

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(ONFH)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、壊死骨圧潰することで股関節が変形し、疼痛や機能障害を起こす。しかしながら、大腿骨頭が虚血にいたる詳細な病因・病態は不明である。骨壊死再生や変形した関節を球体関節に復元し、表面の軟骨も修復する方法は確立されておらず、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課題となっている。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問題となっている。加えて、ONFH の背景因子として、免疫・アレルギー疾患や移植医療を受けていることが多く、ステロイド剤を含む免疫抑制剤が投与されているため、手術治療での合併症リスク上昇が懸念されている。

ONFH という難病に対し、昭和 50 年に調査研究班が組織され、本年で 41 年が経つ。この間、本研究班は診断基準の確立、病型分類など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。平成 26 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 点においた。

- ・10 年ごと 3 回目となる全国疫学調査による、世界最大の正確かつ最新の疫学データ収集とその解析
- ・簡便かつ精度の高い診断基準を検証し、ONFH の診断の標準化のための方策と圧潰前の診断基準の簡素化を検討する。
- ・全身疾患としての骨壊死(多発性骨壊死)を含めた臨床像の解析と QOL 評価の実施により新たな重症度分類を整備する。
- ・これらを基に、現在の臨床像を反映した ONFH 診療ガイドライン策定を行う。

ONFH でのみ施行できている 10 年ごとの 3 回目の全国疫学調査で、2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数は約 23,100 人、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)と推計された。また、年間新患者数は全国で約 2,100 人と推計された。年間受療患者数は 2014 年には 20 年前の 3 倍を超え、増加し続けていることが明らかとなった。人口 10 万人あたりの年間有病率 1994 年が 5.9 人、2004 年が 8.9 人で、今回 2014 年が 18.2 人で、増加し続けている。しかし、年間新患者数を同じ定義で算出した場合、1994 年が 1,500 人、2004 年が 2,200 人で、今回の 2014 年が 2,100 人であることから、過去 10 年では新患者は増えておらず、やや減少した傾向であった。確定診断時の年齢分布は、40～60 歳代の割合が高く、男性では 40 歳代、女性で 60 歳代の占める割合が最も高かった。過去の疫学調査での新規診断例で、男女ともに 30 歳代がピークと比べると、本調査における女性の確定診断時年齢のピークは上昇しており、その要因の解析や将来の調査で疾患特性が変化してきているかの見極めが必要である。

ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%であった。ステロイド全身投与歴と習慣飲酒歴を有する者の割合については、これまでの報告と大きく変わらなかった。今回、喫煙歴を有する者の割合も調査したところ 32%と高く、喫煙も主要リスク因子であることを認識する必要がある。ステロイド全身投与歴の対象疾患は、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多かった(17%)。しかし、SLE での ONFH は減少傾向にあり、移植歴を有する症例では骨髄移植が最も多く、従来、ONFH は腎移植患者に多いとされてきたが、免疫抑制療法の改良により SLE や腎移植の ONFH 発生は減少傾向である。

確定診断時の MRI 異常所見は 90%、X 線異常所見は 59～76%に認められ、病型は Type C-2 が 58%、病

期は Stage 3A が 28% と最も高かった。ONFH の 56% に手術が施行されていた。初回術式は、骨切り術が 12%、骨移植術が 6%、人工骨頭置換術が 12%、人工関節置換術が 69% であった。骨切り術の割合が減少し、確定診断時年齢が 40 歳未満の症例でも、人工関節置換術(47%) が最も多かった。手術治療として過去 10 年で人工関節が若年者にも選択されるようになってきていることが明らかとなった。多発性骨壊死を認めたのは 26% であり、壊死部位は膝関節が最も多かった。

