

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と

診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

菅野伸彦

(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害をきたし歩行困難となる重篤な疾患である。その病態は、大腿骨頭が虚血性壊死に陥り、壊死骨圧潰することで股関節が変形し、疼痛や機能障害を起こす。しかしながら、大腿骨頭が虚血にいたる詳細な病因・病態は不明である。骨壊死再生や変形した関節を球体関節に復元し、表面の軟骨も修復する方法は確立されておらず、治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな課題となっている。青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも問題となっている。加えて、ONFH の背景因子として、免疫・アレルギー疾患や移植医療を受けていることが多く、ステロイド剤を含む免疫抑制剤が投与されているため、手術治療での合併症リスク上昇が懸念されている。

昭和 47 年 10 月に厚生省の難病対策要綱が定められ、昭和 50 年から ONFH も特定疾患として調査研究班が立ち上げられ、疫学研究、病因病態解明、診断基準の策定および改訂、病型病期分類の策定及び改訂、治療法の確立、遺伝子解析など研究を積み上げてこられた。平成 26 年 5 月 23 日に難病の患者に対する医療等に関する法律が成立し、ONFH も指定難病となり、政策研究班では疫学研究、診断基準および重症度分類の改訂と診療ガイドラインの策定を目指した研究を行ってきた。当研究班の ONFH 診断基準が平成 26 年 9 月 25 日に日本整形外科学会での ONFH 診断基準として承認された。

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

ONFH の背景因子として、既知のステロイド剤と習慣性飲酒以外に喫煙歴が 30%以上にあることが明らかとなり、腎移植や SLE での ONFH 発生率の低下、女性の好発年齢の高齢化という変化がみられ、その要因の解析が必要である。ステロイド剤投与歴や飲酒喫煙は、情報を問診に大きく依存しており、従来の ONFH の病理標本では背景因子を特徴づけるものはなく、MRI でも差異を認めない。新たな早期診断や病因特定につながる骨髄検査などの診断法確立も検討されるべき課題である。

平成 26 年度からの研究で、病期 2 以降の診断に現行の診断基準は、優れているが、壊死骨再生治療のためには無症状の stage1 の早期診断法を確立することが残された課題である。重症度分類のための病型、病期を踏まえた QOL 評価研究のデータも蓄積されており、その結果からの総合的な重症度評価法の確立も ONFH 診療の標準化に必要である。そこで、平成 29 年度から本研究班では、重点研究課題を以下の 4 点においた。

・全国の定点モニタリングで、記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法を用いて喫煙を含めた最

新の ONFH のリスク因子を分析する。

・現行の診断基準の精度を検証し、病期1での MRI 所見の特徴や自然経過から ONFH の病期1での診断の標準化を進める。

・定点モニタリングにおける疫学的因子と QOL 評価データをもとに重症度分類の検証を行う。

・特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン試案を日本整形外科学会でも議論し、パブリックコメントを収集し、最終修正の上、学会で承認を得てガイドラインを平成 31 年度に公表する。

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

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

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

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

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

1. 研究の目的

ONFH の疫学調査を継続し、記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法を用いて喫煙を含めた最新の ONFH のリスク因子を分析する。現行の診断基準では画像所見のみでは診断できない病期1での MRI 所見の特徴や自然経過から ONFH の病期1での診断基準の策定を行う。定点モニタリングにおける疫学的因子と QOL 評価データをもとに重症度分類の検証を行う。日本整形外科学会と連携し、ONFH 診療ガイドラインを策定する。

2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節機能障害により就労に支障をきたすなど労働経済学的損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。10 年ごと 3 回目の昨年度の全国疫学調査でも背景因子や好発年齢に変化が見られ、引き続き定点モニタリングによる新患患者の把握と病因解析が必要である。今後の壊死骨の再生治療成功のため、現行の診断基準をより早期診断可能なものに改良する必要がある。QOL を加味した重症度分類を整備し、診療システムを全国で標準化する必要がある。昨年度に ONFH 診療ガ

イドライン試案を策定したが、日本整形外科学会での議論とパブリックコメントを募って、日本整形外科学会としての ONFH ガイドラインを策定する必要がある。

3. 研究の特色・独創的な点

1・定点モニタリングシステムによる疫学像の把握：
世界に類を見ない大規模な ONFH 疫学調査を継続することにより、本症の疫学像の変化を把握し、病因解析と予防対策が検討できる。

