

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、stage 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stage 1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、stage 1での MRI 所見の特徴や自然経過から ONFH の stage 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、男女比は 1.5 から 1.3 に推移し明らかな経年変化は認めなかった。男性の確定診断時年齢は 30 歳代から 40 歳代の頻度が高かったが、近年、40 歳代への集積が顕著であった。男性で、ステロイド全身投与歴を有するものは 44%から 52%に推移し、投与対象疾患は皮膚疾患の割合が 4%から 14%に増加した。2015 年から 2017 年にかけて、男性で習慣飲酒歴(3 日/週以上、1 合以上)を有する割合は 35%から 43%に、喫煙歴を有するものは、42%から 57%に増加した。一方、女性の確定診断時年齢は 2011 年から 2013 年くらいまでは 30~60 歳代にかけて広く分布したが、40 歳未満の割合が経年的に減少した。女性で、ステロイド全身投与歴を有するものは 74%から 87%に増加した。

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。また、再生治療を成功させるには stage 1 における正確な診断が重要であり、MRI 診断 1 項目のみでの診断がどこまで可能か検討した。Stage 1 のうち、86%が診断項目 1 項目で ONFH stage1 と診断されていた。その中の両側性の ONFH について、反対側が ONFH であるかどうかの有無に関わらず、約半数が ONFH の確定診断に至らず、診断項目 1 項目のみでの ONFH の確定診断は信頼性が低いと考えられた。

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施設の初診患者、手術前患者 合計 274 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 stage 3A、stage 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、片側罹患例に比較して 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:骨移植、細胞治療、6. 手術治療:骨切り術、7. 手術療法:人工股関節置換術の7つの章を決定し、そこで設定した 25 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、日本整形外科学会、日本股関節学会においてパブリックコメントを収集し、ガイドラインの修正を行った。

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。Stage 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：Stage 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、これまで続けてきた世界最大の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、stage 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：骨移植、細胞治療、6. 手術治療：骨切り術、7. 手術療法：人工股関節置換術の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、モニタリングシステムの中で、2011年1月から2017年12月において、期間中毎年報告があった13施設からの新患者症例928例1532関節及び11施設からの手術症例811例868関節についての検討項目における経年変化を、3年間隔の移動平均を用いて検討した。

新患症例の集計結果は以下の通りである。2011年から2017年にかけて、男女比は1.5から1.3に推移し明らかな経年変化は認めなかった。男性の確定診断時年齢は30歳代から40歳代の頻度が高かったが、近年、40歳代への集積が顕著であった。男性で、ステロイド全身投与歴を有するものは44%から52%に推移し、投与対象疾患は皮膚疾患の割合が4%から14%に増加した。2015年から2017年にかけて、男性で習慣飲酒歴(3日/週以上、1合以上)を有する割合は35%から43%に、喫煙歴を有するものは、42%から57%に増加した。一方、女性の確定診断時年齢は2011年から2013年くらいまでは30~60歳代にかけて広く分布したが、40歳未満の割合が経年的に減少した。女性で、ステロイド全身投与歴を有するものは74%から87%に増加した。投与対象疾患として最も多い全身性エリテマトーデス(SLE)は、26%から30%の間を推移した。多発性筋炎、喘息および眼疾患は3%未満から8%に増加した。2015年から2017年にかけて、習慣飲酒歴(3日/週以上、1合以上)を有する割合は10%未満で、喫煙歴を有するものは約20%であった。移植歴の割合は男女合わせて2%から6%を推移し、そのうち、造血幹細胞移植の割合が40%から81%に増加した。確定診断時の病型は全期間でType C2が最も多く、約50%以上を占めた。Stageは2から3Aが各々約30%であった。

手術症例の集計結果は以下の通りである。手術時年齢は、男性では全期間を通じ40歳代に、女性では2011年に30歳代と60歳代に二峰性をもった集積を認めたが、2014年以降は30歳代から60歳代までならかに分布した。手術時病型はType C2が最も多かったものの、2011年から2017年にかけて74%から58%に減少した。一方、Type C1は19%から35%に増加した。Stageは3Aから4がそれぞれ約30%程度を占めた。術式は人工関節置換が約80%を占め、明らかな経年変化は認めなかった。再手術は10%から6%に減少し、前手術の術式は人工骨頭置換が28%から11%に減少した。