定点モニタリングによる疫学調査では、新患症例における男性は 56% であり、30 歳代から 40 歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは 49%、習慣飲酒歴を有するものは 63%、喫煙歴を有するものは 31% であった。一方、女性では、30 歳代から 60 歳代に確定診断時年齢が幅広く分布し、ステロイド全身投与歴を有するもの 77%、習慣飲酒歴を有するもの 20%、喫煙歴を有するもの 13% であり、男女間で分布が異なった。女性の 60 歳代の割合が増加していた。移植歴については、骨髄移植の割合が高く、本邦における骨髄移植の実施件数の増加を反映したものと考えられる。

ONFH 診断基準を用いても、他の疾患が混入される問題で、画像診断項目のみでは、他疾患と鑑別不能で、骨生検による組織学的診断の必要性が再認識された。一方で、再生治療を成功させるには Stage 1 における診断を正確に行うため、MRI 単独の診断がどこまで可能か検討した。多くの症例では MRI で壊死範囲も評価でき、その範囲は経時的に不変で、予後予測が可能であることが示された。一方、MRI 異常所見が短期間で縮小する報告もあり、現時点で MRI 単独での診断はまだ、研究段階である。

ONFH 保存的治療症例は初診時に、手術加療例は術前に股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、包括的健康 QOL 尺度である SF-12(PCS: 身体的, MCS: 精神的, RCS: 役割/社会的)を用いて調査を行った。17大学の初診患者 110 名、手術前患者 108 名、合計 218 名から結果が得られた。QOL は病期の進行に伴い悪化していたが、特に 3A、3B で大きく悪化していた。患者の年齢が若い方ほど股関節への不満が高く、また、手術後は 6 か月後に痛みと身体機能が改善し、術後 1 年でさらに身体機能が改善していた。多発性骨壊死合併や両側罹患例は、片側り患例に比較して QOL スコアがより低いという仮説は実証できなかった。

以上の疫学研究、診断基準、QOL 評価の結果を踏まえ、診療ガイドラインを、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存治療、5. 手術治療・骨切り術、6. 手術治療・再生治療・骨移植、7. 手術治療・人工物置換の 7 つの章を決定し、そこで設定した 26 の clinical question (CQ) について、Pubmed 及び医中誌から各 CQ において文献を選択し、エビデンスをもとに解説を作成し、要約・推奨を提案して、ガイドライン試案を作成した。

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を確立し、重症度分類の改訂を基に、診療ガイドラインを策定する。

2. 研究の必要性

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社会経済学的に大きな損失を生じている。さらに、骨壊死の再生治療や、変形した関節をもとの球体関節に還元し表層の軟骨も修復する治療法は確立されておらず、人工関節に置換する手術でも、長期的には人工関節の再置換を要するため、通院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、それらの合併症として本疾患が増加することが懸念される。適切な治療には、その重症度に応じた治療の標準化が医療経済できにも重要で、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実施することにより、疾患の特徴の時代的変遷を捉えた実用的な診療ガイドラインを策定することができる。また、効率的で精度の高い診断基準と重症度分類を整備し、整形外科学会と連携して難病診療医に周知徹底することで、日本における特発性大腿骨頭壊死症診療の標準化が行える。

1・全国疫学調査と定点モニタリングシステムの継続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者数は2000人程度であるため、単施設での症例報告では、疾患の病態を十分に解析できない。そこで、十分な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。本研究班において平成9年より20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年に実施した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20年にわたる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回実施可能な疾患は、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

疫学研究、診断基準と重症度分類の整備、大腿骨頭壊死症患者の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. 診断基準の整備 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臨床像を特定し、非手術例の経過も考慮したQOL評価を行い、患者立脚型評価にもとづく重症度分類を確立する。

4. 大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの策定 既存治療法の評価 骨頭温存手術/インプラント置換術 コンピュータ手術支援システムの効果

平成28年度は下記に重点をおいて研究を遂行し

た。

1. 疫学調査

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査を実施し、一次調査により738科(回答率:60%)から13,563人の特発性大腿骨頭壊死症患者が報告された。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23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。2015年8月12日に二次調査を開始し、一次調査で「特発性大腿骨頭壊死症患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付した。近年における特発性大腿骨頭壊死症患者像の把握に重点を置くため、「2012年1月1日～2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。275科から回答があり(回答率:66%)、2,417症例を解析対象として集計を行う。