2・精度の高い診断基準の検証：
ONFH 患者の診断基準の検証を継続し、鑑別が必要な他疾患の混入を減少する。病期1での MRI のみによる精度の高い診断基準を策定すること。

3・重症度分類の確立と QOL 評価：
定点モニタリング登録時における QOL 評価データの分析疫学的手法を用いて解析し、QOL を加味した重症度分類を確立し、診断基準に続けて重症度分類も日本整形外科学会の承認を得る。

4・ONFH 診療ガイドラインの策定と検証
ONFH 研究班で策定した診療ガイドライン試案を、日本整形外科学会や関連学会と連携して議論を深め、パブリックコメントを募って最終修正をして日本整形外科学会 ONFH 診療ガイドラインとして公表する。

4. 研究計画

全体研究計画

1. 定点モニタリングシステムの継続による最新の ONFH 疫学像の把握
2. 新しい早期 ONFH 診断基準の確立：病期1における MRI 所見のみでの新診断基準の精度検証と鑑別疾患混入状況の把握
3. 重症度分類の確立 病期分類、病型分類、QOL を含めた重症度分類確立と日本整形外科学会による承認

4. ONFH 診療ガイドラインの策定と公表

本年度の研究手法を以下に記す。

1. 定点モニタリングシステムにおける疫学調査
全国の研究分担者とともに蓄積する疫学データの大量・確実な取得の体制を整え、これまで継続してきた世界最大の ONFH 新患症例データベースである定点モニタリングを継続して記述疫学特性の経年変化を解析する。3 年間で多角的に患者像比較を行い、新たな有益な知見を得るため、初年度は、本年度に追加されたデータ分析を昨年度解析と比較する。

ONFH 関連要因(ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴、臓器移植歴、ステロイド全身投与の対象疾患)、確定診断時年齢、病期分類、病型分類を主に引き続き登録調査する。最近3か年の定点モニタリングの動向として、女性の確定診断時の年齢分布の変化、及び骨髄移植例の増加がみられており、経年的動向についても調査する。

2. ONFH 診断基準の検証と改訂

現行の診断基準を検証し、病期1での早期診断のための MRI 診断基準附則を設け、早期 ONFH 確定診断基準の可能性について調査する。病期1での片側罹患例、65 歳以上例、ステロイド全身投与歴を有する症例での鑑別に着目して解析する。また鑑別疾患の混入状況を明らかにする。変形性股関節症、大腿骨頭軟骨下骨折、急速破壊型股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の症例との鑑別を重点的に行う。

3. 重症度分類の確立

定点モニタリングの登録データを基に、病期分類、病型分類ごとの、また多発性骨壊死例の QOL を調査し、重症度分類を確立する。

4. ONFH 診療ガイドラインの策定と公表

英文・和文文献を基にこれまで進めてきた ONFH 診療ガイドライン試案は、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存治療、5. 手術治療・骨切り術、6. 手術治療・細胞治療/骨移植、7. 人工物置換の7章、25の clinical question からなる。日本整形外科学会での議論とパブリックコメントを募って修正し公表する。

5. 本年度の成果の総括

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

(1)大阪市立大学の伊藤らは、ONFH 定点モニタリングシステムで平成26年1月から平成29年11月に報告された新患・手術症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例(770例1266関節)、手術日から記入日までの期間が1年以内の手術症例(591例635関節)について集計を行い、性、年齢、画像所見、病期、病型、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴について経年変化を検討した。

