

特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン試案

坂井孝司

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

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診療ガイドライン委員会

疫学:

福島若葉、中村順一、坂本悠磨

病態:

兼氏 歩、加畑多文、市堰 徹、福井清数、楯野 良知

診断:

坂井孝司、関 泰輔、安藤 渉

保存治療:

上島圭一郎、溝川滋一、林 申也、石田雅史、斉藤正純、大田洋一

手術治療 骨切り術:

山本卓明、大川孝浩、加来信広、間島直彦、本村悟朗

手術治療 細胞治療・骨移植:

山崎琢磨、黒田 隆、藤原一夫

手術治療 人工物置換:

西井 孝、稲葉 裕、神野哲也、穴戸孝明、田中健之、高田亮平

特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン策定にむけ、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存療法、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つの章において設定した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。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン策定にむけ、clinical question (CQ)について文献を選択し、エビデンスをまとめ、各CQにおける要約・推奨を決定する。

2. 研究方法

特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン策定にむけ、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存療法、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つの章を設定した。文献検索式から2016年5月31日時点でのPubmed 及び医中誌による文献数を調査し、最終的に26のclinical question (CQ)案を妥当として決定した。

各々のCQについて、文献選択と文献のエビデンスレベル評価を行った。1. 疫学について、一次選択の基準として、PubMed ではnon-systematic reviewは除外しsystemic review 及びmeta-analysisは採用し

た。医中誌では原著論文に限った。RCT / CCT / cohort study/case-control studyでは各群50人(関節)以上、case series/non-comparative studyでは100人(関節)以上とした。なお日本人を対象としているものを優先的に採用することとした。また、これまでに施行された全国疫学調査については、班会議報告書も文献として選択することとした。2. 病態について、文献検索式にhumanをいれ、動物実験に関する病態の論文は除外された。なお7. 手術治療・人工物置換では、文献数の関係から、CQに応じて対象症例数の基準を変更して文献選択が行われた。

文献に応じて、疫学、病態、診断については要約案を、治療の各章についてはサイエンティフィックステートメント案を作成した。

3. 研究結果

26のCQについて要約、サイエンティフィックステートメント、推奨度案を作成し、試案としてまとめた(資料

診療ガイドライン参照)。ここでは診療ガイドライン委員会における主な検討・討議事項を記載する。

1.疫学について、< CQ1-1 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の基本特性(性・年齢分布など)は> について、当初要約に記載されていた「女性の年齢分布については、70-79歳の割合も高い(ピークが二峰性)」という報告もある。」が、診断の正確さなどに疑問があり実情になじまないため、要約からは削除することとなった。因子の記載については危険因子と予防因子として記載することとした。また、壊死発生に関する因子について、疫学的には発生例のみならず発症例も対象とした study がほとんどであり、厳密に発生と発症にわけて論ずることは困難で、発生・発症にかかわる因子としてまとめていくこととした。一方、3章(診断)における CQ3-4(発症に関する因子及び症状)での文献抽出について、厳密に発生に影響する要因、発症に影響する要因を区別することが困難であり、CQ3-4をCQ1-3に統合することとなり、< CQ1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生・発症に関する危険因子は>とすることとした。

2.病態について、< CQ2-1.特発性大腿骨頭壊死症の発生時期>は動物実験に関する病態の論文は除外することが確認された。外傷性壊死の文献でも虚血のエピソードから骨壊死発生までの時期が示唆される文献は現時点では記載することとした。< CQ2-3 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域の大きさは変化するか>について、要約で、まず多くの例では大きさは変わらないと記載したうえで、縮小例もあることを記載することとした。< CQ2-4.多発性骨壊死の発生時期・発生頻度> CQ名を多発性骨壊死の発生部位と頻度と変更した。股関節を含めた(両側を2か所とはしない)2か所以上の多発性骨壊死は multiple、3か所以上の多発性骨壊死は multifocalと報告されているが、本稿では2か所以上を多発性骨壊死とすることとした。

3.診断について、< CQ3-1.特発性大腿骨頭壊死症の診断>は本邦の診断基準・重症度分類(病型分類・病期分類)を記載すること、また他章の文献に引用されることが多い病型分類(Steinberg, modified Kerboul)、病期分類(Ficat and Arlet, ARCO, Steinberg)も参考として記載することとした。鑑別診断について、< 新 CQ3-2 特発性大腿骨頭壊死症の鑑別診断は?>として文献も引用して記載すること

した。なお、単純X線検査やMRIの撮影法については、重症度分類に注として記載があるため、あらためてCQを設けないこととした。< CQ3-2 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過は?>について、重症度(病型)分類として、班会議分類(typeA/B/C1/C2)における自然経過(圧潰率・有症状率)を記載するのみでなく、CQ3-1に記載されるSteinberg, modified Kerboulに基づき報告されている自然経過も記載することとした。なお、単純X線像における病型分類に関する論文・記載はしないこととした。< CQ3-3 特発性大腿骨頭壊死症の進行に関する因子は?>について、関連する因子が壊死領域の大きさ・局在のみで、BMI・年齢・性別・関連因子などは関連がなかったためCQ3-2と重複する文献・内容が多く、あわせて記載することとした。< CQ3-4 特発性大腿骨頭壊死症の発症に関する因子と症状は?>について、前述のとおり、< CQ1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生・発症に関する危険因子は>に統合した。

4.保存治療について、< CQ4-2 特発性大腿骨頭壊死症(の圧潰防止)に対する物理療法は有用か?>について、保険適応のある治療以外の報告も多いが、OAガイドラインでは保険適応でないもの(サプリメントなど)の記載もなされており、これに準じて記載することとした。< CQ4-3 特発性大腿骨頭壊死症(の圧潰防止)に対する薬物療法は有用か?>について、推奨文に、「ビスフォスフォネート製剤の投与により、短期的な骨頭圧潰の抑制効果が認められる。」と当初していたが、最近のRCT2編では明らかな効果はないと報告されており、効果があると断言した書き方ではなく、こうした現状を記載する内容とすることとした。< CQ4-4 特発性大腿骨頭壊死症(の圧潰防止)に対する運動療法は有用か?>について、現時点で臨床例でエビデンスとなるような文献がなく、CQとしては成立困難であるが、CQをなくしてしまうだけではなく、こうした現状(エビデンスとなるような文献がないという現状)をCQ4-1などの解説文で記載することとした。

5.手術治療・骨切り術について、< CQ5-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨切り術の適応は?>について、CQとしては成立しないが、< 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨切り術の適応について>として、前文という形式で記載することとした。< CQ5-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する内反骨切り

術の治療効果は？>について、文献選択条件(対象30関節以上かつ経過観察期間 minimum5年以上)を緩和(経過観察期間を平均 5 年以上とする、など)して文献を増やして記載することとした。サイエンティフィックステートメントについて、同一施設からの報告が何篇かにわたる際は、症例数・経過観察期間が多いものを客観的に選択し文献として記載することとした。

6.手術治療・再生医療・骨移植術について、<CQ6-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き骨移植術は有用か？>について、設定する文献選択基準を、観察期間が平均 5 年以上とし、合併症の有無についても記載することが確認された。

7. 手術治療・人工物置換術について、5.手術治療・骨切り術と同様、THA の適応を前文として記載することが確認された。5つの CQ について、文献数の違いから選択基準として関節数を CQ に応じて決定することとした。

4. 考察

CQ26 個について、文献検索式から文献を照会し、エビデンスを評価してエビデンスレベルの高い文献を抽出し、疫学、病態、診断については要約案を、治療の各章についてはサイエンティフィックステートメント案を作成した。文献数が少なくまたエビデンスに乏しく CQ として設定しにくい課題については、各章に設けた前文や CQ の解説で記載することとし、診療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。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン策定にあたり、1.疫学、2.病態、3.診断、4.保存療法、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章26個のCQについて、文献を選択し、要約・サイエンティフィックステートメントを作成し、診療ガイドライン試案としてまとめた。

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

特発性大腿骨頭壊死症 診療ガイドライン試案 (平成 29 年 5 月 15 日版)

特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会

- 1 章 疫学： 福島若葉、中村順一、坂本悠磨
- 2 章 病態： 兼氏 歩、加畑多文、市堰 徹、福井清数、楫野 良知
- 3 章 診断： 坂井孝司、関 泰輔、安藤 渉
- 4 章 保存治療： 上島圭一郎、溝川滋一、林 申也、石田雅史、斉藤正純、大田洋一
- 5 章 手術治療 骨切り術： 山本卓明、大川孝浩、加来信広、間島直彦、本村悟朗
- 6 章 手術治療 細胞治療・骨移植： 山崎琢磨、黒田 隆、藤原一夫
- 7 章 手術治療 人工物置換： 西井 孝、稲葉 裕、神野哲也、穴戸孝明、田中健之、高田亮平

CQ 1-1 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の基本特性（性・年齢分布など）は

担当：福島若葉（大阪市立大学）

【検索式】

- PubMed
"Femur Head Necrosis/epidemiology"[Majr] AND japan* Filters: Humans; English; Japanese
検索数 18 件 → 採用数 4 件
- 医中誌
((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (PT=会議録除く and SH=疫学)
検索数 42 件 → 採用数 4 件 + ハンドサーチで追加 3 件 = 採用数 7 件

要 約

わが国における特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の男女比（male to female ratio）は 1.2 ～ 1.8:1 であり、男性に多い。年齢分布を 10 歳階級毎にみると、男性では 30 ～ 59 歳、女性では 20 ～ 59 歳の割合が高く、若年から壮年期に好初する疾患である。

● 解 説

特発性大腿骨頭壊死症の基本特性を明らかにするための疫学調査は、全国調査、厚生労働省（旧：厚生省）ONFH 研究班の班員所属施設を対象とした調査、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の情報を活用した調査、に大別される。各調査の結果にばらつきが生じるのは、調査手法の違いだけでなく、報告依頼対象が新規診断例（newly diagnosed cases）であるか、有病例（prevalent cases）であるかという点にも影響を受けるためである。また、や で対象とする症例には、ONFH と鑑別すべきであるが除外が困難な疾患が含まれる可能性も考慮し、結果を解釈する必要がある。例えば文献 2009175342 では、女性で 30 ～ 39 歳と 70 ～ 79 歳に 2 峰性のピークを認めているが、この理由について、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折（SIF）を除外できていない可能性を指摘している。

● エビデンス

全国調査

- 1976 年に実施の調査では、全国の主要病院 847 施設および厚生省 ONFH 調査研究班

班員が所属する 10 大学病院を対象に、これまでに診断された症例について報告を依頼した。二次調査では、99 病院および研究班班員所属の 10 大学病院から、1955～76 年に確定診断された 1,155 症例が報告された。男女比は 1.8:1 であり、男性では 40～49 歳の割合が最も高く、女性では 20～29 歳の割合が最も高かった。(1989129623; 1990176106; 1999194095; 二ノ宮ら. 1987)【有病例】【EV level V】

- 1995 年に実施の全国疫学調査は、厚生省(現:厚生労働省)「難病の疫学に関する研究班」との共同研究であり、当該研究班考案の調査マニュアルに基づいたものである。全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、1994 年(前年)1 年間の受療患者数を調査した。二次調査では 2,246 症例が報告された。男女比は 1.2:1 であった。確定診断時の年齢は、男女ともに 40～49 歳の割合が最も高かった。(1999194095; 青木ら.)【有病例】【EV level IV】
- 2005 年に実施の全国疫学調査は、厚生労働省「難病の疫学に関する研究班」との共同研究であり、当該研究班考案の調査マニュアルに基づいたものである(1995 年実施の全国疫学調査と同プロトコル)。全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2004 年(前年)1 年間の受療患者数を調査した。二次調査では 178 科から 1,502 症例が報告された(各科で基準を満たす症例の約半数を抽出調査)。男女比は 1.4:1 であった。確定診断時の年齢は、男性で 40～49 歳の割合が最も高く、女性では 30～39 歳の割合が最も高かった。(20224959)【有病例】【EV level IV】

厚生労働省(旧:厚生省)ONFH 調査研究班の班員所属施設を対象とした調査

- 10 施設を対象に、1977～1982 年の期間に発症した 794 症例について検討した。男女比は 1.8:1 であった。年齢分布は、ステロイド使用例で 20～29 歳の割合が最も高く、ステロイド非使用例で 40～49 歳の割合が最も高かった。(1999194095; 増田ら. 1984)【新規診断例】【EV level V】
- 定点モニタリングシステム(班員の所属施設が「定点」となる継続的な症例登録システム)のデータを使用し、1997～2011 年の期間に 34 施設から報告された新規診断例 3,041 症例について検討した。男女比は 1.7:1 であった。診断時年齢は、男女ともに 30～39 歳の割合が最も高かった(それぞれ 27%と 21%)。(25912097)【新規診断例】【EV level V】

特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の情報を使用した調査

- 鹿児島県では、2004 年 4 月～2007 年 3 月の期間に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請あるいは更新申請を行った 223 症例について検討した。男女比は 1.5:1 であった。男性の平均年齢は 54.8 歳であり、50～59 歳の割合が最も高かった。女性の平均年齢は

56.9 歳であり、30～39 歳と 70～79 歳に 2 峰性のピークを認めた。(2009175342)【有病例】
【EV level V】

- 福岡県では、1999 年～2008 年の期間に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請した新規診断例 1,244 症例について検討した。男女比は 1.6:1 であった。男性の平均年齢は 48 歳であり、50～59 歳の割合が最も高かった。女性の平均年齢は 56 歳であり、50～59 歳と 70～79 歳に 2 峰性のピークを認めた。(21953089)【新規診断例】【EV level V】
- 愛知県では、2010 年 8 月～2013 年 7 月の期間に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請した 285 症例について検討した。男女比は 2.1:1 であった。男性の平均年齢は 49.4 歳であり、30～39 歳の割合が最も高かった。女性の平均年齢は 52.5 歳であり、60～69 歳の割合が最も高かった。(25036228)【新規診断例】【EV level V】

●文 献

- 1) 1989129623 二ノ宮 節夫. わが国における大腿骨頭壊死症の疫学. 臨床整形外科 1988;23(10):1190-1193.
- 2) 1990176106 二ノ宮 節夫. 特発性大腿骨頭壊死症の疫学. Orthopaedics 1988;8:1-3.
- 3) 1999194095 廣田 良夫, 竹下 節子.【特発性大腿骨頭壊死症】特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 - 頻度と分布. 別冊整形外科 1999;35:2-7.
- 4) 20224959 Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2715-24.
- 5) 25912097 Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. J Epidemiol. 2015;25(6):437-44.
- 6) 2009175342 石堂 康弘, 有島 善也, 瀬戸口 啓夫, 小宮 節郎. 鹿児島県における特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. Hip Joint. 2008;34:158-160.
- 7) 21953089 Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. Arthritis Rheum. 2011;63(10):3169-73.
- 8) 25036228 Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. Mod Rheumatol.

2015;25(2):278-81.

【ハンドサーチ追加分】

1999194095(廣田先生総説)の元文献

9) 二ノ宮節夫, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書: 19-25, 1978.

10) 増田武志: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 58 年度研究報告書: 63-65, 1984.

11) 青木利恵, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成 7 年度研究報告書: 67-71, 1996.

● 備 考

二ノ宮節夫, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 63 年度研究報告書: 269-271, 1989.

- 日本整形外科学会認定の研修施設(過去の研修施設を含む)1,090 施設を対象に調査を行い、1987 年の初診患者 1,843 症例について検討している。(報告書では「全国疫学調査」と記載されており、1999194095 でも「全国調査」の 1 つとして引用されている。「男女比は 1.4:1」と報告されているが、外傷性 ON を含めて特性を検討している。年齢分布の記載なし。)【新規診断例】

CQ 1-2 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の 有病率・発症率・発生率と諸外国との比較は

【検索式】

- PubMed
"Femur Head Necrosis"[Majr] AND (prevalence OR incidence) Filters: Humans;
English; Japanese
検索数 533 件 → 採用数 26 件 + ハンドサーチで追加 9 件 = 採用数 35 件
- 医中誌
(((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((有病率/TH or 有病率/AL) or (発生率/TH or 発症率/AL))) and (PT=会議録除く)
検索数 70 件 → 採用数 2 件（うち 1 件は PubMed でヒット） + ハンドサーチで追加 1 件 = 採用数 3 件

要 約

わが国における特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の有病率 (新規診断例 + 有病例) は、1994 年で人口 10 万人あたり 5.9 (0.0059%)、2004 年で人口 10 万人あたり 9.0 (0.0090%) である。年間発症率は、10 万人あたり 1.6 ~ 3.7 である。ONFH のハイリスクである SLE 患者あるいは腎移植患者などを対象に、股関節 MRI で定期的に ONFH スクリーニングを施行した調査によると、SLE 患者における発生率は 15 ~ 37%、腎移植患者における発生率は 1 ~ 32% である。これらの発生のほとんどは治療開始後あるいは移植後 1 年以内に認められ、以後の発生は 1% 以下と極めてまれである。

海外の状況をみると、韓国の健康保険請求データベースによる平均有病率は人口 10 万人あたり 28.91、中国の地域住民における有病率は 0.725% であり、日本よりも高い。ONFH のハイリスクである患者グループ (SLE、腎移植、その他の臓器移植、アルコール依存症など) における有病率は 1 ~ 22% である。

● 解 説

わが国における ONFH の有病率は、全国疫学調査（厚生労働省「難病の疫学に関する研究班」との共同研究、全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出）で系統的に把握されており、1994 年から 2004 年にかけて増加傾向である。年間発症率は、特定疾患医療受

給者証の新規申請症例を ONFH 新規診断例と扱い推定したものである。病院ベースで特定の疾病を有する患者を対象とした研究は、ONFH のハイリスクである SLE 患者あるいは腎移植患者に関する論文を中心に選定した。これらの患者におけるわが国の発生率は、股関節 MRI による定期的な ONFH スクリーニング結果から推定されたものであり、信頼性が高い指標といえる。

一方、海外で、ONFH のハイリスク患者を対象に画像診断で定期的にスクリーニングを実施した研究はごくわずかである。ほとんどは診療録を後ろ向きに調査したものであるため、わが国の結果と単純には比較できないことに注意すべきである。

●エビデンス(国内)

全国規模の調査あるいは地域レベルの調査

- 1995 年に実施の全国疫学調査(全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出)では、1994 年 (前年) 1 年間の受療患者数は 7,400 人 (95%信頼区間 : 6,700 ~ 8,200) と推定された。(当時の日本人人口を分母とした場合、期間有病率は人口 10 万人あたり 5.9、0.0059%) (青木ら, 1996 ハンドサーチ追加分)【EV level IV】
- 2005 年に実施の全国疫学調査(全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出)では、2004 年 (前年) 1 年間の受療患者数は 7,400 人 (95%信頼区間 : 6,700 ~ 8,200) と推定された。(当時の日本人人口を分母とした場合、期間有病率は人口 10 万人あたり 9.0、0.0090%) (Fukushima W, 2010 ハンドサーチ追加分)【EV level IV】
- 福岡県で 1999 年 ~ 2008 年の期間に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請した 1,244 症例を ONFH 新規診断例と扱い、発症率を算出した。年齢調整発症率は 10 万人年あたり 1.56 ~ 3.71 の範囲であった。(Yamaguchi R, 2011 ハンドサーチ追加分)【EV level V】
- 愛知県では、2010 年 8 月 ~ 2013 年 7 月に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請した 327 例について精査した。診断基準を満たした 285 症例を ONFH 新規診断例と扱い、都道府県で発症に差がないと仮定すると、わが国における ONFH 年間発症率は 10 万人あたり 1.91 と推定された。(25036228 Ikeuchi K, 2015)【EV level V】

SLE 患者あるいは腎移植患者などを対象に、画像診断による定期的な ONFH スクリーニングを施行した調査

SLE 患者

- ・ ステロイド治療を施行した SLE 患者 60 例 (14~57 歳) について、治療開始後 6 ヶ月毎に股関節 X 線と MRI を撮影した。初回の撮像で 15% (9/60) に ONFH 発生を認めた。(Sugano N, 1994 ハンドサーチ追加分)【EV level II】
- ・ ステロイド治療を施行した SLE 患者 72 例 (13~66 歳) について、治療開始後 1、3、6、12 ヶ月の時点で股関節 MRI を撮影した。ONFH の発生は 32% (23/72) に認められ、すべて 5 ヶ月以内の発生であった。(Oinuma 2001 ハンドサーチ追加分)【EV level II】
- ・ ステロイド治療を施行した SLE 患者 40 例について、治療後 3 ヶ月、および治療開始後 1 年毎に、股関節 MRI を撮影した。無症候性 ONFH は 15 症例 (33%) に発生し、このうち 14 症例 (93%) は治療後 3 ヶ月の時点で発生していた。(Nagasawa K, 2005 ハンドサーチ追加分)【EV level II】
- ・ 1986 年~2007 年にステロイド治療を施行した SLE 患者 373 症例について、治療開始後 1 年間に股関節 MRI による骨壊死スクリーニングを定期的に施行した。骨壊死は、小児 (15 歳未満) 18 症例 36 関節のうち 4 関節 (11%)、青少年 (15~20 歳) 25 症例 50 関節のうち 18 関節 (36%)、成人 (21 歳以上) 126 症例 252 関節のうち 95 関節 (38%) に認められた。(Nakamura J, AR 2010 ハンドサーチ追加分)【EV level II】
- ・ 1986 年~1997 年にステロイド治療を施行した SLE 患者について、治療開始後に股関節・膝関節 MRI による骨壊死スクリーニングを定期的に施行した。治療開始後 1 年以内に ONFH 発生を認めず、その後 10 年以上追跡できた 106 症例 134 関節について検討したところ、ONFH 発生は 2 関節 (1%) に認められた。(Nakamura J, CER 2010 ハンドサーチ追加分)【EV level II】
- ・ 1986 年~2009 年にステロイド治療を施行した SLE 患者 173 症例について、治療後 1 年以内に股関節および膝関節 MRI による ONFH スクリーニングを施行した。壊死は 37% (255 関節/687 関節) に認められた。(Shigemura T, 2011 ハンドサーチ追加分)【EV level II】
- ・ ステロイド治療を施行した SLE 患者 77 例について、治療開始後前、治療開始後 6 ヶ月、最終診断時に股関節 X 線と MRI を撮影した。27.3% (21/77) に ONFH の発生を認めた。(2016101452 黒田, 2015)【EV level II】

腎移植患者

- ・ 1988 年 1 月~1992 年 6 月に腎移植を施行した 41 症例 (15~62 歳) を対象に、移植前、移植後 6~9 週、移植後 12~16 週、移植後 12 ヶ月、以後は 1 年毎の各時点で、股関節 MRI による ONFH スクリーニングを施行した。追跡期間は平均 4.3 年 (範囲: 2.5~6.5 年) であった。ONFH 発生割合は、移植後 6~9 週で 14% (6/41)、移植後 12

～16週で24%(10/41)、移植後12ヵ月で32%(13/41)であった。追跡1年後は新たなONFH発生を認めなかった。(Kubo T 1997, ハンドサーチ追加分)【EV level II】

- 腎移植を施行した45例(18～62歳)を対象に、移植後6～9週の時点から最長1年まで経時的に股関節MRIを撮影した(単施設研究)。ONFHは26.7%(12/45)に認められた。移植～異常所見出現までの期間は平均4.5ヵ月、最短6週間であった。(9838339 Kubo T, 1998)【EV level II】
- 1988年3月～1999年6月に腎移植を施行した150症例(16～63歳)を対象に、移植前、移植後3～6週、移植後9～12週、移植後24週、移植後12ヵ月の各時点で、股関節MRIを撮影した(単施設研究)。移植後12ヵ月におけるONFHの累積発生率は25%(37/150)であった。(18839369 Shibatani M, 2008)【EV level II】
- 1988年1月～2007年12月に腎移植を施行した286症例(16～65歳)を対象に、移植前、移植後6～12週、移植後24週、移植後12ヵ月の各時点で、股関節MRIを撮影した(単施設研究)。移植後12ヵ月におけるONFHの累積発生率は17%(48/286)であった。(24786907 Saito M, 2014)【EV level II】
- 2005年4月～2012年1月に生体腎移植を施行した270症例を対象に、移植前、移植後3ヵ月、移植後6ヵ月の各時点で、前向きに股関節MRIを撮影した(単施設研究)。ONFHの累積発生率は1.1%(3/240)であり、すべて移植後3ヵ月目のMRIで確認された(2015066300 大鶴, 2014)【EV level II】

骨髄移植、リウマチ性疾患

- 1981年1月～1998年3月に7施設で骨髄移植を施行した1,027症例のうち、調査時点で通院を継続しており、調査に同意した100症例について股関節MRIを撮影した(7施設共同研究)。移植～撮影は平均22ヵ月、範囲は8～45ヵ月であった。ONFHは19%(19/100)に認められた。(11153979 Torii Y, 2001)【EV level IV】
- 2001年1月～2003年6月にリウマチ性疾患でステロイド投与を受けた41症例を対象に、投与開始および開始後2年の時点で股関節MRIを撮影した(単施設研究)。2年後の時点で、ONFHは22%(9/41)に認められた。(2010128459 Kameda H, 2009)【EV level II】

●エビデンス(国外)

全国規模の調査あるいは地域レベルの調査

- 韓国で、健康保険請求データベースを用いた調査を行った。2002年～2006年(5年間)の平均有病率は、人口10万人あたり28.91(0.289%)と推定された。(19640674 Kang JS, 2009)【EV level IV】

- 中国の9省において、地域住民 30,030 人を多段階無作為抽出し、健康調査を実施した。全例に股関節 X 線、必要に応じて股関節 MRI を施行した。ONFH の有病率は 0.725% であった。(26521779 Zhao DW, 2015)【EV level IV】

ONFH のハイリスク患者を対象に、画像診断による定期的な ONFH スクリーニングを施行した調査

- 米国で 1997 年 4 月～2000 年 6 月に実質臓器移植を受けた 52 例について、移植後 6 ヶ月以内、および以後は 4 ヶ月毎に、股関節 MRI を撮影した(単施設研究)。生存分析の結果、1 年後の ONFH 累積発生率は 20% であった。(1247370 Marston SB, 2003)【EV level II】
- 韓国で 1995 年 1 月～2000 年 6 月に腎移植を施行した 237 例について、移植後 1 年後に骨シンチグラムを施行し、ONFH の有無を評価した(単施設研究)。ONFH と診断されたのは 6.3% (15/237) であった。その後、手術時摘出標本の病理所見、股関節 X 線、股関節 MRI により、ONFH の診断が再確認された。(17021433 Lee EJ, 2006)【EV level II】

ONFH のハイリスク患者を対象に、後ろ向きに診療録をレビュー、あるいは、後に画像診断による評価を実施した調査

SLE 患者

- タイで実施されたコホート内症例・対照研究では、1992 年～2008 年 8 月に SLE と診断された 182 人について、診療記録を後ろ向きに調査した(単施設研究)。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節 X 線あるいは MRI が撮影されていた。ONFH と診断されたのは 22%(41/182) であった。(20009970 Uea-areewongsa P, 2009)【EV level IV】
- タイで 1995 年 1 月～2005 年 8 月に SLE と診断された 736 人(12～67 歳)について、診療記録を後ろ向きに調査した(単施設研究)。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節 X 線あるいは MRI が撮影されていた。ONFH と診断されたのは 8.8% (65/736) であった。(22830295 Kunyakhom W, 2012)【EV level IV】
- トルコの 4 施設で SLE と診断された 868 症例について、診療記録を後ろ向きに調査した(多施設共同研究 診断年に関する記載なし)。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節 X 線あるいは MRI が撮影されていた。ONFH と診断されたのは 5.6% (49/868) であった。(20711782 Sayarlioglu M, 2012)【EV level IV】

- 韓国で 1990 年 1 月～2012 年 4 月に SLE で入院した 1,051 症例について、診療記録を後ろ向きに調査した（単施設研究）。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節 X 線あるいは MRI が撮影されていた。ONFH と診断されたのは 6.9%（73/1,051）であった。（24335586 Lee J, 2014）【EV level IV】

腎移植患者

- フィンランドで、1966 年～1981 年に腎移植を施行した 546 症例について、ONFH の診断有無を確認した。ONFH と診断されたのは 5.3%（29/546）であった（全例、股関節 X 線で診断）。腎移植施行～ONFH 診断までの期間は平均 22 ヶ月（範囲：3～121 ヶ月）であった。（3906865 Haajanen J, 1985）【EV level IV】
- 米国で、1967 年～1984 年に腎移植を施行し、移植後 2 年以上追跡できた 270 症例について、ONFH の診断有無を確認した。ONFH と診断されたのは 6%（16/100）であった（15 症例は股関節 X 線で、1 症例は骨シンチグラムで診断）。【EV level IV】（33+472:47312208 Landmann J, 1987）
- 米国で、過去に腎移植を施行した患者のうち、股関節 MRI 撮影に同意した 100 症例（同意取得時年齢 18 歳以上）について、ONFH の有無を評価した（単施設研究）。ONFH と診断されたのは 6%（6/100）であった。腎移植施行～ONFH 診断までの期間は平均 8.1 年（範囲：0.5～25.5 年）であった。（1535906 Tervonen O, 1992）【EV level IV】
- 米国で、過去に腎移植を施行した患者のうち、股関節 MRI 撮影に同意した 132 症例（同意取得時年齢 18 歳以上）について、ONFH の有無を評価した（単施設研究）。ONFH と診断されたのは 7.6%（10/132）であった。腎移植施行～ONFH 診断までの期間は平均 65 ヶ月（範囲：3 ヶ月～15 年）であった。（8058956 Mulliken BD, 1994）【EV level IV】
- 米国で 1965 年～1988 年に腎移植を施行した 651 症例の診療記録を後ろ向きに調査した（単施設研究）。1977 年～1988 年の期間に、10%（65/651）に人工関節置換術が施行されており、全例 ONFH であった。移植から症状出現までの期間は平均 17.5 ヶ月（範囲：3 ヶ月～7 年）であった。（8119021 Murzic WJ, 1994）【EV level IV】
- 米国で 1975 年 1 月～1994 年 1 月に腎移植を施行した 1,197 症例の診療記録を後ろ向きに調査した（単施設研究）。2%（25/1,197）に人工股関節全置換術が施行されており、病理組織所見では全例 ONFH であった。移植から手術までの期間は平均 5.1 年（範囲：0.75～14 年）であった。（7706352 Deo S, 1995）【EV level IV】
- フランスで 1985 年 7 月～1989 年 12 月に腎移植を施行した 305 症例について、診療記録を後ろ向きに調査した（単施設研究）。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節 X 線あるいは MRI が撮影されており、ONFH と診断された場合は 1991 年 3

月～7月に再評価を行った。ONFHと診断されたのは5%(14/305)であった。(8817751 Le Parc JM, 1996)【EV level IV】

- 韓国で1990年1月～1996年9月に腎移植を施行した462症例について、診療記録を後ろ向きに調査した(単施設研究)。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節X線あるいはMRIが撮影されていた。ONFHと診断されたのは2.8%(13/462)であった。(9838337 Han D, 1998)【EV level IV】
- 米国で1985年1月～2003年12月に腎移植を施行し、移植後3年以上追跡できた2,881症例(16～77歳)について、診療記録を後ろ向きに調査した(単施設研究)。ONFHと診断されたのは7%(195/2,881)であった。(19358908 Ajmal M, 2009)【EV level IV】

その他の臓器移植

- 米国で1998年1月～2002年6月に心移植を施行した240症例(16～72歳)の診療記録を後ろ向きに調査した(単施設研究)。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節X線あるいはMRIが撮影されていた。ONFHと診断されたのは3%(5/240)であり、移植からの経過期間は平均38.5ヵ月(範囲:21～52ヵ月)であった。(18165036 Lieberman JR, 2008)【EV level IV】
- 韓国で2004年1月～2008年12月に肝移植を施行し、2年以上追跡できた226症例(19～72歳)について、2011年1月に診療記録を後ろ向きに調査した(単施設研究)。平均追跡期間は51.58ヵ月(範囲:24～84ヵ月)であった。ONFHは1.33%(3/226)に認められた。(22882914 Li H, 2012)【EV level IV】

アルコール依存症

- 米国で、アルコール依存症患者790症例を対象に、入院時に股関節X線を撮影した。進行したONFHが2例(0.2%)に認められた。早期のONFHは認められなかった。(509830 Gold EW, 1978)【EV level IV】

●文 献

1. 25036228 Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. Mod Rheumatol 2015;25(2):278-81.
2. 2016101452 黒田 毅, 若松 彩子, 高井 千夏, 佐藤 弘恵, 中枝 武司, 和田 庸子, 中野 正明, 成田 一衛. 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大腿骨頭壊死症の発生に関する背景因子の検討. 中部リウマチ 2015;45(1):25-27.

3. 9838339 Kubo T, Fujioka M, Yamazoe S, Yoshimura N, Oka T, Ushijima Y, Hasegawa Y, Hirasawa Y. Relationship between steroid dosage and osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation as measured by magnetic resonance imaging. *Transplant Proc* 1998;30(7):3039-40.
4. 18839369 Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, Yoshimura N, Hirota Y, Fukushima W, Kubo T. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008;79(5):631-6.
5. 24786907 Saito M, Ueshima K, Fujioka M, Ishida M, Goto T, Arai Y, Ikoma K, Fujiwara H, Fukushima W, Kubo T. Corticosteroid administration within 2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop* 2014;85(3):266-70.
6. 2015066300 大鶴 任彦, 加藤 義治, 森田 裕司, 宗像 裕太郎. 生体腎移植 270 症例の大腿骨頭・膝骨壊死の発生率 - 両股・両膝 MRI を用いた前向き研究 -. *Hip Joint* 2014;40:9-13.
7. 11153979 Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Kadera Y, Minami S, Morishita Y, Yamada Y, Iwata H. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(382):124-32.
8. 2010128459 Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Suzuki K, Takeuchi T. Notable difference between the development of vertebral fracture and osteonecrosis of the femoral head in patients treated with high-dose glucocorticoids for systemic rheumatic diseases. *Intern Med* 2009;48(22):1931-8.
9. 19640674 Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty* 2009;24(8):1178-83
10. 26521779 Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, Gao XH, Guo YM, Xu YQ, Wei YS, Tian SM, Yang F, Wang N, Huang SB, Xie H, Wei XW, Jiang HS, Zang YQ, Ai J, Chen YL, Lei GH, Li YJ, Tian G, Li ZS, Cao Y, Ma L. Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J* 2015;128(21):2843-50.

11. 12473701 Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(12):2145-51.
12. 17021433 Lee EJ, Lee KH, Huh WS, Yoon JK, Chung HW, Choi JY, Choe YS, Choi Y, Oh HY, Kim BT. Incidence and radio-uptake patterns of femoral head avascular osteonecrosis at 1 year after renal transplantation: a prospective study with planar bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2006;27(11):919-24.
13. 20009970 Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol* 2009;15(7):345-9.
14. 22830295 Kunyakham W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30(2):152-7.
15. 20711782 Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Onat AM, Avan R, Cetin GY, Gul A, Ocal L, Aral O. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32(1):177-82.
16. 24335586 Lee J, Kwok SK, Jung SM, Min HK, Nam HC, Seo JH, Ju J, Park KS, Park SH, Kim HY. Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus* 2014;23(1):39-45.
17. 3906865 Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J, Slati P. Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1985;19(3):221-6.
18. 33+472:47312208 Landmann J, Renner N, Gachter A, Thiel G, Harder. Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(8):1226-8.
19. 1535906 Tervonen O, Mueller DM, Matteson EL, Velosa JA, Ginsburg WW, Ehman RL. Clinically occult avascular necrosis of the hip: prevalence in an asymptomatic population at risk. *Radiology* 1992;182(3):845-7.
20. 8058956 Mulliken BD, Renfrew DL, Brand RA, Whitten CG. Prevalence of previously undetected osteonecrosis of the femoral head in renal transplant recipients. *Radiology* 1994;192(3):831-4.

