

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成26年度～28年度 総合研究報告書

研究代表者 菅野 伸彦

平成29（2017）年 5月

## 目 次

研究者名簿	-----1
I . 総合研究報告	
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	-----7
研究代表者 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)	
II . 分担研究報告	
1 . 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査	-----16
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
坂井孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)	
中村好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)	
2 . 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査票書式の改訂(2014年)	---40
小野 優、福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
菅野 伸彦、西井 孝 (大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)	
坂井 孝司、高尾 正樹 (大阪大学大学院医学系研究科整形外科学)	
山田 晋 (秋田大学大学院医学系研究科整形外科学)	
伊藤 浩 (旭川医科大学整形外科学)	
間島 直彦 (愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座)	
加来 信広 (大分大学医学部整形外科学)	
溝川 滋一 (大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学)	
藤原 一夫 (岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座)	
小宮 節郎 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学)	
加畑 多文 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学)	
松本 忠美、兼氏 歩 (金沢医科大学整形外科学)	
大園 健二 (関西労災病院整形外科)	
岩本 幸英、山本 卓明 (九州大学大学院医学研究院整形外科学)	
久保 俊一 (京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学)	
樋口 富士男 (久留米大学医療センター整形外科関節外科センター)	
藤代 高明 (神戸大学大学院医学研究科整形外科学)	
三木 秀宣 (独立行政法人大阪医療センター整形外科)	
馬渡 正明 (佐賀大学医学部整形外科学)	
名越 智 (札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座)	
渥美 敬 (昭和大学藤が丘病院整形外科)	
小林 千益 (諏訪赤十字病院整形外科)	
岸田 俊二、中村 順一 (千葉大学大学院医学研究院整形外科学)	
田中 栄、田中 健之 (東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学)	
山本 謙吾 (東京医科大学整形外科学)	
神野 哲也 (東京医科歯科大学医学部整形外科)	

尾崎 誠	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学)
長谷川 幸治	(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学)
石橋 恭之	(弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座)
山崎 琢磨	(広島大学大学院医学研究科整形外科学)
安永 裕司	(広島県立障害者リハビリテーションセンター)
高橋 大介	(北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座)
須藤 啓広	(三重大学大学院医学系研究科運動器外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部整形外科学)
高木 理彰	(山形大学医学部整形外科学)
稲葉 裕	(横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学)
仲宗根 哲	(琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学)

### 3. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

平成 25 年 1 月～平成 28 年 11 月の集計結果 -----46

伊藤 一弥、福島 若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野 伸彦、高尾 正樹	(大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)
坂井 孝司	(大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学)
山田 晋	(秋田大学大学院医学系研究科 整形外科学)
伊藤 浩	(旭川医科大学 整形外科学)
間島 直彦	(愛媛大学大学院医学研究科 地域医療再生学講座)
加来 信広	(大分大学医学部 整形外科学)
大田 陽一	(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)
藤原 一夫	(岡山大学大学院医学研究科 運動器知能化システム開発講座)
小宮 節郎	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科学)
加畑 多文	(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医薬保健学域医学類 機能再建学)
兼氏 歩、市堰 徹	(金沢医科大学 整形外科学)
大園 健二、安藤 涉	(関西労災病院 整形外科)
本村 悟朗	(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
久保 俊一、上島 圭一郎	(京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)
大川 孝浩	(久留米大学医療センター 整形外科・関節外科センター)
林 申也	(神戸大学大学院医学研究科 整形外科学)
三木 秀宣	(独立行政法人大阪医療センター 整形外科)
馬渡 正明	(佐賀大学医学部 整形外科学)
名越 智	(札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座)
中西 亮介	(昭和大学 藤が丘病院 整形外科)
小林 千益	(諏訪赤十字病院 整形外科)
中村 順一	(千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)
田中 栄、田中 健之	(東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚・運動機能医学講座整形外科学)
山本 謙吾、穴戸 孝明	(東京医科大学 整形外科学)
神野 哲也	(東京医科歯科大学 医学部附属病院 リハビリテーション部)
尾崎 誠	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 構造病態整形外科学)
関 泰輔	(名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 運動・形態外科学講座)