以上の疫学特性の経年変化については今後の継続的な観察と検討が必要である。臨床的な所見として、Stage 1の症例については、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るものが、期間中一定して80%前後であった。これらの症例の約95%は、反対側にONFHをもつ症例であった。また、ステロイド全身投与歴が有るものでは反対側にONFHをもつものの割合が、期間中一定して70%前後であった。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、世界的にも貴重なONFH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。なお、今回、臨床疫学特性の経年変化への報告施設の増減の交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、経年変化への年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。これにより、2011年から2017年の経年変化を報告年別に集計した昨年度の報告とは異なる所見が得られた。より頑健な所見を得るために、今後もデータを集積し、集計方法の違いによる結果の差異について検討を重ねる必要がある。

(2) 大阪大学の谷らは、全国疫学調査と国民生活基礎調査の比較によりONFHの地域性を検討した。日本におけるONFHの疫学像の概要は、これまでの全国疫学調査、定点モニタリングなどで検討されてきた。しかし、患者の地域偏在性は不明である。今回、ONFH全国疫学調査データを使用し、ONFH発症の地域偏在性とその関連因子の相関について評価をした。2015年に実施したONFH全国疫学調査のデータを使用し、2014年のONFH発症率を都道府県別に推定した。患者の居住地に基づく発症率、医療機関所在地に基づく発症率を算出し、国民生活基礎調査、患者調査から算出した都道府県別習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率、SLE有病率との相関を評価した。ONFH発症率は都道府県間で6-15倍の違いを認め、習慣飲酒かつ喫煙率に弱い相関を認めた。

(3) 大阪大学の佐藤らは、ONFHの疫学調査における臨床個人調査票の有用性を検討した。ONFH新規患者の臨床個人調査票(臨個票)における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検

討することで臨個票の有用性を評価した。両調査の性別・年齢の分布は一致していたが、要因分布には乖離を認め、両調査のサンプリングバイアスが影響したと考えられた。ONFH の疫学研究は定点モニタリングに加えて、本研究で使用した両調査も用いた多角的な検討が必要と考えられた。

(4) 千葉大学の縄田らは、SLE におけるステロイド関連骨壊死発生頻度の推移を検討した。近年、免疫抑制剤の導入により SLE 治療においてステロイド使用量は減少傾向と考えられるが骨壊死発生頻度の推移に関する報告はない。1986年から30年間における免疫抑制剤とステロイド投与の傾向を調査し、初回ステロイド治療時年齢、女性比率、入院時の臓器病変/補体値・抗DNA抗体値、治療開始後3ヶ月以内の抗凝固・抗高脂血症薬の使用頻度、および骨壊死の発生率を調査した。その結果、SLE 患者におけるステロイド関連骨壊死の発生率は、カルシニューリン阻害剤(CNI)導入後のステロイド投与の減少と関連して減少している事が示された。

(5) 名古屋大学の金子らは、本研究班による定点モニタリング調査を用いて、本邦での ONFH の手術における傾向を調査した。骨切り手術と人工股関節全置換術(THA)に関しての ONFH の手術数、病型分類、病気分類の経年的推移を明らかにした。経年的に ONFH に対する骨切り手術は減少し、THA は増加していた。また骨切り手術は Type C2 に施行される割合が減少し、THA は stage 3A で施行される割合が増加し、stage 4 で減少していた。

(6) 名古屋大学の竹上らは、定点モニタリングデータを用いて ONFH に随伴する他部位の骨壊死の発生要因について検討した。697 例の患者のうち、144 例(21%)で他部位の骨壊死を認めた。多変量解析を行い、他部位骨壊死のリスクファクターとして 40 歳以下であることと、SLE 罹患が挙げられた。