新患症例の集計結果は以下の通りである。男性の割合は全期間で58%であり、明らかな経年変化は認め

なかった。男性では、30歳代から40歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは49%、習慣飲酒歴を有するものは68%、喫煙歴を有するものは50%であった。一方、女性では、30歳代から60歳代に確定診断時年齢が幅広く分布したが、平成26年以降60歳代が増加したことで、平成26年、27年、29年の集計では30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。また、女性でステロイド全身投与歴を有するものは79%、習慣飲酒歴を有するものは23%、喫煙歴を有するものは20%であり、男女間で分布が異なった。確定診断時の病型は全期間でC-2が53%と最も多く、病期は2~3Aが56%を占めた。なお、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は230関節(18%)であった。また、当該230関節のうち201関節(87%)の病期がStage1であった。ステロイド全身投与の対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であり、疾患の21%を占めた。ONFHとの鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド全身投与歴を持つ症例473例中の9例(2%)でステロイド投与対象疾患と報告されていた。移植歴については、骨髄移植の割合が29/46件(63%)と高く、本邦における骨髄移植の実施件数の増加を反映したものと考えられる。一方、腎移植歴を有する症例数は毎年減少した。男女とも喫煙歴を有するものの割合が増加傾向にあり、平成26年は全体で25%であったのに対し、平成29年は47%にまで上昇した。手術症例の集計結果は以下の通りである。手術施行時の年齢は、男性では40歳代にピークが認められ、女性では30歳代から60歳代に幅広く分布した。なお、平成29年は男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。手術時の病型は全期間でC-2が65%と最も多く、病期は3A~4が全体の89%を占めた。術式は全期間で骨切り術が19%、人工関節置換が71%を占め、明らかな経年変化は認めず、過去の集計結果とも類似していた。

疫学特性の経年変化についての所見をまとめると、新患症例ならびに手術症例における60歳代から70歳代の増加、移植歴の内訳の増減、喫煙歴を有する新患症例の割合の増加については、今後の継続的な観察と検討が必要である。その他の疫学特性については、明らかな経年変化は認めなかった。臨床的な所見として、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1

強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は230関節(18%)であった。また、当該230関節のうち201関節(87%)の病期がStage1であった。また、ONFHとの鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド全身投与歴を持つ症例473例中の9例(2%)でステロイド投与対象疾患と報告されていた。これら2点については、今後の詳細な検討が必要と思われる。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、世界的にも貴重な特発性大腿骨頭壊死症の疫学データベースが構築されており、今後、経年調査の均質性の確保とデータの有効な利活用が必要と考える。

(2)大阪市立大学の福島らは、ONFHの臨床疫学像を全国疫学調査と定点モニタリングシステムで比較した。全国疫学調査から抽出した分析対象は、「2015年実施の全国疫学調査において、2014年(調査対象年)に調査対象診療科を受診し、かつ、2014年に確定診断された935症例」である。定点モニタリングシステムから抽出した分析対象は、「定点モニタリングシステムに新患として報告された症例のうち、2014年に確定診断された189症例」である。2群で有意差を認めた特性は、確定診断時年齢(「全国」のピークは60歳代、「定点」のピークは40歳代)、確定診断前の喫煙歴(「全国」32%、「定点」44%)、確定診断時の画像診断(「定点」で、「X線による骨頭内帯状硬化像の形成」「骨シンチグラムによる骨頭のcold in hot像」の割合が高い)、多発性骨壊死検索のための検査実施率(「定点」で高い)、確定診断時の病期(「全国」でStage1およびStage4の割合が高い)であった。なお、女性に限定した場合の確定診断時年齢は、「全国」「定点」ともに60歳代の割合が最も高かった。

特性の差の多くは、定点モニタリングシステムに報告されるONFH症例がより正確に診断されていることを反映していると考えられた。一方、女性における確定診断時年齢の分布など、これまでとは異なる知見が両方の手法から得られる場合もあり、その説明のためには、より詳細な検討が必要と考えられた。ONFHの臨床疫学像を適切に把握するためには、全国疫学調査や定点モニタリングシステムをはじめとする複数の疫学手法を用いて、総合的に評価することが重要である。

(3)大阪大学の坂井らは、関節リウマチ(RA)に

ONFH が合併することは極めてまれであるにもかかわらず、全国疫学調査では背景因子として散見される。RA による股関節炎で関節破壊が起きていると、ONFH の圧潰所見として誤診される可能性があるため、定点モニタリングに登録された RA を背景とする ONFH の詳細な検討を行った。平成 26 年～28 年度の定点モニタリングデータで、RA がステロイド投与の基礎疾患として記載されている頻度は、5 例/362 例 (1.38%)であった。5 例中 3 例は自己免疫疾患を、2 例は間質性肺炎を合併し、RA のみの例はなかったため、背景因子を 1 つだけ記載することの問題点が明らかとなった。