特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステムで平成25年1月から平成28年11月に報告された新患・手術症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例(839例1258関節)、手術日から記入日までの期間が1年以内の手術症例(722例781関節)について集計を行い、性、年齢、画像所見、病期、病型、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴について経年変化を検討する。

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引き続き検討するため、stage1例における自然経過や、片側罹患例の自然経過と反対側の骨壊死発生について検討する。

3. 重症度分類とQOL評価

特発性大腿骨頭壊死症初診患者及び手術例を対象に、多施設共同研究を開始した。包括的健康QOL尺度であるSF-12(PCS: 身体的健康、MCS: 精神的健康、RCS: 社会的健康)、股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、日本整形外科学会股関節機能判定基準(JOAスコア)による調査を行った。17大学の初診患者110名、手術前患者108名、合計218名から回答が得られ、これを解析する。

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・再生治療・人工物置換の章を決定し各々の担当者からなる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、日本整形外科学会と連携しながらガイドライン策定作業を行い、そこで設定した 26 の clinical question (CQ) について、Pubmed 及び医中誌から各 CQ において文献を選択し、エビデンスをもとに解説を作成し、要約・推奨を提案して、ガイドライン試案を作成する。

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) 大阪市立大学の福島らは、全国疫学調査を実施し、2015 年 1 月 5 日からの一次調査では全国の整形外科 4,847 科から 1,226 科(25%)を調査対象として選定し、738 科(回答率: 60%)から 13,563 人の ONFH 患者が報告された。2014 年 1 年間の全国における特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 受療患者数は約 23,100 人(95%信頼区間: 20,800-25,300)、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)と推計された。また、年間新患者数(「2014 年 1 年間に確定診断された症例」と定義)は全国で約 2,100 人と推計された。1995 年と 2005 年の ONFH 全国疫学調査と比較した場合、1994 年 1 年間の ONFH 受療患者数は 7,400 人(95%CI: 6,700 - 8,200)^{3,4)}、2004 年 1 年間の同患者数は 11,400 人(95%CI: 10,100 - 12,800)⁵⁾ と推定されており、2014 年には 20 年前の 3 倍を超え、増加し続けていることが明らかとなった。日本人口で除した年間有病率は、人口 10 万人あたり 1994 年が 5.9 人、2004 年が 8.9 人で、今回 2014 年が 18.2 人で、やはり、増加し続けている。しかし、年間新患者数を同じ定義で算出した場合、1994 年が 1,500 人、2004 年が 2,200 人で、今回の 2014 年が 2,100 人であることから、過去 10 年では新患者は増えておらず、やや減少した傾向であった。

2015 年 8 月 12 日からの二次調査では、一次調査で「ONFH 患者の受診あり」と回答した 419 科に個人票を送付した。近年における ONFH 患者像の把握に重点を置くため、「2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日(最近 3 年間)に確定診断された症例」を抽出し

て回答を依頼した。275 科から回答があり(回答率: 66%)、2,417 症例を解析対象として集計を行った。確定診断時の年齢分布は、40～60 歳代の割合が高かった(40 歳代: 20%、50 歳代: 19%、60 歳代: 21%)。男性では 40 歳代の占める割合が最も高く、女性で 60 歳代の占める割合が最も高かった。2005 年の全国疫学調査・二次調査の結果(有病例、男性では 40 歳代、女性では 30 歳代にピーク)や本研究班で実施中の ONFH 定点モニタリングシステムに 15 年間で報告された新患症例の結果(新規診断例、男女ともに 30 歳代がピーク)と比べると、本調査における女性の確定診断時年齢のピークは上昇しており、その要因の解析や将来の調査で疾患特性が変化してきているかの見極めが必要である。

ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%であった。ステロイド全身投与歴と習慣飲酒歴を有する者の割合については、これまでの報告と大きく変わらなかった。今回、喫煙歴を有する者の割合も調査したところ 32%であったが、「不明」の回答が多かったことが特徴的であった。喫煙も ONFH の主要リスク因子であるが、臨床現場ではまだ十分認識されていないことを反映していると思われる。ステロイド全身投与歴の対象疾患は、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多かった(17%)。しかし、2005 年の全国疫学調査・二次調査の 31%から減少していた。移植歴を有する症例では骨髄移植が 53 人で最も多く、腎移植は 13 人であった。従来、ONFH は腎移植患者に多いとされてきたが、免疫抑制療法の改良により腎移植歴の割合は減少傾向である。

確定診断時の MRI 異常所見は 90%、X 線異常所見は 59～76%に認められ、病型は Type C-2、病期は Stage 3A の割合が最も高かった(それぞれ 58%と 28%)。ONFH の 56%に手術が施行されていた。病型・病期分類の分布、手術施行の割合については、2005 年実施の全国疫学調査・二次調査の結果とほぼ同じであった。初回術式は、骨切り術が 12%、骨移植術が 6%、人工骨頭置換術が 12%、人工関節置換術が 69%であった。骨切り術の割合が、25% (2005 年実施分)から 12% (本調査)に減少していた。確定診断時年齢が 40 歳未満の症例では骨切り術が 33%を占めたものの、最も多かったのは人工関節置換術(47%)であった。手術治療として過去 10 年で人

工関節が若年者にも選択されるようになってきていることが明らかとなった。

大腿骨頭以外の骨壊死について検査を施行した症例のうち、骨壊死を認めたのは 26%であり、壊死部位は膝関節が最も多かった。ONFH による特定疾患医療受給者証を申請していたのは 66%であった。34%の症例が未申請である理由には、軽症例であること、SLE を合併している場合は SLE で申請済みであること、すでに他の制度(障害者医療費助成制度など)を利用していること、などが考えられる。「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下で新たに実施される施策の 1 つに、難病患者データベースの構築が挙げられているが、特定疾患医療受給者証の申請に基づいて構築する場合は、把握可能な症例の情報が全患者の 2/3 程度になることを認識する必要がある。

本調査により、ONFH の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できた。わが国の難病のうち、10 年毎 3 回目の全国疫学調査を達成し得たのは ONFH が初めてであることから、本調査のインパクトは高いと考えられた。

(2)大阪市立大学の福島らは、特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステムで平成 25 年 1 月から平成 28 年 11 月に報告された新患・手術症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が 3 年以内の新患症例(839 例 1258 関節)、手術日から記入日までの期間が 1 年以内の手術症例(722 例 781 関節)について集計を行い、性、年齢、画像所見、病期、病型、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴について経年変化を検討した。

新患症例における男性の割合は全期間で 56%であり、明らかな経年変化は認めなかった。男性では、30 歳代から 40 歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは 49%、習慣飲酒歴を有するものは 63%、喫煙歴を有するものは 31%であった。一方、女性では、30 歳代から 60 歳代に確定診断時年齢が幅広く分布し、ステロイド全身投与歴を有するもの 77%、習慣飲酒歴を有するもの 20%、喫煙歴を有するもの 13%であり、男女間で分布が異なった。いずれの調査項目の分布も明らかな経年変化は認めず、過去の集計結果とも類似していた。なお、平成 26 年と平成 27 年は、女性の年齢分布は 2 峰性を示し、60 歳代の割合が他の年と比べて高か

った。確定診断時の病型は全期間で C-2 が 53%と最も多く、病期は 2~3A が 55%を占めた。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。移植歴については、骨髄移植の割合が 22/41 件(54%)と高く、本邦における骨髄移植の実施件数の増加を反映したものと考えられる。一方、本調査において腎移植歴を有する症例数に大きな変動はなく、結果として、移植歴を有するものに占める腎移植の割合は相対的に減少した。