(7) 京都府立医科大学の林らは、腎移植後 ONFH の近年の動向について調査した。免疫抑制療法の進歩によって腎移植後 ONFH の発生率が低下しているとされている。京都府立医科大学付属病院でも抗 CD25 モノクローナル抗体であるバシリキシマブ導入後、術後 2 週のステロイド投与量が減少し、ONFH 発生率が低下していることを平成 25 年度研究報告書で報告した。本研究では近年の京都府立医科大学付属病院での腎移植後 ONFH 発生に対し MRI スクリ

ーニングを行った。1988 年 1 月から 2016 年 12 月の間に腎移植術を施行した症例に対して、術後 2 週間までのステロイド投与量、術後 2 週間までの体重あたりのステロイド投与量、年齢、性別、急性拒絶反応の有無、移植腎の種類および免疫抑制剤の種類各項目と ONFH 発生リスクとの関連をロジスティック回帰モデルで解析した。解析項目のうち、術後 2 週間までのステロイド投与量のみが ONFH 発生と有意に関連し、両者の間には量・反応関係を認めた。併用免疫抑制剤のうち、ミゾリピンが ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。

(8) 山口大学の坂井らは、ONFH の鑑別診断としての関節リウマチ(RA)について調査した。ONFH の鑑別疾患の一つに RA が挙げられる。平成 26 年~29 年度の定点モニタリングデータで ONFH の診断から報告までを3年以内とした場合、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、13 例/546 例(2.38%)であった。13 例中 7 例は自己免疫疾患を、5 例は間質性肺炎を合併し、RA のみは 3 例であった。この RA のみ 3 例中、2 例は片側例で stage 4 であった。

(9) 大阪大学の安藤らは ONFH stage 1 と診断された症例の特徴と経過について調査した。ONFH 診断基準は高い感度・特異度を有し臨床・研究の現場で機能してきた。しかし骨シンチ、骨生検実施数が現実的に減少しつつあることから、stage 1 においては MRI にて典型的な band 像を呈しているものの、レントゲン所見がないため 1 項目しか満たさず、本来 5 項目中 2 項目を満たす必要のある確定診断を適応できないという課題がある。今回、定点モニタリングに登録されている stage 1 の ONFH を調査し、MRI の 1 項目をもって診断された症例の割合、さらには各施設にアンケート調査を行い、それらがどのような経過をたどったかについて調査したところ、86%が診断項目 1 項目で ONFH stage1 と診断されていた。その中の両側性の ONFH について、反対側が ONFH であるかどうかの有無に関わらず、約半数が ONFH の確定診断に至らず、診断項目 1 項目のみでの ONFH の確定診断は信頼性が低いと考えられた。

(10) 名古屋大学の金子らは、ONFH と鑑別を要する症例の検討を行った。ONFH は比較的稀な疾患であり、一般整形外科医が診断に難渋することも少なくない。大学病院に ONFH として紹介された症例を再

度 ONFH 診断基準に基づいて診断を行い、ONFH 群と非 ONFH 群に分けて比較検討した。非 ONFH 群は女性、高齢、片側例が多かった。日本整形外科学会(日整会)専門医、難病指定医の資格の有無で差はなかった。難病指定医でも約 40%で誤認があった。

(11) 名古屋大学の竹上らは、ONFH の画像診断に関する学習支援システムを無料の Web サービスを用いて開発した。このシステム内のテストを股関節専門医と整形外科専攻医の間で比較したところ股関節専門医が有意に良好な成績を収めた。本システムは大腿骨頭壊死症の画像診断における医師の能力の均てん化に資する可能性がある。

(12) 京都府立医科大学の山本らは、高用量ステロイド療法後に大腿骨頭骨端線の周囲にバンド像を認めた 1 例について報告した。15 歳男児、急性リンパ性白血病(ALL)に対して高用量ステロイド療法を受けた。ステロイド投与開始 8 か月後に両大腿骨頭の骨端線の遠位に MRI T1 強調画像でバンド像に囲まれた領域を認めた。さらに 4 か月後に右股関節痛を自覚した。MRI T1 強調画像で右大腿骨頭の軟骨下骨に近位凸の低信号像が出現し、骨端線より遠位に骨髓浮腫を認めた。大腿骨頭の血管系の変化を生じる年齢であるため、非典型的な所見を呈したと考えた。