(4)九州大学の池村らは、特発性大腿骨頭壊死症における MRI axial 像所見の検討した。体軸に平行な MRI axial 像 (以下 Axial) と頸部軸に平行な MRI axial 像 (以下 Oblique axial) 両方施行した、ONFH 症例 10 例 16 股における、後方壊死境界部の比較検討を行った。Axial での骨頭前後径に対する後方健全域は平均 51.1%、Oblique axial の平均は 36.2%であり有意差を認め ($P=0.0008$)、16 股中 15 股 (94%) で Axial に比し Oblique axial で後方健全域は減少していた。また、Oblique axial の後方壊死境界部と近似する Axial のスライスを検討した結果、平均 8mm 近位のスライスが Oblique axial と近似していた。本研究結果から、大腿骨頭前方回転骨切り術を考慮した手術法決定の際には、Axial で後方健全域が広くても、Oblique axial での詳細な評価が必要であると報告した。

(5)九州大学の畑中らは、大腿骨頭圧潰前の ONFH の疼痛の有無を ONFH 121 股を対象として調査し、MRI 所見との関連を検討した。疼痛ありは 47 股 (38.8%) で MRI における骨髄浮腫像 (BME) と強い相関があった。BME は軟骨下骨折との関連が強く示唆されることから、BME の有無も Stage 分類を行う際の参考にすべきと報告した。

(6)名古屋大学の大澤らは、ONFH の関連痛である腰痛と膝痛の特徴について、105 例 130 関節を対象として分析した。歩行時に片側股関節痛を呈する 80 例 80 関節 (両側群) と両側股関節痛を呈する 25 例 50 関節 (片側群) に分けて比較すると、両側群で腰痛の訴える頻度が有意に高く、膝関節は股関節痛と同様に骨頭の圧潰とともに悪化する傾向を認めた。

(7)九州大学の本村らは、大腿骨頭圧潰後 1 年以上保存的に経過観察した ONFH 症例 35 患者 (41 股)

の臨床経過を調査した。20 股 (49%) は人工関節置換手術を受けており、手術を終点とした 5 年生存率は 50.4%であった。一方、残りの 21 股では保存的経過観察が継続されていたが、14 股に病期の進行を認め、Oxford Hip Score は平均 31.5、SF-12 physical component summary は平均 31.6、UCLA activity score は平均 4.3 と報告した。

(8)九州大学の河野らは、ONFH に対する大腿骨頭前方回転骨切り術の長期成績を調査した。2000 年～2007 年間に手術された中で、術後 10 年以上の追跡と最終調査時の X 線評価が可能であり、検診時または郵送により Patient-reported outcome measures (PROMs) の回答が得られた関節温存症例 48 患者 48 股を対象とした (回答率=94%)。PROMs は SF-12 (PCS, MCS), UCLA activity score, Oxford hip score (OHS) を使用し、各スコアに影響を与える因子を検討した。PCS および OHS において、関節裂隙間狭小化が独立して影響を及ぼす因子であり、術後関節症性変化は身体機能における術後満足度の低下をもたらす可能性が示唆された。

(9)神戸大学の上杉らは、①ONFH 患者の重症度分類 (病型・病期) と QOL の関係、②患者属性と QOL の関係、③ステロイド投与歴や習慣性飲酒などの疾患関連因子と QOL の関係を明らかにするために、2015 年 2 月～2017 年 3 月に ONFH 研究班所属 17 施設を受診した ONFH 患者のうち、調査への同意の得られた 274 人 (男 166 人 (60.6%), 女 108 人 (39.4%), 平均年齢 47.1 (SD±14.3) (17-84) 歳) を対象とした調査を行った。QOL 調査票は股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票 (JHEQ)、Oxford Hip Score (OHS) を用い、包括的健康 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた。①ONFH 患者の重症度分類 (病型・病期) では病型が大きいほど、病期が進行するほど QOL 得点が悪く、②患者属性では、若年群は股関節への不満が高く、非圧潰群 (Stage1,2: N 群) の男性の方が役割/社会的健康が悪く、両側罹患例の精神的健康の得点が悪かった。③ステロイド投与歴や習慣性飲酒といった疾患関連因子では、N 群において習慣性飲酒患者がステロイド投与歴患者より QOL 得点が悪かった。これらの結果から患者背景に合わせて治療方法や手術時期選択の検討を行う必要があることが示唆された。

(10)岐阜大学の秋山らは、ONFH に対する bFGF

含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療法の治験について進捗報告を行った。2016年度から2018年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016年11月末で症例リクルートを終了した。現在2年間の経過観察中である。また、コントロール対象として観察研究を実施し、現在登録データの解析を行っている。

