琢磨 (広島大学大学院医学研究科整形外科学)  
 安永 裕司 (広島県立障害者リハビリテーションセンター)  
 高橋 大介 (北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座)  
 須藤 啓広 (三重大学大学院医学系研究科運動器外科学)  
 帖佐 悦男 (宮崎大学医学部整形外科学)  
 高木 理彰 (山形大学医学部整形外科学)  
 稲葉 裕 (横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学)  
 仲宗根 哲 (琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学)

5) 特発性大腿骨頭壊死症診断基準における現在の課題	.....38
大園 健二 (関西労災病院 整形外科)	
6) 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況	....41

坂井孝司、高尾正樹（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）  
福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）  
菅野伸彦、西井孝（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）

- 7) 骨シンチグラフィの無症候性大腿骨頭壊死に対する診断精度 ……………43  
園田和彦、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、久保祐介、岩本幸英  
（九州大学大学院医学研究院 整形外科）
- 8) MRIにてステロイド投与開始後18日目に骨壊死発生が示唆された一例 ……………45  
久保祐介、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、岩本幸英  
（九州大学大学院医学研究院 整形外科）  
塚本伸章（佐賀県医療センター好生館 整形外科）
- 9) 当院での特発性大腿骨頭壊死症の背景因子、診断時病型、病期別の自然経過……………48  
黒田 隆、松田 秀一（京都大学大学院医学研究科 整形外科）
- 10) 特発性大腿骨頭壊死症患者のQOLに影響を及ぼす要因の検討 ……………50  
上杉裕子（神戸大学大学院 保健学研究科）  
坂井孝司、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）
- 11) 変形性股関節症と大腿骨頭壊死症におけるJHEQの特徴 ……………54  
市堰 徹、兼氏 歩、植田 修右、松本 忠美（金沢医科大学 整形外科）
- 12) 特発性大腿骨頭壊死症に関するQOL評価 ……………58  
関泰輔、池内一磨、竹上靖彦、天野貴文、樋口善俊、笠井健広、小松大悟  
（名古屋大学 整形外科）  
長谷川幸治（名古屋大学 下肢関節再建学）
- 13) 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26年度調査結果 ……………62  
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、  
久保俊一（元班長）、岩本幸英（前班長）、菅野伸彦（班長）（○サブグループリーダー）

14) 彎曲内反骨切り術にBone impaction graftingを併用した大腿骨頭壊死の中期成績	75
--	----

長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学研究科 下肢関節再建学)

関泰輔、池内一磨、天野貴文、竹上靖彦

(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

15) 大腿骨頭回転骨切り術における大腿骨頭回転シミュレーション	77
----------------------------------	----

名越 智、岡崎俊一郎、鈴木大輔 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)

4. 研究成果の刊行に関する一覧	79
------------------	----

研 究 者 名 簿



厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と  
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班  
平成26年度研究者名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	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
研究分担者	松本忠美	金沢医科大学整形外科学	教授
	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院整形外科	教授
	久保俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科運動器外科学	教授
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学	教授
	安永裕司	広島県立障害者リハビリテーションセンター	副所長
	大園健二	関西労災病院 整形外科	副院長
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学	寄附講座教授
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	教授
	小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	第1整形外科部長
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科疫学・公衆衛生学	教授
	山本卓明	九州大学大学院医学研究院整形外科	准教授
	伊藤 浩	旭川医科大学整形外科学	教授
	高木理彰	山形大学医学部整形外科学	教授
	松田秀一	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学	教授
	神野哲也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科運動器外科学	講師
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学	准教授
	名越 智	札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	加畑多文	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学	准教授
上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科国際保健学領域	准教授	
三木秀宣	独立行政法人大阪医療センター整形外科	医長	
仲宗根哲	琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学	特任助教	
坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	講師	
研究協力者	小宮節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学	教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部整形外科学	教授
	樋口富士男	久留米大学医療センター整形外科関節外科センター	教授

兼氏 步	金沢医科大学整形外科学	教授
加来信広	大分大学医学部整形外科学	講師
西井 孝	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 准教授
高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	助教
岸田俊二	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	助教
山田 晋	秋田大学大学院医学系研究科整形外科学	講師
間島直彦	愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座	准教授
藤原一夫	岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座	寄附講座 准教授
中村順一	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	助教
山崎琢磨	広島大学大学院医学研究科整形外科学	診療講師
藤代高明	神戸大学大学院医学研究科整形外科学	特命助教
田中健之	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	助教
高橋大介	北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座	助教
溝川滋一	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学	助教
市堰 徹	金沢医科大学整形外科学	准教授