(13) 九州大学の池村らは、ONFH との鑑別を要した急速破壊型股関節症の 1 例について報告した。74 歳男性、習慣性飲酒歴あり。左股関節痛を主訴に前医受診、左 ONFH を指摘され紹介となった。X 線では左大腿骨頭の圧潰、帯状硬化像、関節裂隙の狭小化を認め、MRI では末梢側に凸の T1 低信号バンドを認めた。THA 施行時の摘出骨頭病理像では、バンド部より近位は肉芽組織が充満しており、圧潰部には骨髓内巨核球および骨破砕片を認め、急速破壊型股関節症の所見であった。

(14) 九州大学の畑中らは、痛みの原因を寛骨臼形成不全由来と判断し骨盤骨切り術を施行した stage 3A ONFH の 1 例について報告した。ボーダーライン寛骨臼形成不全(DDH)合併の圧潰後 ONFH の 1 例(type B, stage 3A)に対して、画像所見より痛みの由来は DDH によるものと判断し、寛骨臼移動術を施行した。術中股関節鏡では圧潰部と前方関節唇断裂を認めたが、鏡視所見による痛みの由来の判別(ONFH 由来か DDH 由来か)は困難であった。

(15) 東京大学の橋倉らは、大腿骨頸部骨折として治療された ONFH の 2 例について報告した。的確な診断がなされずに複数回の手術を要した 2 症例であった。ステロイドパルス療法歴のある、26 歳女性と 69 歳女性で 2 例とも明らかな外傷起点なく股関節痛を自覚し、他院にて単純 X 線で明らかな異常所見はないものの MRI で大腿骨頸部骨折と診断され骨接合術を実施された。術後一旦は改善した股関節痛も、徐々に再燃し骨頭圧潰が起こり紹介となった。骨接合術前の診断は ONFH であったと考え THA を実施し 2 症例ともに経過は良好であり、病理診断でも ONFH の診断であった。

(16) 神戸大学の上杉らは、ONFH に対する術前術後 QOL 評価について調査した。ONFH は病状の進行に伴い関節に痛みが生じ患者の生活が障害され、進行度に応じて手術治療が行われる。その対象患者は壮年期が多く回復過程が社会活動に及ぼす影響も大きいと考えられ、その術前術後 QOL を明らかにすることは重要である。本研究の目的は、ONFH に対して最も多く行われている人工股関節全置換術(THA)と大腿骨骨切り術における術前後の経時的 QOL の推移を明らかにすることとした。

2015 年 2 月-2017 年 4 月に手術が施行された 215 症例のうち、THA と大腿骨骨切り術患者を選択し、追跡不能例や重複例を除外して検討した。術前 183 例(男 108 例:女 75 例)で、THA141 例(平均年齢 51.2 ± 14.2 歳):大腿骨骨切り術 42 例(平均年齢 34.1 ± 9.7 歳)、術後 6 ヶ月 139 例(THA104 例:骨切り 35 例)、術後 1 年 140 例(106 例:34 例)、術後 2 年 75 例(56 例:19 例)より結果が得られた。THA 群、大腿骨骨切り術群とも術前から術後 2 年の経緯において QOL は改善していた。THA 群は術前から術後 6 カ月でほとんどの項目が有意に改善していたが、大腿骨骨切り術群は術後 1 年で有意に改善している項目が多く、その回復過程の違いが示された。

(17) 九州大学の宇都宮らは、前方壊死分界部の位置が骨頭圧潰進行に及ぼす影響について検討した。ONFH における前方壊死分界部の位置が圧潰進行に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、発症後 1 年以上保存的に経過観察可能であり Type B または Type C1 に該当した 28 例 30 股の圧潰進行を調査した。ラウエンシュタイン像において、前方壊死分界部が臼蓋荷重部の内側 2/3 よりも外側に位置した場

合、圧潰幅の進行量は有意に大きく、1mm 以上の圧潰進行をendpointとした生存曲線では約半数で発症から 1 年以内に圧潰進行を認めた。Type B または Type C1 症例の圧潰進行に関し前方壊死境界部の位置が重要であることが示唆された。