石橋 恭之	(弘前大学大学院医学研究科 整形外科学講座)
山崎 琢磨	(広島大学大学院医学研究科 人工関節・生体材料学)
安永 裕司	(広島県立障害者リハビリテーションセンター)
高橋 大介	(北海道大学大学院医学研究科 整形外科学分野)
須藤 啓広	(三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部 整形外科学)
高木 理彰、佐々木 幹	(山形大学医学部 整形外科学)
稲葉 裕	(横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学)
仲宗根 哲	(琉球大学大学院医学研究科医科学専攻 整形外科学)

4 . 特発性大腿骨頭壊死症診断基準における現在の課題 -----	57
大園健二	( 関西労災病院整形外科 )
5 . 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況-----	60
坂井孝司、高尾正樹	(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
福島若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野伸彦、西井孝	(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
6 . 骨シンチグラフィーの無症候性大腿骨頭壊死に対する診断精度 -----	62
園田和彦、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、久保祐介、岩本幸英	(九州大学大学院医学研究院 整形外科)
7 . MRI にてステロイド投与開始後 18 日目に骨壊死発生が示唆された一例 -----	64
久保祐介、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、岩本幸英	(九州大学大学院医学研究院 整形外科)
塚本伸章	(佐賀県医療センター好生館 整形外科)
8 . 特発性大腿骨頭壊死症の誘因に関する再調査 -----	67
畑中敬之、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、久保祐介、宇都宮健、岩本幸英	(九州大学大学院医学研究院 整形外科)
9 . 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討 -----	70
安藤 涉、山本健吾、小山 毅、橋本佳周、辻本貴志、大園健二	( 関西労災病院 整形外科 )
10 . 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に注意を要した症例の検討 -----	72
安藤 涉、山本健吾、小山 毅、橋本佳周、辻本貴志、大園健二	( 関西労災病院 整形外科 )
11 . 当院での特発性大腿骨頭壊死症の背景因子、診断時病型、病期別の自然経過 -----	75
黒田 隆、松田秀一	(京都大学大学院医学研究科 整形外科)
12 . 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率 -----	77
黒田 隆、宗 和隆、後藤公志、松田秀一	(京都大学大学院医学研究科 整形外科)
瀧上伊織、秋山治彦	(岐阜大学大学院医学研究科 整形外科)

田中健之、田中 栄(東京大学大学院医学研究科 整形外科)

13. 特発性大腿骨頭壊死症の壊死領域の急速な減少、消失 ----- 80  
岡崎俊一郎、名越 智 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)  
山下敏彦 (札幌医科大学 整形外科講座)
14. 片側の特発性大腿骨頭壊死診断後6週で、新たに対側に壊死を認めた1例 ---83  
園田和彦、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、岩本幸英  
(九州大学大学院医学系研究院 整形外科)
15. 片側性特発性大腿骨頭壊死症の特徴と反対側の経過 ----- 86  
安藤涉、山本健吾、小山毅、橋本佳周、安井広彦、大園健二 (関西労災病院 整形外科)
16. 各種アディポカインの血中及び骨髄液中濃度の比較検討----- 89  
福島達也、穂積 晃、千葉 恒、前田純一郎、尾崎 誠  
(長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻 展開医療講座 整形外科)
17. 特発性大腿骨頭壊死症における厚生労働省班会議病型分類と壊死部体積及び  
壊死領域角分類の関連性 ----- 95  
高嶋和磨、坂井孝司、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
高尾正樹、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)
18. 色素性絨毛結節性滑膜炎を合併した特発性大腿骨頭壊死症の一例 -----98  
濱田英敏、坂井孝司 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
高尾正樹、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)  
倉都滋之 (ベルランド総合病院 整形外科)
19. 特発性大腿骨頭壊死症のQOL 評価-----101  
上杉裕子 (神戸大学大学院保健学研究科 国際保健学領域)  
坂井孝司 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
関泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動 形態外科学)  
林申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科)  
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 QOL 評価グループ
20. 変形性股関節症と大腿骨頭壊死症における JHEQ の特徴-----108  
市堰 徹、兼氏 歩、植田 修右、松本 忠美 (金沢医科大学 整形外科)