21. 8119021 Murzic WJ, McCollum DE. Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. Clin Orthop Relat Res 1994;(299):212-9.
22. 7706352 Deo S, Gibbons CL, Emerton M, Simpson AH. Total hip replacement in renal transplant patients. J Bone Joint Surg Br 1995;77(2):299-302.
23. 8817751 Le Parc JM, Andre T, Helenon O, Benoit J, Paolaggi JB, Kreis H. Osteonecrosis of the hip in renal transplant recipients. Changes in functional status and magnetic resonance imaging findings over three years in three hundred five patients. Rev Rhum Engl Ed 1996;63(6):413-20.
24. 9838337 Han D, Kim S, Chang J, Kim S. Avascular necrosis following renal transplantation. Transplant Proc 1998;30(7):3034-5.
25. 19358908 Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, Cheng EY. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? Orthop Clin North Am 2009;40(2):235-9.
26. 18165036 Lieberman JR, Roth KM, Elsisy P, Dorey FJ, Kobashigawa JA. Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. J Arthroplasty 2008;23(1):90-6
27. 22882914 Li H, Zhang J, He JW, Wang K, Wang GS, Jiang N, Fu BS, Wang GY, Yang Y, Chen. Symptomatic osteonecrosis of the femoral head after adult orthotopic liver transplantation. Chin Med J 2012;125(14):2422-6.
28. 509830 Gold EW, Cangemi Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 1979;(143):222-6.

【ハンドサーチ追加分】

29. 青木利恵, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究報告書: 67-71, 1996.
30. Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. Clin Orthop Relat Res. 1994 Aug;(305):190-9.
31. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magn Reson Imaging. 1997;15(9):1017-23.
32. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, Ueda A, Yoshizawa S, Ohta A. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of

- femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus*. 2005;14(5):385-90.
33. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(10):2715-24.
 34. Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3169-73.
 35. Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):609-15.
 36. Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):13-8.
 37. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, Ochiai N, Takahashi K. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2023-8.

CQ 1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生に関する危険因子は？

【検索式】

- PubMed
 ("Femur Head Necrosis/etiology"[Majr] AND (risk[mesh] OR steroid*[tiab] OR alcohol*[tiab])) Filters: Humans; English; Japanese
 ("Femur Head Necrosis/pc"[Majr] Filters: Humans; English; Japanese
 検索数 269 件 → 採用数 11 件 + ハンドサーチで追加 3 件 = 採用数 14 件
- 医中誌
 (((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (SH=病因)) and (((Alcohols/TH or Alcohol/AL) or (飲酒/TH or 飲酒/AL) or (アルコール関連障害/TH or アルコール関連障害/AL)) or ((Steroids/TH or Steroids/AL) or ((Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL))) or ((危険因子/TH or 危険因子/AL)))))) and (PT=会議録除く)
 (((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (SH=予防))) and (PT=会議録除く)
 検索数 113 件 → 採用数 4 件 (うち 3 編は英文論文)

要 約

特発性大腿骨頭壊死症の発生に関する危険因子は、ステロイド使用 (オッズ比 2.8～31.5)、アルコール摂取 (オッズ比 2.8～13.1)、喫煙 (オッズ比 1.6～10.3)、年齢 (オッズ比 2.1～13.2)、男性 (オッズ比 1.6～2.7)、cytochrome P450 3A 活性低値 (オッズ比 9.1)、全身性エリテマトーデス (オッズ比 2.6) である (Grade B)。

● 解 説

特発性大腿骨頭壊死症の発生に関する因子についての調査は18あり、症例対照研究が9つ、コホート研究が9つであり、これらのうち前向き研究は7つである。また、無症候性大腿骨頭壊死を対象とした研究は10、症候性大腿骨頭壊死症を対象とした研究は8つである。単純 X 線像による研究が6つ、MRI による研究が12であり、診断ツールに相違がみられる。発生段階では無症候性であり単純X線像で壊死を捉えることは困難であることから、発生と発症が含まれている。発生のみを含む報告は[発生]、発症のみの報告は[発症]、発生と発症の両者を含む報告は[発生 + 発症]と各エビデンスの末尾に付記した。

また、重症急性呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)とヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus, HIV)に関連する大腿骨頭壊死症については、諸外国での報告はあるものの、わが国での報告は少ないため除外した。

●エビデンス

- 韓国における 1990～2012 年に全身性エリテマトーデスに生じた症候性の特発性大腿骨頭壊死症 59 例の症例対照研究では、リスク因子として、クッシング症候群(オッズ比 21.8)、シクロフォスファミド投与あり(オッズ比 2.8)、アザチオプリン投与 (オッズ比 2.6)を認めた[発症](P3-4 採) (EV level R-III)。
- 日本における特発性大腿骨頭壊死症の症例対照研究では、性別と年齢(5 歳階級)の対応した 71 症例 227 対照 (71 セット)について、リスク因子は習慣性飲酒(オッズ比 2.8)、ステロイド(オッズ比 31.5)、習慣性飲酒とステロイド(オッズ比 31.6)であった[発症](P3-16 採) (EV level R-III)。
- タイにおける 1992～2008 年に全身性エリテマトーデスに生じた症候性の特発性大腿骨頭壊死症 22 例の症例対照研究では、リスク因子として 腎障害あり(オッズ比 7.8)、予防効果として抗マラリア薬(オッズ比 0.09)を認めた[発症](P3-25 採) (EV level R-IV)。
- 日本において 1988～1999 年に腎移植を受けた 150 例の MRI 前向き研究では、はじめの 2 ヶ月間のステロイド総投与量がリスク因子であり、用量依存性に発生率増加(1,400mg 未満に対して、1,400-1,795 mg: オッズ比 5.6、1,795 mg 以上: オッズ比 7.4)を認めた[発生](P3-27 採) (EV level R-II)。
- 米国における成人多発性骨髄腫 553 例の MRI 前向き研究では、リスク因子として、ステロイド総投与量(40mg 増加する毎にオッズ比 1.03)、男性(女性に対して、オッズ比 2.7)、若年齢(1 歳若くなる毎にオッズ比 1.04)を認めた[発生](P3-36 採) (EV level R-II)。
- 1981～1998 年に血液疾患に対して骨髄移植を受けた日本人 100 例の MRI 後向き研究では、リスク因子として、若年齢(10 歳若くなる毎にオッズ比 2.1)、慢性移植片宿主病あり(オッズ比 5.6)、ステロイドパルス療法あり(オッズ比 11.3)を認めた[発生 + 発症](P3-45 採) (EV level R-IV)。
- 日本における自己免疫疾患の MRI 前向き調査での症例対照研究では、特発性大腿骨頭壊死症例の線溶活性化のマーカである plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex (PIC)レベルはステロイド投与後 20 日で高値を示した[発生](P3-46 採) (EV level R-II)。
- 米国において関節症状のない全身性エリテマトーデス 66 例を MRI 評価したところ、特発性大腿骨頭壊死症のリスク因子として、アフリカ系米国人、レイノー現象、片頭痛、最大ステロイド投与量が示唆された[発生](P3-53 採) (EV level R-II)。

- 日本における全身性エリテマトーデス 66 例のレントゲンと骨シンチの前向き研究では、リスク因子として、胃炎、薬剤性ループス、LE 細胞陽性関節リウマチ、間質性肺炎、血小板減少性紫斑病、高脂血症、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、赤血球数、腎障害、ステロイド大量療法の関与が示唆された[発生](P3-57 採) (EV level R-IV)。
- 日本における自己免疫疾患 58 例の後向き MRI 研究では、特発性大腿骨頭壊死症例で肝酵素の上昇を認めなかった[発生](P3-8 保) (EV level R-IV)。
- 日本において肝薬物代謝酵素である cytochrome P450 3A(CYP3A) 活性をミダゾラムクリアランスで測定したところ、特発性大腿骨頭壊死症は健常者に比べて低く、リスク因子として、CYP3A 活性低値(9.5mL/kg/min 未満:オッズ比 9.1)を認めた[発症](P3-12 保) (EV level R-III)。
- 日本における喫煙とステロイドの相互作用に関する多施設共同症例対照研究では、喫煙者のオッズ比は、ステロイド使用者で 1.56 に対し、ステロイド使用経験のない患者では 10.3 であった。喫煙によるリスク上昇は、経口ステロイド剤を使用した経験のない喫煙者において、顕著に大きかった[発症](医 3-3 採) (EV level R-III)。
- 1985～1993 年に日本で施行された多施設共同症例対照研究では、全身性エリテマトーデスにおける特発性大腿骨頭壊死症 49 例と壊死なし 69 例を後向きに解析したところ、リスク因子として、ループス腎炎(オッズ比 2.6)、高血圧(オッズ比 3.6)、精神神経症状(オッズ比 3.4)、腎障害(オッズ比 2.7)、ステロイド 1 日平均投与量(16.6mg/日以上はオッズ比 3.7)、ステロイドパルス療法(オッズ比 2.8)を認めた[発症](医 3-6 採) (EV level R-III)。
- 1980～1985 年に日本で施行された症例対照研究では、リスク因子は飲酒歴なしに対して、時々飲酒(オッズ比 5.1)、毎日飲酒(オッズ比 7.8)であった[発症](14 医 3-7 採) (EV level R-III)。1988～1990 年の症例対照研究では、リスク因子は飲酒歴なしに対して、時々飲酒(オッズ比 3.2)、毎日飲酒(オッズ比 13.1)であった。アルコール摂取については、現在の飲酒習慣、飲酒量、累積飲酒量のいずれもリスク因子であり、過当たりエタノール摂取 400ml(日本酒換算で毎日 2 合)がカットオフ値であった。喫煙、肝疾患、職業、肥満の関与は明らかでなかった[発症](15 医 3-7 採) (EV level R-III)。
- 日本における 1986～2009 年の自己免疫疾患 337 例の MRI 前向き研究では、リスク因子として、年齢(小児例に対して成人例:オッズ比 13.2)、最大 1 日ステロイド量投与量(40mg/日未満に対して 40mg/日以上:オッズ比 4.2)、全身性エリテマトーデス(オッズ比 2.6)、男性(オッズ比 1.6)を認めた[発生](16 Shigemura) (EV level R-II)。
- 日本における 1986～2007 年の全身性エリテマトーデス 169 例の MRI 前向き研究では、リスク因子として、初回ステロイド投与時年齢(15 歳未満に対して 15 歳以上:オッズ比 10.3)を認めた[発生](17 Nakamura) (EV level R-II)。また、初回ステロイド投与後 1 年で特発性大腿骨頭

壊死症を生じなかった全身性エリテマトーデス 106 例の MRI での 10 年間の前向き観察研究では、リスク因子として、SLE 再燃に伴うステロイド1日投与量の増量 (30mg/日) を認めた。ステロイド総投与量の関与は明らかでなかった[発生] (18 Nakamura) (EV level R-II)。

●文 献

- 1) P3-4 採 Lee J, Kwok SK, Jung SM, et al. Min HK, Nam HC, Seo JH, Ju J, Park KS, Park SH, Kim HY. Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus*. 2014;23:39-45.
- 2) P3-16 採 Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J*. 2013;95:320-5.
- 3) P3-25 採 Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:345-9.
- 4) P3-27 採 Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, Yoshimura N, Hirota Y, Fukushima W, Kubo T. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop*. 2008;79:631-6.
- 5) P3-36 採 Talamo G, Angtuaco E, Walker RC, Dong L, Miceli MH, Zangari M, Tricot G, Barlogie B, Anaissie E. Avascular necrosis of femoral and/or humeral heads in multiple myeloma: results of a prospective study of patients treated with dexamethasone-based regimens and high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:5217-23.
- 6) P3-45 採 Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Koderia Y, Minami S, Morishita Y, Yamada Y, Iwata H. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;382:124-32.
- 7) P3-46 採 Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci*. 2000;5:374-9.
- 8) P3-53 採 Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland P, Norman A, Klein R, Weinstein A. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:2318-22.

- 9) P3-57 採 Ono K, Tohjima T, Komazawa T. Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;277:89-97.
- 10) P3-8 保 Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, Tateda K, Takahashi H, Yamashita T, Matsumoto H. High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients showing no immediate increase in hepatic enzyme under steroid therapy. *Rheumatol Int.* 2013;33:51-5.
- 11) P3-12 保 Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, Kondo K, Takaoka K. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:396-402.
- 12) 医 3-3 採 Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2012;17:730-6.
- 13) 医 3-6 採 大園 健二, 李 勝博, 安藤 渉, 高尾 正樹, 菅野 伸彦, 西井 孝, 廣田 良夫. 【リウマチ性疾患に伴う骨壊死の病態と治療】 膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生の危険因子. *リウマチ科.* 2002;27:114-117.
- 14) 医 3-7 採 Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;234:115-23.
- 15) 医 3-7 採 Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993;137:530-8.
- 16) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, Ochiai N, Takahashi K. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:2023-8.
- 17) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:609-15.
- 18) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:13-8.

CQ 1-4 特発性大腿骨頭壊死症に遺伝の影響はあるか

担当：福島若葉(大阪市立大学)

坂本悠磨(九州大学)

【検索式】

- PubMed
"Femur Head Necrosis"[Majr] AND (prevalence OR incidence) Filters: Humans; English; Japanese
検索数 90 件 → 採用数 7 件 + ハンドサーチで追加 6 件 = 採用数 13 件
検索数 90 件 → 採用数 7+5→12 件 + ハンドサーチで追加 6+7→13 件 = 採用数 13+12→25 件
- 医中誌
((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (SH=遺伝学))) and (PT=会議録除く)
検索数 18 件 → 採用数 2 件(うち 1 編は英文論文)

要 約

ONFH は多因子遺伝病と考えられており、その発生には遺伝因子(疾患感受性遺伝子)が関与していると推測されている。

国内における候補遺伝子解析では、ステロイド代謝に関連する ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の多型、および脂質代謝に関連する ApoB 遺伝子の多型と、ONFH 発生との間に有意な関連を認めている(危険因子の OR:2.72 ~ 6.37)。また、ABCB1 遺伝子多型と CBP 遺伝子多型の両方が存在する場合の ONFH 発生リスクは、交互作用を伴って有意に上昇すると報告されている(OR:22.91)。

海外における候補遺伝子解析では、PAI-1、ABCB1、VEGF、eNOS、MTHFR の遺伝子多型と ONFH 発生リスクについてメタアナリシスが行われており、MTHFR 以外について有意な関連を認めている。

全ゲノムレベルでの相関解析(Genome-wide association study:GWAS)に関しては、国内での報告はなく今後の研究が期待される。海外では、小児白血病患者におけるステロイド関連 ONFH を対象とした限定的なものだが、GWAS が施行されている。

遺伝子多型の評価以外のアプローチとして、肝薬物代謝酵素である CYP3A の活性をミダゾラムクリアランスによって測定した研究がある。CYP3A 活性が低い者では、ステロイド使用に関

連した ONFH のリスクが有意に約 9 倍上昇した。また、ApoA の低分子量アイソフォームを含む場合に ONFH のリスクが有意に約 6 倍上昇した。

● 解 説

ONFH 発生に関して、双生児・同胞の罹患率を調べ、遺伝因子の寄与を検討した研究報告はないが、一卵性双生児の発生例や兄弟発生例の症例報告が散見される。中国の全国疫学調査では、非外傷性 ONFH のリスク因子として、その家族歴が挙げられている。また、骨系統疾患との鑑別に疑問の余地はあるが、inherited ONFH (単一遺伝子病) として、複数の家系が報告されている。臨床上でも、アルコールやステロイドなどの環境因子曝露者でも ONFH 非発生の症例は存在することから、個人の疾患感受性に差があることが容易に推測できる。以上より、ONFH は多因子遺伝病であり、その発生に遺伝因子が関連していると考えられている。

候補遺伝子解析では、ONFH 発生に関連しうる遺伝子を選択し、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) と ONFH 発生リスクを評価している研究が圧倒的に多い。着目されている遺伝子は、ステロイド代謝関連、アルコール代謝関連、凝固・線溶系関連、脂質代謝関連、酸化ストレス関連に大別される。海外の報告で関連があるとされていても、国内の研究で関連を認めないものもあり、人種差が影響していると考えられる。複数の遺伝子多型についてはメタアナリシスが行われているが、堅固な結論を得るには、さらなる研究結果の蓄積が必要とされているものがほとんどである。

GWAS の報告は海外で認めるが、小児白血病患者におけるステロイド関連 ONFH が対象である。ONFH が 30 ~ 50 代に好発すること、ONFH の約 50% がステロイド関連 ONFH だが基礎疾患では SLE が最も高頻度であることを考慮すると、対象が特殊かつ限定的であり、ONFH 全体の遺伝的背景とは異なる可能性がある。GWAS 施行には大規模なサンプルが必要だが、今後の国内でのエビデンス創出が望まれる。

(略語一覧)

CYP: Cytochrome P

ABCB1: ATP-binding cassette, subfamily B, member 1

CBP: cAMP-response element binding protein-binding protein

ADH2: alcohol dehydrogenase 2

ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

MTHFR: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase)

ApoA: apolipoprotein A

ApoB:apolipoprotein B

P-gp:P-glycoprotein

VEGF:vascular endothelial growth factor

eNOS:endothelial nitric oxide synthase

●エビデンス

一卵性双生児の発症例や兄弟発症例の症例報告

SLE 罹患の一卵性双生児の姉妹にステロイド関連 ONFH 発生を認めた症例報告がある(糸満, 1988,日整会誌) [EV level R-VI]。また、一卵性双生児の兄弟における狭義 ONFH 発生の症例報告がある(Nobillot, 1994, Annals of the Rheumatic Diseases) [EV level R-VI]。さらに、PAI-1 活性高値の家系における狭義 ONFH の兄弟発症例の報告もある(Glueck, 1994, Thrombosis and Haemostasis) [EV level R-VI]。

中国の全国疫学研究

30,030 人の中国人(非外傷性 ONFH の有病率は 0.725%)の疫学研究における多変量ロジスティック回帰解析では、ステロイド投与歴や飲酒歴とともに、非外傷性 ONFH の家族歴が ONFH 発生のリスクを上昇させると報告された(OR:5.33(2.51-11.31), $P < 0.0001$) (Zhao, 2015, Chinese Medical Journal) [EV level R-IV]。

inherited ONFH

遺伝性 ONFH、もしくは、ONFH と変形性股関節症・ペルテス病を含む遺伝性股関節障害と診断された家系が報告されている。6 家系に *COL2A1* 遺伝子変異が報告されている(c.1888G>A, c.2149G>A, c.3508G>A, c.4148C>T) (Liu 2005 N Engl J Med, Su 2008 Arthritis Rheum, Kannu 2011 Am J Med Genet A, Li 2014 PLoS One, Wang 2014 Mol Med Rep) [EV level R-VI]。また、1 家系に *TRPV4* 遺伝子変異が報告されている(c.2480_2483delCCCG) (Mah, 2016, Journal of Medical Genetics) [EV level R-VI]。ただし、両遺伝子とも既知の骨系統疾患の原因遺伝子であり、ONFH と骨系統疾患、特に股関節に限局した程度の軽い骨端異形成との鑑別には議論の余地がある。

ステロイド代謝関連遺伝子

- 薬物代謝酵素である CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19 について評価した。腎移植患者における ONFH 発症例(26 人)と ONFH 非発症例(54 人)で比較したところ、CYP3A4 の表現型(EM に対して IM)、CYP2C19 の表現型(EM に対して PM)、CYP2C19 の多型(*2/*2 以外の遺伝子

型に対して*2/*2)のいずれについても、ONFHと有意に関連しなかった。(Asano T, 2003 ハンドサーチ追加分)【EV level R-III】

- 腎移植患者における ONFH 発生例(30 人)と ONFH 非発生例(106 人)を対象に、薬物輸送蛋白 P-gp をコードする ABCB1 遺伝子について、C3435T と G2677T/A の多型と ONFH の関連を評価した。3435CC あるいは 3435CT と比較して、3435TT では ONFH リスクが有意に低く(調整 OR:0.10)、2677GG あるいは 2677G(T or A)と比較して、2677(T or A) (T or A)では ONFH リスクが有意に低かった(調整 OR:0.30)。また、P-gp の機能の指標としてタクロリムスの dose/concentration ratio(D/C ratio)を測定し、C3435T の遺伝子多型との関連を検討すると、3435CC と比較して、3435TT では P-gp の機能が有意に高かった。(Asano, 2003 ハンドサーチ追加分)【EV level R-III】
- 肝薬物代謝酵素である CYP3A の活性をミダゾラムクリアランスで測定し、ONFH との関連を検討した比較研究(対象:ステロイド使用歴を有する ONFH 患者 26 症例、習慣飲酒歴を有する ONFH 患者 29 症例、ONFH を有しない患者 75 症例)では、CYP3A 活性が低い者で、ステロイド使用に関連した ONFH のリスクが 9.08 倍上昇した。すなわち、肝 CYP3A 活性が遺伝的に低い者では、ステロイドの薬理効果が過剰になる可能性が示された。(Kaneshiro Y, 2006 ハンドサーチ追加分)【EV level R-III】
- CBP は、グルココルチコイド受容体を介した遺伝子転写制御を行う蛋白の 1 つである。腎移植後患者における ONFH 発生例(34 例)と非発生例(123 例)を比較した報告では、ONFH 発生例で CBP の A/G 多型を有する割合が高く、A/G 多型により ONFH のリスクが 2.72 倍有意に上昇した。(Tamura K, 2007 ハンドサーチ追加分)【EV level R-III】

アルコール代謝関連遺伝子

- ADH2 と ALDH2 の遺伝子多型を評価した症例・対照研究(ステロイド投与歴のない ONFH 症例 43 人と、対照 86 人)では、ALDH2 の遺伝子型が 1/2 または 2/2 に対して、1/1 では、交絡因子を調整しない OR が 3.31 と有意に上昇した。しかし、調整後は有意性が消失した。ADH2 の遺伝子多型は ONFH との関連を認めなかった。(2005165442 Sakata R, 2003)【EV level R-III】

凝固・線溶系関連遺伝子

- 腎移植患者における ONFH 発生例(31 人)と ONFH 非発生例(106 人)を対象に、凝固・線溶系のバランス調整に関与する PAI-1 遺伝子と、ホモシステイン血漿濃度に関与する MTHFR C677T 遺伝子について、それぞれの多型と ONFH リスクを評価した(PAI-1 は 5G/5G に対して 4G/5G は 4G/4G、MTHFR については CC に対して CT あるいは TT)。いずれの遺伝子

多型も、ONFH リスクとは関連しなかった (Asano, 2003 ハンドサーチ追加) 【EV level R-III】

脂質代謝関連遺伝子

- 腎移植患者における ONFH 発生例 (34 人) と ONFH 非発生例 (124 人) を対象に、リポタンパク質の構造タンパクである ApoB と ApoA1 の遺伝子多型を評価した研究では、ApoB C7623T の遺伝子多型で ONFH との有意な関連を認めた (CC に対して、CT あるいは TT の調整 OR: 6.37)。ApoA1 G-75A、ApoA1 C83T、ApoB G12619A は ONFH と関連しなかった。(17530370 Hirata T, 2007) 【EV level R-III】
- 腎移植患者における ONFH 発生例 (20 人) と ONFH 非発生例 (92 人) を対象に、ApoA の分子量とハプロタイプを測定した研究では、ApoA の低分子量アイソフォームを含むと ONFH のリスクが 5.75 倍上昇した。ApoA のハプロタイプと ONFH には関連を認めなかった (Hirata T, 2007 ハンドサーチ追加) 【EV level R-III】

酸化ストレス関連遺伝子

- 虚血性心疾患と関連すると考えられている遺伝子 (eNOS G894T、eNOS T-786C、QDPR (rs3733570)、PTS(rs3819331)、NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T、Ho-1 A-413T) および酸化ストレス消去系酵素の遺伝子 (SOD 1(rs2070424)、SOD 1(rs699473)、SOD 3 (rs2284659)) の多型を解析した。腎移植後に ONFH を発生した症例 (35 例) と ONFH を発生しなかった症例 (123 例) を対象に、上記遺伝子の多型頻度を比較した結果、有意差を認めなかった (2010112473 栗林ら、Hip Joint) 【EV level R-III】

複数の遺伝子を組み合わせた分析

- 腎移植患者における ONFH 発生例 (34 人) と ONFH 非発生例 (123 人) を対象に、ABCB1 (C3435T)、ApoB (C7623T) および CBP (rs3751845) の 3 遺伝子多型を評価した。それぞれの遺伝子多型の存在により、ONFH のリスクは有意に上昇した (調整 OR: 3.77 ~ 5.03)。複数の遺伝子多型の組み合わせによる交互作用を相加モデルで検討したところ、ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の多型が両方とも存在する場合の ONFH リスクは、両方とも存在しない場合と比べて有意に上昇し (調整 OR: 22.91)、synergy index が 1 を超えたことから、交互作用の存在が示された。(18696186 Kuribayashi M, 2008) 【EV level R-III】

系統的レビューおよびメタアナリシス

- PAI-1 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2013 年 4 月までに公表された論文 6 編をメタアナリシスした。4 G/5 G 多型は ONFH と有意に関連した (OR: 1.758 ~ 2.553) (23856555

Liang XN 2013) [EV level R-I]

- ABCB1 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2014 年 3 月までに公表された論文 5 編をメタアナリシスした。ABCB1(rs1045642) 多型と ONFH リスクに有意な関連を認めた(CC に対する CT+TT の OR:1.462)。また、ABCB1(rs2032582) 多型と ONFH リスクに有意な関連を認めた(GG に対する G(TA)+(TA)(TA) の OR:1.548)。(25544111 Li Z, 2014) [EV level R-I]
- VEGF、eNOS、ABCB1 の遺伝子多型と ONFH リスクについて 2014 年 10 月までに公表された論文のうち、VEGF について 3 編、eNOS について 3 編、ABCB1 について 4 編をメタアナリシスした。VEGF の遺伝子多型は、allele model と dominant model の両方で ONFH と有意に関連した(OR:1.25 と 1.37)。eNOS と ABCB1 の遺伝子多型は、allele model でのみ ONFH と有意に関連した(OR:それぞれ、1.82 と 0.58)。(26535684 Zhou ZC, 2015) [EV level R-I]
- MTHFR C677T 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2011 年 4 月までに公表された論文 8 編をメタアナリシスした。全体では有意な関連を認めなかった。人種別のサブグループ解析では、アジア人以外の集団では有意な関連を認めたが(CT あるいは TT に対する CC の OR:1.72)、アジア人では有意ではなかった(同 OR: 0.88)。(22311035 Shang XF, 2015) [EV level R-I]
- MTHFR C677T 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2013 年 10 月までに公表された論文 12 編をメタアナリシスした。全体では ONFH との有意な関連を認めず、民族別のサブグループ解析(Caucasian と Asian)でも有意な関連を認めなかった。(25688352 Chai W, 2015) [EV level R-I]

小児白血病患者のステロイド関連 ONFH に関する GWAS

- 主に急性白血病に対しステロイド投与を受けた小児を対象に、ONFH に関する GWAS を行った。3 コホートを用いたメタアナリシス(合計で ONFH 発生 400 例と非発生例()2,555 例)により、9q31.1 領域の SNP:rs109896929 にゲノムワイドで有意な相関を認めた($P = 2.68 \times 10^{-8}$) (Karol, 2015, Blood) [EV level R-I]。

無症状の ONFH は非発生例に分類されており、結果の解釈には注意が必要である。

- 急性白血病に対しステロイド投与を受けた 10 歳未満の小児を対象に、ONFH に関する GWAS を行った。2 コホートを用いたメタアナリシス(合計で ONFH 発生 102 例と非発生例()1,084 例)により、1q32.3 領域の SNP:rs1891059($P = 8.72 \times 10^{-9}$)、8q13.1 領域の SNP:rs141059755($P = 1.30 \times 10^{-8}$)、20q13.31 領域の SNP:rs79085477($P = 8.29 \times 10^{-9}$)にゲノムワイドで有意な相関を認めた(Karol, 2016, Blood) [EV level R-I]。
- ()無症状の ONFH は非発生例に分類されており、結果の解釈には注意が必要である。

●文 献

1. 7979587 Nobillot R, Le Parc JM, Benoit J, Paolaggi JB. Idiopathic osteonecrosis of the hip in twins. *Ann Rheum Dis.* 1994 Oct;53(10):702.
2. 24949742 Li N, Yu J, Cao X, Wu QY, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, Li XJ, Yin ZM, Xia XY. A novel p. Gly630Ser mutation of COL2A1 in a Chinese family with presentations of Legg-Calve-Perthes disease or avascular necrosis of the femoral head. *PLoS One.* 2014 Jun 20;9(6):e100505.
3. 21671384 Kannu P, O'Rielly DD, Hyland JC, Kokko LA. Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1. *Am J Med Genet A.* 2011 Jul;155A(7):1759-62.
4. 18512791 Su P, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, Mow CS, Mason JC, Huang D, Wang Y. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun;58(6):1701-6.
5. 15930420 Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2;352(22):2294-301.
6. 2005165442 Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Kurume Med J.* 2003;50(3-4):121-30.
7. 17530370 Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci.* 2007 May;12(3):199-206.
8. 2010112473 栗林 正明, 藤岡 幹浩, 高橋 謙治, 上島 圭一郎, 後藤 毅, 久保 俊一. ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析 - 酸化ストレス関連物質 -. *Hip Joint* 2009;35:796-798.
9. 18696186 Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Hirata T, Nakajima S, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Kondo K, Fukushima W, Hirota Y, Kubo T. Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2008 Jul;13(4):297-303.

10. 26535684 Zhou ZC, Gu SZ, Wu J, Liang QW. VEGF, eNOS, and ABCB1 genetic polymorphisms may increase the risk of osteonecrosis of the femoral head. *Genet Mol Res* 2015;14(4):13688-98.
11. 23856555 Liang XN, Xie L, Cheng JW, Tan Z, Yao J, Liu Q, Su W, Qin X, Zhao JM. Association between PAI-1 4G/5G Polymorphisms and osteonecrosis of femoral head: a meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132(2):158-63.
12. 25688352 Chai W, Zhang Z, Ni M, Geng P, Lian Z, Zhang G, Shi LL, Chen J. Genetic association between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of osteonecrosis of the femoral head. *Biomed Res Int* 2015;2015:196495.
13. 25544111 Li Z, Zhao D, Wang ABCB1 gene polymorphisms and glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head susceptibility: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014;20:2811-6.
14. 22311035 Shang XF, Su H, Chang WW, Wang CC, Han Q, Xu ZW. Association between MTHFR C677T polymorphism and osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(6):7089-94.

【ハンドサーチ追加分】

15. 3225489 Itoman M, Imai T. Aseptic necrosis of the femoral head supervening on systemic lupus erythematosus in identical twins--case report. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1988 Jun;62(6):609-15.
16. 8191398 Glueck CJ, Glueck HI, Welch M, Freiberg R, Tracy T, Hamer T, Stroop D. Familial idiopathic osteonecrosis mediated by familial hypofibrinolysis with high levels of plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost*. 1994 Feb;71(2):195-8.
17. 26521779 Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, Gao XH, Guo YM, Xu YQ, Wei YS, Tian SM, Yang F, Wang N, Huang SB, Xie H, Wei XW, Jiang HS, Zang YQ, Ai J, Chen YL, Lei GH, Li YJ, Tian G, Li ZS, Cao Y, Ma L. Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Nov 5;128(21):2843-50.
18. 25050885 Wang L, Pan H, Zhu ZA. A genetic pedigree analysis to identify gene mutations involved in femoral head necrosis. *Mol Med Rep*. 2014 Oct;10(4):1835-8.
19. 27330106 Mah W, Sonkusare SK, Wang T, Azeddine B, Pupavac M, Carrot-Zhang J, Hong K, Majewski J, Harvey EJ, Russell L, Chalk C, Rosenblatt DS, Nelson MT, Séguin C.

- Gain-of-function mutation in TRPV4 identified in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Med Genet*. 2016 Oct;53(10):705-9.
20. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K, Nakajima S, Kubo T. Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2003;8(3):329-33.
 21. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics*. 2003 Nov;13(11):675-82.
 22. Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, Kondo K, Takaoka K. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Oct;80(4):396-402.
 23. Tamura K, Nakajima S, Hirota Y, Takahashi KA, Fujioka M, Kubo T, Iwatani Y, Ozono K. Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-induced osteonecrosis after kidney transplantation. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(5):320-5.
 24. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. *Transplantation*. 2004 Jan 27;77(2):220-5.
 25. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):516-22.
 26. 26265699 Karol SE, Yang W, Van Driest SL, Chang TY, Kaste S, Bowton E, Basford M, Bastarache L, Roden DM, Denny JC, Larsen E, Winick N, Carroll WL, Cheng C, Pei D, Fernandez CA, Liu C, Smith C, Loh ML, Raetz EA, Hunger SP, Scheet P, Jeha S, Pui CH, Evans WE, Devidas M, Mattano LA Jr, Relling MV. Genetics of glucocorticoid-associated osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Oct 8;126(15):1770-6.
 27. 26590194 Karol SE, Mattano LA Jr, Yang W, Maloney KW, Smith C, Liu C, Ramsey LB, Fernandez CA, Chang TY, Neale G, Cheng C, Mardis E, Fulton R, Scheet P, San Lucas FA, Larsen EC, Loh ML, Raetz EA, Hunger SP, Devidas M, Relling MV. Genetic risk factors for

the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016 Feb 4;127(5):558-64

CQ 2-1 特発性大腿骨頭壊死症の発生時期は

要 約

特発性大腿骨頭壊死症は、原因となる虚血のエピソードから 1 か月以内 (2-6 週?) に発生している可能性がある。

●解 説

特発性大腿骨頭壊死症の厳密な意味での発生時期に関しては未だ不明であるが、関連因子の曝露時期がある程度明らかな、ステロイド関連の大腿骨頭壊死症において、早期から MRI で画像上とらえられた病変についての報告がなされている。これらの報告では、ステロイド投与開始から早いもので 1 か月、おおよそ 3 か月前後でいわゆる band pattern が出現しているものが多い。大腿骨頭部骨折症例の検討において、虚血から修復反応をへて 1 か月程度で band pattern が認められるという報告を考慮すると、壊死は原因となる虚血のエピソードから 1 か月以内に発生している可能性がある。なお、アルコール関連や狭義の特発性大腿骨頭壊死症では、その発生時期は未だ明らかではない。

●エビデンス

- ・ 14 歳女性の SLE 患者で、SLE 発症から 3 か月後、ステロイド投与開始から 1 か月後の MRI および骨スキャンで異常信号を認めた。(原ほか. 1989)
- ・ 各種の自己免疫疾患に対して大量ステロイド療法を施行した 48 人 96 関節において、17 人 31 関節において、MRI 上の band pattern が平均 3.6 (2.5-6) か月で認められた。(Sakamoto M. 1997)
- ・ 大腿骨頭部骨折患者 17 人において、8 例において受傷から 1 か月の MRI で band pattern を認めた。(Sugano N. et al. 1996)
- ・ 腎移植患者 51 人において、13 人 23 関節に 6 週から 12 か月の期間に MRI 上、band pattern が認められた。うち 10 人 18 関節では平均 10 (6-16) 週で異常所見が認められた。(Kubo T. et al. 1997)
- ・ ステロイド大量投与を受けた SLE 患者 72 人において、投与後 1、3、6、12 か月に MRI を撮像し、32 人に平均 3.1 か月 (1-5) で MRI 上の band pattern が認められた。(Oinuma K. 2001)
- ・ 何らかの疾患に対してステロイド大量投与を受けた患者 22 例において、投与から平均 5.3 (1-16) か月で MRI 上異常所見が認められた。(Koo KH. et al. 2002)

●文 献

- 1) 原理恵子, 増田武志, 松野丈夫ほか: SLE に合併した早期大腿骨頭壊死症の 1 例. 臨床整形外科 1989;24:1215-1220
- 2) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y. MRI of early

osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. J Bone Joint Surg Br. 1996 Mar;78(2):253-7.

- 3) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. J Bone Joint Surg Br. 1997 Mar;79(2):213-9.
- 4) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magn Reson Imaging. 1997;15(9):1017-23.
- 5) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis. 2001 Dec;60(12):1145-8.
- 6) Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR, Park YS, Kim H, Wang GJ. Clin Rheumatol. 2002 Aug;21(4):299-303.