(18) 九州大学の馬場らは、ONFH に対する大腿骨頭前方回転骨切り術(ARO)後の SPECT/CT における壊死部への tracer uptake の有無と、その後の壊死部の圧潰進行との関係を調査した。九州大学にて 2009 年 2 月から 2015 年 2 月に ARO を施行した ONFH 患者のうち、2 年以上経過観察が可能であった 47 人 54 股を対象とした。この症例群で SPECT/CT での壊死部の tracer uptake の有無と術後圧潰進行との関連を調査し、また、壊死部の tracer uptake の有無と関連する因子についても検討を行った。54 股中壊死部の tracer uptake は 11 股(20.4%)で認め、この 11 股は全例術後圧潰進行を認めなかった。一方、uptake を認めなかった 43 股のうち 17 股(39.5%)で圧潰進行を認め、uptake を認めたものは有意に圧潰進行が少なかった($p=0.011$)。壊死部の uptake の有無に影響する因子の多変量解析では、術前 MRI 脂肪抑制 T2 強調画像での壊死部の高信号が独立した影響因子であった($p=0.045$)。本研究の結果から、壊死部の修復の有無が ARO 術後の圧潰進行と関連している可能性が示唆された。

(19) 九州大学の本村らは、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」の現況についての報告を行った。2018 年 6 月時点で本先進医療を実施可能な医療機関は全国 5 施設で、追加医療機関 5 施設においては IRB 承認済みで厚労省への申請準備中であった。総登録症例数は 11 例であり、試験薬 3 剤の併用投与はこれまでのところ安全に施行されていた。

(20) 九州大学の宇都宮らは、Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味し ONFH における圧潰進行との関連性を明らかにすることを目的とし、発症後一年以上保存的に経過観察可能であった ONFH の 49 例 57 股を調査した。外側ならびに前方壊死境界域の白蓋荷重部に対する位置関係と圧潰進行との関連性を検討したところ、Type C2 では全例に圧潰進行を認め、Type B または Type C1 においてはラウエンシュタイン像で前方壊死境界域が白蓋荷重部の 2/3 より外

側に位置した場合、高率に圧潰進行を認めた。Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味することで、特に Type B、Type C1 における圧潰進行の予測に有用であった。

(21) 金沢医科大学の植田らは、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおける骨髄由来間葉系幹細胞の全身投与による予防について報告した。MSC を全身投与することによって、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおける壊死好発部位である大腿骨に MSC が特異的に集まることが示された。また、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおいても、MSC の全身投与による骨壊死発生予防の可能性が考えられた。

(22) 札幌医科大学の小助川らは、ランソプラゾールによるステロイド関連 ONFH の発生予防試験について報告した。先行試験として抗炎症作用が報告されているプロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールをステロイド投与と同時に免疫疾患患者に行うことで、ステロイド性 ONFH をある程度予防することができた。上記を踏まえ、臨床での同剤の特発性 ONFH に対する薬剤効果を検討した。ONFH 発生率は 26.3%であり、ONFH 発生に対する予防効果はないと判断した。また、経時的な壊死領域の縮小が確認された。

(23) 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の開発について報告した。骨頭圧潰前の ONFH 患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することを目的とし、2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、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、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。

(24) 九州大学の徐らは大腿骨頭後方回転骨切り術の 3D シミュレーションについて報告した。大腿骨頭後方回転骨切り術(PRO)では良好な治療成績を得るために意図的内反を得ることが重要であるが、これまでに単純 CT をもとにした PRO の 3D シミュレーションの報告はない。健常人ボランティア 10 名の単純 CT から作成した全大腿骨三次元モデルにおいて大腿

骨頭後方回転骨切り術の原法に準じ骨切りシミュレーションを行い、転子間骨切り面が術後大腿骨近位部の形態に与える影響を検討した。術後内反位を得るためには適切な急峻・前開きの組合せが必要であった。