- 2 1 . 特発性大腿骨頭壊死症に関するQOL評価 -----112  
 関泰輔、池内一磨、竹上靖彦、天野貴文、樋口善俊、笠井健広、小松大悟 (名古屋大学 整形外科)  
 長谷川幸治 (名古屋大学 下肢関節再建学)
- 2 2 . 患者報告アウトカムから見た初診時ステロイドとアルコール関連特発性大腿骨頭壊死症  
 患者のQOLの特徴 -----116  
 関 泰輔、竹上靖彦、天野貴文、樋口善俊、笠井健広、小松大悟 (名古屋大学 整形外科)  
 長谷川幸治 (名古屋大学 下肢関節再建学)
- 2 3 . 特発性大腿骨頭壊死症に対する手術治療における患者満足度の評価  
 ~ patient-reported outcomes を用いた前向き検討 ~ -----121  
 久保祐介、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、宇都宮健、畑中敬之、岩本幸英  
 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)
- 2 4 . 大腿骨頭壊死に対する大腿骨骨切り術後人工股関節全置換術の臨床成績  
 及びQOL 評価 -----124  
 大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦 (名古屋大学医学部 整形外科)
- 2 5 . 弯曲内反骨切り術に Bone impaction grafting を併用した大腿骨頭壊死の中期成績--127  
 長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学研究科 下肢関節再建学)  
 関泰輔、池内一磨、天野貴文、竹上靖彦 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)
- 2 6 . 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長期成績 -----130  
 森田大悟、関 泰輔、大倉俊昭、大澤郁介  
 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動・形態外科学整形外科学)  
 長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学寄附講座)
- 2 7 . 大腿骨頭回転骨切り術における大腿骨頭回転シミュレーション-----133  
 名越 智、岡崎俊一郎、鈴木大輔 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)
- 2 8 . 特発性大腿骨頭壊死症に対する BHA 手術の有用性及び適応限界の検討  
 - 同時期に施行された THA 手術との長期臨床成績の比較検討- -----135  
 久保宏介、宍戸孝明、青木真哉、森島 満、石田常仁、立岩俊之、溝上達朗、正岡利紀、山本謙吾  
 (東京医科大学 整形外科学分野)
- 2 9 . 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 -----138  
 小林千益 (諏訪赤十字病院 整形外科)  
 大園健二 (関西労災病院 整形外科)  
 久保俊一 (京都府立医科大学 整形外科)  
 岩本幸英 (九州大学大学院 整形外科)  
 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)

30 . 特発性大腿骨頭壊死症に対する 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 ----- 150

秋山治彦 (岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学)

31 . 特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン試案 -----153

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

(資料) 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン試案

III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 282

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン

策定を目指した大規模多施設研究

平成 26 年度研究者名簿

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



研究協力者	小宮節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学	教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部整形外科学	教授
	樋口富士男	久留米大学医療センター整形外科関節外科センター	教授
	石橋恭之	弘前大学大学院 医学研究科 整形外科学講座	教授
	山本謙吾	東京医科大学整形外科	主任教授
	兼氏 歩	金沢医科大学整形外科学	教授
	加来信広	大分大学医学部整形外科学	講師
	西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学	寄附講座 准教授
	高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	助教
	岸田俊二	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	助教
	山田 晋	秋田大学大学院医学系研究科整形外科学	講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座	准教授
	藤原一夫	岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座	寄附講座 准教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	助教
	山崎琢磨	広島大学大学院医学研究科整形外科学	診療講師
	藤代高明	神戸大学大学院医学研究科整形外科学	特命助教
	田中健之	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	助教
	高橋大介	北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座	助教
溝川滋一	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学	助教	
市堰 徹	金沢医科大学整形外科学	准教授	

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン

策定を目指した大規模多施設研究班 平成 27 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	菅野伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学	寄附講座教授
研究分担者	松本忠美	金沢医科大学整形外科学	教授
	渥美 敬	佐々総合病院	名誉院長
	久保俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科運動器外科学	教授
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学	教授
	安永裕司	広島県立障害者リハビリテーションセンター	副所長
	大園健二	関西労災病院 整形外科	副院長
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学	寄附講座教授
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	教授
	小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	副院長
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科疫学・公衆衛生学	教授
	山本卓明	九州大学大学院医学研究院整形外科	准教授
	伊藤 浩	旭川医科大学整形外科学	教授
	高木理彰	山形大学医学部整形外科学	教授
	松田秀一	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学	教授
	神野哲也	東京医科歯科大学医学部附属病院・リハビリテーション部	准教授
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学	准教授
	名越 智	札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	加畑多文	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学	准教授
上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科国際保健学領域	准教授	
三木秀宣	独立行政法人大阪医療センター整形外科	医長	
秋山治彦	岐阜大学整形外科	教授	
大川孝浩	久留米大学医療センター整形外科・関節外科センター	教授	