(文責) 2016/11/21 金沢大学 楫野良知

CQ 2-2 特発性大腿骨頭壊死症の発生機序は

推 奨

特発性大腿骨頭壊死症は、最終的には骨頭内に虚血が生じ発生するが(Grade A)、虚血に至る詳細な機序はいまだ不明である。(Grade I)。

●解 説

特発性大腿骨頭壊死症患者における摘出骨頭の病理組織像には、黄色の梗塞像が認められる。これは栄養血管が損傷されて発生する外傷性大腿骨頭壊死症と同様であり、骨頭内に虚血が生じて発生すると考えられる¹⁾²⁾。しかしながら、その虚血の発生機序については未だ解明されていない。

虚血に至る病因論としては、骨頭栄養血管の粥状動脈硬化や血栓によるという説³⁾、骨髄浮腫など何らかの原因で骨髄内圧の上昇が生じ、血行障害が惹起されるという説⁴⁾、静脈系還流障害説⁵⁾⁶⁾、脂肪塞栓説⁷⁾、血管内皮細胞の障害による局所血流の低下によるという説⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾、骨髄内出血による出血性梗塞説¹¹⁾、血管内血液凝固の亢進と線溶系異常によるという説¹²⁾、など、様々なものが報告されている。また、新たな観点として虚血による細胞死のみならずアポトーシスによる細胞死も関与しているという報告や¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、骨髄や幹細胞、骨芽細胞などの機能低下が患者自体の背景にありそれらが何らかの病因になっている可能性など¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が提示されている。

しかしながら、これらはいずれも数例～数十例のケースシリーズからなる摘出組織や画像などからの情報、あるいはヒトの培養細胞を用いた基礎実験などから推測されたものであり、これらの推測を臨床で裏付ける研究もいまだに存在していない。

特発性大腿骨頭壊死症は、発見されたときには既に骨内の壊死が完成しているため、病初期における変化をとらえることが困難な疾患である。摘出された組織や画像からの情報には修復等のさまざまな二次的修飾が加わっており、真の初期変化を捉えたものであるとは言い難い。また、細胞レベルの基礎研究では大腿骨頭内の循環動態を再現することは不可能である。これらのことが、その発生機序の解明を遅らせている要因の一つともいえる。

●サイエンティフィックステートメント

- ・特発性大腿骨頭壊死症では骨頭内の虚血によって生じるというコンセンサスがある¹⁾²⁾。
- ・特発性大腿骨頭壊死症において骨頭内の虚血を引き起こす原因であると考えられる事象を示唆するエビデンスが複数ある³⁻¹²⁾。
- ・特発性大腿骨頭壊死症における骨頭内の壊死にはアポトーシスが関与していることを示唆するエビデンスが複数ある¹³⁻¹⁵⁾。
- ・特発性大腿骨頭壊死症においては骨髄や幹細胞、骨芽細胞などの機能低下が患者自体の背景にありそれらが病因と関連していることを示唆するエビデンスが複数ある¹⁶⁻¹⁸⁾。

●エビデンス

- 1) 病理医によるエキスパートオピニオン。骨の死にはいくつかのメカニズムがあるが、特発性大腿骨頭壊死は骨頭内の阻血によって生じる。それを引き起こすメカニズムがわかっていない (ハンドサーチ, EV level IV)。
- 2) “osteonecrosis,” “femoral head necrosis,” “diagnosis,” “classification,” “conservative treatment,” “surgical treatment,” “joint preservation,” “osteotomy,” and “arthroplasty,” の検索単語で検索された systematic review では、特発性大腿骨頭壊死は大腿骨頭内に虚血が生じて発生すると記載されている。(ハンドサーチ, EV level C-I?)。
- 3) 内側回旋動脈枝の選択的血管撮影を 60 股関節について行った。すべての股関節で骨外の異常な superior retinacular 動脈が認められた。初期の骨頭壊死例では 14/16 関節で小動脈の penetration が認められた。異常所見は、対側の正常な股関節部のうちの 17/22 で、ステロイド投与歴のある正常な股関節部のうちの 20/22 で認められた。経過を追ってその後骨頭壊死を発症したものの多くは小動脈の penetration が認められた例であった。選択的血管撮影では 2 つの重要な所見があった: (1) 骨外部位からの superior retinacular 動脈の血液供給がそこなわれたこと。 (2) Revascularization は、初期骨頭壊死例だけでなくステロイド療法による対側の正常な股関節部と正常な股関節部でも観察された (1372850, EV level C-II もしくは VI)。
- 4) Ficat III の ONFH 16 関節の摘出骨頭を評価。炎症の重要な媒体であるプロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイドの発現や炎症細胞の上昇も壊死の軟骨下皮質または骨軟骨性接合部で観察されなかったが、リンパ球とプラズマ細胞の浸潤、線維形成と脂肪塞栓は壊死の海綿骨の reparative front にみられた。Reparative front ではプロスタグランジン E2 (PGE2)、6-ケト-プロスタグランジン F1 α (6-ケト-PGF1 α)、トロンボキサン B2 (TXB2)、ロイコトリエン B4 (LTB4) と LTC4 の有意の増加を明らかにした。最初に発生した壊死により増加したエイコサノイドは血管透過性を増加させることによって因子を悪化させている。そして、それは骨髄浮腫と骨内圧の上昇に至り、新たな壊死を作る? (1499223, EV level C-II もしくは VI)。
- 5) 剖検で、高容量ステロイド投与歴のある 13 骨頭とコントロールの 16 骨頭を入手し、それぞれ 2mm スライスの骨頭の病理組織切片を作成し観察。ステロイド投与群とステロイド非投与群とで Superior retinacular artery の管腔狭窄率に差はなかったが、Superior retinacular vein などの流出静脈はステロイド群でより狭窄しているかもしくは閉塞していた。狭窄静脈の数はステロイド群で有意により多かった。ステロイド投与により流出静脈の狭窄が誘発され、それにより静脈還流の障害を起こし、ON が誘発されるという仮説が考えられる (9308542, EV level C-II もしくは VI)。
- 6) late stage の ONFH12 患者 14 骨頭を組織学的に検証。壊死部と健常部の境界領域では、主に静脈側で血管内に新旧のフィブリンクロットが観察され、他の小血管はつぶされていた。

血管内血栓症と血管周囲線維形成による静脈の流出障害が大腿骨頭の非外傷性無血管壊死の病因である(7863777, EV level C-II もしくは VI)。

- 7) 超早期の特発性大腿骨頭壊死症と外傷性大腿骨頭壊死症との病理組織を評価した case series。脂肪塞栓とそれに伴う血管内血栓形成による塞栓が骨壊死を引き起こすと仮定した(ハンドサーチ, EV level VI)。
- 8) 49 例の ONFH 患者に関し、血液生化学検査、凝固・血栓形成傾向プロフィール、内皮細胞活性化、非特異的な炎症マーカーなどを調べた。ONFH 患者は、一般集団と比較して特異的に血栓性素因を持っているとは言えなかった。49 人の ONFH のうち、19 人は少なくとも 1 つ以上の内皮細胞マーカーの上昇を認めた。それらは、炎症マーカーとは相関していなかった。ONFH は特異的な血栓性異常と関連しているというよりも、局所の内皮機能不全と潜在的に関連していると考えられる(18524806, EV level C-II もしくは VI)。
- 9) 66 患者のステロイド性 ONFH において、血中内皮前駆細胞(EPCs)と内皮コロニー形成細胞(ECFCs)の異常が存在するかどうか、その機能が正常かどうかを検証するために健常人と比較。EPCs と ECFCs によって形成されるコロニーの平均個数は、ONFH 患者で減少していた。またその機能も劣っていた。ONFH の病因の 1 つとしての微小循環のバランスに欠陥があることが考えられるが、それは血管内皮機能障害を引き起こし、その結果に局所の慢性的な虚血が生じ、ONFH に至ると考えられる。EPCs と ECFCs の数の減少とその機能の低下はその要因の一つ?(22503166, EV level C-II もしくは VI)。
- 10) グルココルチコイド過剰は、血管内皮細胞からの活性酸素の産生により一酸化窒素(NO)消去を亢進させるとともに、構成型 NO 合成酵素(eNOS)発現を抑制することにより NO 産生を低下させる。このような NO bioavailability の低下は、血管内皮機能の障害による大腿骨頭の栄養動脈の微小循環不全を惹起し、大腿骨頭壊死症の重要な発症機序となっている可能性がある。(2007259939, EV level VII)。
- 11) 40 例 ONFH と 11 例のコントロールの骨頭組織及び骨頭外軟部組織の病理組織学的検討。すべての骨標本は、新旧の骨髄出血像を示し、細動脈壁の構造破損が認められた。それらは、主に中膜に損傷があり、壊れた内弾性膜(中膜の変性、平滑な筋細胞の壊死と破裂血管の残り)から成っていた。このような所見は非壊死部にも認められ、これらの所見から骨内血管の脆弱性が存在していることが示唆された。したがって ON 発生の原因は arteriopathy による出血性梗塞ではないかと推定した(1555362, EV level C-II もしくは VI)。
- 12) 36 人の健常対照者と 68 例の ONFH 患者で血液学的なインデックス測定と生化学および脂質プロフィールの評価をおこなった。特発性 ONFH 群、二次性 ONFH 群、対照群の群間での比較で、アポリipoprotein B (アポB)は、ONFH 群が有意に対象群より高かった。また統計学的有意性はないが、対照群に比べフォン・ビルブラント因子(VWF)とリポアポリipoprotein (a) [Lp(a)]のレベルは ONFH 群で高く、プロテインCとプロテインS濃度は低かった。これらの指標のうち、特発性 ONFH の 58.9%で、二次性 ONFH の 62.7%で、これらのパラメータのいずれかがより大きな異常値を示した。この研究では、ONFH におけるプロテインC、タンパク質S、

VWF、Lp(a)の異常値の潜在的関連を明白に示した。血栓性素因による血管内凝固が発生機序に関与している可能性がある(ハンドサーチ, EV level C-II もしくは VI)。

- 13)40 患者の摘出骨頭(20 例 ONFH、20 例 OA、4 例:狭義の ONFH、7 例:ステロイド性、3 例:アルコール性、6 例:Sickle cell disease)を用い、免疫組織化学的手法で NO 産生のマーカーである endothelial nitric oxide synthase (eNOS)と inducible nitric oxide synthase (iNOS)を脱灰標本からその発現量を調べた。また、apoptosis を TUNEL 法と caspase-3 と発現と DNA-ladder を抽出することで検出した。eNOS と iNOS はどちらの群にも発現していたが、ON 群で有意に染色濃度が高かった。Western blott での eNOS と iNOS のバンドは、ON 群で有意に染色濃度が高かった。OA では DNA ladder pattern は検出されなかったが、ON では 15/20 で検出された。Ladder pattern が検出されなかったのは5例とも Sickel cell disease による ON だった。TUNEL 法では、OA と Sickel cell disease ではほとんど TUNEL 陽性細胞の出現はまれであったが、残りの 15 例の ON では著明に骨細胞、骨芽細胞、骨髄細胞に TUNEL 陽性細胞の出現が見られた。ON の成因は necrosis というよりも NO を介した apoptosis である(15568539, EV level C-II もしくは VI)。
- 14)58 の摘出骨頭の病理切片を TUNEL 法で染色。TUNEL positive 細胞の割合は、アルコール性とステロイド性で有意に外傷性と狭義の ON より高かった。アルコール性とステロイド性 ON では apoptosis の関与が示唆された(21119943, EV level C-II もしくは VI)。
- 15)13 例の ONFH の摘出骨頭の病理切片を TUNEL 法で染色。ステロイド性で TUNEL 陽性細胞が多かった(10946902, EV level C-II もしくは VI)。
- 16)41 例の ONFH 患者(11 例:狭義の ONFH、14 例:ステロイド性、16 例アルコール性)と 67 例の健常者の血液から granulocyte-macrophage progenitor cells と fibroblast colony-forming units を培養し、hematopoietic stem cell と stromal cell の activity すなわち bone marrow の activity を調べた。ONFH の患者では狭義の ONFH でもアルコール性でもステロイド性でもいずれも bone marrow の activity は低下していた。bone marrow の activity の低下は ON 成因の一つのファクターである可能性がある(9234881, EV level C-II もしくは VI)。
- 17)13 例の ONFH 患者と 8 患者の OA 患者(コントロール)の転子間部から採取された骨芽細胞の機能を調べた研究。骨芽細胞の replicative capacity は ON 患者で有意に OA 患者に比べ低下していた。一方で、differentiation capacity は差がなかった。骨芽細胞の機能の変化は ON 成因の一つのファクターである可能性がある(12563694, EV level C-II もしくは VI)。
- 18)37 例の ONFH 患者(12 例:狭義の ON、10 例:ステロイド性、15 例:アルコール性)と 10 例の OA 患者(コントロール)とで mesenchymal stem cells (MSCs)の osteogenic and adipogenic differentiation ability を比較した。MSCs の osteogenic differentiation ability はアルコール性 ON 患者で有意に低下していた。ステロイド性 ON 患者では、osteogenic differentiation ability は増加していたが、有意ではなかった。4 群で adipogenic

differentiation ability には差はなかった。ON のリスクファクターによって MSCs の differentiation ability は異なっていた (16514658 , EV level C-II もしくは VI) .

●文 献

- 1) Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med. 1992 May 28;326(22):1473-9.
- 2) Arbab D, König DP. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. Dtsch Arztebl Int. 2016 Jan 22;113(3):31-8.
- 3) Atsumi T, Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1992Apr;(277):22-30.
- 4) Tsai CL, Liu TK. Evidence for eicosanoids within the reparative front in avascular necrosis of human femoral head. Clin Orthop Relat Res. 1992 Aug;(281):305-12.
- 5) Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K. Histopathologic alterations of retinacular vessels and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1997 Sep;(342):192-204.
- 6) Starklint H, Lausten GS, Arnoldi CC. Microvascular obstruction in avascular necrosis. Immunohistochemistry of 14 femoral heads. Acta Orthop Scand. 1995 Feb;66(1):9-12.
- 7) Jones JP Jr. Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1993 Jul;(292):294-308.
- 8) Séguin C, Kassis J, Busque L, Bestawros A, Theodoropoulos J, Alonso ML, Harvey EJ. Non-traumatic necrosis of bone (osteonecrosis) is associated with endothelial cell activation but not thrombophilia. Rheumatology (Oxford). 2008 Aug;47(8):1151-5.
- 9) Chen C, Yang S, Feng Y, Wu X, Chen D, Yu Q, Wang X, Li J, Chen J. Impairment of two types of circulating endothelial progenitor cells in patients with glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of the femoral head. Joint Bone Spine. 2013 Jan;80(1):70-6.
- 10) 赤池 雅史, 松本 俊夫 . ステロイド過剰による NO bioavailability の低下と血管内皮機能障害 . Clinical Calcium, 2007, 17(6), 864-870.
- 11) Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapsular arterioles. Clin Orthop Relat Res. 1992 Apr;(277):98-110.
- 12) Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, Bairaktari E, Vlachogiannopoulos P, Katsaraki A, Malizos KN. Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. Eur J Clin Invest. 2000 Mar;30(3):215-21.
- 13) Calder JD, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis- -a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2004 Nov;86(8):1209-13.

- 14) Youm YS, Lee SY, Lee SH. Apoptosis in the osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Surg. 2010 Dec;2(4):250-5.
- 15) Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug;85(8):2907-12.
- 16) Hernigou P, Beaujean F. Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse. J Bone Joint Surg Am. 1997 Jul;79(7):1047-53.
- 17) Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Egrise D. Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. J Rheumatol. 2003 Feb;30(2):348-51.
- 18) Lee JS, Lee JS, Roh HL, Kim CH, Jung JS, Suh KT. Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor. J Orthop Res. 2006 Apr;24(4):604-9.

検索条件

英文

(femur head necrosis/pathology[Majr] OR femur head necrosis/physiopathology[Majr]) Filters: Humans; English; Japanese にて検索し 394 を選択
最終選択論文は 14

和文

((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (発症機序/AL or メカニズム/AL)) and (PT=会議録除く) にて検索し 16 を選択
最終選択論文は 1

ハンドサーチ 4 編

CQ 2-3 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域の大きさは変化するか

要 約

壊死域は基本的に変化しない。(Grade B)

●解 説

特発性大腿骨頭壊死の壊死域は壊死発生後 1 年以内に縮小を認めたとする報告はいくつか存在するが、拡大を認めたとする報告は極めて少なく、基本的に壊死域は変化しないと言える。このことは骨頭温存手術を行った場合でも術後に壊死域が拡大して大腿骨頭が再圧潰する危険性が低いことを意味している。

●エビデンス

1. 手術で摘出された連続 606 骨頭中、組織学的に壊死範囲の拡大を認めたのは 2 例(0.3%)のみであった。(Yamamoto et al., JBJS-Br, 1999)
(PMID: 10204945 EL:C-Ib)
2. MRI にて double band pattern を認めた 3 例の報告。継時的画像で single band が double band になった症例、CT、MRI ではっきりとした double band を認めた症例、組織学的に壊死範囲拡大を確認した症例の 3 例。(Kim et al., CORR, 2002)
(PMID: 12579010 EL:VI)
3. 10 年以上保存的に経過観察した 25 例、33 関節に MRI による追跡調査を実施。全例ステロイド性。ステロイド投与開始から MRI での評価開始までの期間は平均 7.1 年(最低 1.7 年)。その結果、経過中に圧潰のなかった 10 例と圧潰を認めたが圧潰が止まった 14 例の計 24 例は 5 年以上にわたり修復反応はみられなかった(壊死サイズに変化がみられなかった)。(Takao et al., Clin Rheumatol, 2010)
(PMID: 20229363 EL:II)
4. 3D-MRI を用いて 25 例 31 関節を対象に壊死範囲について評価。その結果、3 関節に壊死範囲の縮小を認めた。その 3 例はすべてステロイド投与から 1 年未満での評価であった。ステロイド開始から 1 年未満の早期病変は縮小しうる。(Takao et al., J Orthop Res, 2006)
(PMID:16705706 EL:II)
5. 90 関節を対象に継時的レントゲン正面像での壊死範囲評価。症候性の 56 関節のうち 16 関節、無症候性の 34 関節のうち 21 関節に壊死範囲の縮小がみられた。(Ito et al., JBJS-Br, 2003)
(PMID: 12931794 EL:V)
6. ステロイド性壊死 24 例 44 関節に継時的に MRI を施行。30 関節には壊死範囲に変化なし、14

- 関節に壊死範囲の縮小がみられた。この縮小はステロイド大量投与開始後 1 年半以内に限られていた。(飯田ら, Hip Joint, 1996)
- (1997054881 EL:V)
7. 腎移植後壊死を認めた 13 例 23 関節を対象に継時的に MRI を施行。全例でバンド像の末梢への拡大はみられなかった。(山添, 京都府立医大誌, 1995)

(1996074522 EL:II)

 8. ステロイド性壊死で経過中にバンド像が確認され、最終調査時にも stage1 であった 6 例 11 関節を対象に継時的に MRI を施行。全例で壊死の縮小を認めた。縮小は 1 年半を超え、最長 9 年まで認められた。(朝倉ら, Hip Joint, 2004)

(2005055976 EL:V)

 9. 腎移植後ステロイド性壊死の MRI での追跡調査。最長 52 ヶ月のフォローで Type A の 6 関節中 2 関節に、Type C の 4 関節中 2 関節に壊死範囲の縮小を認めた。残りの 7 関節ではサイズに変化を認めなかった。(Kubo et al., Magnetic Resonance Imaging, 1997)

(PMID:9364947 EL:II)

 10. ステロイド性大腿骨頭壊死で 2 例 4 関節(膝関節では 7 例 12 関節)にステロイド治療開始後 1 年くらいまでは壊死範囲の縮小を認めたが、その後は大きさに変化を認めなかった。(坂本雅昭, 日整会誌, 1994)

(1995045567 EL:VI)

 11. SLE にてステロイド大量投与を行った患者を 10 年以上 MRI でフォロー。その結果、238 関節に壊死の発生を認め(大腿骨頭:101 関節、膝:137 関節)、大腿骨頭では 52 関節(51%)、膝関節では 65 関節(47%)に壊死の修復を認めた。そのうち大腿骨頭 9 関節、膝 12 関節では完全に壊死が消失。また 34 例(14%)に壊死範囲の拡大を認めた。(Nakamura et al., Lupus, 2010)

(PMID: 20605878 EL:II)

 12. SLE にてステロイド投与を行った患者を 1 年以上(平均 51 ヶ月、最高 95 ヶ月)MRI でフォロー。その結果、24 関節(23.5%)に壊死の発生を認め、15 関節に 15%以上のサイズ縮小を認めた。(Yoshida et al., Clin Exp Rheumatol, .2002)

(PMID: 12175107 EL:IV)

 13. SLE にてステロイド大量投与を行った患者を平均 31 ヶ月(24 ~ 69 ヶ月)MRI でフォロー。その結果、31 関節(32%)に壊死の発生を認め、14 関節に自然縮小を認めた。しかしその縮小がみられたのはステロイド治療開始後 1 年までであった。(Sakamoto et al., JBJS-Br, .1997)

(PMID: 9119845 EL:II)

 14. 腎移植後に壊死を認めた 14 例 25 関節について 24 か月 MRI で追跡調査。その結果 7 関節

にサイズの自然縮小を認めた。(Kopecky, Radiology, 1991)

(PMID: 2014304 EL:IV)

●文 献

1. Kim YM, Rhyu KH, Lee SH, Kim HJ. Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent? Clin Orthop Relat Res. 2003;(406):123-8.
2. Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG. The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 1999;81:328-32.
3. Takao M, Nishii T, Sakai T, Yoshikawa H, Sugano N. Repair in osteonecrosis of the femoral head: MR imaging features at long-term follow-up. Clin Rheumatol. 2010;298:841-8.
4. Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Sato Y, Tamura S, Yoshikawa H. Longitudinal quantitative evaluation of lesion size change in femoral head osteonecrosis using three-dimensional magnetic resonance imaging and image registration. J Orthop Res. 2006;24:1231-9.
5. Ito H, Matsuno T, Omizu N, Aoki Y, Minami A. Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2003 ;85:796-801.
6. 飯田哲, 池之上純男, 坂本雅昭, 清水耕, 原田義忠 ステロイド性大腿骨頭壊死における早期骨壊死病変の自然修復 Hip Joint (0389-3634)22 巻 261-264 1996.
7. 山添勝一 MRI による特発性大腿骨頭壊死症の臨床的研究 京都府立医科大学雑誌 (0023-6012)104 巻 2 号 323-333 1995.
8. 朝倉靖博, 平沼泰成, 渥美敬, 柁原俊久, 武村康, 玉置聡, 鈴木淳 Stage 1 特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討 Hip Joint (0389-3634)30 巻 443-446 2004
9. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magn Reson Imaging. ;15:1017-23.
10. 坂本雅昭 MRI スクリーニングによるステロイド性骨壊死の Prospective Study 日整会誌 68:367-378 1994
11. Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI Lupus (2010) 19, 1307-1314.
12. Yoshida T, Kanayama Y, Okamura M, Negoro N, Inoue T, Yoshikawa J. Long-term observation of avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: an MRI

study. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:525-30.

13. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. J Bone Joint Surg Br. 1997 ;79:213-9.

14. Kopecky KK, Braunstein EM, Brandt KD, Filo RS, Leapman SB, Capello WN, Klatte EC. Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. Radiology. 1991;179:523-7.

CQ 2-4 多発性骨壊死の発生部位と頻度は

要 約

大腿骨頭壊死を有する症例における他の部位別頻度は、膝、肩、足関節の順に多い。多発性骨壊死症例における関連因子としてステロイド投与歴のある症例はアルコール多飲歴のある症例よりも多い。(GradeB)

●解 説

大腿骨頭壊死のあるもののうち他の部位に発生する多発性骨壊死は膝 64%～92%、肩 14～43%、足関節 7.5%～38%と報告され、膝、肩、足関節の順に多い。

またステロイド投与歴のある症例がアルコール多飲歴のある症例よりも頻度が多いことが多く報告されている。また、両側性の大腿骨頭壊死症に多発性骨壊死が多い傾向があることが報告されている。診断に関しては、骨シンチをスクリーニング、確定診断には MRI による評価が必要とされる。発生時期に関しては記載がなく、スクリーニングでも発生時期を判断するのは困難と考えられる。なお、本ガイドラインでの多発性骨壊死の定義は、大腿骨頭壊死症が存在し、その他の部位にも骨壊死が発生しているものとする。

●エビデンス

1)ステロイド性大腿骨頭壊死患者 100 症例を MRI を用いて多発骨壊死の検討

20 例が片側で、5/20 例に多発

80 例が両側で 58/80 例に多発

両側で壊死範囲が大きいと多発する傾向あり。

多発 63 例中 58 例(92%)に膝、27 例(43%)肩、24 例(38%)が足関節。

評価は Xp ではなく、MRI が有効。

2)大腿骨頭壊死 45 例(ステロイド性 40 例、アルコール性 5 例)の膝と肩を Xp、MRI、シンチで検討

ステロイド性の 25 例が両側膝、2 例が片側膝であり膝として 68%

両肩 5 例、片側肩 6 例 肩として 28%

両側 ION では 35 例中 27 例 77%に多発性骨壊死を認めた。

MRI で検出された膝のうち Xp では 29%、シンチでは 51%に描出。

MRI で検出された肩のうち Xp では 82%、シンチでは 35%に描出。

3)ION24 例中多発性骨壊死は 13 例 54%、ステロイド性のなかでは 15 例中 8 例 53%、非ステロイド性のなかでは 9 例中 5 例 56%。

膝関節 75%、上腕骨近位部 15% MRI での検出率を 100%とした時の CT は 68%、シンチは 50%、

レントゲンは7%。ION375 例中 87 例 23%に多発。ステロイド性 29%、アルコール 14%、両方の関与 2 例のみ

部位別の頻度としては、膝 22%、肩 6%、足 2%、手根骨 0.5%

4) ION147 例中、多発が 11 例 7.5%

ステロイド 10 例、アルコールが 1 例

多発性の症例では、大腿骨頭 11 例 19 関節、大腿骨顆部 9 例 17 関節、脛骨近位 6 例 11 関節、上腕骨頭 4 例 7 関節。

診断は、MRI を 100 とした時に、骨シンチは大腿骨頭で 81%、大腿骨顆部で 46%、脛骨近位で 18%、上腕骨頭で 57%、全体で 53%。レントゲンは大腿骨頭で 74%、大腿骨顆部 41%、脛骨近位 0%、上腕骨頭 71%、全体で 48%。

5) 症状の有無にかかわらず ION200 例に膝、肩、足の MRI をおこなった。

ステロイド 151 例、アルコール 36 例、特発性 13 例

多発性骨壊死は、107 例 54%。ステロイド性 151 例中 92 例 61%、アルコール 36 例中 15 例 42%、特発性はなし。

膝 96 例 48%、肩 27 例 14%、足 15 例 8%

MRI をゴールドスタンダードとした場合、骨シンチは膝では感度 63%、特異度 71%、肩で特異度 81%感度 65%

6) ION 発症例 375 例中 87 例 23%に多発、膝 81 例、肩 21 例、足 6 例、手 2 例

ION375 例中 87 例に多発。

75 例がステロイド、10 例がアルコール、両者のものが 2 例のみ。

7) 1994 年 1 月-12 月の全国疫学調査

ION 全体で 2510 例中多発性骨壊死 158 例 6.3%、多発性不明 856 例 34.1%。

多発性骨壊死中、膝は 63.9%、肩 25.8%、足関節 7.5%、手関節 1.6%。このうちステロイド性 82.9%、アルコール性 8.2%。骨シンチによるスクリーニング、判定が重要と考察。

8) プレドニゾロン 1 日換算 30mg 以上の患者 140 例に MRI

男性 26 例、女性 114 例

MRI による評価。

股関節、膝関節に多発があるものは 140 例中 57 例。

そのうち肩関節は 27 例、足関節 30 例。

単関節骨壊死もしくは骨壊死のない場合は、肩および足には骨壊死を認めないことから、多発性骨壊死のスクリーニングとして股関節と膝関節の両方の検索が重要。

すなわち、股関節もしくは膝関節でのスクリーニングで多発性骨壊死の判断が比較的可能。

9) 3 か所以上と定義。

1056 例中 32 例 (3%) で、ステロイド性が 30 例、凝固系異常が 2 例

32 例ともに股関節と膝関節に認めた。

28 例に肩関節、8 例に足関節。

全体の 77% に圧潰。

すべて MRI による評価。

10) 3 か所以上を多発骨壊死と定義。

Hip 82%, Knee 58%, Shoulder 37%, Ankle 13% に認めた。

48% に凝固系異常で Factor 異常を 24%、antiphospholipid antibody を 20%。

11) アルコールで加療を要した 1157 例

1157 例中 6.1% に多発骨壊死

12) Bone Scan or MRI にて評価。

Inflammatory bowel disease 161 例中 6 例に多発骨壊死

A mean duration of 42 weeks with a mean daily dose of 26mg/day and a mean cumulative lifetime prednisone dose of 7g. と記載。

13) SLE 68 例中 8 例が骨壊死、そのうち 3 例が多発骨壊死。

14) Multicenter study

ION 2484 例中多発は 81 例 3.3%。

多発性骨壊死症のみ (ION 以外の骨壊死) の 101 例中 92 例でステロイドの既往 (92%)

15) 131 例の ONF で 60 例アルコール関連、71 例ステロイド関連

このうち膝にも骨壊死を認めた症例はアルコール関連 18.3%、ステロイド関連 54.9%。

両側の大腿骨頭壊死で膝発生例は有意に高い。

●文 献

1) 飯田 哲, 秋田 徹, 清水 耕, 他: ステロイド性大腿骨頭壊死における多発性骨壊死の検討.

Hip Joint 20, 223-227. 1994

2) 清水 耕, 秋田 徹, 坂本 雅昭, 他

大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死の検討

Hip Joint17,368-372.1991.

3)中西 啓文, 細谷 徹, 大野 博史

特発性大腿骨頭壊死症に合併した多発性骨壊死 骨幹端病理組織像を中心に

Hip Joint20 228-232.1994

4)加畑 多文, 松本 忠美, 西野 暢, 堀井 健志, 富田 勝郎

大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死の検討

中部日本整形外科災害外科学会雑誌 41(6),1587-1588.1998.

5)坂井 孝司, 大園 健二, 菅野 伸彦

【骨壊死 最新の診断と治療】 臨床的研究 病因・診断・治療 下肢 大腿骨頭 大腿骨頭壊死症 特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死

別冊整形外科 48,151-154.2005

6)坂井 孝司, 菅野 伸彦, 西井 孝, 原口 圭司, 西原 俊作, 萩尾 佳介, 岸田 友紀, 吉川 秀樹, 中村 宣雄, 大園 健二

特発性大腿骨頭壊死症患者における多発性骨壊死

Hip Joint27,337-340.2001

7)糸満 盛憲, 泉 敏弘, 関口 昌和, 廣田 良夫, 竹下 節子

多発性骨壊死症例の集積とその検討 最終調査案

厚生省特定疾患研究報告書 骨・関節系疾患調査研究班 1997,140-141

8)坂本、日本整形外科学会雑誌 1994

9)LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford. Multifocal osteonecrosis.

J Rheumatol.25(10),1968-1974.1998.

10) Gomez-Puerta JA, Peris P, Reverter JC, Espinosa G, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Monteagudo J, Tassies D, Guanabens.

High prevalence of prothrombotic abnormalities in multifocal osteonecrosis: description of a series and review of the literature.

Medicine (Baltimore)92(6),295-304,2013.

11)Orlic D, Jovanovic S, Anticevic D, Zecevic

Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics.

Int Orthop14(4),383-386.1990.

12) Vakil N, Sparberg. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease.
Gastroenterology96(1),62-67,1989

13) Griffiths ID, Maini RN, Scott . Clinical and radiological features of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis38(5),413-422.1979.

14) Collaborative Osteonecrosis Group clin orthop 1999

15) Shigemura et al. Rheumatology2012.

CQ 3-1 特発性大腿骨頭壊死症の診断は

要 約

下記の診断基準 5 項目中 2 項目以上を満たし、除外項目にあてはまらない疾患を特発性大腿骨頭壊死症と診断する。

< 診断基準 >

X 線所見(股関節単純 X 線像の正面像及び側面像で判断)

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
1.2 については Stage 4 を除いて(1)関節裂隙が狭小化していないこと、(2)臼蓋には異常所見がないこと、を要する。

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。

● 解 説

本邦において厚生労働省特定疾患・特発性大腿骨頭壊死症調査班では 1986 年以降、X 線像による ONFH の診断基準を策定し、本邦では 2001 年改訂版が現在でも用いられている (Sugano JOS 2002)。

なお、実際の臨床現場において、早期の ONFH であれば MRI T1 強調像で帯状低信号域を認め診断基準を満たすものの、X 線所見が正常であり、診断基準を 1 項目しか満たしていないことになる。このような場合に ONFH と診断できるかどうかについては、現在、議論がなされているところである。

● エビデンス;

・277 関節の股関節疾患に対し、JIC 診断基準に照らし合わせると、診断基準 5 項目中 2 項目以上満たせば、感度 91%、特異度 99% で ONFH の確定診断が可能であった。(Sugano JBJS 1999; EV level R-III)

・JIC 診断基準病型分類の信頼性を明らかにするために、独立した 6 人の整形外科外科医が 0.5T MRI と 1.5T MRI の股関節 MRI それぞれ 20 例を 4-5 週間の期間をあけて 2 回判定したところ、検者間一致率は 0.5T MRI で 85%(重み付け κ 係数; 0.709) 1.5T MRI で 82 %(重み付け κ 係数; 0.724)であった。検者内一致率は 0.5T MRI で 82%(重み付け κ 係数; 0.780) 、1.5T MRI で 80 %(重み付け κ 係数; 0.800)であった。0.5T MRI と 1.5T MRI で有意差はなく、JIC 診断基準病型分類は信頼性の高い評価法であることが示唆された。(Nakamura J, 2011; EV Level C-II)

(C-1a) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002;7(5):601-5.

(ハンドサーチ; C-1b) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone Joint Surg Br. 1999 Jul;81(4):590-5.

(ハンドサーチ; 分類信頼性) Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Iida S, Oinuma K, Yamamoto S, Nakajima T, Takazawa M, Shigemura T, Ohtori S, Sato Y, Takahashi K. Inter- observer and intra-observer reliabilities of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare type classification system for osteonecrosis of the femoral head. Mod Rheumatol. 2011;21:488-94.

CQ 3-2 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断は

要 約

臨床症状・画像所見が特発性大腿骨頭壊死症と類似しているものの、その診断基準を満たさない疾患として、変形性股関節症・一過性大腿骨頭萎縮症・大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折・急速破壊型股関節症などがあり、その診断に注意を要する。

●解 説

ONFH を早期から正しく診断することは、薬物療法や骨切り手術など、関節を温存する効果的な治療法を選択することが可能となるため重要である。MRI 検査は早期 ONFH の診断には有用であり、T1 強調像にて帯状低信号域を認めれば ONFH と診断できる。一方、T1 強調像にてびまん性に低信号域、T2 強調像で高信号域の領域である、いわゆる Bone marrow edema は ONFH にも出現することがあるが、その他の股関節疾患である変形性股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症、急速破壊型股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折にも出現するため鑑別を要する。

●エビデンス;

・60才以上の軟骨下骨が圧壊した30例のMRI所見について組織像を用いて検討したところ、ONFHではMRIで骨頭に凹型のT1低信号域を認める一方、SIFでは関節面に凸型の不整なT1低信号域を認めた (Ikemura 2010; EV level C-II)。60才以上のONFH患者22例およびSIF患者22例の解析によると、レントゲン上大腿骨頭の圧壊を認めた時にステロイド投与歴もしくはアルコール多飲歴がない女性であれば、まずSIFを念頭に置くべきである (Ikemura 2013; EV level C-II)。

・69 例の ONFH もしくは一過性大腿骨頭萎縮症 (TOH) に対し MRI 検査を行ったところ、ONFH では骨頭骨端部に明瞭に分界された信号域を認めるが、TOH では T1 強調像にてびまん性に低信号域、T2 強調像で高信号域の領域を認めた (Vande Berg BE 1993; EV level C-III)。

・高容量ステロイド全身投与された 100 例 200 関節に対し MRI を用いてスクリーニングを行ったところ、投与後平均 14 週以内において 48 関節に大腿骨頭軟骨下骨での信号変化を認めた。その後経過観察可能であった 47 関節中 13 関節で疼痛出現後に骨髄浮腫像を認め、うち 11 関節に圧潰を認めた。残りの 34 関節中 31 関節において帯状信号域が持続していたが、その後の圧潰は認めなかった。一方、残りの 3 関節については 1 年以内に帯状信号域は消失した。 (Iida 2000; EV level C-II)

・他院でONFHと診断された50例中24例がONFHとの診断に至らず、その内訳は変形性股関節症が10例(41%)、一過性大腿骨頭萎縮症が7例(29%)、急速破壊型股関節症(RDC) が4例(17%)、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が3例(13%)であった。また、誤診された患者の特徴は、女性・高齢・片側

性・ステロイド全身投与歴なしであり、このような因子が重なる場合は、ONFHと診断する際に注意を払う必要があることが示唆された(Ando 2016; EV level R-III)。

●文 献

(ONFH SIF) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. MRI evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years old or older: Differentiation of subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. AJR Am J Roentgenol. 2010 Jul;195(1):W63-8.