# 研究成果報告（総括）

# 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と

## 診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

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)

特発性大腿骨頭壊死症は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害をきたし歩行困難となる重篤な疾患である。その病態は、大腿骨頭が虚血性壊死に陥り、股関節が破壊されるが、詳細な病因・病態は不明である。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも大きな問題となっている。加えて、免疫・アレルギー疾患や移植医療に使用されるステロイド剤に関連した副作用の要因もあり、行政的にも重要な意味を有する。

本背景に基づき、昭和 50 年に本症の調査研究班が組織され、本年で 39 年が経つ。この間、本研究班は日本のみならず世界的にも多大な業績を残し、医療福祉に貢献してきた。今年度からの新たな研究班発足にあたり、その最大の目的を以下の 4 点におく。

- ・全国の疫学調査継続による、世界最大の正確かつ最新の疫学データ収集とその解析
- ・的確かつ精度の高い診断基準を確立し、大腿骨頭壊死症患者の診断の標準化を進める。
- ・全身疾患としての骨壊死(多発性骨壊死)を含めた新たな重症度分類と QOL 評価の実施。
- ・これらを基に総合的な特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン策定を行う。

研究方法として、全国規模の疫学調査を行い、最新で正確な実態を明らかにする。これまで特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査は平成 7 年及び平成 17 年の 2 回行われており、平成 27 年にも実施することにより 10 年毎の疫学像の変化をとらえることができる。全国疫学調査は他疾患でも実施されているが、10 年毎の調査を 3 回実施しうる可能性のある疾患は、特発性大腿骨頭壊死症のみである。また並行して過去 39 年にわたり行われてきた本研究班における定点モニタリングシステムを継続して記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法で発生要因についても解析する。

次に、これまで大腿骨頭壊死症の診断基準を用いても、他の疾患が混入されているとする報告もあり、また、Stage 1 における治療をより迅速に行うため、現在の診断基準を見直し、骨壊死患者の診断の標準化を進める。股関節のみならず膝関節・肩関節・足関節など全身の大関節に生じる多発性骨壊死を含めた長期経過を明らかにし、新たな重症度分類と QOL 評価を行い、特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインガイドラインを策定する。

なお、本研究遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報管理には万全を期し、患者の人権を尊重する。

本年度は、研究体制確立と、多施設での研究のための倫理審査を行い、また、各施設において効率的に研究が行われた。

### 1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、大規模な疫学調査を行い、精度の高い診断基準の確立、・重症度分類の改訂を基に、診療ガイドラインを策定する。

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊により歩行障害をきたし労働能力の低下をきたすなど労働経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。臓器移植や幹細胞移植を含めた移植医療の発展に伴い、今後ステロイド剤の使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが

### 2. 研究の必要性

予想される。本症の診断・治療体系をガイドラインとして確立する必要がある。

### 3. 研究の特色・独創的な点

世界に類を見ない大規模な疫学調査を継続し実施することにより、精度の高い診断基準と重症度分類を確立することが可能となり、診療ガイドラインを策定することができる。

#### 1・定点モニタリングシステムの継続と全国疫学調査による疫学像の把握

本研究班での全国疫学調査での推計年間新患数は3000人程度であり、臨床データを収集するためには疫学的調査が必須である。本研究班において39年間継続されてきた定点モニタリングシステムは、本邦における新規発生数の40%を捉えることができるまでに成長した。難治性疾患研究班の中で、現在まで定点モニタリングシステムを維持・拡大している研究班は他になく、世界的にも注目されている。またこれまで特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査は平成7年及び平成17年の2回行われており、平成27年にも実施することにより他の難病疾患では類を見ない10年毎の疫学像の変化をとらえることができる。全国疫学調査は他疾患でも実施されているが、10年毎の調査を3回実施しうる可能性のある疾患は、特発性大腿骨頭壊死症のみである。

#### 2・精度の高い診断基準の確立

特発性大腿骨頭壊死症患者の診断の標準化を進め、他疾患の混入を減少する。

#### 3・重症度分類の確立とQOL評価

多発性骨壊死や非手術例の経過も踏まえ重症度分類を確立しQOL評価を行う。

4・特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの策定  
診断基準と重症度分類の確立、QOL評価をもとに診療ガイドラインを策定する。