(11)筑波大学の吉岡らは、SLEを背景としたステロイド関連 ONFH に対する濃縮自家骨髄血移植術の骨頭温存効果について検討した。全294例451関節のうち、術後2年以上経過観察可能であった52例92関節を対象とした。術後平均5.0年でTHA移行率は29% (27/92関節)で、BMI、性別、ステロイドパルスの有無、最大ステロイド投与量、術前病型、経過観察期間(年)がTHA移行と関連していた。術前 Stage 1, 2 症例の骨頭圧潰発生率は60% (25/42関節)、このうち圧潰進行が3Aまでにとどまった7例と圧潰が発生しなかった17例の割合は全体の57% (24/42関節)であった。

(12)九州大学の久保らは、ONFHに対して転子間湾曲内反骨切り術を施行された44症例のうち、頸部軸像を含む術前MRIがあり、術後健常部占拠率が34%以上確保されていた27症例31股を対象とし、術後の前方壊死部の圧潰進行に影響を与える要因を検討した。前方分界部の位置はMRI頸部軸像中央スライスを用いた前方壊死角(分界部前方端と骨頭中心を結ぶ線と頸部軸中央線とのなす角)で定義した。前方壊死部の圧潰進行を5例(16%)に認め、多変量解析で前方壊死角は独立した影響因子であった。術後健常部占拠率が34%以上確保されているも、壊死部が前方に局在する症例は前方壊死部の圧潰進行のリスクがある可能性が示唆された。

(13)諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科32施設の過去20年間(1996年1月～2016年12月)に行われたONFHに対する初回人工物置換術5,372関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が55%を占め、手術時年齢が平均51歳、ONFHの背景はステロイド剤使用が58%、アルコール多飲が27%、それら両者なしが12%、両者ありが2%で、ONFHの病期は3が52%、4が46%

であった。手術関連では、後側方進入法が68%で、手術の種類としてはTHAが80%、BPが16%、SRが4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均5.7年(最長20.1年)で、術後脱臼は4.3%(内、単回42%、反復性58%)で、再手術を要する臨床的破綻は4.0%であり、その85%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THAで5.2%、BPで0.9%、SRで0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重の3分位の第1分位(<54kg)と比べ、第3分位(≥65kg)ではOdds比が1.91と脱臼リスクが有意に高く、第1～第3分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べOdds比3.02、側方進入法と比べOdds比2.64と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、28mmや26mmや22mm径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

感染を生じた31関節(0.58%)と耐用性が著しく悪く(11年で60%の生存率)すでに市販中止となったABS THA47関節を除いた5,294関節での検討では、BMIと手術の種類とステムの表面仕上げが有意な危険因子となっていた。BMIで平均2.27未満と比べ平均以上はハザード比が1.40と耐用性が有意に劣った。THAと比べ骨頭SRはハザード比3.30と有意に耐用性が劣った。ステム表面仕上げがporous coating (HA-coatingがあるものも無いものも含む)と比べbone-on-growth型はハザード比1.96と耐用性が劣った。

(14)大阪大学の坂井らは、診療ガイドライン策定にむけた取り組みとして、1.疫学、2.病態、3.診断、4.保存治療、5.手術治療・骨切り術、6.手術治療・再生治療・骨移植、7.手術治療・人工物置換の7つの章を決定し、そこで設定した26のclinical question (CQ)について、Pubmed及び医中誌から各CQにおいて文献を選択し、エビデンスをもとに各々の要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成した。また平成29年8月からの班会議内での意見を募った。今後用語の統一と体裁を整え、日本整形外科学会および関連学会でのシンポジウムを予定している。

(15)九州大学の本村らは、ONFH 発生予防の取り

組みとして先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況について報告を行った。平成 29 年 7 月に先行医療機関における 5 例目の投薬が終了したため、規定に則って本先進医療の継続可否に関する審議を厚労省先進医療技術審査部に依頼し、同年 9 月に継続が許可された。これをもって、本先進医療の実施医療機関を全国 10 施設に拡大することが可能となり、追加医療機関における倫理申請等の手続きを開始した。総登録症例数は同年 11 月時点で 7 例である。

(16)九州大学の末次らは、ONFH のゲノム研究である全ゲノム相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行い、疾患感受性候補遺伝子として *LINC01370* を同定した。現在、その遺伝子機能解析を施行中で、ステロイド関連 ONFH の疾患感受性遺伝子を同定すべく、ONFH 発生例・非発生例共に SLE 患者に限定して検体を収集し、GWAS を行う予定である。