手術施行時の年齢は、男性では 30 歳代から 40 歳代に集積が認められ、女性では 30 歳代から 60 歳代に幅広く分布した。手術時の病型は全期間で C-2 が 65%と最も多く、病期は 3A~4 が全体の 88%を占めた。術式は全期間で骨切り術が 21%、人工関節置換が 70%を占め、明らかな経年変化は認めず、過去の集計結果とも類似していた。

1997 年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、特発性大腿骨頭壊死症の疫学特性の経年変化を適切に把握できていると考えられる。なお、女性の確定診断時の年齢分布の変化、および骨髄移植歴の増加については、今後の継続的な観察が必要と考えられる。

(3)大阪大学の高嶋らは特発性大腿骨頭壊死症における本研究班の病型分類と壊死部体積(Steinberg 分類)及び壊死領域角分類(modified Kerboul 分類)の関連性を調査する目的で、病期が Stage 1 または 2 と判定した 74 例 101 股の早期病変を対象とし、各分類を評価し、骨頭圧潰率を比較検討した。研究班の病型分類と Steinberg 分類及び modified Kerboul 分類は正の相関を認め、骨頭圧潰率は各分類とも同等であった。中央冠状断像のみでの評価が可能な研究班の病型分類は最も簡便な方法であり、予後予測と重症度判定に有用な分類であると報告した。

(4)京都大学の黒田らは、3 大学での特発性大腿骨頭壊死症 505 例を解析した。診断時、238 例 47%が圧潰していた。初診時圧潰症例を含めた診断時病型と生存分析(Kaplan-Meier 法)による診断後 5 年での圧潰率は Type A は圧潰率 0%、Type B は 20%、Type C1 は 60%、Type C2 は 95%であった。リスク因子別の 5 年圧潰率でステロイド剤投与歴が 72%、習慣性飲酒歴が 83%、無しが 82%であった。診断時にステージ 2 までの未圧潰症例での 5 年圧潰率は Type A は 0%、Type B は 8%、Type C1 は 37%、Type C2 は 85%、Type

C全体で61%で、リスク因子別での差はなかった(ステロイド剤投与歴 47%、習慣性飲酒歴 46%、無し 46%)。診断時 Stage 1 の症例の5年圧潰率は36%、Stage 2で57%であった。診断時にリスク因子がないものと習慣性飲酒歴があるもの、片側例での圧潰率が高かった(Log-rank test)と報告した。

(5)関西労使病院の安藤らは、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の片側例において、反対側に新たにONFHが発症する頻度と、片側性ONFHの特徴について片側性ONFH 50例を調査した。両側性ONFH 89例を対照として、特徴を比較検討した。平均観察期間は11.5年(2.2-25.6年)であった。関連因子について、ステロイド剤投与歴は片側性が両側性に比べ有意に少なかった。発症時病型には両群で有意差はなかった。片側性ONFH 50例中習慣性飲酒歴のある1例(2.0%)で反対側に発症したが、習慣性飲酒歴のあるONFH症例22例中に限っても片側例の反対側にONFHが発症は4.5%と稀であることを報告した。

(6)札幌医科大学の岡崎らは、ランソプラゾールによる特発性大腿骨頭壊死症の予防介入後の集団で、MRI検査にて大腿骨頭壊死の発生確認後、MRIによる追跡で早期に壊死領域の縮小、消失を認める症例があることから、ランソプラゾールによる早期ONFH病変の修復促進効果の可能性を報告した。

(7)大阪大学の濱田らは、色素性絨毛結節性滑膜炎(PVNS)と特発性大腿骨頭壊死症を合併した症例の診断について検討し、画像診断の項目のみでONFH診断基準を満たした場合でもPVNS合併を疑う場合、骨生検での組織診断によりPVNS骨内病変とONFHの鑑別診断が明らかにできると報告した。

(8)神戸大学の上杉らは、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)患者の病期・属性・手術経過によるQOLの実態を明らかにすることを目的として、保存的治療症例は初診時に、手術加療例は術前に股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、包括的健康QOL尺度であるSF-12(PCS: 身体的, MCS: 精神的, RCS: 役割/社会的)を用いて調査を行った。17大学の初診患者110名、手術前患者108名、合計218名から結果が得られた。男性127名、女性91名(平均年齢47.0歳(SD=14.8))であった。QOLは病期の進