### 4. 研究計画

全体研究計画

1. 定点モニタリングシステムの継続と全国疫学調査による最新の患者動向の把握及び発生要因の解明

2. 診断基準の確立 最新で精度の高い診断基準の確立

3. 重症度分類の確立 病期分類、病型分類、及び多発性骨壊死を含めた重症度分類の確立と診療ガイドライン策定にむけた、非手術例の経過も考慮した

QOL評価

4. 大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの策定 ①既存治療法の評価 骨頭温存手術/インプラント置換術  
②コンピュータ手術支援システムの効果  
初年度は下記に重点をおいて研究を遂行した。

#### 1. 疫学調査

定点モニタリングシステムの継続し、平成25年の集計結果を解析した。また、平成26年から特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム調査票書式の改訂を行った。全国疫学調査の一時調査を実施し、約半数の施設からの回答の集計結果を解析した。

#### 2. 診断基準

現在の診断基準は5項目中2項目で確定診断とし、高い感度・特異度を有するが、MRIのband像のみを呈するstage1の症例について、band像1項目のみで確定診断としてよいかどうか検討した。また診断基準の現実的な運用状況を把握するため、疫学調査における定点モニタリングシステム解析結果を対象に、band像1項目のみで確定診断としている例数、診断項目の一つである骨シンチグラフィーのcold in hot像を確定診断に挙げている例数を調査した。

#### 3. 重症度分類とQOL評価

多施設共同研究を行うため、大阪大学医学系研究科の倫理委員会で承認を受け、各共同研究施設で倫理委員会の承認申請を開始し、調査票の項目・フォーマットを決定し調査票を作成した。

#### 4. 診療ガイドラインの策定

人工関節登録の継続およびデータ解析を更に施設数を増やして実施した。平成27年度から疫学・病態・診断・保存治療・骨切り術・人工関節・再生医療の別に特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会を構成し、日本股関節学会と連携しながらガイドライン策定作業に着手する予定である。

### 5. 本年度の成果の総括

本年度の研究成果を項目ごとに要約する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者の報告を参照されたい。

(1)1996年に改訂された特発性大腿骨頭壊死症研究班の診断基準は、整形外科医に広く認知されて

おり、その診断精度、感度、特異度など詳細な研究成果が国際雑誌にも出版されており、この診断基準は、日本整形外科学会の専門医試験にも引用されていることを踏まえ、研究代表者である大阪大学の菅野は、日本整形外科学会として本研究班の特発性大腿骨頭壊死症診断基準を学会で承認されるように申請し、平成 26 年 9 月 25 日に日本整形外科学会でも特発性大腿骨頭壊死症診断基準として承認された。また、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)))「今後の難病対策のあり方に関する研究」研究班に、WEB 調査票の入力フォーマットの修正案を平成 26 年 8 月 13 日に提出した。重症度分類には、日本整形外科学会股関節評価法(股関節 JOA スコア)を採用して、合計点数で重症度を 4 段階(不可、可、良、優)にすることを提案した。

(2)大阪市立大学の福島らは、全国疫学調査を開始し、一次調査により特発性大腿骨頭壊死症受療患者数を推定した。全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に以下のように選定した。一般病院 99 床以下:5%、100-199 床:10%、200-299 床:20%、300-399 床:40%、400-499 床:80%、500 床以上:100%、大学病院:100%、特別階層(病床規模にかかわらず、特に特発性大腿骨頭壊死症患者が集中すると考えられる 45 病院):100%である。調査対象診療科に、依頼状と特発性大腿骨頭壊死症診断基準を送付した。返信用はがきにより、当該診療科における 2014 年 1 年間(2014 年 1 月 1 日~12 月 31 日)の特発性大腿骨頭壊死症受診患者数(初診・再診を問わず、総ての特発性大腿骨頭壊死症患者が対象)について回答を依頼した。全国の整形外科 4,847 科から 1,226 科(25%)を調査対象として選定し、2015 年 1 月 5 日に一次調査を開始した。2 月 4 日時点で回答が確認できなかった施設については、再依頼を行った(回答期日:2 月 13 日)。550 科(回答率:45%)から 10,470 人の特発性大腿骨頭壊死症患者が報告された。このうち、男性は 5,326 人(51%)であった。所定の算出式により、2014 年 1 年間の全国における特発性大腿骨頭壊死症受療患者数は約 23,600 人(95%CI:21,000-26,200)と推定された。その後も回答が寄せられている状況であり、2015 年 2 月 28 日現在の回答率は 52%である。最終結果は次年度に報告できる予定である。また、臨床疫学特性を把握するための二次調査も 2015 年 5 月開始できる予定である。