(ONFH SIF 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. The utility of clinical features for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. Arch Orthop Trauma Surg. 2013 Dec;133(12):1623-7.

(ONFH TOH) Vande Berg BE, Malghem JJ, Labaisse MA, Noel HM, Maldague BE. MR imaging of avascular necrosis and transient marrow edema of the femoral head. Radiographics. 1993 May;13(3):501-20.

(ハンドサーチ;BME INO) Iida S, Harada Y, Shimizu K, Sakamoto M, Ikenoue S, Akita T, Kitahara H, Moriya H. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. AJR Am J Roentgenol. 2000 Mar;174(3):735-43.

(ハンドサーチ) Ando W, Yamamoto K, Koyama T, Hashimoto Y, Tsujimoto T, Ohzono K. Radiologic and Clinical Features of Misdiagnosed Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Orthopedics. 2016 Oct 18:1-7 (in press) .

CQ 3-3 特発性大腿骨頭壊死症の重症度は

要 約

重症度分類として壊死部の荷重部に占める割合で病型(Type)分類、及び病期(Stage)分類が策定されている。

<重症度分類>

特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型(Type)分類

Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

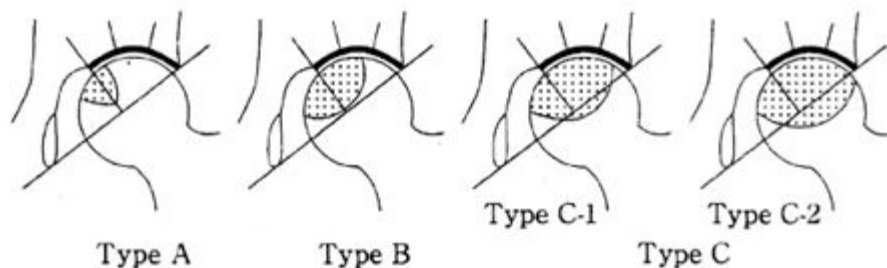
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X 線は股関節正画像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注 4) 臼蓋荷重面の算定方法

臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直 2 等分線が臼蓋と交差した点から外側を臼蓋荷重面とする。



特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)分類

Stage 1: X 線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X 線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期(骨頭および寛骨臼の軽度な骨棘形成はあってもよい)

Stage 3A: 圧潰が 3mm 未満の時期

Stage 3B: 圧潰が 3mm 以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注 1. 骨頭の正面と側面の2方向 X 線像で評価する (正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)

注 2. 側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影する (杉岡法)

● 解 説

厚生労働省特定疾患・特発性大腿骨頭壊死症調査班では診断基準のみならず、病期・病型分類を策定し、本邦では 2001 年改訂版が現在でも用いられている (Sugano JOS 2002)。

国際的には病期分類については、Ficat and Arlet、Steinberg、Ohzono (JIC)、ARCO (Association Research Circulation Osseous) からそれぞれ報告があり、国際的に用いられている。また壊死範囲の広がりについては Steinberg、ARCO 分類、JIC 分類が国際的に広く用いられている。海外の既報と治療成績を比較するためには理解しておく必要がある

<Ficat and Arlet 分類> (Ficat 1985; EV level C-III)

Stage 0: 反対側に ONFH を認めているが、臨床的・レントゲン所見は正常

Stage I: 鼠径部痛はあるもののレントゲン所見では正常か、わずかに骨梁の低下を認める

Stage II: 股関節痛は持続もしくは悪化し、レントゲン上、帯状硬化像を認めるもの。関節裂隙は保たれている。

Stage III: レントゲン上、軟骨下骨折による crescent sign や flattening を認め、圧潰が生じている。関節裂隙は保たれている。

Stage IV: 大腿骨頭の扁平化や関節裂隙狭小化など関節症性変化を伴う。

<Steinberg 分類> (病期分類) (Steinberg 1995; EV level C-Ia)

Stage 0: レントゲン、骨シンチ及び MRI で正常あるいは診断所見なし。

Stage 1: レントゲンは正常であるが、骨シンチあるいは MRI で異常所見を認める。

Stage 2: 骨頭内に嚢胞及び硬化像を認める。

Stage 3: 軟骨下骨の陥没による crescent sign の出現

Stage 4: 大腿骨頭の扁平化

Stage 5: 臼蓋側の変化の有無を問わない関節裂隙の狭小化

Stage 6: 進行期退行性変化

<ARCO (Association Research Circulation Osseous) 病期・病型分類> (ARCO 1992)

Stage 0: レントゲン、骨シンチ及び MRI で正常であり、組織像のみ異常所見を認める。骨頭壊死症発症の危険因子を有し、股関節痛のある患者、あるいは対側の骨頭壊死が診断されている場合を Stage 0 とする。

Stage 1: レントゲン、CT は正常であるが、骨シンチと MRI で特徴的な所見 (壊死領域周囲の帯状

低信号域)を認める。

Stage 2: レントゲンにて骨頭内に嚢胞及び硬化像を認める。しかし、骨頭は球形を保ったままで正面像、側面像において軟骨下骨折の所見はない。

Stage Early 3: レントゲン、CT、断層撮影で軟骨下骨折による crescent sign の出現。しかし、骨頭は球形を保ったままで圧潰を認めない。

Stage Late 3: レントゲンで大腿骨頭のしかし圧潰を認める。関節裂隙狭小化は認めない。

Stage 4: 関節症性変化

<ARCO (Association Research Circulation Osseous) 病型分類> (ARCO 1992)

Stage 1, 2 A: 壊死範囲 15% B: 壊死範囲 15-30% C: 壊死範囲 > 30%

Stage early 3 A: Crescent 長 15% B: Crescent 長 15-30% C: Crescent 長 > 30%

Stage late 3 A: 圧潰範囲 15% あるいは<2mm の圧潰 B: 圧潰範囲 15-30%あるいは 2-4mm の圧潰 C: 圧潰範囲 > 30%、あるいは>4mm の圧潰

<Modified Kerboul 病型分類> (Ha 2006; EV level C-III)

MRI 正面像及び側面像おける、骨頭円周上の壊死範囲が占拠する角度をそれぞれ A, B とする。

Grade 1; $A+B < 200^{\circ}$

Grade 2; $200^{\circ} < A+B < 249^{\circ}$

Grade 3; $250^{\circ} < A+B < 299^{\circ}$

Grade 4; $A+B \geq 300^{\circ}$

●エビデンス;

・1970年代後半より、ONFHの病期とX線所見、骨シンチと関連について報告された。(Ficat 1985; EV level C-III)。その後、MRIの登場により、ONFH初期の範囲が検出できるようになった。ONFH初期患者に対するMRI画像と組織像を比べたところ、組織診断での骨・骨髄壊死部位はT1強調像での低信号域、造影剤では造影されず、T2強調像でも低信号域の部位と一致していた。また、組織診断で骨梁を伴わない境界部の帯状の線維組織は、T1強調像での低信号域かつ造影剤で造影される部位と一致していた(Hauzeur JP 1991, EV level; C-II)。55関節のONFH患者のMRI、骨シンチを用いた解析でMRIが骨シンチよりも予後予測には有用であった。特に、MRIにおける大腿骨頭を横断する帯状低信号域が圧壊の予後予測に有用であった (Kokubo 1995; EV level C-II)。

・115人のONFH患者の壊死範囲と平均5年3ヶ月の予後を調査した結果、荷重部での壊死範囲が広がるにつれ、その後圧壊発生率が上昇した。そしてX線所見をタイプ別に分類することにより、正確な予後予測に繋がり、治療計画及び治療評価に有用であった(Ohzono JBJS 1991; EV level R-III)(Ohzono CORR 1992; EV level R-III)。

・骨頭圧潰を生じていない初期の ONFH 患者 50 例 66 関節に対し、X 線で平均 49 か月、MRI で平均 44 か月の予後を調査したところ、21 股(32%)に圧潰を認めた。壊死範囲が直径の 4 分の 1 以上に広がり荷重部の 3 分の 2 以上に認めた 23 関節中 17 関節(74%)が 32 か月までに圧潰を認めた(Shimizu JBJS 1994; EV level R-III)。

●文 献

(C-1a) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002;7(5):601-5.

(C-III) Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg Br. 1985 Jan;67(1):3-9.

(Steinberg 分類) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br. 1995 Jan;77(1):34-41.

(ハンドサーチ ARCO) ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on Terminology and Classification. ARCO News 1992;4:41-6.

(modified Kerboul) Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. J Bone Joint Surg Am. 2006 Nov;88 Suppl 3:35-40.

(C-II) Hauzeur JP, Sintzoff S Jr, Appelboom T, De Maertelaer V, Bentin J, Pasteels JL. Relationship between magnetic resonance imaging and histologic findings by bone biopsy in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Rheumatol. 1992 Mar;19(3):385-92.

(MRI > 骨シンチ) Kokubo T, Takatori Y, Ninomiya S, Nakamura T, Kamogawa M. Magnetic resonance imaging and scintigraphy of avascular necrosis of the femoral head. Prediction of subsequent segmental collapse. Clin Orthop Relat Res. 1992 Apr;(277):54-60.

(R-III) Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T. Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 1991 Jan;73(1):68-72.

(ハンドサーチ; R-III) Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K. The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis. Clin Orthop Relat Res. 1992 Apr;(277):73-8.

(ハンドサーチ; MRI) Shimizu K, Moriya H, Akita T, Sakamoto M, Suguro T. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 1994 Feb;76(2):215-23.

CQ 3-4 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過は

要 約

特発性大腿骨頭壊死症は荷重部 2/3 を超える大きな壊死領域 (病型 type C1, C2) で圧潰しやすく病期が進行しやすい (Grade A)。

壊死領域は小さくても荷重部に存在する例では圧潰をきたす例がある (Grade C)。

片側例で、反対側に壊死が発生することは、基礎疾患の病勢再燃に伴うステロイド増量例などに限られ、アルコール関連ではまれである (Grade C)。

● 解 説

特発性大腿骨頭壊死症の自然経過について、特発性大腿骨頭壊死症の進行を、病期 stage の進行とすると、壊死領域の大きさと局在 (size and location) が予後予測に重要である [Sugano]。MRI 中央冠状断像における壊死領域の大きさと荷重部での局在をもとにした厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班班会議病型分類 (type 分類) では、大腿骨頭圧潰率は、type A: 0%、type B: 0 ~ 50%、type C1: 13 ~ 26%、type C2: 50 ~ 86%と報告されている [Min, Nakamura, Zhao]。壊死部体積をもとにした Steinberg 分類では、THA 施行率は、grade A (15%未満): 7%、grade B (15-30%): 31%、grade C (15%以上): 33%と報告されている [Steinberg]。一方、MRI 中央冠状断像及び中央矢状断像での壊死部角度をもとにした modified Kerboul 分類では、cut off を 190°、191-239°、240° と設定すると累積生存率は各々 100%、50%、0%であった [Ha]。ただし壊死領域は小さくても荷重部に存在する例では圧潰をきたす例について報告されている [Hernigou, Nishii]。なお性別、年齢、BMI、関連病因による進行の差を見出す報告はほとんど見られない。また、片側 ONFH 例で、反対側に壊死が発生することは、基礎疾患の病勢再燃に伴うステロイド増量例などに限られ、アルコール関連ではまれである [Nakamura, Sugano]。MRI での ONFH 診断をもとにした前向き研究では、6 か月 - 3 年で症状が出現し、1 - 7 年で圧潰する例が多いと報告されている。 [Min, Zhao]

壊死領域の大きさ・位置と自然経過の関係

報告者	対象例の病期	関節数	平均追跡期間	自然経過 (病型ごとの圧潰率)
Sugano N	ARCO stage I	16, SLE	5 年	圧潰率 A:0%, B:0%, C:75%
Shimizu K	Ficat stage I, II	66	4 年	圧潰率 A:0%, B:13%, C:71%
Nishii T	ARCO stage I, II, III	54	6 年	圧潰率 A:24%, B:50%, C:76%
Min BW	Steinberg stage I, II	81	8.3 年	圧潰率 A:0%, B:0%, C1:13%, C2:86%
Nam KW	Steinberg stage I, II	105	7.7 年	有症状率 A:27%, B:54%, C:75%
Nakamura J	(stage I, II)	101 SLE	7.1-12.9 年	圧潰率 A:0%, B:29%, C1:26%, C2:50%
Zhao FC	ARCO stage I, II	190	7 年	圧潰率 A:0%, B:2%, C1:26%, C2:80%

		SARS		
--	--	------	--	--

●エビデンス

1. 自然経過 (圧潰・有症状)

○ Hand search SLE/ONFH 症例の自然経過

Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. Clin Orthop Relat Res 1994; 305: 190-199

R-V

SLE60 例を対象に股関節 MRI を撮像し調査した。経過観察期間は平均 5 年 (3 - 7 年) で、男性 2 例・女性 58 例、平均 34 歳 (14-57 歳) であった。ステロイド最大投与量は平均 47mg/日 (10-100mg/日)、パルス例は 16 例、総投与量は平均 23800mg (5400-94900mg)、SLE 診断から研究開始まで平均 6.5 年 (9 か月 - 18 年) であった。ONFH は 9 例 (15%) 16 関節 (13%) に見られた。ONFH 発生とステロイド量に相関は見られなかった。Type A:6 関節、Type B:2 関節、Type C:8 関節で、Type C6 関節が SLE 診断後 2-5 年で圧潰した。SLE に対する治療後 1 年で股関節 MRI に異常所見が見られなければ、ONFH 発生の危険性は小さいと考えられた。

○ ID 8113255 asymptomatic ONFH の自然経過

Shimizu K, Moriya H, Akita T, Sakamoto M, Suguro T. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1994; 76-A: 215-223

R-V

圧潰していない ONFH50 例 66 関節を対象とした。男性 14 例、女性 36 例、平均 42 歳 (19-64 歳)、アルコール関連は 7 関節、ステロイド関連は 55 関節、関連なしは 4 関節であった。経過観察期間は平均 49 か月 (16-84 年) で、MRI を撮像して評価した。21 関節 (32%) が 32 か月までに圧潰した。骨頭直径の 1/4 以上の大きさで、荷重部の 2/3 以上をしめる壊死例 23 関節のうち、17 関節 (74%) が 32 か月までに圧潰した。

○ Hand search 自然経過

Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 2002; 400: 149-157

R-V

圧潰がないか crescent sign のみ呈する ONFH35 例 54 関節を対象とした。男性 11 例・女性 24 例、平均 41 歳 (18-77 歳) で、ステロイド関連 45 関節、アルコール関連 7 関節、関連なし 2 関節であった。経過観察期間は平均 73 か月 (60-129 か月) で、ARCO stage1:32 関節、stage2:9 関節、stage3(crescent sign のみ):13 関節であった。最初に症状があったのは 20 関節で、11 関節は

crescent sign があり、6 関節は 6 か月以内に圧潰した。症状のなかった 34 関節のうち 4 関節は早期に圧潰し、2 関節は crescent sign があり、2 関節は 6 か月以内に圧潰した。経過中 26 関節は圧潰せず病型は type A/B/C:16/4/6 関節であった。28 関節(52%)が圧潰し、病型は type A/B/C:5/4/19 関節で、うち 9 関節は壊死領域が内側 2/3 未満の小さな壊死例であった。これら 28 関節のうち 15 関節(54%)で圧潰の進行が停止し、特に小さな壊死例 9 関節中 8 関節で停止していた。圧潰停止した 15 関節の病型は type A/B/C:5/3/7 関節で、15 関節中 11 関節は 2 mm 未満の圧潰で、10 関節は無症状であった。圧潰は必ずしも悪い予後となるわけではなく、2 mm 未満の圧潰と荷重部内側 2/3 以内の壊死例については圧潰が停止し外科的治療なしで症状が改善する可能性がある。

○ ID 18327630 asymptomatic ONFH の自然経過

Min BW, Song KS, Cho CH, Lee SM, Lee KJ. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 2008; 466: 1087-1092

R-V

ONFH 両側例のうち片側が無症状であった 81 例 81 関節を対象とした。男性 68 例、女性 13 例、平均 50.5 歳(22-77 歳)、アルコール関連は 39 例(48%)、ステロイド関連は 12 例(15%)、関連なしは 30 例(37%)であった。経過観察期間は平均 8.3 年(5-16 年)で、病型(type A/B/C1/C2)は 3/35/15/28 関節であった。最終調査時、31 関節(38%)で症状があり 26 関節(32%)が圧潰していた。診断から症状出現までは平均 3.4 年(0.7-8.9 年)、圧潰までは平均 4.1 年(1.2 - 11.9 年)であった。病型(type A/B/C1/C2)について、症状を呈した 31 関節では 0/1/2/28、圧潰した 26 関節では 0/0/2/24 で、type C2 は圧潰の危険因子(hazard 比 6.35; 95%CI: 1.18-34.11, p=0.031)であった。年齢、性別、体重、関連因子、経過観察期間は圧潰の危険因子ではなかった。

○ ID 18310696 asymptomatic ONFH の自然経過

Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 2008; 90: 477-484

R-IV

ONFH 両側例のうち片側が無症状であった 105 例 105 関節を対象とした。男性 84 例、女性 21 例、平均 50 歳(23-73 歳)、アルコール関連は 54 例(51%)、ステロイド関連は 20 例(19%)、関連なしは 31 例(30%)であった。経過観察期間は平均 7 年 8 か月(10 か月-22 年 8 か月)で、Steinberg 分類 stage I: 62 関節(59%)、stage II: 43 関節(41%)で、病型(type A/B/C)は 22/28/55 関節であった。最終調査時、62 関節(59%)で症状があり圧潰していた。診断から症状出現までは平均 2 年 1 か月(1 か月-11 年)であった。多変量解析では、年齢、性別、BMI、関連因子、病型は、有意な圧潰の予後予測因子ではなく、壊死領域の大きさ(MRI 中央冠状断像と中央矢状断像での割合を乗じた指標)が有意な予後予測因子で、1%増加すると危険度が 1.029 倍増加した(95%CI: 1.014-1.045)。壊死領域が 30%未満の小さな壊死例で無症状例には治療は必要ない。病型(type A/B/C)について、症状を呈した 62 関節では 6/15/41、症状を呈さなかった 43 関節では 16/13/14 であったが、多変量解

析では有意な予後予測因子ではなかった。

○ Hand search SLE/ONFH 症例の自然経過

Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of symptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus* 2010; 19: 1307-1307-1314

R-IV

SLE201 例を対象とし MRI で ONFH と Osteonecrosis of the femoral condyle (ONFC) について調査した。最短 10 年以上 (平均 13.6 年、10-20 年) 経過観察可能であった SLE144 例 537 関節 (股関節 251 関節、膝関節 286 関節、平均 26 歳時 SLE 発症、平均最大ステロイド投与量: プレドニン換算 57mg/日) で、ONFH 発生 101 関節 (40%)、ONFC 発生 137 関節 (47.9%) であった。ONFH 101 関節のうち、壊死領域の縮小が見られたのは 52 関節 (51%) で、type A: 6/6 関節 (100%、平均 7.1 年、うち完全消失 4 関節)、type B: 5/7 関節 (71%、平均 7.4 年、うち完全消失 1 関節)、type C1: 21/42 関節 (50%、平均 12.9 年、うち完全消失 2 関節)、type C2: 20/42 関節 (48%、平均 11.7 年、うち完全消失 2 関節) であった。Cox 回帰分析では壊死領域縮小のハザード比は再燃しない SLE で 2.3 倍、type A で 2.5 倍であった。壊死領域縮小と、ループス腎炎・CNS ループス・骨粗鬆・抗リン脂質抗体・ステロイド総投与量・ステロイド投与期間とは関連は見られなかった。圧潰は type A: 0/6 関節 (0%)、type B: 2/7 関節 (29%)、type C1: 11/42 関節 (26%)、type C2: 21/42 関節 (50%) であった。4 関節で経過中新たな壊死が発生したが、これらはすべて SLE が再燃しステロイド増量となった例であった。

○ ID 23412187 SARS/ONFH の自然経過

Zhao FC, Guo KJ, Li ZR. Osteonecrosis of the femoral head in SARS patients: seven years later. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23: 671-677

R-II

Severe acute respiratory syndrome (SARS) 患者診療にあたり SARS に感染した医療従事者で、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) と診断した 117 例 190 関節を、6 か月ごとに 7 年まで経過観察した。男性 39 例、女性 78 例、平均 32 歳 (19-59) 歳で、プレドニン総投与量は平均 4903mg (800-16600mg) であった。診断時 ARCO stage I が 168 関節、stage II が 22 関節であった。症状を呈した 38 関節には頸部を開窓した bone impaction grafting を施行された。経過中、66 関節 (34.7%) が症状を呈し、50 関節 (26.3%) が圧潰した。ステロイド投与後 3 年以内に、57 関節が疼痛を生じ、32 関節が圧潰した。10 関節 (5.2%) では MRI で壊死所見が消失した。ステロイド投与から ONFH 診断まで平均 6.3 か月 (2.2-10 か月)、圧潰まで平均 37.3 か月 (5-90 か月) で、疼痛出現から圧潰まで平均 16 か月 (0-59 か月) であった。圧潰 50 関節と非圧潰 140 関節の比較では、病型 (type A/B/C1/C2, 圧潰: 0/1/17/32, 非圧潰: 41/42/49/8, $p=0.000$)、壊死体積 (圧潰: 21.4mm^3 , 非圧潰: 10.1mm^3 , $p=0.000$)、MRI 冠状断像での viable lateral column (圧潰: 9.8%, 非圧潰: 39.8%,

p=0.000)で有意差が見られ、年齢、性別、総ステロイド量では差は見られなかった。

○ Hand search asymptomatic ONFH の自然経過に関する systematic review

Mont MA, Zywił MG, Marker DR, McGrath MS, Delanois RE. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. A systematic literature review. J Bone Joint Surg Am 2010; 92-A: 2165-2170

R-II

MEDLINE, EMBASE bibliographic database で 2008 年 6 月 30 日までに 'osteonecrosis', 'avascular necrosis', and 'asymptomatic' で検索し適応条件を満たした 16 の論文を対象に systematic review を行った。無症状であった総数 664 関節中 394 関節 (59%) で症状が出現または圧潰を生じた。診断から平均 39 か月であった。骨頭の圧潰は平均 49 か月で起こった。レントゲン上での small size(骨頭の 25%以下)は 101 例中 7 例(7%)、medium-size(25-50%)は 12/48(25%)、large-size(50%以上)は 74/88(84%)で圧潰した。Type-A は 6/70(9%)、Type-B は 20/106(19%)、Type-C は 120/202(59%)で圧潰した。鎌状赤血球症症例で最も進行し圧潰率は 73%で、SLE 症例が最も予後がよく圧潰率は 17%であった。壊死範囲が小さく、内側に限局している症例では圧潰は少なかったが、中等度・大きな壊死領域または荷重部外側にまで位置する壊死領域は進行しやすく、無症状の症例に対しても joint-preserving surgical treatment を考慮するのがよいかもしれない。

○ ID 8444940 asymptomatic ONFH の自然経過

Takatori Y, Kokubo T, Ninomiya S, Nakamura S, Morimoto S, Kusaba I. Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. J Bone Joint Surg Br 1993; 75-B: 217-221

R-V

単純 X 線像で所見のない無症状の ONFH 25 例 32 関節を対象とした。年齢は 41 歳 (16-80 歳)、男性 10 例・女性 15 例、ステロイド使用歴あり: 19 例・アルコール多飲歴あり: 5 例・関連なし: 1 例であった。MRI での壊死領域が内側・上前方に限局する 15 関節では圧潰したものはなく、それ以外の大きな壊死領域を有する 17 関節中 14 関節で 2-43 か月の経過中に圧潰した。

○ ID 23340674 asymptomatic ONFH の自然経過

Kang JS, Moon KH, Kwon DG, Shin BK, Woo MS. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop 2013; 37: 379-384

R-V

68 例の無症状の ONFH 例を対象とした。24 例は片側例、44 例は両側例の無症状側で、アルコール関連は 28 例、ステロイド関連は 14 例、関連なしは 26 例であった。診断後平均 2.3 年で 38 例 (55.9%) が症状を呈した。壊死領域の大きさが大きく、大腿骨頭外側までに広がりがある (有症状率、lateral: 76%, center: 38%, medial: 10%, p=0.002) 大きな壊死 (有症状率、large: 84%, medium: 69%,

small: 10%, $p < 0.0001$) で症状を有していた。

○ ID 9973986 自然経過

Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 1999; 358: 149-157

R-V

ONFH 63 例 72 関節を対象とした。男性 27 例、女性 45 例、平均 35 歳 (17-64 歳)、アルコール関連は 9 例、ステロイド関連は 49 例、関連なしは 5 例であった。症状あり: 46 関節、症状なし: 26 関節、経過観察期間は平均 6 年 1 か月 (4-12 年) で、Steinberg 分類 stage I: 42 関節、stage II: 30 関節で、病型 (type A/B/C) は 5/8/59 関節であった。最終調査時、46 関節 (64%) で症状があり、病型は type B: 2 関節、type C: 44 関節であった。最初に症状があった 46 関節はいずれも症状を有したままであった。Type C で症状がなかった 15 関節は、stage I: 9 関節、stage II: 4 関節、stage III: 2 関節で、stage II 及び III の 6 関節で帯状硬化像が厚く壊死領域の硬化像が見られていた。

○ Sun W, Li ZR, Wang BL, Liu BL, Zhang QD, Guo Relationship between preservation of the lateral pillar and collapse of the femoral head in patients with osteonecrosis. Orthopedics 2014 37(1) e24-8

EV level R-

中国からの報告。特発性大腿骨頭壊死症患者で、大腿骨頭の外側支柱の有無がその大腿骨頭の予後を規定するかどうかを検討した。自然経過観察群 87 例 127 関節、関節温存術群 42 例 72 関節、フォロー期間は自然経過観察群 3 年 (3 から 8 年)、骨頭温存術群は 5 年。大腿骨頭冠状断像にて、骨頭を外側から 30%、40%、30% の三つの領域に分けた。Type が内側支柱、中間支柱に壊死が存在するものの、外側が保たれているもの、Type が外側支柱の一部に壊死が及んでいるもの、Type が外側支柱の全体に壊死が及んでいるものと定義した。大腿骨頭の圧潰をきたしたものは、自然経過観察群では Type , , がそれぞれ 4 / 37 関節 (10.8%)、20 / 47 関節 (42.6%)、41 / 43 関節 (95.3%)、骨頭温存術群では Type , , がそれぞれ 0 / 10 関節 (0%)、7 / 32 関節 (21.8%)、18 / 30 関節 (60.0%) で各群間に有意差を認めた。外側支柱が大腿骨頭壊死症の圧潰を保持するための重要な役割を担っている可能性がある」と結論付けた。

Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br 1995 77(1) 34-41

大腿骨頭壊死の評価とステージングを述べたもの 12 年 (1979 年 ~)、Xp、骨シンチ、MRI で確認できた ONFH を対象とした。

0- の分類で staging

0 Xp、骨シンチ、MRI で正常または診断不可

正常 Xp だが骨シンチ and/or MRI で異常

Xp で cystic そして大腿骨頭に硬化像

crescent sign となる軟骨下骨折

大腿骨頭の平坦化

臼蓋を除いた関節裂隙の狭小

関節症変化の進行

さらに A-C で grading

A mild 15%未満

B moderate 15 ~ 30%

C severe 30%以上

従来の Ficat(1985)の staging と今回の staging を 115 例の AVN について Xp 上での進行は 74% 確認(Ficat では 50%)された。

○ Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM.

Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis?

Clin Orthop Relat Res. 1999; 367: 262-271

R-IV

連続する ONFH 症例 73 関節を対象とした。Steinberg 分類(Pennsylvania 分類)で(Stage 1/2)は 11/62 関節、(Grade A/B/C)は 14/13/46 関節であった。Stage と Grade の組み合わせは、(1A/2A)が 3/11 関節、(1B/2B)が 4/9 関節、(1C/2C)が 4/42 関節であった。全例 core decompression と cancellous bone grafting を施行した。経過観察期間は平均 3.3 年(2-6 年)で、術前と最終観察時の Harris Hip Score、X 線所見の進行程度、THA の有無について調査した。Harris Hip Score は (1A/1B)でそれぞれ 14.3/5.0 点の改善を認めたが、1C では 12.0 点改悪した。(2A/2B)も同様に 9.6/2.6 点の改善を認めたが、2C では 2.9 点改悪した。

(Grade A/B/C)では(10.6 点改善/3.3 点改善/3.6 点改悪)であった。Stage 1/2 間で Harris Hip score に差はなかった。X 線評価では、0-21 点法(0 が良い)で評価を行った。例:stage 1 が 2(grade が変わらずで)となると 3 点悪くなると定義。(1A)は X 線評価で不変であり、(1B/1C)は 8.5/6.3 点進行し、(1A/1B/1C 間)で有意差を認めた($p=0.01$)。(2A/2B/2C)で 1.5/2.4/3.9 点進行した($p=0.05$)。Grade では(A-B、A-C 間)で有意差を認めたが、(B-C 間)に有意差はなかった。THA の有無は (1A/1B/1C)で 0/25/50%、(2A/2B/2C)で 9/33/31%で(Grade A/B/C)で 7/31/33%であった。(A-B、A-C 間)で有意差を認めた($p=0.048$)。

○ Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH.

Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images.

J Bone Joint Surg Am. 2006 Nov;88 Suppl 3:35-40.

R-IV

圧壊を認めない連続する 33 例 37 関節を対象とした。男 31 例(34 関節)女 2 例(3 関節)で平均年

年齢 47 歳(18-68 歳)、アルコール関連が 28 例(31 関節)、ステロイド関連が 3 例(4 股)、関連なしが 2 例(2 股)であった。Ficat 分類(stage 1/2A/2B)が 22/11/4 関節であった。18 関節に core decompression と cancellous bone grafting を施行し、残り 19 関節は非手術群であった。手術群 18 関節の Ficat 分類は(stage1/2A/3B)が 10/7/1 関節で、非手術群は 12/4/3 関節であった。Primary end point を圧潰とし、5 年以上の経過を調査した。手術群の 14 関節と非手術群の 15 関節が 3 年以内(3-36 か月)に圧潰を認めた。8 関節で観察期間中に圧潰は生じなかった(5-8 年)。Modified Kerboul 分類 (grade 1/2/3/4)は、5/9/16/7 関節であった。性別に差はあったが、関連因子、stage、有症状率、治療に差はなかった。Grade 1 が圧潰認めず(平均観察期間 7 年)、Grade 2 は 6 関節が圧潰(15 か月以内で平均 9 か月で圧潰; 6-15 か月)、Grade 3 は全例(16 関節)で圧潰(36 か月以内で平均 9 か月で圧潰; 3-36 か月)、Grade 4 は全例(7 関節)で圧潰(12 か月以内で平均 6 か月; 3-12 か月)。圧潰を終点とした累積生存率は 4 群間で有意差を認めた(log rank test $p < 0.01$)。Grade (1/2)と(3/4)を比較したさいに、(3/4)は圧潰の危険因子であった(調整 HR 8.2; 95%CI 2.5-26.9, $p=0.00$)であった。また、cut off を 190° (4 関節)、 $191-239^{\circ}$ (8 関節)、 240° (25 関節)と設定すると累積生存率は 100/50/0%であった。

2. 荷重部に存在する小さな壊死例の自然経過

○ Hand search %体積・壊死領域中心の緯度・経度と自然経過

Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H. Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic resonance imaging. J Orthop Res 2002; 20: 130-136

R-V

圧潰のない ONFH47 例 65 関節を対象とし、壊死領域の体積、壊死領域中心の緯度・経度と圧潰との関連を調査した。33 関節(51%)が圧潰し 32 関節が平均 30 か月(24-37 か月)の経過で圧潰を認めなかった。%壊死体積は平均 31.3%(1.1-97.1%)、緯度は平均 45.6 度(-5.7 - 84 度)、経度は平均 55.7 度(-35.6 - 164.4 度)であった。多変量解析では%壊死体積と圧潰に有意な相関を認めた。圧潰を認めたのは、Steinberg 分類 group A(<15%)16 関節中 1 関節(6%)、group B(15-30%)19 関節中 8 関節(42%)、group C(>30%)30 関節中 24 関節(80%)であった。Group C において圧潰と緯度・経度は相関は見られなかったが、group A・B では緯度・経度が大きい壊死領域で圧潰を認め、たとえ小さな壊死領域であっても、前上方(緯度:40 - 70 度、経度:50-100 度)に存在する壊死は圧潰の危険因子であった。

○ Hand search とても小さな無症状の stage I ONFH の自然経過

Hernigou P, Poignard A, Nogier A, Manicom O. Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 2589-2593

R-I

<5cm³で<10%の体積を有し無症状の Steinberg stage I ONFH40例 40関節を対象とした。男性 30例・女性 10例、平均 41歳(27-53歳)で、30例は反対側に有症状の ONFHがあり、10例は膝・肩に ON があり検査され検出された。経過観察期間は平均 136 か月(120-144 か月)で、ステロイド関連:11 例、アルコール関連:20 例、関連なし:9 例であった。ステロイド関連の平均投与量は 600mg (400-3000mg)であった。経過中に 38 関節(88%)が症状を呈し、診断後 12 年以内に 29 関節(73%)が圧潰した。診断から症状出現までは平均 80 か月(63-134 か月)で、症状がおこってから圧潰を生じるまで少なくとも 6 か月のインターバルがあった(平均 12 か月、6-38 か月)。診断から圧潰までは平均 92 か月(70-140 か月)であった。最終調査時、5 関節(stage I: 2 関節、stage II: 3 関節)が無症状で、6 関節が stage II で症状あり、29 関節が圧潰していた。体積は小さいが荷重部に存在する ONFH は圧潰の危険性高く長期にわたって経過観察必要である。

3. 片側例の反対側の壊死発生・自然経過

○ Hand search ONFH 片側例の反対側の経過

Sugano N, Nishii T, Shibuya T, Nakata K, Masuhara K, Takaoka K. Contralateral hip in patients with unilateral nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 1997; 334: 85-90

R-V

MRI で片側のみの ONFH と診断した ONFH46 例を対象とした。男性 29 例・女性 17 例、平均 41 歳(16-71 歳)で、ステロイド関連: 23 例、アルコール関連: 16 例、関連なし: 7 例であった。ONFH 診断から研究開始まで平均 3.1 年(1 か月-20 年)であった。平均 5.5 年(3 - 8 年)の経過中、片側に ONFH が発生したのはアルコール関連の 1 例(2%)で、圧潰を生じた。片側 ONFH で反対側に ON が発生することはまれで、壊死所見のみられない側は、stage0 ではなく正常と考えられた。

4. 基礎疾患・臓器移植後 ONFH の自然経過

ID 9415635 SLE/ONFH の経過

Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland P, Norman A, Klein R, Weinstein A. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997; 24: 2318-2322

R-V

股関節に症状のない SLE 患者 66 例(少なくともプレドニン 5mg/日を 6 か月以上服用)を対象に MRI でスクリーニング検査を行った。8 例(12%)11 関節(8 関節)において MRI で ONFH 所見を認め、大きさは骨頭比 1~46%で、Steinberg stage I:10 関節、II:1 関節であった。壊死あり群となし群の比較で、危険因子は African-American origin、プレドニン最大投与量>30mg、偏頭痛、レイノー症状の有無であった。12 か月後に、初回 MRI で所見のなかった 58 例中 43 例で MRI を経時的に施行したが、新たな所見はなかった。

○ Hand search HIV/ONFH の自然経過

Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, Kovacs JA. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2007; 44: 739-748