行に伴い悪化していたが、特に3A、3Bで大きく悪化していた。患者の年齢が若い方ほど股関節への不満が高く、また、手術後は6か月後に痛みと身体機能が改善し、術後1年でさらに身体機能が改善していた。

(9)名古屋大学の大澤らは、大腿骨頭壊死症に対して骨頭回転骨切り術(TRO)及び転子間湾曲内反骨切り術(CVO)後にTHAを施行した40例(TRO群29例、CVO群11例)と初回人工股関節全置換術(THA)を施行した40例の3群間で比較検討を行った。最終調査時のHHS及びROMは初回THA群と比較してTRO群が有意に不良であった。手術時間及びstemのmalalignmentの発生率はCVO群で大きい傾向を認めた。QOL評価に関しては3群間で有意差は認めず、全群でphysical functionは不良であったと報告した。

(10)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20年間(1996年1月~2015年12月)に行われたONFHに対する初回人工物置換術4,995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55%を占め、手術時年齢が平均51歳、ONFHの背景はステロイド剤使用が58%、習慣性飲酒が27%、それら両者なしが12%、両者ありが3%で、ONFHの病期は3が52%、4が46%であった。手術関連では、後側方進入法が69%で、手術の種類としてはTHAが79%、BPが17%、SRが4%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5.6年(最長20.1年)で、術後脱臼は4.3%(内、単回41%、反復性59%)で、再手術を要する臨床的破綻は3.9%であり、その90%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。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THAで5.6%、BPで0.9%、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、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。年齢の4分位の第2分位(41-51歳)と比べ第1分位(40歳)でOdds比1.58、第4分位(62歳)でOdds比1.59と脱臼リスクが統計学的に有意に高かった。体重の3分位の第1分位(<54kg)と比べ、第2分位(54kg以上65kg未満)と第3分位(65kg)では、Odds比がそれぞれ1.54と2.14と脱臼リスクが有意に高く、第1~第3分位で脱臼リスクが上がる

トレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 2.87、側方進入法と比べ Odds 比 2.89 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

耐用性に関する危険因子の検討では、感染を生じた 28 関節(0.56%)と耐用性が著しく悪く(12年で 58%の生存率)、すでに市販中止となった ABS THA46 関節を除いた 4,921 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 3 分位に分けた第 1 分位(< 54kg)と比べ第 3 分位(65kg)はハザード比が 1.50 と耐用性が有意に劣った。THA と比べ骨頭 SR と全 SR はハザード比がそれぞれ 6.68、2.26 と有意に耐用性が劣った。BP をネックが 10mm 径程度と細く表面が polished で角ばっていない人工骨頭骨頭を新 BP として区別して従来の BP と 2 分して検討した。その結果、THA と比べ新 BP は、 $p=0.07$ 、ハザード比-.49 と耐用性が優れている傾向があった。

(11) 岐阜大学の秋山らは、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することを目的として、2016 年度

から 2018 年度にかけて医師主導治験を 4 大学で実施し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。2018 年までの 2 年間経過観察を行い、圧潰の予防効果や副作用の有無など、有効性と安全性を検証する予定であると報告した。

(12) 大阪大学の坂井らは、診療ガイドライン策定にむけた取り組みとして、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存治療、5. 手術治療・骨切り術、6. 手術治療・再生治療・骨移植、7. 手術治療・人工物置換の 7 つの章を決定し、そこで設定した 26 の clinical question (CQ)について、Pubmed 及び医中誌から各 CQ において文献を選択し、エビデンスをもとに解説を作成し、要約・推奨を提案して、ガイドライン試案を作成した。今後、推奨度を決定し、パブリックコメント募集を行い、日本整形外科学会での承認を目指す予定であると報告した。