(3)大阪市立大学の福島らは、定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究で、平成 25 年の集計結果を解析した。集計対象は新患症例 273 例 452 関節、手術症例 229 例 248 関節であった。新患症例の集計結果では、男性の割合は 52%であった。誘因は「ステロイド全身投与歴あり」が 51%と最も多く、「アルコール愛飲歴あり」が 27%であった。確定診断時年齢は 30~60 歳代の割合が多く、30~40 歳代にピークを認めた。ステロイド全身投与の対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であった。確定診断時の病型は Type C-2 が最も多く 58%を占め、病期は Stage2、3A、3B の割合が高かった。手術症例の集計結果では、男性の割合は 59%であった。誘因の分布は新患症例と同様であった。手術施行時の年齢分布は、男性では 30~50 歳代を中心として分布していたが、女性では 20~70 歳代に更に幅広く分布していた。手術直前の病型は Type C-2 が最も多く 73%を占めていた。病期は Stage 3A、3B、4 が多く、それぞれ 26-35%を占めていた。施行術式は、骨切り術が 16%、人工関節置換術が 69%であった。性および誘因に関する結果は、平成 17-24 年の報告症例の特性とほぼ一致していた。確定診断時年齢に関して、男性では 30~60 歳代の頻度が高く、女性では 20~70 歳代に幅広く分布していたが、これらについても過去の報告と類似する結果であった。ステロイド全身投与の対象疾患に関しては、例年通り SLE が最多であった。「その他」の疾患に関しても、過去の報告と類似していた。病型分類・病期分類・画像所見の分布に大きな変化は生じなかった。

(4)大阪市立大学の福島らは更に、特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム調査票書式の改訂を行った。1 点目は、特発性大腿骨頭壊死症の主要誘因と考えられている「ステロイド全身投与」と「飲酒」について、各々独立して「有無」を記入する形式としたことである。これまでは、「ステロイド全身投与歴あり」「習慣飲酒歴あり」「両方あり」「両方なし」の 4 項目、すなわち 2 誘因の組み合わせによるプレコーディングを行っていた。一方、研究班が蓄積してきた知見によると、喫煙も有力な誘因である可能性が指摘されている。特定疾患治療研究事業の医療受給者証申請時に提出される臨床調査個人票についても、次回改訂時には喫煙歴(本数・期間)の情報が盛り込まれる予定であり、本システムで収集した情報との比較も将来的に可能となる。

2 点目として、ステロイド全身投与の対象疾患のうち、プレコーディングする疾患を大幅に見直した。この理由として、旧書式の項目立てでは「その他の疾患」に分類されるものが多かったという背景がある。新患症例の特性に関する 15 年間の集計を行った際は、「その他の疾患」の内容を吟味しながら集計したことから、当時の経験を参考に、頻度が少ないと考えられる疾患は「その他の〇〇疾患」などにまとめた。他方、皮膚・眼・耳疾患は一定の頻度(約 5%)で報告されていることを勘案し、病名の併記を依頼することとした。移植歴については、旧書式の新患調査票では、「腎移植」「その他の臓器移植」など、「ステロイド全身投与の対象疾患」の 1 つと扱って情報を収集していた。この形式では「移植に至った原疾患」の情報を得ることが難しかったため、今回、「移植歴」として独立させることとした。例えば「腎移植歴あり」の場合は、「ステロイド全身投与の対象疾患」の情報と組み合わせることで、どのような原疾患で移植に至ったかを推定できる形式とした。

(5) 関西労災病院の大園らは、特発性大腿骨頭壊死症の診断基準における現在の課題について報告した。現在の診断基準では 5 項目中 2 項目で確定診断を行い高い感度・特異度を有し臨床・研究の現場で機能しているが、stage 1 例において MRI で典型的な band 像を呈する一方、骨シンチグラフィや骨生検実施数が現実的に減少しつつあり、初期の段階で確定診断をできない点を課題として挙げた。特発性大腿骨頭壊死症の band 像と混同しやすい軟骨下脆弱性骨折や変形性股関節症例も存在するが、今後早期～超早期の特発性大腿骨頭壊死症の診断及び早期治療法の確立が望まれており、特発性大腿骨頭壊死症に典型的な band 像 1 項目と附則を設けることで、確定診断が可能か検証する必要があるとした。