	仲宗根哲 坂井孝司	琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学 大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	講師 講師
研究協力者	小宮節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学	教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部整形外科学	教授
	石橋恭之	弘前大学大学院 医学研究科 整形外科学講座	教授
	山本謙吾	東京医科大学整形外科	主任教授
	兼氏 歩	金沢医科大学整形外科学	教授
	加来信広	大分大学医学部整形外科学	准教授
	西井 孝	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学	寄附講座 准教授
	高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	助教
	山田 晋	秋田大学大学院医学系研究科整形外科学	講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座	准教授
	藤原一夫	岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座	寄附講座 准教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	助教
	山崎琢磨	広島大学大学院医学研究科人工関節・生体材料学	寄附講座 准教授
	林 申也	神戸大学大学院医学研究科整形外科学	特命助教
	田中健之	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	助教
	高橋大介	北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野	助教
	溝川滋一	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学	助教
	市堰 徹	金沢医科大学整形外科学	准教授
	上島圭一郎	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学	講師
	関 泰輔	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 運動・形態外科学講座	助教
宍戸孝明	東京医科大学整形外科	准教授	
黒田 隆	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学	助教	
佐々木幹	山形大学医学部整形外科学	准教授	
中西亮介	昭和大学藤が丘病院整形外科	助教	

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン

策定を目指した大規模多施設研究

平成 28 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	菅野伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学	寄附講座教授
研究分担者	渥美 敬	佐々総合病院	名誉院長
	久保俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科運動器外科学	教授
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学	教授
	安永裕司	広島県立障害者リハビリテーションセンター	副所長
	大園健二	関西労災病院 整形外科	副院長
	長谷川幸治	関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科	教授
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	教授
	小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	副院長
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科疫学・公衆衛生学	教授
	山本卓明	福岡大学整形外科	教授
	伊藤 浩	旭川医科大学整形外科学	教授
	高木理彰	山形大学医学部整形外科学	教授
	松田秀一	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学	教授
	兼氏 歩	金沢医科大学整形外科学	教授
	神野哲也	東京医科歯科大学医学部附属病院リハビリテーション部	准教授
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学	准教授
	名越 智	札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	加畑多文	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部	准教授
	上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科国際保健学領域	准教授
	三木秀宣	独立行政法人大阪医療センター整形外科	医長
秋山治彦	岐阜大学整形外科	教授	
大川孝浩	久留米大学医療センター整形外科・関節外科センター	教授	
仲宗根哲	琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学	講師	
関 泰輔	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 運動・形態外科学講座	助教	
坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	講師	

研究協力者	小宮節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学	教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部整形外科学	教授
	石橋恭之	弘前大学大学院 医学研究科 整形外科学講座	教授
	山本謙吾	東京医科大学整形外科	主任教授
	加来信広	大分大学医学部整形外科学	准教授
	西井 孝	大阪府立急性期総合医療センター	整形外科部長
	高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学	寄附講座講師
	山田 晋	秋田大学大学院医学系研究科整形外科学	講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座	教授
	藤原一夫	岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座	寄附講座 准教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院整形外科学	助教
	山崎琢磨	広島大学大学院医学研究科人工関節・生体材料学	寄附講座 准教授
	林 申也	神戸大学大学院医学研究科整形外科学	特命助教
	田中健之	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	助教
	高橋大介	北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野	講師
	大田陽一	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学	講師
	市堰 徹	金沢医科大学整形外科学	准教授
	上島圭一郎	京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学	准教授
	宍戸孝明	東京医科大学整形外科	准教授
	黒田 隆	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学	助教
本村悟朗	九州大学整形外科	助教	
佐々木幹	山形大学医学部整形外科学	准教授	
中西亮介	昭和大学藤が丘病院整形外科	助教	
安藤 涉	関西労災病院整形外科	副部長	