(25) 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 22 年間(1996 年 1 月～2017 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,711 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 59%、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 stage 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 81%、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 5.8 年(最長 22 年)で、術後脱臼は 4.2%(内、単回 40%、反復性 60%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.0%であり、その 89%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 5.1%、BP で 0.78%、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 1.81 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 3.04、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 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 30 関節(0.53%)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 5,634 関節での検討では、手術の種類が有意な危険因子となっていた。THA と比べ、新 BP はハザード比 0.42 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 4.27 と有意に耐用性が劣った。

(26) 千葉大学の萩原らは、T2 mapping の手法を用いて、ステロイド大量療法を施行した SLE 患者における股関節軟骨の評価を行った。健常ボランティアと ONFH 発生有無により 3 群に分け、群間比較と T2 値についての多変量解析を行った。関節軟骨 T2 値は

壊死発生の影響を受けず、骨密度の低下とステロイド投与の影響を認めた。

(27) 九州大学の山口らは、ONFH と小児大腿骨頭壊死症(ペルテス病)における共通点と相違点について検討した。ONFH は青壮年期に好発するが、14 歳以前の発生は非常に稀である。一方で小児の大腿骨頭壊死症であるペルテス病は 5-8 歳を好発年齢とし、14 歳まで発生が認められる。どちらも原因不明に生じた大腿骨頭の虚血性壊死が本態と考えられているが、ステロイド・アルコールとの関連性や示す画像所見は大きく異なる。また壊死骨が恒久的に遺残する ONFH に対して、ペルテス病では数年の経過で完全に修復され予後が大きく異なる。両者の共通点と相違点を明らかとし、ONFH の病態を考察した。

(28) 九州大学の馬場らは、ONFH における骨頭圧潰前の壊死域の骨密度を、単純 CT での Hounsfield unit (HU 値)を測定し正常骨頭と比較することにより評価した。対象は圧潰前 ONFH16 骨頭と正常骨頭 101 骨頭、性別・年齢・BMI の背景因子を propensity score matching を行い調節した 2 群間で、骨頭の前方・関節面側 1/3 の関心領域において HU 値の比較を行った。Propensity score-matching 後の 13 骨頭同士の比較では、正常骨頭の関心領域の HU 値は平均 301.3 ± 42.8 、非圧潰 ONFH 骨頭の壊死域は平均 324.1 ± 67.1 であり、2 群間に有意差は認めなかった($p=0.32$)。ONFH では骨頭圧潰前から骨吸収が生じ、壊死域の構造的脆弱性が生じるという仮説が報告されているが、本研究では、圧潰前 ONFH 骨頭の壊死部の HU 値は正常骨頭と比べて有意差は認めず、骨頭圧潰前には壊死部の骨密度は低下していないと考えられた。

(29) 九州大学の河野らは、ONFH の摘出骨頭を対象に、圧潰部における骨形態計測法による骨微細構造評価および病理組織学的評価を行い、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折症例と比較検討した。ONFH の外側圧潰部の骨微細構造は SIF との違いを認めた。外側圧潰部の評価が、ONFH と SIF の鑑別に繋がる可能性が示唆された。

(30) 九州大学の末次らは ONFH ゲノム研究の成果と現況について報告した。ONFH の発生には、ステロイド全身投与や飲酒などの環境因子だけではなく、個人の病気のなり易さ(疾患感受性)を規定する遺伝因子も関連すると考えられている。全ゲノム関連解析

(genome-wide association study: GWAS)を行い、疾患感受性領域として 12q24、20q12 を得た。現在、20q12における候補遺伝子について機能解析を施行中である。また、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 GWAS を行う予定である。

(31) 大阪大学の安藤らは ONFH 診療ガイドライン策定の進捗状況について報告した。ONFH 診療ガイドライン策定にむけ、1. 疫学、2. 病態、2. 診断、4. 保存療法、5. 手術治療:骨移植、細胞治療、6. 手術治療:骨切り術、7. 手術療法:人工股関節置換術の7つの章において設定した 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。平成 30 年 5 月第 91 回日本整形外科学会、平成 30 年 10 月第 45 回日本股関節学会においてパブリックコメントを収集し、ガイドラインの修正を行った。また各 CQ の推奨 Grade の合意率を集計した。