(6) 大阪大学の坂井らは、実際の確定診断における stage 1 例の頻度や骨シンチグラフィの所見の割合について、定点モニタリングの解析結果を調査した。平成 21 年 10 月から平成 26 年 9 月の間に登録された 1439 例 2309 関節を対象とし、stage 1 の確定診断の頻度は全体では 348 関節(15%)で、片側例 562 例 562 関節に限ると、26 関節 (5%)であり、診断をした医療機関が班会議参加施設である場合と他施設の場合で、stage 1 の確定診断の頻度に差がなかったことを報告した。また、骨シンチグラフィによる診断頻度は、302 関節(13%)で、診断をした医療機関が班

議参加施設である場合と他施設の場合で比較したところ、参加施設:187 関節(18%)、他施設 115 関節(9%)と参加施設で多かったこと、経年的には確定診断時に骨シンチグラフィの異常所見が報告された関節の割合は、平成 21 年:408 関節中 16%、平成 22 年:548 関節中 16%、平成 23 年:498 関節中 12%、平成 24 年:499 関節中 13%、平成 25 年:234 関節中 4%と減少していることを報告した。

(7) 九州大学の園田らは、骨シンチグラフィによる無症候性大腿骨頭壊死に対する診断精度を検討した。特発性大腿骨頭壊死症にて大腿骨骨切り術を行った症例の対側無症状股関節 42 股を対象とした。MRI 上、25 股に無症候性大腿骨頭壊死を認め、17 股では大腿骨頭壊死を認めなかった。骨シンチグラフィ、SPECT/CT の感度・特異度を評価したところ、骨シンチグラフィでは感度 36%、特異度 94%であり、SPECT/CT では感度 88%、特異度 94%であった。Stage 1、壊死領域が小さいものは骨シンチグラフィで偽陰性になりやすく、無症候性骨壊死に対する骨シンチグラフィの感度は低く、全身の無症候性骨壊死スクリーニングにおける有用性は低いと考えられた。

(8) また九州大学の久保らは、血球貪食症候群に対し最大で 40mg/day のプレドニゾロンを内服し、投与後 13 日目に特発性大腿骨頭壊死症が発症し、疼痛出現から 5 日後に施行した MRI で band 様所見を認めた症例を報告し、高用量ステロイド治療後 3 週間以内に骨壊死が発生しうる可能性が示唆された。

(9) 京都大学の松田らは、特発性大腿骨頭壊死症の自然経過について調査した。特発性大腿骨頭壊死症 313 例を対象とし、診断時病型と圧潰率について Type A:7 例で圧潰率 0%、Type B:20 例 5.0%、Type C1:113 例 62.8%、Type C2:173 例 91.3%、全体の圧潰率は 73.5%であった。診断時病期と圧潰率について、Stage 1:74 例 73.1%、Stage 2:99 例 63.0%、Stage 3A:96 例、Stage 3B:20 例、Stage 4:24 例で、診断時、圧潰していたものが 44.7%であった。平均経過観察期間 6.5 年での骨頭圧潰率は 88%で、アルコール性や Type C2 で圧潰率は高く、Stage の進行しない症例は全体で 25%にすぎなかったと報告した。

(10) 神戸大学の上杉らは、特発性大腿骨頭壊死症における QOL 評価における多施設研究の調査準備のため、文献的考察を行った。対象は英文論文・和文論文合計 41 報で、対象が 100 例をこえている研

究はなく、エビデンスレベル I の研究はなかった。特発性大腿骨頭壊死症患者の QOL を検討するに十分な患者数で行われている研究は認められず、患者の特性による特徴が把握できるような大規模調査が必要であることが示唆された。

(11) 金沢医科大学の市堰らは、特発性大腿骨頭壊死症例と変形性股関節症例に対し QOL 評価を行った。日本整形外科学会股関節疾患評価質問票 (JHEQ) を使用し、人工股関節全置換術の術前、術後 6 カ月での評価を行った。両群ともに JHEQ は改善しており、JHEQ における評価の有効性を確認した。また、特発性大腿骨頭壊死症例では JHEQ における術前疼痛が重要な着眼点である事が確認でき、今後の多施設研究遂行に重要なポイントとなった。