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

菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

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

ONFH という難病に対し、昭和 50 年に調査研究班が組織され、本年で 41 年が経つ。この間、本研究班は診断基準の確立、病型分類など日本のみならず世界的にも多大な業績を残し、医療福祉に貢献してきた。平成 26 年度からの新たな研究班発足にあたり、その最大の目的を以下の 4 点においた。

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

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

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

確定診断時の MRI 異常所見は 90%、X 線異常所見は 59～76% に認められ、病型は Type C-2 が 58%、病期は Stage 3A が 28% と最も高かった。ONFH の 56% に手術が施行されていた。初回術式は、骨切り術が 12%、

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

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

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

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

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

## 1. 研究の目的

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

## 2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊により歩行障害をきたし、労働能力の低下をきたすなど社会経済的に大きな損失を生じている。さらに、骨壊死の再生治療や、変形した関節をもとの球体関節に還元し表層の軟骨も修復する治療法は確立されておらず、人工関節に置換する手術でも、長期的には人工関節の再置換を要するため、通院は長期間に及ぶことが多く、医療経済的にも問題が大きい。臓器移植や幹細胞移植を含めた移植医療の発展に伴

い、それらの合併症として本疾患が増加することが懸念される。適切な治療には、その重症度に応じた治療の標準化が医療経済にきにも重要で、本症の診断・治療体系をガイドラインとして確立する必要がある。

## 3. 研究の特色・独創的な点

世界に類を見ない大規模な疫学調査を継続実施することにより、疾患の特徴の時代的変遷を捉えた実用的な診療ガイドラインを策定することができる。また、効率的で精度の高い診断基準と重症度分類を整備し、整形外科学会と連携して難病診療医に周知徹底することで、日本における特発性大腿骨頭壊死症診療の標準化が行える。

1・全国疫学調査と定点モニタリングシステムの継続による疫学像の把握

本研究班での全国疫学調査での推計年間新患者数は2000人程度であるため、単施設での症例報告では、疾患の病態を十分に解析できない。そこで、十分な臨床データを収集するためには疫学的調査が必須である。本研究班において平成9年より20年間継続されてきた定点モニタリングシステムは、本邦における新規発生数の40%を捉えることができるまでに成長した。難治性疾患研究班の中で、現在まで定点モニタリングシステムを維持・拡大している研究班は他になく、世界的にも注目されている。またこれまで特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査は平成7年及び平成17年の2回行われており、平成27年に実施したことにより他の難病疾患では類を見ない10年毎の疫学像の20年にわたる変化をとらえることができる。全国疫学調査は他疾患でも実施されているが、10年毎の調査を3回実施可能な疾患は、特発性大腿骨頭壊死症のみである。

## 2. 精度の高い診断基準の確立

特発性大腿骨頭壊死症患者の診断の標準化を進め、他疾患の混入を減少する。

## 3. 重症度分類の確立とQOL評価

多発性骨壊死や非手術例の経過も踏まえ重症度分類を確立しQOL評価を行う。

## 4. 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの策定

疫学研究、診断基準と重症度分類の整備、大腿骨頭壊死症患者のQOL評価をもとに診療ガイドラインを策定する。

## 4. 研究計画

### 全体研究計画

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

2. 診断基準の整備 最新で精度の高い診断基準の確立

3. 重症度分類の確立 病期分類、病型分類、及び多発性骨壊死を含めた臨床像を特定し、非手術例の経過も考慮したQOL評価を行い、患者立脚型評価にもとづく重症度分類を確立する。

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

平成28年度は下記に重点をおいて研究を遂行した。

### 1. 疫学調査

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

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

## 2. 診断基準

現在の診断基準は5項目中2項目で確定診断とし、高い感度・特異度を有するが、MRIのband像のみを呈するstage1の症例について、band像1項目のみで確定診断としてよいかどうか引き続き検討するため、stage1例における自然経過や、片側罹患例の自然経過と反対側の骨壊死発生について検討する。