(17)京都府立医大の山本らは、ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis および necrosis に対する heme oxygenase-1 の抑制効果を検討するための実験を行い、培養マウス骨細胞に hemin を添加し HO-1 の遺伝子と蛋白の発現を確認した。さらに、メチルプレドニゾロン (1 μ M) と低酸素 (1%) により誘導される細胞死が、hemin 投与によって有意に減少することを確認した。ステロイドと低酸素による骨細胞死に対する hemin の抑制効果は、HO-1 を介することが示唆された。

(18)名古屋大学の倉らは、ONFH 患者の血中カロテノイド値を検討した。2013 年 8 月から 12 月に外来を受診した ONFH 患者 39 例を ON 群とし (平均罹病期間 12.0 \pm 8.7 年)、2012 年 8 月の北海道八雲町住民健診の健診者 557 名を用い、股関節疾患、サプリメントの使用、内分泌代謝疾患、癌の既往のある者を除外し、ONFH 患者と年齢、性別、喫煙・飲酒有無をマッチさせ 1:2 で抽出した 78 例を健常群とした。血清抗酸化栄養素の測定項目はビタミン E として α トコフェロール、カロテノイドとしてゼアキサンチン/ルテイン、 β クリプトキサンチン、リコペン、 α カロテン、 β カロテンを測定し、これらの総和を総カロテノイドと定義した。両群の血清抗酸化栄養素を HPLC 法で測定し比較検討した。また、サブグループ解析として喫煙者

および飲酒者における比較検討を行った。さらに ON 群において全身ステロイド投与歴の有無で血清総カロテノイドおよび α トコフェロールを比較検討した。血清総カロテノイド値は ON 群で 2.36 \pm 1.26 μ mol/l、健常群で 3.79 \pm 2.36 μ mol/l であり、ON 群で有意に低値であった ($p < 0.001$)。 α トコフェロールは両群間に差を認めなかった ($p = 0.920$)。

また、喫煙者および飲酒者におけるサブグループ解析でも血清総カロテノイド値は ON 群で健常群より有意に低値であり、 α トコフェロールは差を認めなかった。ON 群においてステロイド投与者およびステロイド非投与者の血清総カロテノイドと α トコフェロールに差はなかった。

(19)九州大学の宇都宮らは、力学的負荷が大腿骨頭圧潰に及ぼす影響を評価するために、万能試験機 (SHIMAZU 社製, EZ test EZ LX) を用いて ONFH 骨頭圧縮試験を行い、荷重-変位の関係を Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭で比較した。さらに、リン酸カルシウム骨セメント (CPC) を充填した Stage 3B 骨頭においても圧縮試験を行った。荷重 1000 N における変位は Stage 3B 骨頭の方が Stage 3A 骨頭よりも大きく、3 mm の変位を生じるために必要な荷重は Stage 3B 骨頭の方が Stage 3A 骨頭よりも小さかった。Stage 3B 骨頭に CPC を充填した場合、荷重-変位の関係は Stage 3A 骨頭とほぼ同等であった。圧潰の程度が大きいほど力学的負荷が圧潰骨頭に与える影響は大きいことが示唆された。Stage 3B 骨頭に CPC を充填することで、関節面の不安定性が改善する可能性が示唆された。

(20)九州大学の馬場らは、stage 3・4 の ONFH 36 骨頭を対象に、マイクロ CT を用いて骨吸収の特徴を調査し、骨吸収の程度に関連する因子 (臨床項目) を検討した。骨頭体積に対する骨吸収体積の割合は平均 8.2% であり、骨頭の後方に比べ前方で有意に多かった。臨床項目との関連では、骨吸収体積は ONFH の stage と有意な相関を認め、ONFH の圧潰進行に圧潰後の骨吸収が関与している可能性が示唆された。

(21)広島大学の庄司らは、ONFH の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法による骨微細構造評価を行った。対象は 8 症例 8 関節 (男; 3 関節, 女; 5 関節, 平均年齢; 49.5 歳) で、1 症例で約 1 ヶ月間のテリパラチド投与歴があった。骨形態計測の結果から、壊死

骨周辺領域では骨量、類骨、石灰化関連パラメータが高値であったが、吸収関連パラメータは低値であり、テリパラチドによる骨形成、骨吸収の亢進は認めなかった。