(12) 名古屋大学の関らは、特発性大腿骨頭壊死症初診例 21 例を対象に QOL 評価を行った。Stage 2+3A (9 例) を圧潰初期群とし、Stage 4 (12 例) を圧潰進行群として病期を 2 群に分け、SF-36 と JHEQ を比較調査した。圧潰初期群よりも圧潰進行群は、JHEQ の痛み、動作の面で有意にスコアが悪かったが、SF-36 では有意差はなかった。患者の不満度 VAS と JOA スコアに有意な相関はなかったが、JHEQ と不満度 VAS には中程度の有意な相関 ( $r = -0.52$ ) が見られ、JOA スコアよりも JHEQ は患者の不満の程度を良く捉えており、患者主体評価は有用であった。

(13) 診療ガイドライン策定にむけた取り組みとして、諏訪赤十字病院の小林らは、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班参加整形外科 32 施設の過去 18 年間 (1996 年 1 月～2013 年 12 月) に行われた、特発性大腿骨頭壊死症に対する初回人工物置換術 4,024 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、特発性大腿骨頭壊死症の背景はステロイド剤使用が 58%、アルコール多飲が 28%、それら両者なしが 11%、両者ありが 3% 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 71% で、手術の種類としては人工股関節全置換術が 78%、人工骨頭置換術が 17%、表面置換型人工股関節が 5% 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 5.4 年 (最長 18.6 年) で、術後脱臼は 5.0% (内、単回 40%、反復性 60%) で、再手術を要する臨床的破綻は 3.7% であり、その 89% に再手術が行われていた。

脱臼因子に関して、人工股関節全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った結果、体重、手

術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重が平均値の 59.3kg 以上であることはそれ未満と比べ Odds 比が 1.90 とリスクが高かった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 2.58、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 と脱臼のリスクが高かった。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。耐用性について、感染を生じた 20 関節 (0.5%) と耐用性が著しく悪く (10 年で 67% の生存率) すでに市販中止となった ABS 人工股関節全置換術 45 関節を除いた 3,959 関節での検討では、体重と手術の種類が有意な危険因子となっていた。体重で 4 分位に分けた第 1 分位 ( $< 51.5\text{kg}$ ) と比べ第 4 分位 ( $\geq 67.8\text{kg}$ ) はハザード比が 1.81 と耐用性が劣った。THA と比べ骨頭表面置換術と表面置換型人工股関節全置換術はハザード比がそれぞれ 5.46、2.45 と有意に耐用性が劣った。特発性大腿骨頭壊死症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対象に検討しており、今後さらに協力施設を増やし、継続して調査解析を進めていく予定である。

(14) 名古屋大学の長谷川らは、特発性大腿骨頭壊死症に対する転子間湾曲内反骨切り術 (CIVO) に圧潰部を整復して支持するために骨切りした頸部からトンネルを作成し、自家腸骨を打ち込んで移植する bone impaction grafting (BIG) を開発し、その中期成績を調査した。手術適応は CIVO と同様に、単純 X 線像の最大外転位で外側 1/3 の健常域があるものとした。手術適応は Type C1, Stage 3B までの大腿骨頭壊死で、壊死範囲の深さが正面像で骨頭の 1/3 を超えるものとした。33 例 35 関節を対象とし、平均年齢は 35.9 歳、男性 17 例 17 関節、女性 17 例 18 関節であった。関連要因はステロイド 23 例 24 関節、アルコール 5 例 5 関節、狭義の特発性 6 例 6 関節で、病型分類 Type B: 2 関節, Type C1: 29 関節, Type C2: 4 関節, 病期分類 Stage 2: 8 関節, Stage 3A: 15 関節, 3B: 7 関節, 4: 1 関節であった。経過観察期間は平均 7 年で、再圧潰は 11 関節に生じ、24 関節では再圧潰は進行しなかった。Stage 2 は全例圧潰しなかった。5 関節は THA に置換した。骨頭穿破は 1 関節に生じた。JOA 点数は術前 67.2 点が最終時平均 84.9 点で、大腿特発性骨頭壊死症に対する CIVO と BIG を併用した中期の治療成績は良好であった。

(15) 札幌医科大学の名越らは、特発性大腿骨頭骨壊



死症の股関節の3次元構築モデルを作成し、画像を透明化して壊死部を描出することにより、X線像と同様な画像を60°、70°、80°、90°の任意に前方回転させるシミュレーション画像を作製した。大腿骨頭回転骨切り術の3次元シミュレーションをあらかじめ行うことにより、前方回転90°以下で目標とすべき骨頭回転角度を正確に決定できることを確認した。