## 3. 重症度分類とQOL評価

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

## 4. 診療ガイドラインの策定

人工関節登録の継続およびデータ解析を更に施設数を増やして実施した。平成27年度から疫学・



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

## 5. 平成 26 年から 28 年度の 3 年間の成果の総括

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

(1) 1996 年に改訂された特発性大腿骨頭壊死症研究班の診断基準は、整形外科医に広く認知されており、その診断精度、感度、特異度など詳細な研究成果が国際雑誌にも出版されており、この診断基準は、日本整形外科学会の専門医試験にも引用されていることを踏まえ、研究代表者である大阪大学の菅野は、日本整形外科学会として本研究班の特発性大腿骨頭壊死症診断基準を学会で承認されるように申請し、平成 26 年 9 月 25 日に日本整形外科学会でも特発性大腿骨頭壊死症診断基準として承認された。また、予後判定および治療法の選択に重要な病型分類、病期分類において、当研究班の分類を世界的基準とすべく、骨壊死の国際学会である ARCO (Association Research Circulation Osseous) の Vice President Japan に平成 27 年 4 月に就任し、平成 28 年 2 月 29 日米国オーランドで開催された ARCO 骨壊死分類 workshop にて、日本の特発性大腿骨頭壊死症研究班の優れた体制と蓄積した膨大なデータにもとづく日本の病型病期分類を国際基準にするよう提案した。

厚生労働省指定難病の特発性大腿骨頭壊死症の調査個人票の改訂に協力し、修正案を平成 28 年 2 月 15 日にまとめた。

本研究班で策定する特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインは、日本整形外科学会の特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインともなることを平成 28 年 1 月 27 日の日本整形外科学会理事会で承認された。

(2) 大阪市立大学の福島らは、全国疫学調査を実施し、2015 年 1 月 5 日からの一次調査では全国の整形外科 4,847 科から 1,226 科(25%)を調査対象として

選定し、738 科(回答率:60%)から 13,563 人の ONFH 患者が報告された。2014 年 1 年間の全国における特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 受療患者数は約 23,100 人(95%信頼区間:20,800-25,300)、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)と推計された。また、年間新患数(「2014 年 1 年間に確定診断された症例」と定義)は全国で約 2,100 人と推計された。1995 年と 2005 年の ONFH 全国疫学調査と比較した場合、1994 年 1 年間の ONFH 受療患者数は 7,400 人(95%CI:6,700 - 8,200)3,4)、2004 年 1 年間の同患者数は 11,400 人(95%CI:10,100 - 12,800)5) と推定されており、2014 年には 20 年前の 3 倍を超え、増加し続けていることが明らかとなった。日本人口で除した年間有病率は、人口 10 万人あたり 1994 年が 5.9 人、2004 年が 8.9 人で、今回 2014 年が 18.2 人で、やはり、増加し続けている。しかし、年間新患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 年では新患患者は増えておらず、やや減少した傾向であった。

2015 年 8 月 12 日からの二次調査では、一次調査で「ONFH 患者の受診あり」と回答した 419 科に個人票を送付した。近年における ONFH 患者像の把握に重点を置くため、「2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日(最近 3 年間に確定診断された症例)」を抽出して回答を依頼した。275 科から回答があり(回答率:66%)、2,417 症例を解析対象として集計を行った。確定診断時の年齢分布は、40～60 歳代の割合が高かった(40 歳代:20%、50 歳代:19%、60 歳代:21%)。男性では 40 歳代の占める割合が最も高く、女性で 60 歳代の占める割合が最も高かった。2005 年の全国疫学調査・二次調査の結果(有病例、男性では 40 歳代、女性では 30 歳代にピーク)や本研究班で実施中の ONFH 定点モニタリングシステムに 15 年間で報告された新患症例の結果(新規診断例、男女ともに 30 歳代がピーク)と比べると、本調査における女性の確定診断時年齢のピークは上昇しており、その要因の解析や将来の調査で疾患特性が変化してきているのかの見極めが必要である。

ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%であった。ステロイド全身投与歴と習慣飲酒歴を有する者の割合については、これまでの報告と大きく変わらなか