R-IV

無症状の HIV 感染例 339 例に対し MRI スクリーニングを施行して初回 MRI で ONFH と診断されたのは 15 例 21 関節、17 - 31 か月あけて施行した 239 例 (平均 43 歳、23-70 歳) 中再 MRI で ONFH と診断されたのは 3 例 6 関節であった。症状を有する HIV 感染例 1330 例のうち、ONFH は 22 例 40 関節であった。無症状 HIV/ONFH 例 18 例のうち、9 例は両側例で、中央値 5.7 年の経過ではほとんどの症例は無症状か軽度の疼痛のみで、2 例 4 関節に THA が施行されていた。有症状 HIV/ONFH 例 22 例のうち、18 例は両側例で 7 例は多発性骨壊死例であった。中央値 26 か月の経過で 13 例に THA が施行されていた。無症状 HIV 例と有症状 HIV 例の比較では、有症状 HIV 例で壊死領域が大きい傾向が見られた。

○ Hand search 鎌状赤血球症/ONFH の自然経過

Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sick cell disease. J Bone Joint Surg Am 2006; 88-A: 2565-2572

R-II

鎌状赤血球症で片側股関節に症状を呈する ONFH を有する 121 例の、無症状の反対側 121 関節を対象とした。男性 70 例・女性 51 例、平均 26 歳 (18-31 歳) で、経過観察期間は平均 14 年 (10-20 年) であった。ARCO stage 0: 56 関節中 47 関節 (84%) が症状を呈し 34 関節 (61%) が圧潰した。ARCO stage 1: 42 関節中 40 関節 (95%) が 3 年以内に症状を呈し 36 関節 (86%) が圧潰した。ARCO stage 2: 23 関節中全例が 2 年以内に症状を呈し圧潰した。症状は圧潰に平均 11 か月先行していた。鎌状赤血球症の ONFH は進行し疼痛を生じ圧潰を生じやすい。THA では合併症が高頻度に生じるので、進行をとどめるような治療が早い時期に考慮されるべきである。

CQ 4 保存療法

前文

特発性大腿骨頭壊死症に対する保存療法の目的は、大腿骨頭圧潰後の疼痛緩和と大腿骨頭の圧潰進行の抑制が挙げられる。しかしながら、保存療法に関してこれまでのところ十分な症例数や長期の経過年数、システマティックレビューや RCT などのエビデンスレベルの高い論文はわが国での報告はこれまで少ない。このため、わが国では保険適応がないが、海外で報告のある薬物療法や物理療法、高圧酸素療法なども含めて本章の臨床的クエスチョンとして取り上げた。

CQ 4-1

特発性大腿骨頭壊死症(の圧潰防止)に対する免荷(・装具)療法は有用か

推 奨

特発性大腿骨頭壊死症に対する免荷療法は疼痛の緩和目的に行われるが、長期的な大腿骨頭の圧潰進行の予防効果に関しては不明である。(Grade I)

●解 説

特発性大腿骨頭壊死症に対して、日常診療において疼痛の緩和、歩行障害に対する機能改善を目的として装具(松葉杖やロフトランド)による免荷療法はコンセンサスの得られた処置である。また、基礎疾患や合併症の問題で手術が実施できない患者に対しても疼痛と機能改善を目的として免荷療法は用いられる。しかしながら、広範な壊死領域を有する症例に対して、免荷療法による長期的な病期進行予防の効果は不明である。

●サイエンティフィックステートメント

・特発性大腿骨頭壊死症に対する安静、免荷療法で、短期的には疼痛緩和が得られる。

・特発性大腿骨頭壊死症に対する安静、免荷療法は、長期的には大腿骨頭の圧潰の進行を予防する効果や手術療法(THA や骨切り)への移行を減少する効果は期待できない。

●エビデンス

1. 特発性大腿骨頭壊死症に対する安静、免荷療法のメタ解析(レビュー)を施行した。臨床的に良好な成績が得られたのは、平均 34 か月の経過観察期間で 22.7%(182/819 股)であり、80%の症例で人工関節、骨切りなど手術療法が必要であった。
2. 特発性大腿骨頭壊死症 36 例 59 関節に対してランダムに免荷療法(26 股)と core decompression 施行群(29 股)の 2 群に割り付けた。60 か月の経過観察で Ficat Stage 1 での経過良好例は免荷群の 20%(1/5 股)に対し、core decompression 群では 70%(7/10 股)であった。Stage 2 での経過良好例は免荷群の 0%(0/7 股)に対し、core decompression 群では 71%(5/7 股)であった。Stage 3 での経過良好例は免荷群の 10%(1/10 股)に対し、core decompression 群では 73%(8/11 股)であった。保存療法群で経過不良例が多かった。
3. (鎌状赤血球症に続発した)大腿骨頭壊死症(厳密には ION ではない)121 関節を保存療法で平均 14 年経過みたところ 75%の症例は疼痛が増悪し、手術療法が必要であった。(特発性ではないので、採用不可か)

4. 特発性大腿骨頭壊死症 5 例 (type B:1 例、C1: 1 例、C2: 4 例) に免荷療法 (長下肢装具 3 例、二本松葉杖 2 例) を施行した。3 か月の経過観察で 5 例中 4 例は疼痛が消失した。1 例は治療開始後 2 年で THA に移行した。

(症例数が少なく、経過観察期間が短期であるため、エビデンスとしてよいか問題)

1. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip.
Mont MA¹, Carbone JJ, Fairbank AC. Clin Orthop Relat Res. 1996 Mar;(324):169-78.
Review
2. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley. Clin Orthop Relat Res 268:140-51.(ID: 206021)
RCT 症例数は少ない
3. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. J Bone Joint Surg Am. 2006 Dec;88(12):2565-72.
Case Series
4. 大腿骨頭壊死症の免荷療法 宮川俊平ほか Hip Joint. 2002 28:287-291

CQ 4-2

特発性大腿骨頭壊死症(の圧潰防止)に対する物理療法・高圧酸素療法は有用か

推 奨

特発性大腿骨頭壊死症に対する対外衝撃波、電磁場刺激、高圧酸素療法では、疼痛の改善に効果の可能性がある。長期的な大腿骨頭の圧潰進行の予防効果に関しては不明である。(Grade I)

●解 説

物理療法・高圧酸素療法については、わが国において臨床例での報告は少なく、多くは海外からの報告である。対外衝撃波や電磁場刺激、高圧酸素療法が疼痛の緩和に有効であったとする報告はあるが、その機序や壊死範囲との関連について明確な報告はない。さらに長期的な大腿骨頭の圧潰進行の予防効果に関しては不明である。また、骨折の治癒促進の目的で使用される超音波刺激装置については、疼痛軽減や圧潰進行の予防効果に関するエビデンスレベルの高い論文は現時点では認められない。

●サイエンティフィックステートメント

・特発性大腿骨頭壊死症に対する対外衝撃波治療、電磁場刺激、高圧酸素療法で疼痛の改善が得られた。骨頭圧潰の進行予防や手術療法への移行を予防できるは明らかではない。

●エビデンス

1. 特発性大腿骨頭壊死症 48 例 57 関節を、無作為に体外衝撃波施行群 29 関節と腓骨移植術 28 関節に割り付けた。25 ヶ月の経過観察で体外衝撃波群では治療施行前、腓骨移植術群どちらと比較してもビジュアルアナログスケール、ハリスヒップスコアおよび壊死領域が有意に改善した。経過内で THA を要したのは体外衝撃波群で 3/29 股、腓骨移植群で 9/28 股であった。
2. 特発性大腿骨頭壊死症 48 例 60 関節を、無作為に体外衝撃波群 30 関節と体外衝撃波とアレンドロネート併用群 30 関節に割り付け、22-30 ヶ月経過観察を行った。いずれの群でも疼痛のビジュアルアナログスケール、ハリスヒップスコアが治療前に比べて有意に改善した。各群間での臨床成績に有意差はなかった。
3. 特発性大腿骨頭壊死症 66 例 76 関節に対して電磁場刺激を平均 5 ヶ月与えた。治療前全例で認めた疼痛は 53% で消失し、26% で改善した。15 関節は THA を要した。
4. Steinberg の特発性大腿骨頭壊死症 12 例 16 関節に対して高圧酸素療法を 100 日間施行した。最低 2 年の経過観察を行い、12 例で症状が軽減して従来の職業に復帰した。
5. 片側性的大腿骨頭壊死症 20 例を無作為に高圧酸素療法(HBO)群と高圧大気群(HBA)に割り付けた。治療開始から 4 週以降、HBO 群では HBA 群に対して有意に疼痛が改善

した . 6 週間で 30 回の治療を行い , HBA 群にも HBO を施行した . 7 年の経過観察が可能であった 17 例で , THA を要したものはなかった .

1. TREATMENT FOR OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD: COMPARISON OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES WITH CORE DECOMPRESSION AND BONE-GRAFTING. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Journal of Bone and Joint Surgery, American volume 87.11 (Nov 2005): 2380-7.
2. Treatment of osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Lee MS, Chan YS, Wang JW, Ko JY. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Sep;128(9):901-8. Epub 2007 Dec 1.
3. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. Massari L(1), Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. J Bone Joint Surg Am. 2006 Nov;88 Suppl 3:56-60.
4. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y, Levin D, Norman D, Melamed Y, Shupak A, Goldsher D, Zinman C. J Bone Joint Surg Br. 2003 Apr;85(3):371-5.
5. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. Camporesi EM(1), Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. J Arthroplasty. 2010 Sep;25(6 Suppl):118-23. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.005.Epub 2010 Jul 15.

CQ 4-3

特発性大腿骨頭壊死症(の圧潰防止)に対する薬物療法(は有用か)

推 奨

特発性大腿骨頭壊死症に対するビスフォスフォネート製剤(アレンドロネート、ゾレドロネート)の投与による、骨頭圧潰の抑制効果は不明である。(Grade I)

●解 説

ビスフォスフォネート製剤(アレンドロネート)の内服による骨頭圧潰抑制効果の報告は散見されるが、近年のアレンドロネートやゾレドロネートの内服を調査した RCT の論文からは有意な効果はないという報告もあり、投与量や投与期間も様々で有ることから効果は不明である。また、本邦での保険診療では認められていないことから推奨度は grade I とした。

●サイエンティフィックステートメント

・アレンドロネートの内服(アレンドロネート 70mg を週1回の内服を 25 週間)により大腿骨頭壊死の圧潰の発生が有意に抑制され、THA 施行率が有意に低下した。

・アレンドロネートの内服(5mg/日を 1 年間)により圧潰のない大腿骨頭壊死の圧潰発生率、及び股関節痛の増悪が有意に抑制された。

・アレンドロネートの内服(アレンドロネート 70mg を週1回内服)による非外傷性大腿骨頭壊死のレントゲン評価による病期進行は有意な抑制はなく、また、THA 施行率においても有意な低下は認められなかった。

・ゾレドロネートの静脈投与(ゾレドロネート 5mg/年)で 2mm 以上の大腿骨頭壊死の圧潰率、THA の施行率には有意な低下は認められなかった。

・低分子量ヘパリンが特発性大腿骨頭壊死症に対して圧潰予防効果があるかを検討行ったところ、Ficat & Arlet stage 0-II 程度の患者に対して有意に圧潰予防の効果を認める報告が散見される(24350415, 15930934)。

●エビデンス

(15930934)thrombophilia or hypofibrinolysis associated osteonecrosis の大腿骨頭壊死が対象のため

除外 ?

(16203877)

RCT

Steinberg stage or の非外傷性大腿骨頭壊死で壊死範囲が30%以上(class C)のある患者40人を対象として、alendronate 使用群、と非使用群にランダム化した(study design: RCT)。alendronate 使用群はalendronate 70mgを週1回の内服を25週間行った。非使用群をコントロールとして、単純レントゲン写真、及びMRI画像を比較検討した。alendronate 使用群は男性15人23関節、女性5人6関節、平均年齢42.6歳(22-65)であった。7人はステロイド使用歴があった。非使用群は男性15人、18関節、女性5人7関節、平均年齢42.4歳(20-64)であった。6人はステロイド使用歴があった。調査期間は24か月～28か月であった。Stage , の圧潰をTHAの適応としてTHAをエンドポイントとして生存率を比較した(Kaplan-Meier法)。調査期間中、alendronate 使用群では29関節中2関節が圧潰をきたしたのに対して、非使用群では25関節中19関節が圧潰をきたした($p<0.001$)。また、THAをエンドポイントとして生存率 alendronate 使用群では26か月で93.3%、非使用群では12か月、18か月、26か月でそれぞれ72%、51.8%、35.8%であった。Steinberg stage or の非外傷性大腿骨頭壊死では alendronate 使用群では早期の骨頭の圧潰を防止できる傾向にあった。

(16462451)

Prospective comparative study

骨頭圧潰のない大腿骨頭壊死症の患者25人36関節を対象とした。alendronate 5mg/日を内服した患者16人(副作用で2人は除外)のうち最終1年間で内服をおこなった14人20関節を対象とした。骨頭圧潰のない大腿骨頭壊死症の患者で alendronate 内服していない患者9人(妊娠のため1人は除外)のうち最終8人13関節を対照群として比較検討した。対照群では13関節中6関節に骨頭の圧潰を認めたのに対して、alendronate 内服群20関節のうち1関節が1年間で骨頭の圧潰を認め、対照群と比べ有意に少なかった。また、alendronate 内服では対照群と比べ、股関節痛の増悪も有意に抑制された。いずれの群でも骨頭の圧潰を認めたのは type C1 もしくは C2 であった。type C1 もしくは C2 の広範囲な壊死においても alendronate 内服によって圧潰を防止できる可能性がある。

(21256699)

Case series

大腿骨頭壊死症の患者64人のうち、45人61関節(14人はOAで手術となり、5人は副作用の為除外)を対象とした。alendronate 10mg/日内服、及びカルシウム 500mg、Vitamin D400IU の内服を行った。投与後3か月は部分荷重を推奨し、徐々に荷重を許可した。内服は3年もしくは、ペイン

コントロールが効果なく THA に至るまでおこなった。最終的に 10 年フォローアップが可能な 40 人 53 関節を対象とした。平均年齢は 41.8 ± 9 歳、男 32 関節、女 21 関節。最終的に手術に至った場合 clinical failure とした。10 年のフォローアップで 53 関節中 46 関節が保存的治療可能であった。7 関節は THA に至り、うち stage1:1 関節(7%)、stage2: 1 関節(5%)、stage3:5 関節 (26%)であった。Kaplan meier 法による 10 年生存率は stage 3 に比べて stage1,2 では有意に高かった。また、stage1or2 の圧潰率(stage3)は 10 年で 29%(34 関節中 10 関節)であった。Alendronate の内服は大腿骨頭壊死症の治療のオプションとなりうる。

(22127729)

RCT

非外傷性的大腿骨頭壊死症の患者 64 人を対象とした。同意を得られなかった 5 人と University of Pennsylvania 分類で stage C もしくは C と診断されなかった 7 人を除外して、最終 52 人 65 関節を対象とした。Alendronate70mg/週投与群と placebo 投与群にランダム化し、レ線、MRI を用いて病期の進行などを比較した。Alendronate 投与群では 32 関節中 4 関節が THA に至った。Placebo 群では 33 関節中 5 関節が THA に至った。両群間で有意差はなかった。レ線評価による病期進行や MRI による壊死範囲の評価においても両群間で有意な差はなかった。Alendronate 投与で病期の進行及び THA への conversion における有用性は示されなかった。

(hand search 分)

RCT

30%の壊死領域をもつ Steinberg stage-I or II の非圧潰 ONFH110 例の RCT でコントロール群とゾレドロネートの静脈投与群(ゾレドロネート 5mg/年)55 例で 2 年経過時点で、圧潰率(2mm 以上)・THA の施行率・WOMAC・HSS いずれもは有意差は認めなかった。

(2015066301)

Japanese

typeC1 or C2, stage3A 以下的大腿骨頭壊死症の患者 18 人 22 関節を対象とした。患者背景には全員ステロイド使用歴があった。うち、Alendronate 35mg/w 投与された群 7 人 8 関節と PTH $20 \mu\text{g/day}$ 投与された群 11 人 14 関節の両群をレ線による骨頭圧潰の進行について比較検討をおこなった。PTH 投与群で有意にレ線上圧潰が抑制された。

特発性大腿骨頭壊死症において、cervus および cucumis より生成されるポリペプチドが、疼痛緩和ならびに股関節機能の改善に効果があるかを randomized clinical trialおこなった。2009年6月

から2010年6月までの96患者96関節(男性65名,女性31名)をrandomizedに介入群(48関節)とコントロール群に(48関節)に分けた。介入群は1日に24mgのポリペプチドを15日間連続で血管内投与を行い、投与開始後3,6,9か月でHarris Hip Score, VAS, 投与開始後9か月で単純X線での評価を行った。結果3,6,9か月の各評価時において、介入群のほうが有意に ($P<0.05$) Harris Hip Scoreの改善、VASの低下を認めた。cervus および cucumis より生成されるポリペプチドが、特発性大腿骨頭壊死症にたいして疼痛緩和ならびに股関節機能の改善に効果を認めた。(26946617, EV level 2)

低分子量ヘパリンが特発性大腿骨頭壊死症に対して圧潰予防効果があるかを検討行った。Ficat & Arlet stage 0-IIの特発性大腿骨頭壊死症患者36人49関節に対して、後ろ向きに26関節に6000単位/日のEnoxaparinを12週間投与、23関節は投与せずで、3か月ごとに24か月間単純X線を圧潰の進行を評価した。最終調査時、投与群では57.7%、非投与群では21.7%の関節で圧潰の程度は変化なく2群間に有意差を認めた ($p=0.042$)。低分子量ヘパリンが特発性大腿骨頭壊死症に対して有用であることが示された。(24350415 EV level 3)

Enoxaparinが特発性大腿骨頭壊死症に対して圧潰予防効果があるかを検討行った。Ficat stage I-IIの特発性大腿骨頭壊死症患者16人25関節、さらに二次性変形性股関節症患者12人15関節に対してEnoxaparin 60mg/日、12週間皮下投与を行い単純X線を36週ごとに108週以上の期間調査し圧潰の進行の有無を調査した。特発性大腿骨頭壊死症では95%、二次性変形性股関節症では20%の関節で圧潰の進行は認められなかった。過去の報告では2年での未治療の生存率(圧潰進行なし)は20%程度であるため、Enoxaparinの投与はFicat stage I-IIの特発性大腿骨頭壊死症の圧潰進行予防に効果があると考えられる。(15930934 EV level 2)

CQ5 前文:特発性大腿骨頭壊死症に対する骨切り術の適応について

本疾患に対する骨切り術を提案し、術後成績を検証してきたわが国においては、関節温存を目指す各種骨切り術については、適応があれば積極的に行うことに異論はない。その適応としては、一般的には以下が考えられている。

適応：

- ・ 大腿骨頭回転骨切り術：術後健常部占拠率が前方回転は 34%以上、後方回転では 36.8%以上獲得できること

Miyanishi K, et al. Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis based on the postoperative intact ratio. J Bone Joint Surg Br 82B: 512-516, 2000

Zhao G, et al. Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years. J Orthop Science 18: 277-283, 2013

- ・ 大腿骨転子間弯曲内反骨切り術：術後健常部占拠率が 33.6%以上獲得できること。

Zhao G, et al. Radiological outcome analysis of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 12.4 years. J Bone Joint Surg Br 92B: 781-786, 2010

以上の前提に基づいた上で、年齢は、一般的には 60 歳以下（骨癒合の観点および人工関節の耐用性向上の観点から）が適応とされている。また、若年者（15 歳以下）については、旺盛な骨形成能力が期待できることから、上記の適応を厳密に当てはめるものではない。一方で、骨切り術を行った場合の術後の治療期間は THA より長いため、患者の社会的背景や希望も考慮して判断されるべきである。

また、術後健常部占拠率が高くなる術式を選択すべきであるが、ほぼ同等の術後健常部占拠率が予想される場合は、回転骨切り術よりも手術手技が比較的容易で手術侵襲の少ない内反骨切り術を、術後の関節症性変化の進行率の観点からは、前方よりも後方回転が選択されることが多い。

骨盤骨切り術の治療効果については、30 関節以上を平均 5 年以上フォローアップした論文はなく、現時点でガイドラインとして明らかな適応を示すのは難しい。

CQ 5-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する内反骨切り術の治療効果は

選択文献リスト・文献選択条件・文献検索での元々の文献総数(英文・和文別)

- 選択文献リスト

1. Ito 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;94:308-14.
2. Zhao et al. Radiological outcome analysis of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 12.4 years.J Bone Joint Surg Br.2010;92:781-6.
3. Hamanishi et al. The clinical and radiographic results of intertrochanteric curved varus osteotomy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head.Arch Orthop Trauma Surg.2014;134:305-310
4. Okura et al. What factors predict the failure of curved intertrochanteric varus osteotomy for the osteonecrosis of the femoral head?Arch Orthop Trauma Surg.2016;136:1647-55.
5. Ikemura et al. Leg-length discrepancy after transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.J Bone Joint Surg Br.2007;89:725-9.

- 文献選択条件

対象 30 関節以上かつ平均経過観察期間 5 年以上

- 文献検索での元々の文献総数

英文:80

和文:160

選択文献各々のエビデンス

1. Ito 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;94:308-14.
半楔状型内反骨切り術では、骨頭の上外側に健常域が残存し、術後壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 未満の範囲に存在する症例で良好な術後長期成績が見込める。
2. Zhao et al. Radiological outcome analysis of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 12.4 years.J Bone Joint Surg Br.2010;92:781-6.
大腿骨転子間彎曲内反骨切り術では、壊死域の圧潰進行を防止する術後健常部占拠率のカットオフ値は 33.6%、圧潰進行に加え関節裂隙狭小を防止する術後健常部占拠率のカットオフ値は 41.9%である。
3. Hamanishi et al. The clinical and radiographic results of intertrochanteric curved varus osteotomy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head.Arch Orthop Trauma Surg.2014;134:305-310
術後健常部占拠率が 40% 以上見込める症例に適応すれば、大腿骨転子間彎曲内反骨切り術は良好な成績が得られる。
4. Okura et al. What factors predict the failure of curved intertrochanteric varus osteotomy for the osteonecrosis of the femoral head?Arch Orthop Trauma Surg.2016;136:1647-55.
術後健常部占拠率 33.3%未満と CE 角 25 ° 未満は、大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後の独立した成績不良因子である。

5. Ikemura et al. Leg-length discrepancy after transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2007;89:725-9.

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の術後脚短縮量は内反角度と強い相関を示す。

要約またはサイエンティフィックステートメント

- ✓ 術後健常域が臼蓋荷重面の外側 1/3 以上見込める症例に対する内反骨切り術の臨床成績は概ね良好である。

著者	関節数	観察期間(年)	臨床成績 (点)	関節生存率(%) 圧潰・病期の進行*	関節生存率(%) THA への移行*
Ito et al	34	18.1 (10.5-26)	HHS 81	73.5 (25/34 関節)	10 年: 88.2 (30/34 関節) 20 年: 79.7 (28/34 関節)
Zhao et al	73	12.4 (5-31.1)	HHS 85.7	83.6 (61/73 関節)	91.8 (67/73 関節)
Hamanishi et al	53	6.3 (1-16)	Merled' Aubigne and Postel 15.3	86.8 (46/53 関節)	98.1 (52/53 関節)
Okura et al	102	10.1 (3-23.2)	HHS 88.1	72.4	91.0

*圧潰・病期の進行または THA への移行をエンドポイントとした関節生存率

- ✓ 術後脚短縮を伴い、短縮量は内反角度に相関する。

Ikemura らは平均内反 25° (12-38°) の大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後股関節 42 関節を調査し、平均 13mm (4-25mm) の脚短縮を認め、脚短縮量は内反角度と強い相関を示したことを報告している。Hamanishi らも平均内反 22° (18-30°) の大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後股関節 53 関節について調査し、平均 9mm (2-15mm) の脚短縮をきたしたことを報告している。Ito らは半楔状型内反骨切り術後股関節 34 関節を調査し、平均内反 23° (15-43°) で平均 19mm (8-36mm) の脚短縮をきたしたことを報告している。

CQ 5-3

特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術(前方・後方)の治療効果は

推 奨

大腿骨頭回転骨切り術は壊死範囲の広い大腿骨頭壊死症の症状緩和及び病期進行の予防に有効である。術後成績を良好にするためには、詳細な壊死域の評価のもと、的確な手術適応を遵守し、正確な手術手技を習得する必要がある。(推奨 Grade C)

● 文献選択条件

対象 30 関節以上かつ経過関節期間 minimum5 年以上

● 文献検索での元々の文献総数

英文:96(採択 19)

和文:73(採択 17)

● 解 説

大腿骨頭回転骨切り術は大腿骨頭壊死症の治療に本邦で考案されたものである。本術式は骨頭栄養血管を温存し、血流を保った状態で骨頭を前方または後方に回転させ、壊死域を最荷重部から逃し、健常域を荷重部に移動させる。同時に内反も可能で、荷重部健常域の増加と求心性を得る。中年期までの比較的広い壊死範囲を有する大腿骨頭壊死症に対して、大腿骨頭回転骨切り術が行われている。本術式を成功させるため、正確な壊死域の評価のもと、的確な適応、正確な手術手技と適切な後療法が必要である。術式間を前向きに比較した研究は少なく、本ガイドラインの推奨度は多くの case series の報告をもとにしている。

● サイエнтиフィックステートメント

大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術は中長期成績においては概ね良好である。

しかし、術後成績は施設によってバラつきがある。

術後平均5年以上の中長期成績における臨床成績(JOA スコア(JOA)またはHarris Hip Score(HHS))は80点以上であり、骨頭の圧潰を終点とした生存率は73.3-82.4%、病期の進行を終点とした生存率は74-86%、THAへの移行を終点とした生存率は79%以上と概ね良好である。しかし、20年以上の長期経過観察された報告はない。(表1)

著者	関節数	経過観察 期間(年)	臨床成績 (点)	関節生存率(%) 圧潰の進行	関節生存率(%) 病期の進行*	関節生存率 (%)THAへ の移行*
山本ら	前方:131	14	後方:	前方:82.4	NA	85.2(14年)

⁵⁾	後方:51	(10-23) 10.1 (1.2-20)	JOA 84			
Biswal et al ³⁾	前方:54 後方:6	7.0(1.5-13)	HHS 80.1	73.3	NA	84(11 年)
助崎ら	前方:57	10-20	NA	10 年以上:77	末期へ進行:86	79
Atsumi ら	後方:46	5	優と良: 70%	78	74	93.5

表 1. 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の術後成績

*: 骨頭の圧潰進行、病期の進行または THA への移行を endpoints とした関節生存率、HHS: Harris hip score、NA: not available、JOA: JOA スコア

術後荷重部健康域占拠率は術後の成績に影響する重要な因子である。

術後荷重部健康域占拠率は術後成績の重要な因子であり、術後の骨頭圧潰や関節症進行に対して、臼蓋荷重部に対して骨頭健康域が少なくとも3分の1は必要である。(表 2) 術後荷重部健康域占拠率が少なくなると骨頭の圧潰及び関節症の進行が生じやすくなる。

著者	回転方向	関節数	経過観察期間(年)	荷重部健康域占拠率(%)
加畑ら ⁵⁾	前方	46	10.1(5-16.8)	40(骨頭圧潰)
渥美ら ⁶⁾	後方	68	8.7(5-20)	3 分の 1(骨頭圧潰と関節症進行)
Sugioka ら ^{PM77)}	前方	295	3 ~ 16	36(骨頭圧潰)
Sugioka ら ^{PM85)}	前方	128	2-9	36(骨頭圧潰)
Miyaniishi et al ³⁾	前方と後方	125	at least 10	34(骨頭圧潰)
Zhao et al ⁴⁾	後方	51	11(5-20)	36.8(関節症進行)
Zhao ら ^{医 11)}	前方	43	7.3	40(関節症進行)

表 2. 大腿骨頭回転骨切り術の良好な成績を得るための術後荷重部健康域占拠率

術前の Stage や Type 分類が術後の骨頭圧潰や関節症の進行に影響する。

術前の病期が Stage3 と 4、TypeC では術後の骨頭圧潰や関節症が進行しやすい。(表 3) 術前の壊死範囲が広い、または病期が進行しているほど術後成績は劣る。

著者	平均手術時 年齢(歳)	経過観察期 間(年)	術後骨頭圧潰の進行	術後関節症の進行
----	----------------	---------------	-----------	----------

徳永ら ¹²⁾	37.7 (21-58)	13.5 (52-21.3)	NA	大腿骨頭外側の骨棘形成; Stage3A が 54.2%、 Stage3B が 100% 関節裂隙の狭小化; Type2 が 100%
山崎ら ¹⁾	37.6 (15-61)	8.7 (0.8-21.6)	48.2% Stage3B に多かった。	骨棘形成; 44.7%、関節裂隙の狭小化; 31.8%、 Stage3B に多かった。
助崎ら ¹⁵⁾	42 (21-70)	10-20	TypeC に多かった。	術前の病期(圧潰進行度)が影響

表 3. 術前の Stage, Type 分類と術後骨頭圧潰と関節症進行

大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術 (THA) は通常の THA と比較して手術時間や周術期出血量は多くなるが、術後成績は同等である。(表 4)^{17),18),19)}。

著者	関節数	経過観察期間(年)	手術侵襲	術後成績
Kawasaki et al ³⁾	15	5	出血量と手術時間に 有意な差がある	HHS, 生存率に有意な差はない
Park et al ³⁾	18	2.6	出血量と手術時間に 有意な差はない	HHS, WOMAC に差はない
Lee et al ³⁾	14	4.8	出血量と手術時間に 有意な差がある	HHS, 合併症と固定性に差はない

表 4. 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術

大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭骨切り術後の QOL 改善効果は THA と同等という報告と劣るという報告があり、一定の見解を得られていない。(表 5)

著者	関節数	経過観察 期間(年)	平均年齢(歳)	評価法	QOL
Kubo et al	ARO 9 THA11	2.5 1.7	45(29-60)	SF-36	PCS スコア: ARO 30.8 が 44.5 有意に改善 THA 17.8 が 43.3 有意に改善 MCS スコア: 両者とも不変
Nakai et al	TRO 20 THA 17	9(6-14)	36(20-60)	Rosser Index	TRO: 術前 0.9449 術後 0.957 (12 で増加, 7 で減少) THA: 術前 0.949 術後 0.998 (17 全例で増加)

Seki et al	骨切り 41	5.2	43.7	SF-36	PCS スコア: 手術なしと比較して骨切り(及び THA)は有意に改善 MCS スコア: 3 群に有意な差なし
	THA 19	4.1	57.1		
	手術なし 21	5.8	45.7		

表 5. 術後 QOL の変化

*:SF-36 身体的側面の QOL サマリースコア (Physical component summary: PCS), 精神的側面の QOL サマリースコア (Mental component summary: MCS), Roser index: The Rosser Index Matrix for disability and distress

●エビデンス

医 11

大腿骨頭壊死症に対し大腿骨頭前方回転骨切りを施行した 43 関節の術後平均 7.3 年における報告。43 関節を、関節腔狭小化(JSN)群 37 関節(86%)と関節腔非狭小化(非 JSN)群 6 関節(14%)の 2 群に分類した。術前 JOA スコア、早期疾患の割合、術後健常率は JSN 群よりも非 JSN 群で有意に高かった。術後健常率は ARO 後の関節腔狭小化の進行を決定する因子の 1 つであり、関節腔狭小化の予防には、約 40%以上の術後健常率が推奨される。

Zhao Garida, Yamamoto Takuaki, Ikemura Satoshi, et al.

Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head

Journal of Orthopaedic Science 2012; 17(4): 390-396)

医 13

骨頭前方回転骨切り術を行った大腿骨頭壊死症 85 関節の術後平均 8.7 年の報告。JOA スコアは術前平均 59.1 点が最終観察時 74.1 点に改善し、人工骨頭置換術もしくは人工股関節置換術に移行したものが 12%あった。stage2、3 において前方へ移動した壊死領域に圧潰を認めたものが 48%、特に stage 3b では 85.7%と高率、関節裂隙の狭小化を認めたものが 32%特に stage3b では 42.7%と高率あった。術前病期が進行している症例では術後も壊死領域の圧潰の進行や関節症性変化が高率に出現している。

山崎 啓一郎, 山崎 琢磨, 森 亮ほか

特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の成績。

Hip Joint 2012; 38: 798-801

医 21

骨頭前方回転骨切り術を行った大腿骨頭壊死症 57 関節の術後平均 10-20 年の報告。人工股関節

置換術に移行したものが 21%あった。10 年以上の関節温存率は 77%であった。関節症が進行し末期股関節症となったものは 8 関節 14%で、10 年以上の経過良好症例は 49.1%であった。

骨頭前方回転骨切り術を行った大腿骨頭壊死症 57 関節の術後平均 10-20 年の報告。人工股関節置換術に移行したものが 21%あった。10 年以上の関節温存率は 77%であった。関節症が進行し末期股関節症となったものは 8 関節 14%で、10 年以上の経過良好症例は 49.1%であった。

助崎 文雄, 宮岡 英世, 中村 正則, ほか

特発性大腿骨頭壊死に対する大腿骨頭前方回転骨切り術(杉岡式)の長期成績

東日本整形災害外科学会雑誌 2009; 21(1):25-32

医 35

大腿骨頭壊死症に対し骨頭回転骨切り術(TRO)を行い、術後 2 年以上経過した 67 関節、手術時平均年齢 36 歳術後平均経過観察期間 7 年 7 か月の報告。その結果、JOA score は術前平均 63 点が術後平均 5 年時には 78 点に改善し、術後平均 7 年 7 か月の最終観察時には 71 点と保たれていた。X 線学的評価では関節裂隙の狭小化を来していない経過良好例は 62%であったが、術後 5 年以上経過例(平均 9 年 10 か月経過観察例)に限定した場合、経過良好と考えられるものは 43%であった。移動した壊死部の圧潰の進行との関連因子を検討したところ、術後の経過観察期間のみ有意な相関が認められた。

山崎 琢磨, 安永 裕司, 寺山 弘志, ほか

大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の成績

中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2008; 51(1):929-930

医 43

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術 55 股関節の術後平均 10.2 年と、大腿骨頭前方回転骨切り術が行われた 131 股関節の術後平均 14 年、大腿骨頭後方回転骨切り術が行われた 46 股関節の術後平均 11.1 年における報告。彎曲内反骨切り術群は JOA スコアが術前平均 52 点から最終観察時 81 点に改善し、人工関節置換術へ移行した割合は 7.2%であった。前方回転骨切り術群では、人工関節置換術へ移行した割合は 14.8%であった。術後 10 年間に圧潰の進行を認めなかった 108 関節のうち Stage 3A では 2%、Stage 3B では 11%、Stage 4 では 14%が関節症変化に伴い THA へと移行した。後方回転骨切り術群では JOA スコアが術前平均 54 点から最終観察時 84 点に改善し、人工関節置換術へ移行した割合は 6%(3 関節)であった。180 度の高度回転 3 症例を除いた 43 関節の THA 移行症例はなかった。

山本 卓明, 杉岡 洋一, 本村 悟朗, ほか

特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存手術 大腿骨頭壊死症に対する関節温存術の術後成績 大腿骨彎曲内反骨切り術および大腿骨頭回転骨切り術について

Hip Joint 2007; 33: 4-8

医 51

特発性と外傷性の青壮年期広範囲大腿骨頭壊死症で大腿骨頭後方回転骨切り術を行った 60 関節のうち、早期に人工物に置換された 5 関節を除く、術後 5 年以上関節温存が維持された 55 関節の術後平均 8.3 年の報告。術後再圧壊と裂隙狭小化は、Stage3A の 44%、22%に、Stage3B の 7%と 20%に、Stage4 の 14%と 43%に認められた。再圧壊と関節裂隙狭小化をきたさなかった症例の JOA は Stage3 で平均 90 点、Stage4 で平均 89 点、再圧壊や関節裂隙狭小化をきたした症例の JOA は Stage3 で平均 77 点、Stage4 で平均 75 点であった。THA が必要となったのは 5 関節 11%、術後平均 9.3 年で生じ、4 関節が関節症変化によるものであった。

2006102490

渥美 敬, 平沼 泰成, 玉置 聡ほか

特発性大腿骨頭壊死に対する関節温存手術のEBMに基づいた適応限界 大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の関節温存効果

Hip Joint 2005; 31: 25-30

医 63

大腿骨頭壊死症に対し後方回転骨切り術を施行した 46 関節の術後平均 10.1 年、前方回転骨切り術を施行した 131 関節の術後平均 14 年の報告。後方回転の JOA は術前平均 54 点が最終観察時平均 84 点に改善した。65%の症例で骨壊死は治癒縮小し変形性変化の進行は認めなかった。骨棘の形成および関節裂隙の狭小化などの関節症性変化の進行を 28%に認め、そのうち 92%は術前の Stage が 3B および 4 と進行期の症例であった。この 12 例中 3 例が人工関節置換術へと移行した。

前方回転の人工関節置換術へ移行した割合は 14.8%であった。術後 10 年で圧潰の進行を認めなかった症例は 108 関節であり、このうち関節症性変化の進行により THA に移行した症例は Stage 2 で 2%、Stage 3 で 11%、Stage 4 で 14%であり、病期が進行するに従い THA へ移行する頻度が高くなっていた。

山本 卓明, 杉岡 洋一, 神宮司 誠也ほか

大腿骨頭回転骨切り術の適応と限界

Hip Joint 2004; 30: 36-40

PubM9

大腿骨頭壊死症に対し大腿骨頭前方回転骨切りを施行した 43 関節の術後平均 7.3 年における報告。43 関節を、関節腔狭小化(JSN)群 37 関節(86%)と関節腔非狭小化(非 JSN)群 6 関節(14%)の 2 群に分類した。術前 JOA スコア、早期疾患の割合、術後健常率は JSN 群よりも非 JSN 群で有意に高かった。術後健常率は ARO 後の関節腔狭小化の進行を決定する因子の 1 つであり、関節腔狭小化の予防には、約 40%以上の術後健常率が推奨される。

Zhao Garida, Yamamoto Takuaki, Ikemura Satoshi, et al.

Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head

Journal of Orthopaedic Science 2012; 17(4): 390-396

PubM 23

ON に対し大腿骨頭後方回転骨切り術を施行された 46 股関節のうち、関節温存された 43 関節、術後平均 12 年の報告。Harris hip スコアは術前平均 52.4 点が最終観察時平均 83.7 点に有意に改善した。30%の症例では関節症性変化の進行を認めたが、人工関節置換に至る症例はなかった。関節症性変化の進行は、術前の ARCO の Stage に関連しており、Stage A で 0%、B8%、C33%、67%で認めた。

Sugioka Y, Yamamoto

Transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis.

Clin Orthop Relat Res 2008; 466(5): 1104-9

PubM 31

非外傷性の ON 患者に大腿骨頭後方回転骨切り術施行した 35 関節、術後平均 8 年の報告。すべての症例で 3mm 以上の骨頭圧壊を認め、7 関節には関節裂隙狭小化を認めた。側面 X 線における、健常骨の範囲は、大腿骨頭の後方部分における 15%(6-29)、前方部分における 17%(6-34)であった。

大腿骨頭後方回転骨切り術によって、通常前後 X 線正面像における健常部占拠率が 59%(24-100)、45 度屈曲位正面像の骨頭健常域が 54%(19-91)に改善した。33 関節(94%)で骨頭の再圧壊が防止された。関節症変化が進行したものは 4 関節(%)で認められた。

Atsumi T, Kajiura T, Hiranuma Y, et al.

Posterior rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis with extensive collapsed lesions in young patients.

J Bone Joint Surg Am 2006; 88 Suppl 3: 42-7

PubM 55

大腿骨頭回転骨切り術を受けた ON 患者 33 股関節、術後平均 10 年の報告。手術の 3 週間後に行われた骨シンチ所見を、荷重部の高集積増を認める TypeA、荷重部の低集積状態を TypeB に分類した。TypeA16 関節、TypeB17 関節であった。TypeA の 3 関節で骨切り後の進行性圧壊を認めた、TypeB の 14 関節で進行性圧壊を認めた。骨シンチ所見と最終 X 線所見間に有意の関連を認めた。大腿骨頭回転骨切り術 3 週間後になされる骨シンチスキャンは、最終的な臨床結果を予測することに役立った。

Nakai T, Masuhara K, Nakase T, et al.

Scintigraphic assessment of the rotated femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy

for osteonecrosis.

J Bone Joint Surg Am 2000; 82-A(10): 1421-5

PubM 61

大腿骨頭後方回転骨切り術施行した ON 患者 46 股関節、平均 5 年の報告。大腿骨頭前方回転骨切り術適応とならない後方健常域が 1/3 以下の症例が 41 関節認めた。後方回転角度は平均 127 度で、意図的な内反は平均 15 度であった。X 線像健常部占拠率は術前平均 7%が術後平均 69%になった。再圧壊は 36 関節 78%で予防されたが、関節裂隙狭小化の進行が 12 関節 26%で認められた。そのうち 9 関節が再圧壊を認め、3 関節で人工物に置換した。

優・良の臨床成績は 32 関節 70%の症例で、Ficat の Ⅰ期の 2 例 100%、Ⅱ期 30 関節中の 23 関節 77%、Ⅳ期の 14 の股関節部のうちの 7 関節 50%であった。1 関節が BHA, 3 関節で THA を施行した。後方回転角度が 150 度以下の 33 関節中 3 関節 12%で、150 度以上の 13 関節中 7 関節 54%で、再圧壊を生じた。後方回転の範囲は、150 度に限られる。大腿骨頭後方回転骨切り術は、若年者の広範囲骨頭壊死に伴う関節変性の進行を遅らせる。

Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S, et al.

Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis..

Arch Orthop Trauma Surg 1999; 119(7-8): 388-93

PubM 65

大腿骨頭回転骨切り術を受けた ON 患者 36 股関節、平均 5 年の報告。手術の 3 か月以内に行われた骨シンチ所見を、4 つのカテゴリーに分類した。術前は Type Ⅰが 22 関節、Type Ⅱが 3 関節、Type Ⅲが 11 関節、Type Ⅳである。術後 3 か月で試行した Type Ⅰが 22 関節、Type Ⅱが 7 関節、Type Ⅲが 3 関節、Type Ⅳが 4 関節である。術後 1 年で試行した骨シンチは 3 か月と同じ結果。TypeⅣの患者は

Type Ⅰ患者は、18 人がそのまま、2 人が Type Ⅱへ、一人 Type Ⅲへに変化。

Type Ⅱの 1 人が、TypeⅠへ。Type Ⅲの 3 人が、TypeⅠへ。

Type Ⅳの 22 人は、骨頭の再圧壊がなかった。

回転骨切り後に発生する大腿骨骨頭圧壊は、初期の術後骨シンチグラフィーによって予測されることができる。

大腿骨転子回転骨切り術 3 週後になされる骨シンチスキャンは、最終的な臨床結果を予測することに役立った。

Hasegawa Y, Matsuda T, Iwasada S, et al.

Scintigraphic evaluation of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. Comparison between scintigraphy, radiography and outcome in 34 patients.

Arch Orthop Trauma Surg 1998; 117(1-2): 23-6

PubM 77

大腿骨頭前方回転骨切り術施行した 295 股関節の、3～16 年経過観察の報告。78%で良好な成績が得られた。結果は、主に骨切りの後移行された完全な後部関節面と寛骨臼荷重領域の比に依存していた。

圧壊進行抑制効果は、術前の側面 X 線像で後方の正常関節範囲が 1/3 以下の症例が 64%、1/3 以上の症例が 93%であった。圧壊進行抑制効果は、術後正面像の大腿骨頭健全占拠率が 36%以上の症例では 93%、21-35%では 65%、20%以下では 29%であった。

Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui

Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. ranstrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis.

Clin Orthop Relat Res 1992; 277: 111-20

PubM 79

大腿骨頭後方回転骨切り術施行した 52 股関節、平均 5.1 年の報告。圧壊進行がない良好な成績は、69%で得られた。圧壊進行がない良好な成績は、69%で得られた。側面 X 線の壊死部占拠が、50%以下の 10 関節 90%、50-70%no 27 関節の 81%、70%以上の 15 関節の 33%で経過良好であった。術前側面病変の範囲は、最終的な機能に影響した。

Masuda T, Matsuno T, Hasegawa I, et al.

Results of transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head.

Clin Orthop Relat Res 1988; 228: 69-74

PubM 85

大腿骨頭前方回転骨切りは、1972 年の外科的手技として確立された。大腿骨頭後方回転骨切り術施行した 128 股関節の、2～9 年経過観察の報告。77%で良好な成績が得られた。

圧壊進行抑制効果は、術前の側面 X 線像で後方の正常関節範囲が 1/3 以下の症例が 56%、1/3 以上の症例が 95%であった。圧壊進行抑制効果は、術後正面像の大腿骨頭健全占拠率が 36%以上の症例では 96%、21-35%では 77%、20%以下では 19%であった。

Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi

Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis. Follow-up statistics.

Clin Orthop Relat Res 1982; 169: 115-26

Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study

Y. Kubo, T. Yamamoto, G. Motomura¹, et al.

SpringerPlus (2016) 5

SF-36 を用いて行われた ARO と THA 術後評価の前向き研究。

術後反対側に症状がない、初回片側の ARO を受けた(9 症例)と THA を受けた(11 症例)、計 20 症例、平均年齢 45 歳(29-60)で平均経過観察期間は ARO2.5 年、THA1.7 年の報告。ARO と THA 群でステロイド 4.と 6. アルコール 4.と 4. 狭義の特発性 1.と 1.であった。JOA score は、ARO で 58.1 が 81.9 に、THA で 48.6 が 86.6 に有意に改善した。Oxford hip score は、ARO で 29.1 が 38.4 に、THA で 21.9 が 40.3 に改善した。SF-36 の身体スコアは ARO で 30.8 が 44.5 に、THA で 17.8 が 43.3 に有意に改善した。SF-36 の精神的スコアは ARO と THA とともに不変であった。

反対側股関節に症状がない症例のグループでは ONFH の治療のために、短期患者立脚型評価では、ARO, THA とともに良好な成績を上げている。

Therapeutic effect of transtrochanteric rotational osteotomy and hip arthroplasty on quality of life of patients with osteonecrosis

T. Nakai, K. Masuhara, M. Matsui, et al.

Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120(5-6):252-4.

術後の QOL 改善に関する THA は TRO の比較論文。TRO を受けた 20 症と THA を受けた 17 症例、計 37 症例について、平均年齢 36 歳(20-60)で平均追跡期間は 9 年(6-14)の報告。ステロイド 26 . アルコール 7 . 狭義の特発性 4 . であった。The Rosser Index Matrix for disability and distress を用いて QOL 評価を行った。TRO 患者では、QOLScore が術前平均 0.9449 が術後平均 0.957 になった。12 名で増加、1 名で変化なし、7 名で減少した。THA 患者では、QOLScore が術前平均 0.949 が術後平均 0.998 に増加した。17 名全員で増加した。5 名の肉体的労働の患者も前職に戻った。THA は TRO より、QOL 改善に関して高い治療効果がある。

Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head

T. Seki, Y. Hasegawa, T. Masui, et al.

J Orthop Sci 13:116-121

ONFH 患者の QOL が骨切りと THA で異なるか、SF-36 を用いて検討した。

41 の Osteotomy 骨切りグループ(平均年齢 43.7 歳、術後経過観察 5.2 年)、19 の THA グループ(平均年齢 57.1 歳、術後経過観察 4.1 年)、21 の Non-Op 手術なしグループ(平均年齢 45.7 歳、経過観察 5.8 年)の計 81 症例の報告。ステロイド 35 . アルコール 26 . 両者 6、狭義の特発性 14 . であった。

Osteotomy 後の JOA86.7 点、SF-36 PCS と MCS スコアが 39.4 と 49.6 ポイント、THA の後の

JOA81.3 点、SF-36 PCSとMCSスコアはそれぞれ 39.1 と 50.3 ポイント、Non-Op の JOA75.1 点、SF-36 CSとMCSスコアはそれぞれ 27.8 と 48.3 ポイントであった。JOA は Non-Op で有意に低かった。SF-36 MCS では 3 群に有意差がなく、SF-36 PCS では Non-Op と Osteotomy に有意さを、Non-Op と THA に傾向を認めた。

手術群は Osteotomy と THA は、術後の QOL 評価に関してほぼ同等であった。

- 同一術者により行なわれた前方回転 93 症例 131 関節、後方回転 47 症例 51 関節、追跡率は 100%、90%、追跡期間は 14 年(10-23)、10.1 年(1.2-20)、手術時平均年齢は 39 歳(18-65)、37 歳(9-58)、前方回転骨切りは THA への移行をエンドポイントとした場合は、85.2%であった。術後 10 年で圧潰がなかったには 108 関節、関節症変化の進行により THA に移行した症例は病期が進行するに従い、THA への頻度が高くなっていた。後方回転骨切りは術前の JOA hip スコアが 54 点から 84 点に改善。13 例(28%)は骨棘の形成及び関節裂隙の狭小化がありその内 12 例(98%)が Stage3B か 4 であった。3 例(7%)が THA に移行していた。術後健常部占拠率が 34%以上得られた症例の 10 年生存率は 94%であった。骨壊死の再発は 0.3%であった。(山本ら, ID 2006091698)
- TROを行った 50 症例 60 関節、経過観察期間 84 カ月(18-156)、手術時年齢 28 歳(18-46)、HHS;術前 44.7 点→術後 80.1 点。44 関節は X 線学的進行がなし。10 関節は進行性の圧潰、7 関節は進行性圧潰と内反、3 関節は大腿骨頸部にストレス性の骨折、1 関節に感染が生じた。THA への移行をエンドポイントとした生存率では 11 年で 82%。(Biswal et al, ID 19142686)
- 杉岡式大腿骨頭前方回転骨切り術が行なわれた 41 例 46 関節、経過観察期間 10 年 1 カ月(5 年—16 年 9 カ月)、手術時年齢 36.4 歳(17-54)、優が 21 股(45.6%)、良が 12 股(26.1%)、可が 4 股(8.7%)、不可が 9 股(19.6%)で、合併症は感染が 1 例、術後骨折が 2 例であった。成績良好群では健常部占拠率が全例 40%を超え、不良群の半数は 40%未満であった。39%以下は全例不良群であった。術前病期は不良群に於いて Stage3 以上が大半を占めていた。特に Stage4 は全例成績不良群であった。術後 JOA hip スコアも術前 Stage2 に比較して Stage3 で低下傾向にあった。(加畑ら, ID 2005043640)
- 後方回転を行った 62 例 74 関節、経過観察期間 8.7 年(5-20)手術時年齢 33 歳(15-58)5 年未満で 6 関節が血流障害により人工物に置換。5 年以上の 68 関節では、再圧潰は 8 関節(12%)にみられ、進行する関節裂隙の狭小化は 15 関節(22%)に生じていた。圧潰及び関節裂隙の狭小化について、術後の健常部占拠率が重要(3 分の 1 以上)。術前の病期は影響していなかった。再圧潰・関節裂隙狭小化群は JOA スコア 70 点、人工物への置換は 5 関節(29%)に行われた。再圧潰・関節裂隙狭小化がない群は JOA スコア 94 点で、可動域も良好であった。10 年以上の 24 関節では、関節裂隙の狭小化は 6 関節(25%)にみられた。JOA hip スコアは 75 点(再圧潰・関節裂隙狭小化がないのは 93 点)で、2 関節に人工関節置換が行われた。(渥美ら, ID 2008082728)

- 回転骨切り術を行った 125 関節の検討 . 経過観察期間 13.8 年 . 術後 10 年時点で 28 関節 (平均 39.7 歳) が圧潰 . 97 関節 (平均 40.3 歳) が圧潰なし . 術後 34% 以上の荷重部健常部占拠率が術後 10 年での圧潰進行の予測因子 . (Miyanishi et al ,)
- 後方回転骨切り術を行った 51 関節 47 症例の検討 . 追跡期 11 年 (5-20) , 手術時平均年齢 34 歳 (11-54) . 術後 36.8 % 以上の荷重部健常部占拠率が必要 . (Zhao et al , ID 23344931)
- 大腿骨頭回転骨切り術を行った 32 例 38 関節 . 経過観察期間 13.5 年 (5 年 2 カ月—21 年 4 カ月) , 手術時年齢 37.7 歳 (21 - 58) . JOA hip スコア 54.7 点から 86.6 点 (疼痛 ; 16.1→36.0) , 術後の関節裂隙の狭小化は 5 関節 (全例 TypeC-2) 、大腿骨頭外側の骨棘形成は Stage3A 13 関節 (54.2%) , Stage 3B 13 関節 (100%) 、人工関節に移行した時点を終点とした生存率は術後 13 年で 75.6% (徳永ら , ID 2010336786)
- 大腿骨頭回転骨切り術を施行し追跡可能であった 78 症例 85 関節 . 経過観察期間 8.7 年 (0.8-21.6) , 手術時年齢 37.6 歳 (15-61) . JOA hip スコアは 59.1 点から 74.1 に可動域を除いて改善していた . 人工関節への移行は 10 関節、骨棘形成 ; 38 関節 (44.7%) 、圧潰の進行 ; 41 関節 (48.2%) 、関節裂隙の狭小化 ; 27 関節 (31.8%) 、圧潰の進行と関節裂隙の狭小化は Stage3B に多かった . (山崎ら , ID 2013081813)
- 杉岡式大腿骨前方回転骨切り術を行った 46 例 57 関節 . 経過観察期間は 10 年から 20 年 . 10 年以上経過観察 ; 89.5% . 手術時年齢 42 歳 (21-70) . 術後 10 年で大腿骨頭部骨折 4 関節 (8.8%) , 骨切り部の内反進行 2 関節 (4.4%) , 圧潰変形進行 3 関節 (6.7%) で , すべて Type C に多く , 術後健常部占拠率は 40% 以下であった . 関節症の進行は 8 関節 (17.5%) で術前病期が影響していた . 人工骨頭・人工関節置換は 12 関節 (26.6%) . 10 年以上良好な経過が得られたのは 28 関節 (49.1%) . 10 年関節が温存されたのは 44 関節 (80%) . (助崎ら , ID 2010179537)
- ANFH に対して TRO 後に THA を施行した 15 関節 (経過観察期間 5.0 年) と primary THA を施行した 16 関節 (経過観察期間 4.9 年) の比較 . TRO 後に THA を施行した群の方が手術時間が有意に長く (146 ± 26 分と 103 ± 22 分) , 出血量が有意に多かった (508 ± 271 g と 314 ± 112 g) . また , 術後合併症を 4 関節に認めた (脱臼 2 関節 , 大転子偽関節 1 関節 , ポリエチレン摩耗による骨溶解で再置換を 1 関節) . HHS , インプラントの固定性 , 生存率は両群間に有意差はなかった . (Kawasaki et al , J Arthroplasty 2005 , ハンドサーチ ?)
- ONFH に対して TRO 後に THA を施行した 18 関節 (経過観察期間 54 ヶ月) と primary THA を施行した 18 関節 (経過観察期間 55 ヶ月) の比較 . 手術時間 , 出血量 , 入院期間に有意差なし . HHS および WOMAC score に有意差なし . 内旋可動域が Primary THA 施行群で良好だった . (Park et al , J Arthroplasty 2014 , ハンドサーチ ?)
- ONFH に対して TRO 後に THA を施行した 14 関節 (経過観察期間 4.8 年) と primary THA を施行した 28 関節 (経過観察期間 5.1 年) の比較 . ONFH に対して TRO 後に THA を施行群で手術時間が長く (190.0 ± 42.9 分と 117.9 ± 19.6 分) , 周術期出血量が多く ($1050.0 \pm$

249.5 分と 724.7 ± 486.1 分), 総輸血量が多く ($831.4 \pm 343.5\text{ml}$ と $392.9 \pm 291.7\text{ml}$), インプラントの設置不良のリスクが高かった。術後合併症, 臨床評価 (HHS), インプラントの固定性では有意差はなかった。(Lee et al, J Arthroplasty 2009, ハンドサーチ?)

- 大腿骨頭回転骨切り術を受けた 28 例 30 関節。前方回転; 28 関節 (93%), 後方回転; 2 関節 (7%)。経過観察期間 5 年 (1.5 - 9), 手術時年齢 40 歳 (21 - 60)。JOA hip スコアは術前 55.4 点から調査時 65.1 点であった。術後 2.7 年で 11 関節 (38%) が人工関節に至った。関節裂隙の狭小化が 3 分の 2 未満のものを良好群とすると 17 例 (57%) であった。Stage3A と 3B の比較では 3A 群は JOA hip スコアは 65 点から 74 点となり, 成績良好群は 77% であった。3B 群は 43 点から 53 点となり, 成績良好群は 18% であった。人工物置換をエンドポイントとした 5 年生存率は Stage3A が 73%, Stage3A が 41% であった。(有島ら, ID 2010112390)

●文 献

医 9

Zhao Garida, Yamamoto Takuaki, Ikemura Satoshi, et al.: Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. Journal of Orthopaedic Science 2012; 17(4): 390-396

医 13

山崎 啓一郎, 山崎 琢磨, 森 亮ほか: 特発性大腿大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の成績。Hip Joint 2012; 38: 798-801

医 21

助崎 文雄, 宮岡 英世, 中村 正則, ほか: 特発性大腿骨頭壊死に対する大腿骨頭前方回転骨切り術(杉岡式)の長期成績 東日本整形災害外科学会雑誌 2009; 21(1):25-32

医 35

山崎 琢磨, 安永 裕司, 寺山 弘志, ほか: 大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の成績。中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2008; 51(1):929-930

医 43

山本 卓明, 杉岡 洋一, 本村 悟朗ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存手術 大腿骨頭壊死症に対する関節温存術の術後成績 大腿骨彎曲内反骨切り術および大腿骨頭回転骨切り術について。Hip Joint 2007; 33: 4-8

医 51

渥美 敬, 平沼 泰成, 玉置 聡ほか: 特発性大腿骨頭壊死に対する関節温存手術のEBMに基づいた適応限界 大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の関節温存効果。Hip Joint 2005; 31: 25-30

医 63

山本 卓明, 杉岡 洋一, 神宮司 誠也ほか: 大腿骨頭回転骨切り術の適応と限界。Hip Joint

2004; 30: 36-40

PubM9

Zhao Garida, Yamamoto Takuaki, Ikemura Satoshi, et al.: Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Orthopaedic Science* 2012; 17(4): 390-396

PubM23

Sugioka Y, Yamamoto: Transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466(5): 1104-9

PubM31

Atsumi T, Kajiura T, Hiranuma Y, Tamaoki S, Asakura: Posterior rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis with extensive collapsed lesions in young patients. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 3: 42-7

PubM55

Nakai T, Masuhara K, Nakase T, et al.: Scintigraphic assessment of the rotated femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82-A(10): 1421-5

PubM61

Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S, et al.: Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(7-8): 388-93

PubM65

Hasegawa Y, Matsuda T, Iwasada S, et al.: Scintigraphic evaluation of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. Comparison between scintigraphy, radiography and outcome in 34 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117(1-2): 23-6

PubM77

Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui: Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. *Transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res* 1992; 277: 111-20

PubM79

Masuda T, Matsuno T, Hasegawa I, et al.: Results of transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 228: 69-74

PubM85

Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi: Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis. Follow-up statistics. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 169: 115-26

CQ 6-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する細胞療法に用いられる細胞・成長因子は

要 約

細胞療法として、骨髄単核球細胞が欧米を中心に多く用いられている(Grade C)。

成長因子は以前より提唱されているが、現段階で有効性は明らかではない(Grade I)。

• 解 説

骨穿孔術(Core decompression)のみでは治療成績が不十分であることから、骨穿孔術に併用する術式として細胞療法や成長因子を用いた治療方法が発展してきた。細胞療法としては骨髄単核球細胞移植(BMMNC)¹⁻⁴⁾が最多で、間葉系幹細胞培養(BMMSC)⁵⁾や多血小板血漿(PRP)⁶⁾を用いたものもある。

成長因子については海外で BMP-2, BMP-7 の骨移植術との併用⁷⁻⁹⁾、本邦で骨穿孔術に FGF-2 を用いた治験¹⁰⁾が行われており、有効性の検証が待たれる。その他の成長因子として、VEGF などが候補とされているが前臨床段階である¹¹⁾。

• サイエнтиフィックステートメント

近年、骨穿孔術をベースとした手術術式に細胞療法や成長因子を併用した様々な治療方法が報告されている。

細胞療法の手術方法、用いられる細胞

著者/年	手術方法	用いられる細胞/ 細胞数/ 容積
Hernigou/ 2009 ¹⁾	CD/ BMMNC	BMMNC/ 9×10^8 /50ml
Wang/ 2010 ²⁾	CD/ BMMNC	BMMNC/ 15.5×10^8 /44ml
Yamasaki/ 2010 ³⁾	CD/ BMMNC/ HA	BMMNC/ 10×10^8 /40ml
Gangji/ 2011 ⁴⁾	CD/ BMMNC	BMMNC/ 19×10^8 /50ml
Zhao/ 2012 ⁵⁾	CD/ Cultured BMMSC	Cultured BMMSC/ 2×10^6 /2ml
Martin/ 2013 ⁶⁾	CD/ BMMNC, PRP	BMMNC, PRP/ -, - / 12ml, 12ml

CD=core decompression; BMMNC=bone marrow mononuclear cell; HA=hydroxyapatite; BMMSC=bone marrow mesenchymal stem cell; PRP=plate rich plasma

成長因子の手術方法、用いられる成長因子

著者/年	手術方法	成長因子/ 容量
Lieberman/ 2004 ⁷⁾	CD/Allo-NVFG/ rhBMP-2	rhBMP-2 (50mg)
Seyler/ 2008 ⁸⁾	CD/NVBG/ rhBMP-7	rhBMP-7 (3.5mg)
Papanagiotou/ 2014 ⁹⁾	CD/FBG/ rhBMP-7	rhBMP-7 (3.5mg)
Kuroda/ 2015 ¹⁰⁾	CD/ rhFGF-2	rhFGF-2 (800 μg)

CD=core decompression; NVFG=non-vascularized fibular graft; rhBMP=recombinant human bone morphogenetic protein; NVBG=non-vascularized bone graft; FBG=fibular bone graft; rhFGF=recombinant human fibroblast growth factor

●文 献

- 1) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop.* 2009;43(1):40-45.
- 2) Wang BL, Sun W, Shi ZC, Zhang NF, Yue DB, Guo WS, Xu SQ, Lou JN, Li ZR. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010, 130:859-865.
- 3) Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, Hamaki T, Ochi M. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(3):337-341.
- 4) Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone.* 2011;49:1005-1009.
- 5) Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, Liu B, Yu X. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone.* 2012;50(1):325-330.
- 6) Martin JR, Houdek MT, Sierra RJ. Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head in the treatment of osteonecrosis. *Croat Med J.* 2013;54(3):219-224.
- 7) Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(429):139-145.

- 8) Seyler TM, Marker DR, Ulrich SD, Fatscher T, Mont MA. Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(5):1125-1132.
- 9) Papanagiotou M, Malizos KN, Vlychou M, Dailiana ZH. Autologous (non-vascularised) fibular grafting with recombinant bone morphogenetic protein-7 for the treatment of femoral head osteonecrosis: preliminary report. *Bone Joint J.* 2014;96-B(1):31-35.
- 10) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M et al. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with precollapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2016;40(8):1747-1754.
- 11) Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? A Ten-Year Update. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:1604-1627.

CQ 6-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する細胞療法は有用か

要 約

細胞療法は骨頭圧潰前の症例に対して、良好な成績が報告されている(Grade C)。

● 解 説

細胞療法は骨穿孔術(Core decompression)に併用する方法が海外を中心に行われており、骨頭圧潰前の症例に対して良好な成績が報告されている¹⁻⁵⁾。

関連因子にステロイドを有する患者では骨髓液中の骨髓間葉系幹細胞の骨形成能が減少しているとの報告がある⁶⁾。細胞療法は臨床上期待される治療であり、壊死部のより多くの細胞の生着および分化を促す方法の開発が課題である^{7,8)}。

● サイエнтиフィックステートメント

細胞療法は主に骨頭圧潰前の症例に対して行われており、細胞療法の有無で二群間比較を行ったスタディーでは細胞療法を行った症例のほうが骨穿孔術のみを行った症例よりも骨頭圧潰率が低く、良好な成績が報告されている。

● エビデンス

・Hernigou らは、骨頭圧潰前ステージ2までの症例 534 例(背景因子:ステロイド 19%, 鎌状赤血球症 31%, 特発性 28%)に対して、骨穿孔術に骨髓単核球細胞移植(BMMNC)を併用し、平均 13 年の経過観察で 70%がレントゲン評価で骨頭圧潰を生じることなく経過したと報告した¹⁾。ハリスヒップスコアは術前 70 点から術後 13 年で 80 点に改善し、壊死部の体積が減少した。THA へのコンバージョンは術後 13 年で 17.6%であった。

・Wang らは、ステージ2までの症例 50 例(背景因子:ステロイド 50%, アルコール 38%, 特発性 12%)に対して、同様に骨髓単核球細胞移植(BMMNC)を行い、平均 27 ヶ月の経過観察で 78%が骨頭圧潰を生じず、良好な成績であったと報告した²⁾。ハリスヒップスコアは術前 71.2 点から術後 83.7 点に改善し、THA へのコンバージョンは術後 27 ヶ月で 11.8%であった。

・Martin らは、ステージ 2 までの 77 例中に対して、骨髓単核球細胞(BMMNC)と多血小板血漿(PRP)を移植し、評価できた 73 例(背景因子:ステロイド 70%, アルコール 16%, 特発性 14%)において、術後 17 ヶ月の観察期間に 16 例(21.9%)でステージの進行を認め、THA を要したと報告した³⁾。

・Yamasaki らは骨穿孔術に骨髓単核球細胞移植(BMMNC)と HA(hydroxyapatite)を併用した群と骨穿孔術に HA(hydroxyapatite)のみを移植した群で細胞移植を行った群での骨頭圧潰率が低いことを報告した⁴⁾。

・Gangji らは骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植(BMMNC)を行った群と骨穿孔術のみを行った群で、細胞移植を行った群での骨頭圧潰率が低いことを報告した⁵⁾。

・Houdek らはステロイドを背景因子とした患者 20 人と健常者 10 人で腸骨より採取した骨髄細胞を用いて骨髄間葉系幹細胞(MSC)を分離、培養したところ、Cellular activity(細胞活性)と CFU(Colony Forming Units; コロニー形成単位)ともステロイドを背景因子とした患者で優位に減少していたと報告した⁶⁾。幹細胞分化に関しては Adipogenic differentiation(脂肪細胞分化)と Chondrogenic differentiation(軟骨細胞分化)に差はなかったが、Osteogenic differentiation(骨細胞分化)はステロイドを背景因子とした患者で優位に減少しており、骨形成能が低下していることを示した。

著者/年	手術方法	圧潰前 関節数	圧潰数 圧潰率(%)	背景因子 (%)	平均年齢 (年)	観察期間 (年)
Hernigou /2009 ¹⁾	CD/ BMMNC -	534	163 (30.5%)	S 19 SCD 31 I 28	39	13
Wang /2010 ²⁾	CD/ BMMNC	50	11 (22%)	S 50 A 38 I 12	37.5	2.3
Martin /2013 ³⁾	CD/BMMNC, PRP	73	16 (21.9%)	S 70 A 16 I 14	43	1.4
Yamasaki /2010 ⁴⁾	CD/ BMMNC/HA	27	13 (43.3%)	S 73 A 20 I 7	41	2.4
Yamasaki /2010 ⁴⁾	CD/HA	9	9 (100%)	S 22 A 44 I 33	49	2.4
Gangji /2011 ⁵⁾	CD/ BMMNC	13	3 (23.1%)	S 85 A 8 I 8	42.2	5.0
Gangji /2011 ⁵⁾	CD	11	3 (72.7%)	S 82 A 9 I 9	45.7	5.0

CD=core decompression; BMMNC=bone marrow mononuclear cell; HA=hydroxyapatite; PRP=plate rich plasma; S=Steroid; SCD=sickle cell disease; A=alcohol; I=idiopathic

• 文 献

- 1) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop.* 2009;43(1):40-45.
- 2) Wang BL, Sun W, Shi ZC, Zhang NF, Yue DB, Guo WS, Xu SQ, Lou JN, Li ZR. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010, 130:859-865.
- 3) Martin JR, Houdek MT, Sierra RJ. Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head in the treatment of osteonecrosis. *Croat Med J.* 2013;54(3):219-224.
- 4) Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, Hamaki T, Ochi M. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(3):337-341.
- 5) Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone.* 2011;49:1005-1009.
- 6) Houdek MT, Wyles CC, Packard BD, Terzic A, Behfar A, Sierra RJ. Decreased Osteogenic Activity of Mesenchymal Stem Cells in Patients With Corticosteroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty.* 2016;31(4):893-898.
- 7) Papakostidis C, Tosounidis TH, Jones E, Giannoudis PV. The role of "cell therapy" in osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop.* 2015;29:1-7.
- 8) Lau RL, Perruccio AV, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN, Gandhi R. Stem cell therapy for the treatment of early stage avascular necrosis of the femoral head: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:156.

CQ 6-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き骨移植術は有用か

推 奨

特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き骨移植術の成績は報告により幅があるが、寛骨臼側に変性の至っていない病期であれば良好な臨床成績が 60%以上の症例に期待できる。
(Grade C)

● 解 説

血管柄付き骨移植には腓骨¹⁻⁵⁾あるいは腸骨⁶⁻⁸⁾を移植する方法が行われており、壊死部の搔爬後に健常部との境界を越えるように移植される。腓骨は大腿骨の外側皮質を開窓して挿入され、腸骨は大腿骨頸部前方を開窓して挿入される。

本法の術後成績には報告により差があり、Ficat and Arlet 分類にてステージ までの症例で術後に不変あるいは改善したのは 60～94%と報告されている。

しかし、合併症の報告も多数あり⁹⁻¹⁴⁾慎重な適応が要求される。腓骨移植に関し、骨採取部に関する合併症として母趾のかぎ爪変形、腓骨神経麻痺、感染等の報告があり、移植部の合併症として大腿骨転子下骨折、異所性骨化には注意が必要である。また腸骨移植に関する合併症としてのsystematic review¹³⁾で 3180 例の腸骨稜前方から骨採取を行った症例での合併症は 18.96%で外側大腿皮神経損傷、皮膚切開部の知覚障害、骨採取部の慢性疼痛などが報告されている。また骨採取部に関する合併症は重大なものは約 2.4～8.6%、軽度のものが約 10～20.6%と報告されている。

● サイエнтиフィックステートメント

・特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き骨移植術の成績は報告により幅があるが、Ficat and Arlet ステージ までの症例のうち 60～94%に進行を認めなかった。

・腓骨移植に関する合併症として、骨採取部については母趾のかぎ爪変形、腓骨神経麻痺、感染等があり、移植部については転子下骨折、異所性骨化の発生がある。

・腸骨移植に関する合併症として、骨採取部については外側大腿皮神経損傷、皮膚切開部の知覚障害、局所の慢性疼痛等があり、発生頻度は重大なものが約 2.4～8.6%、軽度のものが約 10～20.6%と報告されている。

● エビデンス

・血管柄付き腓骨移植について Yoo ら¹⁾は大腿骨頭壊死のために血管柄付き腓骨移植を受けた 110 例(124 股)の経過観察期間平均 13.9 年(10-23.7 年)を検討した。最終調査時に Harris ヒップスコ

アは平均 72 から 88 点に改善し、X 線学的に改善または不変であったものは Ficat and Arlet のステージ では 59 股中 37 股(62.7%)、ステージ では 65 股中 39 股(60%)であったが、13 股(10.5%)は不良で THA を施行していた。移植片の生存率は、患者の年齢や病変の大きさや位置と関連していたが、病因や病期の段階とは無関係であることが示された。(EV Level)

・血管柄付き腸骨移植について Zhao ら⁶⁾は平均 12.5 年(6-19 年)の経過観察期間で、自家海綿骨移植と外側大腿回旋動脈上行枝により栄養された腸骨移植の組み合わせにより 197 例(226 股)について検討しており 92%は臨床的に成功し、76%は X 線学的に成功した。術後 Harris Hip スコアは、股関節の障害のない症例で改善しており、ステージ で 96%、ステージ で 90%、ステージ で 57%に良好な結果が得られ、45 歳より若い患者は 94%で良好な結果が得られた。活動的な愁訴のある患者で股関節軟骨の損傷がなく、ステージ または の骨壊死に対し有用であることが示唆された。(EV Level)

・Baksi ら⁷⁾は 152 例(187 股)につき(うち外傷性 40 股を含む)検討し、腸骨稜からの有茎の移植骨を使用し、平均 16.5 年(10-21.5 年)の経過観察期間でステージ では 81.3%、ステージ では 70.1%で X 線学的に改善し、良好な結果が得られたものは、ステージ で 100%、ステージ で 92%、ステージ で 80.4%であったと述べている。ステージの進んだ症例では成績不良となることが明らかにされている。(EV Level)

・Gaskill ら⁹⁾は 946 例の特発性大腿骨頭壊死に対する遊離血管柄付き腓骨移植を施行した 1270 脚につき術後 8.3 年での合併症発生率は 16.9%(215 脚)であり、骨採取部では 11.5%(146 脚)、移植部では 5.4%(69 股)であったと述べている。追加手術や慢性痛への治療が必要であった症例は 4.3%(54 例)であったと述べている。(EV Level)

・Dimitriou ら¹³⁾は血管柄付き腸骨移植における合併症について systematic review を行い、3180 例の腸骨稜前方から骨採取を行った症例での合併症は 18.96%で、外側大腿皮神経損傷 1.4%、骨折 0.4%、皮切の知覚障害 4.81%、骨採取部慢性疼痛 7.75%と報告している。(EV Level)

・腸骨移植に関し Arrington ら¹⁴⁾は 414 例について検討し、major complication は 5.8%で、腹壁ヘルニア、血管損傷、深部感染、神経損傷、深部血腫、腸骨翼骨折などがあり、minor complication は 10%で、表層感染、表層漿液腫、小血腫の発生を報告している。(EV Level)

●文 献

- 1)Yoo MC, Kim KI, Hahn CS, Parvizi J. Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. Clin Orthop Relat Res. 2008 May;466(5):1133-40.
- 2)Plakseychuk AY, Kim SY, Park BC, Varitimidis SE, Rubash HE, Sotereanos DG. Vascularized compared with nonvascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2003 Apr;85-A(4):589-96.