## 6. 評価

### 1) 達成度

#### 1. 疫学研究

定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究で、平成25年の集計結果を解析した。性および誘因、確定診断時年齢、ステロイド全身投与の対象疾患、病型分類・病期分類・画像所見の分布において平成17-24年の報告症例の特性と変化していないことが確認できた。更に、特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム調査票書式の改訂を行った。これにより、ステロイド全身投与と飲酒に加えて喫煙も独立した誘因として解析可能とした。また、ステロイド全身投与の対象疾患を増やし、移植歴を独立させ、詳細な分析ができるようにした。10年ごと3回目となる全国疫学調査を開始し、一次調査により特発性大腿骨頭壊死症受療患者数が推定できた。

#### 2. 診断基準

本研究班の特発性大腿骨頭壊死症診断基準が、平成26年9月25日に日本整形外科学会でも特発性大腿骨頭壊死症診断基準として承認された。

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準における現在の課題としては、stage 1例においてMRIで典型的なband像を呈する一方、骨シンチグラフィーや骨生検実施数が現実的に減少しつつあり、初期の段階で確定診断をできない点を挙げた。今後早期～超早期の診断及び早期治療法の確立が望まれており、特発性大腿骨頭壊死症に典型的なband像1項目と附則を設けることで、確定診断が可能か検証することとした。

#### 3. 重症度分類とQOL評価

日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)を使用し、人工股関節全置換術の術前、術後6カ月で変形性股関節症との比較評価を行った。特発性大腿骨頭壊死症例ではJHEQにおける術前疼痛が今後の多施設研究での重要な着眼点である事が確認できた。また、JHEQ、JOAスコア、SF36による特発性抱

いた骨頭壊死症のQOL評価では、圧潰初期群よりも圧潰進行群は、JHEQの痛み、動作の面で有意にスコアが悪かったが、SF-36では有意差はなかった。患者の不満度VASとJOAスコアに有意な相関はなかったが、JHEQと不満度VASには中程度の有意な相関が見られ、QOL評価の検討課題を明らかとした。これらをもとに、QOL評価の多施設共同研究を行うため、大阪大学医学系研究科の倫理委員会で承認を受け、各共同研究施設で倫理委員会の承認申請を開始し、調査票の項目・フォーマットを決定し調査票を作成した。

#### 4. 診療ガイドラインの策定

特発性大腿骨頭壊死症調査研究班参加整形外科32施設の過去18年間に行われた、特発性大腿骨頭壊死症に対する初回人工関節置換術4,024関節を登録し、その概要を明らかにした。平成27年度から疫学・病態・診断・保存治療・骨切り術・人工関節・再生医療の別に特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会を構成し、日本股関節学会と連携してガイドライン策定作業に着手することを、日本股関節学会理事会で承認された。

#### 2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義

全国レベルで特発性大腿骨頭壊死症の疫学研究は、海外にもなく、学術的に質の高い研究が行えている。また、本疾患の増加傾向が、確認され、行政的にも難病対策に有効な情報が得られている。診断基準の認知度も高く、更に早期診断、早期関節温存治療に向けて有益な研究がなされている。本疾患の重症度がQOL評価に基づき行われ、治療もQOL改善に目標を据えたとりくみが可能で、患者にとっても有益な研究となっている。

#### 3) 今後の展望

10年毎の3回目となる特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査で、10年毎の疫学像の変化が明らかとなる。早期診断に向けた診断基準の改良により、骨再生などによる関節温存治療の成績向上が期待できる。重症度分類、QOL評価とともに診療ガイドラインを策定することで、特発性大腿骨頭壊死症の診療の水準を高めることが期待できる。

#### 4) 研究内容の効率性

今回の多施設研究体制は、全国の地域をもれなく網羅しており、疫学、診断や治療、QOL評価などの専門家を交えた学際的研究員の構成で、研究内容の効率性は極めて高いと考えられる。

1996年改訂 特発性大腿骨頭壊死症診断基準(2014年9月25日 日本整形外科学会承認)  
(出典:高岡邦夫ほか:特発性大腿骨頭壊死症の診断基準(最終報告)。厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班平成7年度研究報告書, p35-37, 1996.)

---

X線所見(股関節単純 X 線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する)

1. 骨頭圧潰あるいは crescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成

検査所見

3. 骨シンチグラム:骨頭の cold in hot 像
4. MRI :骨頭内帯状低信号域(T1 強調画像でのいずれかの断面で、骨髄組織の正常信号域を分界する像)
5. 骨生検標本での骨壊死像(連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像)

判 定 :上記項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。

除 外 診 断 :腫瘍及び腫瘍類似疾患、骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが、除外を要する。なお、外傷(大腿骨頸部骨折、外傷性股関節脱臼)、大腿骨頭すべり症、骨盤部放射線照射、減圧症などに合併する大腿骨頭壊死、及び小児に発生するペルテス病は除外する。

---

研究成果報告（分担）

# 「今後の難病対策のあり方に関する研究班」における

## 特発性大腿骨頭壊死症に関する修正案の検討

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)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は指定難病の一つで平成 27 年から「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、医療費 (調剤医療費を含む) の支給を受けるには、都道府県知事から「指定医療機関」の指定を受けた医療機関で医療を受けることが必要になる。指定医療機関の難病指定医は、臨床調査個人票を WEB 入力するシステムに変更となる予定で、現在、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))) 「今後の難病対策のあり方に関する研究」研究班に、WEB 調査票の入力フォーマットの修正案を提出した。

平成 26 年 5 月 30 日公布に交付された「難病の患者に対する医療等に関する法律」が平成 27 年 1 月 1 日から施行されるにあたり、指定難病にかかっている患者に対する新たな医療費助成制度が始まる。特発性大腿骨頭壊死症も指定難病の 1 つで、医療費 (調剤医療費を含む) の支給を受けるには、都道府県知事から「指定医療機関」の指定を受けた医療機関で医療を受けることが必要になる。指定医療機関の難病指定医は、臨床調査個人票を WEB 入力するシステムに変更となる予定で、現在、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))) 「今後の難病対策のあり方に関する研究」研究班に、WEB 調査票の入力フォーマットの修正案を平成 26 年 8 月 13 日に提出した。稀少・難治性疾患登録データベースの骨・関節系分野: 特発性大腿骨頭壊死症 (新規) では、基本情報・診断・発症と経過・臨床所見・重症度・検査所見・鑑別診断・治療その他の 8 ページからなる。基本情報では、発生と発症を区別するため、発病を発症に統一し、未発症も選択できるように提案した。診断のページは病期分類の Stage3 を 3A と 3B に再分類できるように提案した。発症と経過のページでは、既往症の項目は関係ないので削除し、生活歴の飲酒歴の頻度記載を追加し、注釈「注 1) (参考) アルコール量を日本酒 1 合に換算すると、ビール大瓶 1 本、ウイスキーダブル 1 杯、焼酎 2/3 合、ワイン 1/3 本、注 2) 一日最大投与量 (パルス療法は含まない) (プレドニゾロン換算 : プレドニン 1T(5mg) = メドロール

1T(4mg) = リンデロン 1T (0.5mg) )」の追記を提案した。更に、喫煙歴「(1.あり 2.なし) 期間:( )年、一日平均本数 : ( )本」も追記するようにした。臨床所見のページでは血圧や脈拍などバイタルなどが記載されていたが、整形外科的には意義が不明なので削除することを提案した。重症度のページでは、機能評価の下肢運動機能と生活機能評価が、脊髄症の旧 JOA スコアからの部分採用で、大腿骨頭壊死症の重症度評価として不適切である。そこで、日本整形外科学会股関節評価法 (股関節 JOA スコア) を採用して、合計点数で重症度を 4 段階 (不可、可、良、優) にすることを提案した。検査所見のページでは、X 線所見に注釈「注 1) X 線所見 (股関節単純 X 線の正面像及び側面像で判断する。関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する)」を追記した。鑑別診断のページでは、除外診断と鑑別診断の違いが明記されておらず、すでに除外診断項目に記載されている骨腫瘍、骨系統疾患、脊椎骨端異形成症 (骨系統疾患の一つ) が鑑別診断とされているので、削除を提案した。除外診断は、診断基準を満たしてしまう疾患で、積極的に特発性大腿骨頭壊死症から除外する必要があるもので、一方、鑑別診断は、正確に診断基準に照らし合わせれば誤診とならないが、特発性大腿骨頭壊死症の診断項目の所見と紛らわしい検査所見を呈することがあるので、注意を要する疾患である。鑑別診断には大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折を追記するよう提案した。治療その他のページは、修正なしとした。