- 3) Marciniak D, Furey C, Shaffer JW. Osteonecrosis of the femoral head. A study of 101 hips treated with vascularized fibular grafting. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Apr;87(4):742-7.
- 4) Judet H, Gilbert A. Long-term results of free vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 May;(386):114-9.
- 5) Kawate K, Yajima H, Sugimoto K, Ono H, Ohmura T, Kobata Y, Murata K, Shigematsu K, Kawamura K, Kawahara I, Maegawa N, Tamai K, Takakura Y, Tamai S. Indications for free vascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007 Aug 8;8:78.
- 6) Zhao D, Xu D, Wang W, Cui X. Iliac graft vascularization for femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jan;442:171-9.
- 7) Baksi DP, Pal AK, Baksi DD. Long-term results of decompression and muscle-pedicle bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2009 Feb;33(1):41-7.
- 8) Eisenschenk A, Lautenbach M, Schwetlick G, Weber U. Treatment of femoral head necrosis with vascularized iliac crest transplants. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 May;(386):100-5.
- 9) Gaskill TR, Urbaniak JR, Aldridge JM 3rd. Free vascularized fibular transfer for femoral head osteonecrosis: donor and graft site morbidity. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Aug;91(8):1861-7.
- 10) Vail TP, Urbaniak JR. Donor-site morbidity with use of vascularized autogenous fibular grafts. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 Feb;78(2):204-11.
- 11) Aluisio FV, Urbaniak JR. Proximal femur fractures after free vascularized fibular grafting to the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Nov;(356):192-201.
- 12) Dailiana ZH, Gunneson EE, Urbaniak JR. Heterotopic ossification after treatment of femoral head osteonecrosis with free vascularized fibular graft. *J Arthroplasty*. 2003 Jan;18(1):83-8.
- 13) Dimitriou R, Mataliotakis GI, Angoules AG, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. *Injury*. 2011 Sep;42 Suppl 2:S3-15.
- 14) Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, Bucknell AL, Davino NA. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Aug;(329):300-9.
- 15) Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma*. 1989;3(3):192-5.
- 16) Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Jun;(339):76-81.

CQ 6-4 大腿骨頭壊死症に対する core decompression (core biopsy) は有用か

推 奨

・大腿骨頭壊死症に対する core decompression の成績には統一した見解が得られていない。
(Grade I)

● 解 説

大腿骨頭壊死症に対する core decompression は骨壊死領域に向けて大腿骨外側より骨穿孔を行い壊死領域の減圧を図る低侵襲治療法とされており、わが国でも骨穿孔術として保険診療に認可されている (K042:1,730 点)。Core decompression の短期成績については、術前病期 Ficat stage 1 の症例では骨頭圧潰の予防効果が高いとする報告が多いが、壊死領域の大きさも加味した比較研究は少なく、臨床成績は一定していない¹⁻³⁾。また、骨髄由来細胞や成長因子を併用した core decompression では単独法よりも臨床成績の改善が期待されるが、Ficat stage 3 以降の症例に対しては依然として成績不良である⁴⁾。術前の Ficat stage 1、壊死領域の大きさが 15%未満、かつ壊死領域が骨頭内側に限局する症例では良好な短期成績が期待されるが、長期成績については不明である^{5,6)}。また、無症候性大腿骨頭壊死症の自然経過において壊死領域が内側に限局した例では圧潰を来す頻度の低いことが分かっており、本法の効果については慎重に判定すべきである⁷⁾。

● サイエнтиフィックステートメント

・大腿骨頭壊死症に対する core decompression の短期成績は Ficat stage 1 の症例に対して有用であるが、stage 2 以降の症例に選択すべきではない。¹⁻³⁾
・骨髄由来細胞や成長因子を併用した core decompression では core decompression 単独よりも臨床成績の改善が期待されるが、Ficat stage 3 以降の症例の臨床成績は不良である。⁴⁾
・Ficat stage 2 においても疼痛の改善不良や骨頭圧潰の進行を来す症例があり、壊死領域の大きさや位置などの詳細な評価に基づいた手術適応の選択が必要である。^{5,6)}

● エビデンス

・非外傷性大腿骨頭壊死症に対して core decompression を行い、術後2年以上経過観察できた42例67関節の短期成績を調査した。両側罹患例では両側同時に core decompression を行った (症状の有無については不明)。X線による圧潰や変形の進行は Ficat stage 1 で30%、stage 2 で40%、stage 3 で32%であり、THAに移行した症例は stage 1 で0%、stage 2 で17%、stage 3 で66%であった。年齢、性差、リスクファクター数、BMIの評価ではアルコール誘因の症

例でTHAの進行率が高かった。ステロイドの使用量・使用期間、飲酒歴、飲酒量、喫煙やSLEなどの疾患はX線による圧潰変形の進行に影響を与えなかった。THAに至った例と至らなかった例では術前のHarris hip scoreに有意差は認めなかったが、術前のSF36に有意差が認められ、THAに至った例では術後のHarris hip scoreとSF36がTHAに至らなかった例よりも有意に低下していた。(EV level)

・大腿骨頭壊死症 Ficat stage 2と診断された18例20股に対するcore decompression後2年での調査において、9股はX線にて病期が進行し、11例はstage 2のままであったが、そのうちの1股はcollapseではなく、急速な骨融解が起こり、THAを必要としたため成績不良となった(成績良好群10例、成績不良群10例)。術前に無症状であった9股のうち7股は症状や病期の進行はなかったが、術前に有症状であった11例のうち4股は症状改善もしくは消失し、7例は病期が進行した。成績良好群の方が術前のMRIでは壊死範囲が小さかった。年齢・病因・組織型のいずれも結果に影響しなかった。(EV level)

・無症候性的大腿骨頭壊死症に対して予防的にcore decompressionを行い平均46ヵ月の術後成績を31例で調査した。無症候例では10例がTHAに移行し(平均15.1ヵ月)、有症候例では13例がTHAに移行した(平均12.9ヵ月)。無症候性大腿骨頭壊死症に対するcore decompressionの予後予測は難しい。(EV level)

・骨髄間葉系細胞、成長因子(rhBMP-7)、異種骨移植を併用したcore decompressionを行った38例40関節の短期成績を調査した(平均年齢 46.4 ± 10.2 、Ficat stage1 7関節、stage2 25関節、stage3 8関節)。38症例中33例で(86.84%)臨床的・画像的治癒が得られ(臨床的改善時期 $:1.8 \pm 0.99$ ヵ月、画像的成功率(末圧潰率):術後3年で86.84%)、Harris hip scoreは術前 78.5 ± 5.5 点が術後1ヵ月で 82.97 ± 5.1 点、術後3年で 81.39 ± 7.9 点に改善した。臨床成績不良例は術前病期がstage 3の症例であり、合併症は異所性骨化が4例、軟骨下骨折が1例であった。(EV level)

・壊死領域の大きさが、core decompressionおよび骨移植後の成績を予測する因子になるかどうかを調査した。MRIによる大腿骨頭の壊死範囲が15%未満をgroup A、15～30%をgroup B、30%以上をgroup Cとして、core decompression後の成績を比較した。Harris hip scoreはgroup Aで10.6点、group Bで3.3点改善したが、group Cで3.6点減少した。X線の術前後評価もgroup Bおよびgroup Cで有意な圧潰進行を認めた。

人工関節置換術を要した率はgroup Aで7%、group Bで31%、group Cで33%であった。壊死範囲の拡大によりcore decompressionの術後成績は悪化していた。(EV level)

・大腿骨頭壊死症に対してcore decompressionにより治療された39関節において、Ficat stage、壊死領域の大きさ(骨頭の15%未満:mild、15-30%:moderate、30%以上)severe、壊死の位置(内側1/3、中央1/3、外側1/3)を調査し、core decompressionの成功結果と予後因子との相

関を評価した。関節症の進行、Ficat stageの進行、骨頭圧潰やTHAへの移行があればfailureとした。39関節中17関節は経過良好であり、19関節は疼痛や関節症の進行のため、THAに移行した。

壊死領域の大きさではmildが14関節、moderateが7関節、severeが18関節であり、壊死の大きさとfailure率は相関していた(severe18関節のうち16関節がfailure)。

Ficat分類および壊死位置もfailure率(stage 1:5/17関節、stage 2:9/14関節、stage 3:8/8関節、外側1/3:17/23関節、内側 + 中央1/3:5/16関節)と相関していた。(EV level)

・MEDLINE, EMBASE, bibliographic databaseで検索を行い、抽出された16論文のsystematic reviewであり、無症候例664関節のうち394関節(59%)で症状あるいは圧潰の進行を認めた。壊死領域が小さく内側に限局する場合は予後良好であり、圧潰率は10%未満であった。鎌状赤血球症患者では進行の頻度が高く、SLE患者では最も良好であった。(EV level)

●文 献

- 1) Lavernia CJ, Sierra RJ: Core decompression in atraumatic osteonecrosis of the hip. J Arthroplasty 2000; 15(2): 171-8.
- 2) Mazieres B, Marin F, Chiron P, et al: Influence of the volume of osteonecrosis on the outcome of core decompression of the femoral head. Ann Rheum Dis 1997; 56(12): 747-50.
- 3) Hsu JE, Wihbey T, Shah RP, et al: Prophylactic decompression and bone grafting for small asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. Hip Int 2011; 21(6): 672-7.
- 4) Calori GM, Mazza E, Colombo M, et al: Treatment of AVN using the induction chamber technique and a biological-based approach: indications and clinical results. Injury 2014; 45(2): 369-73.
- 5) Steinberg ME, Bands RE, Parry S, et al: Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis ? Clin Orthop Relat Res 1999; 367: 262-71.
- 6) Yoon TR, Song EK, Rowe SM, et al: Failure after core decompression in osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop 2001; 24: 316-8.
- 7) Mont MA, Zywił MG, Marker DR, et al: The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. A systematic literature review. J Bone Joint Surg Am 2010; 92-A: 2165-70.

CQ 7 人工物置換 前文

特発性大腿骨頭壊死症に対する人工物置換手術には、人工骨頭置換術と人工股関節全置換術があり、人工骨頭置換術では我が国では主にバイポーラ型人工骨頭が使用されている。大腿骨近位髓腔で固定性を得る従来型大腿骨側インプラントに対して、大腿骨頭近位部のみインプラントで置換し大腿骨転子間以遠部の骨温存ができる表面置換型人工骨頭および人工股関節全置換術も、大腿骨頭壊死症例に対しての治療成績が示されつつある。本章では、1997 年以降に報告された国内外の系統的文献レビューをもとに、それら術式の有用性と合併症について網羅的に記載した。また特発性大腿骨頭壊死症が若年・青壮年期発症の頻度が高いことから若年患者に絞った人工物置換治療についても独立した CQ としてとりあげた。

各 CQ での推奨文・サイエンティフィックステートメント作成に必要な文献の研究スタイルでは、RCT/CCT/cohort 研究などはごく少数であり、ほとんどが case series であった。エビデンスとして採用される「質の高い case series」(エビデンスレベル IV)の基準としては本章では 50 関節以上の臨床研究としたが、CQ によっては必要に応じて 50 関節未満の臨床研究も「質の高い case series」として採用しその旨を解説に記載した。また文献によっては、対象症例を特発性大腿骨頭壊死症例に限定せず変形性股関節症など他疾患症例も含めた全症例の治療成績として報告されているものもあったが、特発性大腿骨頭壊死症例がおおむね全症例の 70%以上である臨床研究はその治療結果を採用できることとした。治療の有用性を検討する上で重要な術後経過期間については、「中期成績」は経過観察期間を 5～10 年、「長期成績」は 10 年以上とした。

本章では特発性大腿骨頭壊死症例に対する各種人工物置換治療の推奨レベルが示されているが、それが実際の臨床の場で直接的に各人工物置換治療を推奨または禁止するものではない。特発性大腿骨頭壊死症例の治療には、他章で示されている各種の保存的治療、骨切り術、骨移植術、細胞治療など様々な治療法がある。特に本疾患が 20-59 歳の若年から壮年期に好初する疾患であることから、治療を受ける多くの患者に対して 30 年以上の長期経過まで見据えた治療方針を立案することが求められる。しかし現行のインプラントを用いた人工物置換治療では、手術後 20 年以上の長期成績に関するエビデンスは乏しい。また、異なったカテゴリーの治療法を比較したエビデンス、たとえば大腿骨頭回転骨切り術と人工股関節全置換術の中・長期治療成績の比較研究報告などを集積することは非常に困難である。各患者の股関節および全身の病状、年齢、日常生活・社会的活動状況などを踏まえ、各カテゴリーの CQ にある各種治療法を総合的に勘案した上で、患者側との合意のもと現時点で適切と考えられる治療法が選択されることが望まれる。

CQ 7-1 セメント非使用 THA は有用か

推 奨

パターン1:

近年のセメント非使用 THA の再置換術をエンドポイントとした術後 10-18 年の生存率は 68-100%、脱臼・深部感染の発生頻度は 0-5%で、有用な治療法と考えられる。(Grade B)

パターン2:

近年のセメント非使用 THA の中期成績はおおむね良好で、インプラント周囲骨溶解や脱臼、深部感染の発生頻度も低く、有用な治療法と考えられる。(Grade B)

● 解 説

2000 年以前の論文では、大腿骨頭壊死症患者に対するセメント非使用人工股関節全置換術 (THA) は変形性股関節症患者より劣る臨床成績が多く報告された。青壮年期患者層の高い活動性や併存症に対するステロイド治療に伴う骨質不良など大腿骨頭壊死症患者における種々の背景要因が、インプラントのゆるみ、ポリエチレン摩耗の増大、インプラント周囲骨溶解の進行、脱臼・感染リスクなどに関連していることが想定された。その後、セメントレスインプラントの材質、デザイン、表面処理などに改良が施され、インプラントの固定性や摺動部耐摩耗特性は大きく向上した。本 CQ では、1997 年以降に報告され、より現行の THA システムに関連性の高いエビデンスを集約することにより、大腿骨頭壊死症患者におけるセメント非使用 THA の有用性について検討をおこなった。

採用論文は、原則的に症例数 50 例の術後経過観察期間 10 年以上の臨床成績報告 (10 編) としたが、高度架橋ポリエチレン使用 THA およびセラミック対セラミック THA を対象とした論文、わが国の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班の人工物置換術調査報告、および米国のデータベースを用いた大規模疫学調査の 4 編は経過観察期間が 10 年未満であるが CQ の結論を導くのに必要性が高いと判断し追加した。多くの報告は case series でエビデンスレベルは限定的であり、保存療法やセメント THA など他の治療法との治療成績が比較できる質の高い報告はなかった。またエビデンスレベルを重視して採用した結果、14 編中 10 編が韓国からの報告であり、民族性、生活習慣、患者背景 (アルコール多飲歴を有する患者が多い) などわが国の診療状況と異なる可能性があることには注意を要する。

● サイエнтиフィックスステートメント

- 大腿骨頭壊死症に対し、セメント非使用 THA を施行された症例の再置換術をエンドポイントとした術後 10-18 年の生存率は 68-100% で、おおむね良好である。^{1-7,9}
- 摺動部に従来型ポリエチレンを使用した THA の主な成績不良要因は摩耗とインプラント周囲骨溶解である。^{2,3,5,7,8,10}
- セラミック対セラミックおよび高度架橋ポリエチレン摺動部を使用した THA の術後 8-11 年での経過観察では、インプラント周囲骨溶解は認められなかった。^{6,11,12}
- 術後脱臼の発生頻度は 1-5%、深部感染の発生頻度は 0-5% であった。^{1,2,4,6-9,111-14} 変形性股関節症例に比べ、大腿骨頭壊死症では術後 1 年以内の脱臼発生頻度が有意に高いとする中等度のエビデンスがある。¹⁴

●エビデンス

1. 大腿骨頭壊死症を有する腎移植患者に対し、1995 年 7 月から 2006 年 12 月にセメントレス金属対金属 THA (Metasule , Zimmer 社) を施行した 52 例 74 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 42.1 歳 (25-62) で、平均追跡期間は 10.2 年 (5-16.4) であった。術後 9 年時に広範な寛骨臼側骨溶解 (2 関節) と術後 2 年時寛骨臼側ライナーの脱転 (1 関節) のため再置換術が施行された。感染の発生はなく、脱臼が 1 関節に発生した。再置換術をエンドポイントとした術後 16.4 年の生存率は 96.6% であった。(EV Level IV)
2. 大腿骨頭壊死症に対し、1993 年 3 月から 1996 年 8 月にセメントレス ウエッジテーパーシステム (CLS, Zimmer 社) を用いた THA を施行した 95 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 47.2 歳 (23-64) で、平均追跡期間は 12.7 年 (10.7-17.3) であった。ステムの 3mm 以上の沈み込みを 3 関節 (3.2%) に認めた。術後 5 年時にステムの 5mm の沈み込みを認めた 1 関節に再置換術を施行した。寛骨臼側ではソケットの無菌性ゆるみを認めた 2 関節、カップ破損を認めた 1 関節、反復性脱臼を生じた 1 関節に再置換術を施行した。深部感染発症例はなかった。ステムのゆるみに対する再置換術をエンドポイントとした術後 13 年の生存率は 98.9% であった。(EV Level IV)
3. 大腿骨頭壊死症に対し、1993 年 11 月から 2000 年 12 月にセメントレス THA を施行した 66 例 80 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 43.3 歳 (21-63) で、平均追跡期間は 12.6 年 (10-16) であった。ステム側は最初の 14 関節で AML (DePuy 社)、その後の 66 関節で Prodigy (DePuy 社)、ソケット側は最初の 41 関節で HG I (Zimmer 社)、その後の 36 関節で Duraloc (DePuy 社)、3 関節で Pinnacle (DePuy 社) が用いられ、全例関節面は金属対ポリエチレンが使用された。10 関節 (12.5%) に再置換術が施行され、内 6 関節は摺動部に関連した要因 (摩耗またはライナー脱転) であった。再置換術をエンドポイントとした術後 10 年の生存率は 93.0% であり、同じ施設の 1970 年 11 月から 1984 年 4 月にセメント THA を施行した 48 関節の臨床成績に比べ、有意にインプラントゆるみとゆるみによる再置換術に対する生存率が良好であった。(EV Level IV)
4. 大腿骨頭壊死症に対し、1994 年 12 月から 1996 年 9 月にモジュラー型ステムを用いたセメントレス THA を施行した 55 例 64 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 40.2 歳 (25-49) で、平均追跡期間は 15.8 年 (15-16.8) であった。ステムは S-ROM (DePuy 社)、摺動部には従来型ポリエチレンを使用した。感染発症はなく、反復性脱臼を 1 関節に認めた。ステム再置換、無菌性ゆるみをエンドポイントとした術後 16.8 年の生存率はそれぞれ 93.8%, 100% であった。(EV Level IV)
5. 大腿骨頭壊死症に対し、セメントレス THA またはハイブリッド THA を施行した 94 例 142 関節の臨床成績を検討した。調査時平均年齢は 64.6 歳 (51-78) で、平均追跡期間は 17.3 年 (16-18) であった。寛骨臼側は全例セメントレスソケット (Duraloc, DePuy 社) を使用した。大腿骨側は 48 例では一期的手術で片側にセメントステム (Elite または Elite-Plus, DePuy 社) と対側にセメントレスステム (Profile, DePuy 社) を使用し、46 例では片側例手術でセメントレスステム (Profile, DePuy 社) を使用した。ポリエチレン年摩耗率はハイブリッド THA 施行例で 0.26 ± 0.09 mm、セメントレス THA 例で 0.19 ± 0.11 mm であった。ステム再置換、ソケット再置換をエンドポイントとした術後 18 年の生存率はそれぞれハイブリッド THA 例で 98%, 83%、セメントレス THA で 98%, 85% であった。摩耗と寛骨臼側骨溶解が再置換術の原因であった (EV Level IV)
6. 大腿骨頭壊死症に対し、アルミナ対アルミナを用いた摺動部を有するセメントレス THA を施行した 64 例

93関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は38.2歳(24-45)で、平均追跡期間は11.1年(10-13)であった。Duraloc ソケットと IPS ステム(DePuy 社)を使用した。再置換術施行例および無菌性インプラントゆるみを認めた症例はなく、単純 X 線および CT 上骨溶解も認められなかった。脱臼が2例に発生し、内1例で再置換術を施行しソケットの位置を変更した。深部感染を1例に発症し、観血的搔把術を施行した。ソケット再置換、ステム再置換をエンドポイントとした術後11.1年の生存率はそれぞれ99%,100%であった。(EV Level IV)

7. 大腿骨頭壊死症に対し、1993年2月から1996年7月に近位部全周性コーティングステムを用いたセメントレス THA を施行した45例58関節における平均追跡期間11.1年(10-13)の臨床成績を検討した。Harris-Galante II ソケットと HG Multilock(Zimmer 社)を使用し、空气中 γ 線で滅菌されたポリエチレンを用いた。20関節(34.5%)で再置換術を施行し、うち19関節はポリエチレン摩耗と寛骨臼側の広範な骨溶解に対するソケット側のみの再置換術であった。脱臼は1関節に発生したが、感染発症はなかった。ソケット再置換、ステム再置換をエンドポイントとした術後10年の生存率はそれぞれ70.1%, 95.8%であった。(EV Level IV)
8. 大腿骨頭壊死症に対し、1993年7月から1995年12月にアナトミック型ステムを用いたセメントレス THA を施行した36例46関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は48.6歳(22-65)で、平均追跡期間は11.2年(10-13)であった。Duraloc ソケットと Profile ステムを使用し、摺動部にはポリエチレン(Enduron)と金属骨頭(Depuy 社)を使用した。大腿骨側、寛骨臼側に骨溶解をそれぞれ37関節(80%), 14関節(30%)に認めた。ソケットの弛みは認められなかったが、1関節(2%)で広範な骨溶解とゆるみのためステムの再置換術を施行した。脱臼は1関節(2%)に発生した。(EV Level IV)
9. 大腿骨頭壊死症に対し、1986年から1999年にセメントレス THA(Harris-Galante Type I, Zimmer 社)を施行した59例65関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は53歳(33-64)で、平均追跡期間は12.5年(10-16)であった。ステム、寛骨臼側金属シェルの再置換をそれぞれ9関節、3関節で施行し、摩耗のためポリエチレンライナーの置換を2関節でおこなった。深部感染、脱臼をどちらも2関節に発生した。ソケット再置換、ステム再置換をエンドポイントとした術後15年の生存率はそれぞれ85%, 80%であった。(EV Level IV)
10. 大腿骨頭壊死症に対し、1982年6月から1999年12月にセメントレス THA を45例55関節に施行した。手術時平均年齢は31歳(21-40)であった。術後平均117ヶ月追跡し、5年以上追跡できた39例48関節の臨床成績を検討した。ステムはAML 43関節、Prodigy 2関節(どちらもDePuy 社)であった。ソケットは多機種のポーラスコートされた金属シェルとポリエチレンライナーを使用した。再置換術を10関節(21%)に要し、原因はポリエチレン摩耗(6関節)、反復性脱臼(3関節)、深部感染(1関節)であった。(EV Level IV)
11. 大腿骨頭壊死症に対し、2000年2月から2002年5月にセメントレス THA を施行した71例73関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は45.5歳(20-50)で、平均追跡期間は8.5年(7-9)であった。摺動部には、高度架橋ポリエチレン(Marathon, DePuy 社)とアルミナ骨頭を使用した。ポリエチレン年摩耗率はハイブリッド THA 施行例で 0.05 ± 0.02 mm であった。インプラントゆるみや X 線および CT で骨溶解を示した症例はなかった。脱臼が1関節(1%)に発生した。再置換をエンドポイントとした術後8年の生存率は100%であった。(EV Level IV)

12. 大腿骨頭壊死症に対し、1998 年 9 月から 2001 年 8 月にセラミック対セラミックセメントレス THA を施行した 60 例 71 関節の臨床成績を検討した。平均年齢は 39.1 歳(18-49)で、平均追跡期間は 7.1 年(6-9)であった。ソケットには PLASMAUP SC, ステムには BICONTACT(Aesculap 社)、摺動部には BIOLOX forte ceramic(CeramTec 社)を用いた。セラミック破損、骨溶解、脱臼、感染および再置換術施行例はなかった。(EV Level IV)
13. わが国の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班参加整形外科 32 施設において、1996 年 1 月から 2014 年 12 月に行われた初回人工物置換術 4,324 関節の平均追跡期間 5.1 年(最長 18.6 年)の登録調査が行われた。THA は 3,394 関節に施行され、セメントレス固定はソケット側で 80%、ステム側で 83%であった。THA で再置換術を要する臨床的破綻は 113 関節(3.3%)に認められ、主な原因は反復性脱臼(27 関節)、感染(16 関節)であった。術後脱臼は 5.4%に発生し、手術時若年齢(41 歳未満)または高年齢(61 歳以上)、高体重、後側方進入法、小骨頭径(32 mm未満)で脱臼リスクが有意に高かった。(EV Level IV)
14. 米国の 2007 年－2011 年の PearlDiver Patient Record Database を用いて変形性股関節症(45,002 関節)または大腿骨頭壊死症(8,429 関節)に対する THA の術後成績を比較した。インプラント固定法は記載されていなかった。大腿骨頭壊死症例では変形性股関節症例に比して、術後 1 年以内のインプラントゆるみや骨溶解などの機械的合併症(65 歳未満: 5.5% vs 3.7%, 65 歳以上: 7.4% vs 5.5%)および脱臼(65 歳未満: 2.1% vs 1.4%, 65 歳以上: 3.5% vs 2.4%)の発生率は有意に高値であった。大腿骨頭壊死症例と変形性股関節症例の、術後 1 年以内の深部感染発生率(65 歳未満: 3.3% vs 3.2%, 65 歳以上: 4.9% vs 4.3%)は有意な差は認めなかった。(EV Level III)

●文 献

1. Chang JS, Han DJ, Park SK, Sung JH, Ha. Cementless total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis after kidney transplantation. J Arthroplasty. 28, 824-7, 2013.
2. Han SI, Lee JH, Kim JW, Oh CW, Kim. Long-term durability of the CLS femoral prosthesis in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Arthroplasty. 28, 828-31, 2013.
3. Bedard NA, Callaghan JJ, Liu SS, Greiner JJ, Klaassen AL, Johnston. Cementless THA for the treatment of osteonecrosis at 10-year follow-up: have we improved compared to cemented THA? J Arthroplasty. 28, 1192-9, 2013.
4. Kim SM, Lim SJ, Moon YW, Kim YT, Ko KR, Park. Cementless modular total hip arthroplasty in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis: minimum fifteen-year follow-up. J Arthroplasty. 28, 504-9, 2013
5. Kim YH, Kim JS, Park JW, Joo. Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head: a concise follow-up, at an average of seventeen years, of a previous report. J Bone Joint Surg Am 93, 1806-10, 2011.
6. Kim YH, Choi Y, Kim. Cementless total hip arthroplasty with ceramic-on-ceramic bearing in patients younger than 45 years with femoral-head osteonecrosis. Int Orthop. 34, 1123-7, 2010.

7. Min BW, Song KS, Bae KC, Cho CH, Lee KJ, Kim. Second-generation cementless total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 23, 902-10, 2008.
8. Ha YC, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Koo. THA using an anatomic stem in patients with femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 466, 1141-7, 2008.
9. Kim YG, Kim SY, Park BC, Kim PT, Ihn JC, Kim. Uncemented Harris-Galante total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. A 10-16-year follow-up study. *Acta Orthop* 76, 42-8, 2005
10. Hartley WT, McAuley JP, Culpepper WJ, Engh CA Jr, Engh CA. Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 82, 1408-13, 2000
11. Kim YH, Choi Y, Kim. Cementless total hip arthroplasty with alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearing in young patients with femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 26, 218-23, 2011.
12. Baek SH, Kim. Cementless total hip arthroplasty with alumina bearings in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 90, 1314-20, 2008.
13. 小林 千益ら。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 27 年度調査結果
14. Yang S, Halim AY, Werner BC, Gwathmey FW, Cui Q. Does osteonecrosis of the femoral head increase surgical and medical complication rates after total hip arthroplasty? A comprehensive analysis in the United States. *Hip Int*. 2015;25:237-4

CQ 7-2 セメント使用 THA は有用か

推 奨

案 1) セメント使用人工股関節全置換術は、セメント充填手技が成績に影響することや、寛骨臼側は大腿骨側に比し成績が劣ることが報告されているものの、長期にわたり有用である。(Grade B)

案 2) セメント使用人工股関節全置換術の術後 10～15 年の再置換術をエンドポイントとしたインプラント生存率は 86～89%で、セメント充填手技が成績に影響することや、寛骨臼側は大腿骨側に比し成績が劣ることが報告されているものの、長期にわたり有用である。(Grade B)

● 解 説

セメント使用人工股関節全置換術 (THA)は、他股関節疾患と同様に、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)に対する治療法として用いられる。我が国の ONFH 調査研究班による調査では、ONFH に対する THA のうち、寛骨臼側の 2%、大腿骨側の 18%がセメント固定であった¹。

現在のセメント使用 THA は、金属ないしはセラミック製の骨頭とポリエチレンソケットの組み合わせが主流である。ソケットに関しては、クロスリンク処理を経たポリエチレンの半球状ソケットが主流で、ステムに関しては Charnley 型をはじめ、形状や表面加工の異なるさまざまな機種が使用されている。ソケットにはセメントを用いず、ステムのみをセメント固定とする hybrid 方式も用いられる。セメント充填手技は特にステム側で改良が重ねられ、初期の用手的充填法(第一世代セメント充填法)に髄腔プラグ、セメントガン、パルス洗浄を追加した方法(第二世代セメント充填法)や、さらにセメント混合法を改善し、セメントの近位部からの圧入も追加した方法(第三世代セメント充填法)がある。

対象疾患を ONFH のみに限定したセメント使用 THA の長期成績に関する報告は多くないものの、概ね良好な成績が報告されている(表 1)。また、寛骨臼側の成績は大腿骨側より若干劣ること²、セメント充填手技によって成績が異なること^{3,4}などが報告されている。一方、ONFH に対する THA では脱臼などの合併症が高いことが報告されているが^{1,5}、ONFH に対するセメント使用 THA のみに限定して、感染、脱臼などの代表的合併症に関して詳細に調査した報告はない。近年は THA におけるセメント非使用の選択率が国内外とも高いこともあり^{1,6}、セメント非使用 THA と比較した優位性に関しては明らかでない。

● サイエнтиフィックステートメント

1. 臨床成績

術後年数に関わらず、セメント使用 THA の臨床成績は良好である。Merle d'Aubigné grading system による評価においては、術前平均 10.2 点に対し、術後平均 12 年では平均 17.2 点であった (18 点満点)⁷。Harris Hip Score による評価においては、術後平均 17 年で 96～97 点であった⁸。

2. 再置換、X 線学的弛みをエンドポイントとした生存率

ONFH に対するセメント使用 THA の術後 10～15 年のインプラント生存率は、再置換術をエンドポイントした場合 86～89%である。Charnley 型 THA では、再置換もしくは X 線学的弛みの出現をエンドポイントとした術後 10 年インプラント生存率はそれぞれ 85.7%、72.5%³、15 年生存率はそれぞれ 88.5%、85.6%などと報告されている⁷。また、術後 15 年での寛骨臼側、大腿骨側の骨溶解発生をエンドポイントとするとそれぞれ 85.6%、98.6%であった⁷。hybrid 方式 THA の再置換をエンドポイントとした術後 18 年生存率は大腿骨側は 98%、寛骨臼側は 83%であった⁸。

3. セメント充填手技の影響

改良されたセメント充填手技の使用は、ONFH に対する THA においても重要である。術後平均 3.7～6.2 年におい

て、第一世代および第二世代セメント充填方式で行ったうちのそれぞれ 28%、13%が、経過観察中に再置換術を要し、世代間で有意差を認めた⁴。

4. セメントレス THA との比較

長期成績・合併症に関するセメントレス THA に比較したセメント使用 THA の優位性は明らかではない。ONFH に対するセメント使用もしくは hybrid 方式による THA の術後平均 4.6 年(2～10 年)の経過観察中、使用したセメントソケットの 4%に X 線学的弛みによる再置換を要したが、セメントレスソケットは再置換を必要としなかったとする報告がある²。一方で、hybrid 方式とセメントレス THA の術後 18 年における再置換率に差はなかったとする報告がある⁸。

5. 他疾患との比較

過去のセメント使用 THA では、ONFH は変形性股関節症(OA)に比し、インプラント生存率は不良であった。OA とステロイドやアルコールなどの関連因子を有さない ONFH に対する THA 術後 5 年生存率(エンドポイント:弛みもしくは再置換)はそれぞれ 93.0%、70.8%で、ONFH 群で有意に低かった⁴。一方で、Harris Hip Pain Score による臨床評価では、OA と ONFH に対するセメント使用 THA 症例における術前平均 15～20 点から術後 3～6 年で平均 44 点への改善がみられ、疾患による有意差は認めなかった。

●エビデンス

1. 1996 年～2014 年に我が国で行われた ONFH に対して人工物置換を施行した 4324 関節を対象とした研究報告。使用機種や手技毎に症例を評価した。ステム側のセメント使用は 16%、非使用は 83%であった。ソケット側のセメント使用は 2%、非使用が 80%、人工骨頭や骨頭表面置換が 18%であった。ソケットの機種が耐用性に関する危険因子として抽出された。ABS ソケットは著明に生存率が低かったが、セメント使用とセメント非使用ソケットの 12 年生存率は 90%以上でほぼ同等であった。(EV Level IV)

2. 1984 年から 1992 年に施行された ONFH に対するセメント使用 THA123 関節(hybrid 方式 52 関節を含む)に関する報告。平均年齢 45 歳、平均経過観察期間 4.6 年であった。Harris Hip Score は術前平均 45 点から最終受診時 92 点と改善を認めたが、246 コンポーネントのうち 6 個のソケット、4 個のステムの再置換を認めた。セメントレスソケットの再置換は認めなかった。それに加え単純 X 線上で 3 個のソケット、2 個のステムに弛みを認めたが、セメントレスソケットには弛みを認めなかった。セメントソケットとセメントレスソケットを統計学的に比較すると、セメントレスソケットの方が有意に再置換および弛みが少なかった。(EV level IV)

3. 1981 年から 1985 年に施行された非外傷性大腿骨頭壊死症に対するセメント使用 THA(24 関節、平均年齢 55 歳、平均経過観察期間 7.7 年)に関する報告。最終受診時の臨床的評価、単純 X 線評価、人工関節の 10 年生存率を検討した。臨床評価では Hospital for special surgery hip rating system において 79%が excellent であったが、12.5%(3 関節)で再置換を要し、それに加え 3 関節で単純 X 線上における人工関節の明らかな弛みを認めた。再置換術をエンドポイントとした 10 年生存率は 87.5%、単純 X 線上での弛みを含めた 10 年生存率は 72.5%であった。ただし、同施設で 1972 年から 1975 年に第一世代セメントテクニックで施行された同様の症例群における再置換率は約 37%とされており、第 2 世代のセメントテクニックの使用が改善をもたらしたと考えられた。(EV level V)

4. 1972 年～1990 年にセメント使用 THA を施行した ONFH144 関節(アルコール関連 26 関節、ステロイド関連 39 関節、特発性 79 関節)、OA236 関節に関する検討。平均追跡期間は 3.7～6.2 年であった。術後 Harris pain score の評価に疾患による有意差を認めなかった。再置換率はアルコール関連 3.85%、ステロイド関連 20.51%、特発性

12.66%、OA6.36%であった。単純 X 線上の弛みもしくは再置換をエンドポイントとした 5 年生存率はそれぞれ $93.3 \pm 6.44\%$ 、 84.1 ± 6.3 、 70.8 ± 12.76 、 $93.0 \pm 1.91\%$ で、特発性と OA との間に有意差を認めた。また、セメントテクニックによる検討では、ONFH における弛みもしくは再置換の発生率は第一世代テクニックで 28%、第 2 世代テクニックで 13%と有意差を認めた。(EV level IV)

6. ONFH に対する THA 症例 3277 股 2593 人を含む 67 文献のシステマティックレビュー。SLE 患者、特発性、心臓移植後などの患者背景は再置換に関する予後良好因子であり、鎌状赤血球症、Gaucher 病、腎不全もしくは腎移植歴は予後不良因子であった。年代による置換後 6 年の再置換率に関して、1990 年以前 (17%)、以降 (3%) では有意に差を認めた。また、1990 年以前はセメント使用が 71%、セメントレス 28% で、90 年以降はセメント使用 0%、hybrid 方式 9%、89% がセメントレスであった。本 review の再置換率は各国の THA レジストリにおける他疾患のそれと同等であった。また、予後不良因子に該当する患者は全 ONFH 患者のうち 18% に満たなかった。ONFH およびその患者背景の THA 術後成績への影響は少ないと考えられた。(EV level Ia)

7. 1980～1990 年に施行したセメント使用 THA122 関節に関する報告。臨床成績は Merle d'Aubigné functional hip score で、術前 10.8 ± 2.5 、術後 17.4 ± 0.6 (18 点満点)。年齢や既往歴との関連は認めなかった。excellent (18 点) 45 例、very good (17 点) 20 例、good (16 点) 6 例、fair (15 点) 2 例、poor (14 点) 2 例であった。再置換をエンドポイントとする 15 年生存率は 88.5% (95%CI: 80.2-96.9) で、単純 X 線における弛みによる再置換をエンドポイントとすると 89.8% (95%CI: 76.0-95.2) であった。寛骨臼側、大腿骨側の骨溶解発生をエンドポイントとするとそれぞれ 85.6% (76.0-95.2)、98.6% (95.7-100) であった。ライナーの線摩耗率が 0.1mm/year 以上の場合に X 線学的異常所見が有意に増加していた。(EV level IV)

8. ONFH に対する THA148 関節 (hybrid 方式 50 関節、セメントレス 98 関節) の検討。手術時年齢は平均 47.3 歳で、調査期間は平均 17.3 年であった。最終観察時、ソケットは hybrid 群の 83%、セメントレス群の 85% に骨溶解所見を認めず、両群とも大腿骨側は 98% に骨溶解所見を認めなかった。再置換術をエンドポイントとした 18 年生存率は大腿骨側が両群とも 98% (95%CI: 0.91-0.99)、ソケット側は hybrid 群が 83% (95%CI: 0.77-0.86)、セメントレス群が 85% (0.78-0.88) であった。最終観察時 Harris Hip Score は 96-97 点であった。摩耗率は若年群で有意に高く、cup inclination と正の相関を認めた。(EV level IV)

表 1

著者	症例数 (関節)	平均観 察期間 (年)	最終時臨床 成績 (点)	セメント詳細	関節生存率 再置換	関節生存率 弛みの出現
Nich et al. ⁷⁾	122	15	MDS 17.4	第一世代	15 年 88.5% (89.8% ^{*1})	15 年 ソケット 85.6%、 ステム 98.6%
Ritter et al. ⁴⁾	144	4.8	HHS 44	第一 or 第二 世代	7 年 70.8 93.3% ^{*2}	N/A
Kim et al. ⁸⁾	148 (hybrid 50+セメント レス 98)	17.3	WOMAC 96	第三世代	ステム 98%、ソケッ ト 83%(hybrid 群)・ 85% (セメントレス 群)	N/A
Kantor et al. ³⁾	24	7.7	N/A	第二世代	10 年 85.7%	N/A

Garino et al. ²⁾	123	4.6	HHS 92	第三世代	N/A	N/A
-----------------------------	-----	-----	-----------	------	-----	-----

MDS: Merle d'Aubigné grading system, HHS: Harris Hip Score, N/A: not available,
WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

*1 弛みに対する再置換をエンドポイントとした場合。

*2 エンドポイントは再置換術もしくは弛み。ONFH の関連因子によりばらつきがある。

●文 献

1. 小林千益ら．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 27 年度調査結果
2. Garino JP, Steinberg ME. Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: a 2- to 10-year follow-up. Clin Orthop Relat Res (334): 108, 1997
3. Kantor SG, Huo MH, Huk OL, Salvati EA. Cemented total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. A 6-year minimum follow-up study of second-generation cement techniques. J Arthroplasty 11(3): 267, 1996
4. Ritter MA, Hephinstine J, Keating EM, Faris PM, Meding JB. Total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. The effect of cement techniques. Clin Orthop Relat Res (338): 94, 1997
5. Yang S, Halim AY, Werner BC, Gwathmey FW, Cui Q. Does osteonecrosis of the femoral head increase surgical and medical complication rates after total hip arthroplasty? A comprehensive analysis in the United States. Hip Int 25(3): 237, 2015
6. Johansson HR, Zywił MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA. Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. Int Orthop 35(4): 465, 2011
7. Nich C, Courpied JP, Kerboull M, Postel M, Hamadouche M. Charnley-Kerboull total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head a minimal 10-year follow-up study. J Arthroplasty 21(4): 533, 2006
8. Kim YH, Kim JS, Park JW, Joo JH. Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head: a concise follow-up, at an average of seventeen years, of a previous report. J Bone Joint Surg Am 93(19): 1806, 2011

CQ 7-3 人工骨頭挿入術は有用か

推 奨

Pata-n1:

Stage 3 以下の特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) に対する Bipolar Hemiarthroplasty (BHA) の中長期成績は概ね良好であり有用な治療法の一つであるが、術後、臀部痛や鼠径痛、骨頭の移動などに注意を要する (Grade C)。

Pata-n2:

Bipolar Hemiarthroplasty (BHA) の生存率は再置換術をエンドポイントとした場合、10 年で 81.4% ~ 92.3%、15 年で 68.9% ~ 85.5%、20 年以上で 62.0% ~ 79.0% と概ね良好であり有用な治療法の一つであるが、術後、臀部痛や鼠径痛、骨頭の移動などに注意を要する (Grade C)。

● 解 説

採用論文の基準として症例数は概ね 50 関節以上、経過観察期間は最低 5 年以上とすると ONFH に対する Unipolar Hemiarthroplasty (UHA) の報告では条件を満たすものはほとんど渉猟されず、本稿では主に Bipolar Hemiarthroplasty (BHA) の臨床成績をもとに人工骨頭挿入術の有用性を検討した。質の高い RCT や meta-analysis はなく、採用論文はすべて case series であった。

ONFH に対する BHA の手術適応は壊死範囲が広範囲で骨切り手術が適応にならず、寛骨臼に病変が及ぶ前の stage 3 以下の症例であると考えられる¹⁻³。stage 4 に BHA を使用した症例や寛骨臼側をリーミングした症例では臨床成績は不良であると報告されており²、適正な適応症例の選択と寛骨臼側を温存する手術手技を厳守することが重要である。機種に関しては 1990 年前半までの従来型のインプラントを使用した症例では早期に osteolysis や骨頭の移動などを認め成績が不良であったが、1996 年頃より使用されている新世代のインプラントは、ネックが約 10 mm 径と細くポリッシュされており、oscillation 角も 70 度前後以上と改良されているため、最近の症例では臨床成績が向上してきていると考えられる⁴。BHA は脱臼対策や寛骨臼側の骨温存の面では有用性が高いと考えられる一方で、BHA の特異的な術後合併症として臀部痛や鼠径痛、outer head の移動などが報告されており経過観察する上で注意を要する^{3,5-7}。

● サイエнтиフィックステートメント

● インプラント生存率

ONFH に対する BHA の生存率は再置換術を end point とした場合、10 年で 81.4% ~ 92.3%^{3,8}、15 年で 68.9% ~ 85.5%^{8,9}、20 年以上で 62.0% ~ 79.0%^{5,7} と報告されている。

● BHA の適応

ONFH に対する BHA の適応は寛骨臼側に問題のない Stage 3 までの症例であるとされている¹⁻³。

● THA と BHA の成績の比較

ONFH に対する BHA の中長期成績は良好であるとする報告^{1-3,9}と不良である^{5-8,10}とする報告がある。平成 27 年度の ONFH 研究班による人工物置換術の登録監視システムからの報告では BHA と THA の比較では生存率に有意差は認めず、脱臼率は BHA の方が低いとされている⁴。

● 術後合併症

術後合併症として脱臼が 0% ~ 1.8%^{4,10}、感染症は 3.8 ~ 5.3%^{3,9}に認め、BHA に特異的な合併症として臀部痛や鼠径痛、軟骨の摩耗や outer head の移動などが報告されている^{3,5-7}。

● エビデンス

1. ONFH に対し BHA を施行した 51 例 65 関節中、5 年以上経過観察可能であった 44 例 57 関節を対象とし、術後の寛骨臼側変化を検討した。Stage 2・3 では、関節裂隙は 56.8%の症例が不変で、43.2%の症例に関節裂隙の狭小化を認めた。関節裂隙の完全消失を認めたのは 1 例のみで、ONFH は良好な術後成績が得られた。Stage 4 において outer head の移動に影響した因子は outer head 周囲の骨溶解の有無で、ONF に対する BHA 後の寛骨臼側骨組織温存のためには、いかに骨溶解を予防するかが重要である。(EV level IV)
2. ONFH に対する THA, Hemiarthroplasty(HA)の長期成績を、多施設共同追跡調査結果より解析した。180 関節のうち HA は 132 関節、THA は 48 関節であった。臼蓋軟骨に問題がある症例や臼蓋リーミングを行った HA の成績は不良になる傾向を示した。臼蓋軟骨に問題がない症例では、セメント非使用の HA の長期成績は比較的良好で、stage 3 以下の症例ではセメント非使用の BHA が、stage IV の症例ではセメント非使用 THA が望ましいと考えた(EV level IV)
3. ONFH の Stage 3A または 3B に対し BHA を施行した 43 例 53 股関節(男 30 股、女 23 股、平均 47.5 歳)の成績を報告した。術後 5 年以上の経過観察で、合併症は 2 股(遅発性感染)(3.8%)に認めた。JOA score は術前平均 55.8 点、最終観察時 90.2 点と有意に改善した。THA への移行は 5 股に認め、うち 4 股は BHA 術後 2 年以内(groin pain 3 股、遅発性感染 1 股)、1 股は術後 10.4 年(femoral osteolysis)であった。revision 手術をエンドポイントとした 10 年生存率は 92.3%であった。BHA は、Stage 3 の ONFH に対する有用な治療法の一つであると思われるが acetabular joint space narrowing、outer head migration、groin pain の出現には注意を要する。(EV level IV)
4. ONFH 研究班所属整形外科調査研究班参加整形外科 32 施設の過去 19 年間に行われた I ON に対する初回人工物置換術 4324 関節を登録しその概要を明らかにした。男性が 55%で手術時平均年齢が 51 歳、病期は 3 が 51%、4 が 46%であった。手術の種類は THA が 79%、

BPが18%、SRが4%で、術後脱臼はTHAで5.8%、BPで0.6%、SRで0%であった。骨頭SRと全SRはTHAやBPに耐用性が有意に劣っていたが、THAとBHAでは生存率に明らかな有意差は認めなかった。(EV level IV)

5. Ficat stage の ONFH に self-centering universal cup (Depuy, Warsaw IN),を用いた BHA 施行した。再置換を end point とした場合、10 年生存率:89.1%、15 年生存率:85.5%、24 年生存率:79%、osteolysis を end point とすると生存率は 66.4%、24 年で groin pain を end point とすると生存率は 62.9% であった。HHS は術前 44.1 から 80.8 に改善、3 例に大腿部痛を認めたが 1 年以内に消失、Groin pain は 20 関節 (36.4%)、osteolysis は 18 関節 (32.7%) 成績不良群は生存群に比較し年あたりの軟骨損失が大きかった。成績不良群は生存群に比較し O/I rate が低かった。今回の Ficat III の大腿骨頭壊死症に対する BHA の生存率は以前の報告より良好であったが、低い生存率と高いオステオライシスの発生頻度を考慮するとあまり信頼性の高い選択肢とは言えないと考えられる (EV level IV)
6. Ficat stage の ONFH 死に対する BHA (40 例) と THA (31 例) の成績を比較した。平均観察期間は BHA 8.0 年、THA 8.8 年で最終調査時の臨床成績は Merled Aubigne' and postal 分類でそれぞれ総合 17.1 点、17.9 点 (P:0.014) と THA 例で高く、BHA 例では臀部痛 15%、鼠径痛 20% に認め、outer head の migration を 23% に認めた。Ficat stage の大腿骨頭壊死に対しては BHA より THA がよい治療方法である。(EV level IV)
7. ONFH に対し、BHA を施行した患者。35 例 48 関節に対して臨床所見を評価するとともに、X 線上の問題点を調査した。Harris Hip score は術前 46 点から 86 点に改善。X 線上の問題点は 20 例 (42.1%) に認め、12 例 (25%) が再置換に至った。(平均 11.4 年) 鼠径部症状を 20 例 (42%) に認め、X 線上の 4 mm 以上の migration ($p < 0.05$) と寛骨臼側変形性変化 ($p < 0.008$) との間に相関を認めた。15 年生存率は 70% であった。BHA は過去の THA の成績に比し劣り、著者は現在、人工骨頭は行わず THA を行っている (EV level IV)
8. 対象は ONFH に対して BHA を施行した 52 例 65 関節で男性 40 例、女性 12 例、平均手術時年齢 41 歳、平均追跡期間 15 年であった。JOA score は 43.1% が 79 点以下であった。29.2% に鼠径部痛または臀部痛を認め、関節裂隙の消失を認めた症例、2mm 以上のカップ移動を認めた症例、女性が有意な関連因子であった。4mm 以上のカップ移動を 9.2% に認め術前病期が有意な関連因子であった。ステムの弛みはセメント非使用のみに 41.4% 認め、男性が有意に多かった。生存率は再置換術まで 5 年で 96.8%、10 年で 81.4%、15 年で 68.9%、20 年で 62.0% であり、再置換術、ステムの弛み、4mm 以上のカップ移動をエンドポイントとした生存率曲線は 20 年で 51.5% であり、本術式の長期成績は不良であった (EV level IV)

9. 1986～1995年に本邦で ONFH に対して BHA または THA を行った 549 関節を対象とした。手術時年齢は平均 49 歳(17～87 歳)で男性が 56%を占めた。セメント THA 53 関節、セメントレスソケットを用いた THA 81 関節、BHA 331 関節の 15 年生存率はそれぞれ、97%、100%、71%であった。Stage2,3 で検討すると THA41 関節、BHA 267 関節の 15 年生存率はそれぞれ、100%、78%であった。全症例での検討でも、stage 2,3 に絞った検討でも、BHA より THA の方が耐用性に優れていた。(EV level IV)
10. ONFH 47 関節、外傷性大腿骨頭壊死 10 関節に対する BHA の術後臨床成績(JOA score)は 92.6 ± 8.9 点で概ね良好であった。X 線学上の主要な異常所見は outer head migration 8.8%(5 関節),outer head 内反化 12.3%(7 関節),ステム内反化 15.8%(9 関節),ステム沈下 10.5%(6 関節), 破損 1 関節がみられた。特に初期の Bateman 1 型では長期内反化例での bearing insert 破損に注意を要する (EV level IV)

●文 献

1. 東 努、加来信広、津村 弘：【骨壊死 最新の診断と治療】 大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術後 5 年以上の寛骨臼側変化. 別冊整形外科 2005. 48. 182-186
2. 兼氏 歩、松本 忠美： 大腿骨頭壊死症-その診断から治療まで 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭、人工股関節置換術 MB Orthopaedics 2001 14 (7)47-53
3. 本村 悟朗、山本 卓明、 中島 康晴： 特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar 型人工骨頭置換術の成績不良因子の検証. Hip Joint. 2012. 38. 17-19
4. 小林千益、松本忠美、大園健二、他： 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 27 年度調査結果 -、厚生労働省科学研究班助成金 難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016, 63-75
5. Hwang KT, Kim YH, Kim YS, Choi. , Is bipolar hemiarthroplasty a reliable option for Ficat stage III osteonecrosis of the femoral head? 15- to 24-year follow-up study. Arch Orthop Trauma Surg. 2012. 132(12) 1789-1796
6. Lee SB, Sugano N, Nakata K, Matsui M, Ohzono K. Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2004 Jul;(424) 161-165

7. Ito H, Matsuno T, Kaneda. Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. Clin Orthop Relat Res. 2000 (374) 201-211
8. 高尾 正樹、菅野信彦、西井孝 他：【骨壊死 最新の診断と治療】大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術の長期成績 2005 48 178-181
9. 小林 千益、久保 俊一、高岡 邦夫：大腿骨頭壊死症 -疫学・病態から治療まで- 人工骨頭および人工股関節置換術の適応. Clinical Calcium. 2007. 17. 939-946
10. 藤野 健、金 潤澤、進藤 裕幸 他：頭壊死に対する bipolar 型人工骨頭置換術の臨床成績と問題点. 日本リウマチ・関節外科学会雑誌. 1994. 4. 323-332

CQ 7-4 表面置換型人工股関節全置換術は有用か

推 奨

パターン1:

表面置換型人工股関節全置換術の短期から中期成績は比較的良好な結果が報告されている。

一方で長期成績の報告はなく、また金属イオン濃度の上昇や、大腿骨頸部骨折などの報告もあり、実施にあたっては適応を厳密に考慮する必要がある。(Grade C)

パターン2:

表面置換型人工股関節全置換術の短期から中期成績は、再置換術をエンドポイントとした生存率が93.4%～100%であり、比較的良好な結果が報告されている。

一方で長期成績の報告はなく、また金属イオン濃度の上昇や、大腿骨頸部骨折などの報告もあり、実施にあたっては適応を厳密に考慮する必要がある。(Grade C)

● 解 説

表面置換型人工股関節置換術は、最も骨温存できるデザインであり、大腿骨側の再置換が容易であること、大腿骨ステムの刺激による大腿部痛がないこと、生理的な大腿骨頭径に近いため脱臼のリスクが低いこと、摺動面が金属対金属であり耐摩耗性に優れていること、と言った性質から、特に若年で活動性の高い患者に行われることが多く、特発性大腿骨頭壊死症の患者にも行われてきた術式である。表面置換型には、大腿骨側のみを置換する方法(Hemi-resurfacing arthroplasty : HRA)と寛骨臼側も置換する方法(Total resurfacing arthroplasty : TRA)とがあるが、昨今行われてきたのはTRAであり、本ガイドラインでも主にTRAに関して述べる。

今回のガイドライン作成にあたり、対象症例数が多く、経過観察期間が長いもの(10年以上)をエビデンスとして採用することができず、比較的経過観察期間が長いもの(5年～10年)、対象症例数の多いもの(30関節以上)を目処にエビデンスとして採用した。

概ね良好な経過が示されているエビデンスが多い中で、人工股関節全置換術に比して、再置換を要する比率が多い印象は否めず、またその金属対金属という摺動面の性質上、血中金属イオンが上昇する可能性の問題や、手術後に起こる大腿骨頸部骨折など手術手技にも起因する問題があり、その有用性は論議されるべき問題である。

● サイエнтиフィックステートメント

- 大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節置換術に対する短期から中期に関する比較的良好な臨床成績の報告が複数ある^{1-6,9}。一方で10年以上の長期成績を報告したものはない。

- 表面置換型人工股関節における問題点としての血中金属イオン濃度上昇⁷や大腿骨頸部骨折^{8,9}などの報告もある。

●エビデンス

1. 2007年から2008年に表面置換型人工股関節置換を行った30関節を術後5年に評価した。評価項目は臨床評価としてハリスヒップスコアとUCLAスコアを、X線学的評価として、Acetabular inclination angle・Stem-shaft angle・Component-lateral cortex ratioとした。ハリスヒップスコアは術前47.8から術後94.25に、UCLAスコアは3.7から7.55と、ともに有意に改善していた($p<0.05$)。一方で、X線学的検討項目においては、術直後と術後5年とで有意な変化はなく安定していた。また術後5年で再置換を要した症例は無かった。大腿骨頭壊死に対する表面置換型人工股関節置換は、厳格に適応を選べば有用な治療法である。(EV-level)
2. 大腿骨頭壊死症の16股関節に対するHRA、16股関節に対するTRAの経過を調べた。観察期間は平均で前者は6.5年、後者は5.5年であった。JOAスコアはHRA群で57点から84点、TRA群で54点から96点と両群ともに改善したが、TRAでより疼痛スコアでの改善が見られた。HRA群では、5関節において頸部骨折・臼底突出・OA変化・鼠径部痛などの要因でTHA再置換を必要とした。TRA群では再置換を要した症例は無かった。TRAはHRAに比して除痛・インプラント生存という点で優れていた。(EV-level)
3. 25歳以下の大腿骨頭壊死症17患者20関節の表面置換型人工股関節の平均62ヶ月の成績を調べた。比較対象として、年齢・性別・BMIをマッチさせた同様の若年者(25歳以下)のTHA群(16患者20関節)、25歳以上の表面置換群(78患者87関節)とした。ハリスヒップスコアは若年者表面置換群で48点から93点、若年者THA群で44点から93点、25歳以上の表面置換群で57点から88点と改善していた。若年者の表面置換群ではインプラント生存率は7.5年で100%であった。一方THA群では1関節で深部感染のためTHAの二期的再置換を要し、25歳以上の表面置換群では5関節で感染以外の理由で再置換を要した。X線学的評価においては、表面置換の両群間において有意な差は見られなかった。若年者の表面置換は、同年代のTHA・25歳以上の表面置換と比して遜色ない良好な経過であった。(EV-level)
4. 大腿骨頭壊死症71患者96関節に対して行った表面置換型人工股関節の平均5.4年観察期間での成績を評価した。臨床評価としてUCLAスコアを用い、各種X線学的評価を行った。UCLAスコアは術前3.20点から6.86点と有意に改善、各種X線学的評価では、術直後と最終経過観察時とで有意な差は見られなかった。インプラントの生存率は95.4%であり、1関節で寛骨臼コンポーネントの上方移動のため、2関節で大腿骨コンポーネントの内反転位のために再置換を要した。適切な適応、確実な手術主義のもとに行うことで、表面置換術は良好な結果を得うる手術である。(EV level)
5. 大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節の成績を、他疾患に対する表面置換型人工股関節の成績を比較した。大腿骨頭壊死症70患者85関節、他疾患768患者915関節で、

平均観察期間は大腿骨頭壊死症 7.6 年、対照 (他疾患) 群は 6.4 年であった。臨床評価項目として用いたスコアの中で術後の疼痛・歩行・機能スコアは両群で有意差なく、術後の活動性スコアのみ骨頭壊死群で有意に低かった。再置換をエンドポイントとした 8 年生存率は、骨頭壊死群で 93.9%、対照群で 93.4% であり、有意差はなかった。骨頭壊死に対する表面置換型人工股関節は考慮していい術式である。(EV level)

6. 1994 年から 2004 年に行われた大腿骨頭壊死に対する金属対金属の表面置換型人工股関節 73 関節、平均経過観察期間は 6.1 年であった。インプラント生存率は 93.2% であり再置換を要したのは 4 関節であった。再置換の理由として、大腿骨天子下骨折・内固定不良が 1 関節、大腿骨頭の圧潰が 1 関節、大腿骨コンポーネントの弛みが 1 関節、初回手術時の寛骨臼骨折が 1 関節であった。大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節は安全で有用な手術である。(EV-level)
7. 金属対金属の表面置換型人工股関節置換においての金属イオン濃度を調べた。対象は 2005 年 3 月から 12 月に行われた表面置換型人工股関節 25 関節であり、大腿骨頭壊死症が 11 関節であった。血中および尿中のコバルト・クロム濃度を術後 3・6・9・12・24 ヶ月に測定した。金属イオン濃度は術後 6 ヶ月をピークに上昇し、徐々にその後は低下した。術後 6 ヶ月の時点でコバルト濃度は術前の 7.8 倍、クロムは 10.1 倍であり、最終観察時の術後 24 ヶ月では術前比でコバルト 3.6 倍、クロム 5.1 倍であった。尿中の金属イオン濃度もほぼ同様の推移を示していた。今後、さらなる長期的な経過観察が必要と考えられる。(EV level)
8. 特に若年者に対する表面置換型人工股関節は THA に代わる選択肢となり得るが、再置換の原因として大腿骨頸部骨折が挙げられる。そこで大腿骨頭壊死に対する表面置換型人工股関節置換後の頸部骨折 10 例を、変形性股関節症に対する表面置換型人工股関節置換後の頸部骨折 13 例と比較した。Empty lacuna が存在することで術後の頸部骨折の発生リスクが高まるとの結果が得られた。大腿骨頭壊死があり、手術時に血流障害が存在することは、表面置換型人工股関節置換術後の頸部骨折のリスク因子であると考えられた。(EV level)
9. 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班に参加の 32 施設の過去 19 年間に行われた初回人工物置換術 4324 関節における調査では、TRA が全体の 3%、HRA が全体の 1% であった。TRA に限ると、累積生存率は 90% 弱であり人工股関節全置換術や人工骨頭置換術と比較すると、有意に生存率は低かった。有害事象としては、TRA144 関節中、3 関節で無菌性のゆるみ、2 関節で金属摩耗粉による不具合が、2 関節で大腿骨頸部骨折があった。

●文 献

1. Pyda M, Koczy B, Widuchowski W et al. Hip resurfacing arthroplasty in treatment of avascular necrosis of the femoral head. Med Sci Monit 2015; 21: 304-9
2. Kabata T, Maeda T, Tanaka K et al. Hemi-resurfacing versus total resurfacing for osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Surg 2011; 19 (2): 177-80
3. Sayeed SA, Johnson AJ, Stroh DA et al. Hip resurfacing in patients who have osteonecrosis

and are 25 years or under. Clin Orthop Relat Res 2011; 469 (6): 1582-8

4. Bose VC, Raruah BD. Resurfacing arthroplasty of the hip for avascular necrosis of the femoral head: a minimum follow-up of four years. J Bone Joint Surg Br 2010; 92 (7): 922-8
5. Amstutz HC, Le Duff MJ. Hip resurfacing results for osteonecrosis are as good as for other etiologies at 2 to 12 years. Clin Orthop Relat Res 2010; 468 (2): 375-81
6. Revell MP, McBryde CW, Bhatnagar S, et al. Metal-on-metal hip resurfacing in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 2006; 88 Suppl 3: 98-103
7. Yang J, Shen B, Zhou Z et al. Changes in cobalt and chromium levels after metal-on-metal hip resurfacing in young, active Chinese patients. J Arthroplasty 2011; 26 (1): 65-70
8. Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS et al. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of femoral bone from retrieval specimens. J Bone Joint Surg Br 2010; 92 (6): 787-93
9. 小林千益、松本忠美、大園健二、他 . 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 27 年度調査結果 - 特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016: 63-75

CQ 7-5 若年者に対する人工物置換術は有用か

推 奨

パターン 1

若年者に対する人工股関節全置換術 (THA) は術後 10 年未満の短期成績は良好であるが、長期成績に関しては今後の検証が必要である。(Grade C)

パターン 2

若年者に対する人工股関節全置換術 (THA) は術後 10 年未満の生存率が 100% との報告があり短期成績は良好であるが、長期成績に関しては今後の検証が必要である。(Grade C)

● 解 説

若年者という呼称に明確な定義はないが、過去の若年者の大腿骨頭壊死症に対する人工物による治療成績は 50 歳以下で調査した報告が多いため、本稿では概ね 50 歳以下を若年者と定義した。

若年者の大腿骨頭壊死症に対する THA や人工骨頭置換術の質の高い RCT や meta-analysis はなく、少数の case series を認めるのみである。THA で摺動面に ceramic-on-ceramic もしくは highly cross-linked polyethylene を用いた場合、術後 10 年未満の短期成績は良好であるが、人工骨頭置換術および femoral surface replacement の成績は不良であった。長期成績については報告がないため、今後の検証を要する。

今後、若年者に対する人工物を用いた関節形成術の有効性を示す質の高いエビデンスの構築が必要である。

● サイエнтиフィックスステートメント

- 活動性の高い若年者の大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術は摺動面に ceramic-on-ceramic もしくは highly cross-linked polyethylene を用いた場合、術後 7-10 年での生存率が 100% であり、短期的には有効な治療である。¹⁻³
- 人工骨頭置換術および femoral surface replacement の成績は不良であり、若年者にはその適応を十分に考慮する必要性がある。^{4,5}
- 鎌状赤血球症などの血液疾患を基礎疾患に有する場合は合併症の発生率が高くなり、インプラント生存率が低下する可能性がある。^{6,7}

● エビデンス

- 30 歳未満 (16-29 歳, 平均 25.6 歳) の若年者大腿骨頭壊死症に施行した第 3 世代の ceramic-on-ceramic THA の成績を調査した。対象は 56 関節であり、平均経過観察期間は 7.7 年 (6.0-8.5)、使用機種としてカップは 47 関節に Securefit (Stryker 社)、9 関節に Durloc (DePuy 社) を使用した。ステムは 34 関節に Accolade (Stryker 社)、18 関節に Wagner Cone (Zimmer 社)、4 関節に CLS (Zimmer 社) を使用した。臨床成績として Harris Hip Score (HHS) は術前 52.9 点から最終調査時 98.2 点に、WOMAC は術前 95.2 点から 25.2 点に有意に改善した。脱臼、インプラントの破損、感染、静脈血栓塞栓症、神経麻痺などの合併症はなく、95% が復職することができた。^{(1) EV Level IV}
- 49 歳未満の大腿骨頭壊死症に対し、alumina-on-alumina THA を施行した 71 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 39.1 歳 (18-51 歳)、平均経過観察期間は 7.1 年 (6-7 年) であった。全例 PLASMACUP SC および BiCONTACT (Aesculap 社) を使用し、摺動面には BIOLOX forte (CeramtTec 社) を用いた alumina-on-alumina であった。HHS は術前 56.8 点から最終調査時平均 97.0 点に有意に改善した。13 例 14 関節で squeaking を認めたが、ゆるみや再置換、脱臼、セラミックの破損は認めなかった。^{(2) EV Level IV}
- 30 歳未満の大腿骨頭壊死症に対し THA を施行し 10 年以上経過観察可能であった 4 例 6 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 25 歳 (21-29 歳)、平均経過観察期間は 12.9 年 (10.9-17.9 年) であった。全例カップに Trident、ステムに Super Secur-fit (Stryker 社) が使用され、摺動面は 5 例が metal-on-polyethylene (4 例は highly cross-linked polyethylene、1 例は conventional polyethylene)、1 例が ceramic-on-ceramic (BIOLOX forte) が使用されていた。経過観察中 conventional polyethylene を用いた症例に対し、術後 8 年の時点でライナー交換による再置換を施行した。生存例における日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA スコア) は術前平均 73 点から最終調査時 93 点と有意に改善した。^{(3) EV Level V}

- 51 歳以下の大腿骨頭壊死症患者に対し、Conserve(Wright Medical 社)を用いて施行した femoral surface replacement の成績を調査した。対象は 37 関節、手術時平均年齢は 36 歳(18-51 歳)、平均経過観察期間は 33 ヶ月であった。再置換もしくは HHS pain スコア 20 点以下を術後成績不良と定義したところ、24 関節が成績不良であり、そのうち 15 関節が再置換を要し、9 関節は HHS pain スコアが 20 点以下であった。(4 EV Level V)
- 50 歳未満の大腿骨頭壊死症に施行したセメントレス人工骨頭置換術 11 例 16 関節の 20 年以上の長期成績を調査した。平均経過観察期間は 24 年(20-28 年)、使用機種は BATEMAN UPF II HIP PROSTHESIS SYSTEM(3M 社)が 6 関節、Omnifit series (Stryker 社)が 10 関節であった。再置換術は 16 関節中 7 関節に施行された。最終観察時もしくは再置換術時に骨融解は 9 関節に認め、無菌性ゆるみは 6 関節に認めた。生存例 9 関節の最終観察時 JOA スコアは平均 92 点であった。(5 EV Level V)
- 鎌状赤血球病による若年者の大腿骨頭壊死症に対して THA を施行した 11 例 13 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 31 歳(16-47 歳)、平均経過観察期間は 7 年 6 ヶ月(2 年 8 ヶ月-13 年)であった。13 関節中 3 関節が感染により切除関節形成術が施行され、1 関節が無菌性ゆるみにより再置換術を施行された。切除関節形成術を施行した 3 関節を除いた 10 関節の最終調査時の HHS は 78 点(73-82 点)であった。(6 EV Level V)
- 同種骨髄移植後大腿骨頭壊死症を発症し THA を施行した若年者(17.5~44 歳、平均 30 歳)の術成績を調査した。対象は 27 関節で、骨髄移植は白血病、慢性貧血などの血液疾患に対して施行された。27 関節うち先行治療として 4 関節に core decompression、2 関節に cup arthroplasty、1 関節に THA が施行されていた。ステムは全例セメント Ceraver タイプステム(Ceraver 社)、カップは 7 関節にセメントレスの Cerafit、25 関節に alumina cup をセメント固定する Cerapress(Ceraver 社)を用いた。骨頭は 32mm 径の alumina を用い、摺動面は全例 alumina-on-alumina であった。THA 術後経過観察期間は平均 59 ヶ月(24-159 ヶ月)であり、経過観察期間中に 1 例(1 関節)が術後 2 年で死亡、1 例(1 関節)が 2.5 年で感染にて再置換を要した。無菌性ゆるみは認めず、Merle d'Aubigné and Postel scale は術前平均 10.3 点から最終調査時に 17.5 点に有意に改善した。(7 EV Level V)

●文 献

1. Byun JW, Yoon TR, Park KS, Seon JK. Third-generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty in patients younger than 30 years with osteonecrosis of femoral head. The Journal of arthroplasty 2012;27:1337-43.
2. Baek SH, Kim SY. Cementless total hip arthroplasty with alumina bearings in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis. The Journal of bone and joint surgery American volume 2008;90:1314-20.
3. 天野 貴文 長幸, 関 泰輔, 池内 一磨, 竹上 靖彦, 笠井 健広, 小松 大悟, 樋口 善俊. 30 歳未満の大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術の中・長期成績. 日本人工関節学会誌 2015;45:783-4.
4. Squire M, Fehring TK, Odum S, Griffin WL, Bohannon Mason J. Failure of femoral surface replacement for femoral head avascular necrosis. The Journal of arthroplasty 2005;20:108-14.
5. 後藤 久貴 穂晃, 木寺 健一, 前田 純一郎, 尾崎 誠. 50 歳未満の特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭置換術の長期成績 20 年以上経過例の検討. Hip Joint 2014;40:386-9.
6. Acurio MT, Friedman RJ. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. The Journal of bone and joint surgery British volume 1992;74:367-71.
7. Bizot P, Witvoet J, Sedel L. Avascular necrosis of the femoral head after allogenic bone-marrow transplantation. A retrospective study of 27 consecutive THAs with a minimal two-year follow-up. The Journal of bone and joint surgery British volume 1996;78:878-83.