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

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

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

本調査により、ONFH の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できた。わが国

の難病のうち、10 年毎 3 回目の全国疫学調査を達成し得たのは ONFH が初めてであることから、本調査のインパクトは高いと考えられた。

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

新患症例における男性の割合は全期間で 56%であり、明らかな経年変化は認めなかった。男性では、30 歳代から 40 歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは 49%、習慣飲酒歴を有するものは 63%、喫煙歴を有するものは 31%であった。一方、女性では、30 歳代から 60 歳代に確定診断時年齢が幅広く分布し、ステロイド全身投与歴を有するもの 77%、習慣飲酒歴を有するもの 20%、喫煙歴を有するもの 13%であり、男女間で分布が異なった。いずれの調査項目の分布も明らかな経年変化は認めず、過去の集計結果とも類似していた。なお、平成 26 年と平成 27 年は、女性の年齢分布は 2 峰性を示し、60 歳代の割合が他の年と比べて高かった。確定診断時の病型は全期間で C-2 が 53%と最も多く、病期は 2~3A が 55%を占めた。ステロイド全身投与の対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であった。移植歴については、骨髄移植の割合が 22/41 件(54%)と高く、本邦における骨髄移植の実施件数の増加を反映したものと考えられる。一方、本調査において腎移植歴を有する症例数に大きな変動はなく、結果として、移植歴を有するものに占める腎移植の割合は相対的に減少した。

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

1997 年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、特発性大腿骨頭壊死症の疫学

特性の経年変化を適切に把握できていると考えられる。なお、女性の確定診断時の年齢分布の変化、および骨髄移植歴の増加については、今後の継続的な観察が必要と考えられる。

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

(5)大阪大学の坂井らは、実際の確定診断におけるstage 1例の頻度や骨シンチグラフィの所見の割合について、定点モニタリングの解析結果を調査した。平成21年10月から平成26年9月の間に登録された1439例2309関節を対象とし、stage 1の確定診断の頻度は全体では348関節(15%)で、片側例562例562関節に限ると、26関節(5%)であり、診断をした医療機関が班会議参加施設である場合と他施設の場合で、stage 1の確定診断の頻度に差がなかったことを報告した。また、骨シンチグラフィによる診断頻度は、302関節(13%)で、診断をした医療機関が班会議参加施設である場合と他施設の場合で比較したところ、参加施設:187関節(18%)、他施設115関節(9%)と参加施設で多かったこと、経年的には確定診断時に骨シンチグラフィの異常所見が報告された関節の割合は、平成21年:408関節中16%、平成22年:548関節中16%、平成23年:498関節中12%、平成24年:499関節中13%、平成25年:234関節中4%と減少していることを報告した。

(6)九州大学の園田らは、骨シンチグラフィによる無症候性大腿骨頭壊死に対する診断精度を検討した。特発性大腿骨頭壊死症にて大腿骨骨切り術を行った症例の対側無症状股関節42股を対象とした。MRI上、25股に無症候性大腿骨頭壊死を認め、17股では大腿骨頭壊死を認めなかった。骨シンチグラ

フィー、SPECT/CTの感度・特異度を評価したところ、骨シンチグラフィでは感度36%、特異度94%であり、SPECT/CTでは感度88%、特異度94%であった。Stage 1、壊死領域が小さいものは骨シンチグラフィで偽陰性になりやすく、無症候性骨壊死に対する骨シンチグラフィの感度は低く、全身の無症候性骨壊死スクリーニングにおける有用性は低いと考えられた。

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

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

(9)九州大学の畑中らは、特発性大腿骨頭壊死症の関連因子による分類について、患者の自己申告に基づいた限られた時間での問診情報で行っているが、改めて患者のステロイド投与歴、アルコール飲酒量を詳しくアンケートで聴取すると、関連因子の有無の割合が変化するかを調査し、詳細なアンケートにより飲酒因子の割合が高まることを報告した。

(10)長崎大学の福島らは、人工股関節手術の際にステロイド内服群とコントロール群における血液及び骨髄液を採取し、Adiponectin、Leptin、PAI-1(plasminogen activator inhibitor 1)の量をEnzyme Linked Solvent Assay (ELISA)を用いて測定した。血液と骨髄液中の濃度を比較するとAdiponectin、Leptinには有意差を認めなかったが、PAI-1では明らかにステロイド内服患者の骨髄液中の量が多かった。またLeptinとPAI-1は血液中、骨髄液中ともステロイド内服群の方がコントロール群より高濃度であった。背景

因子の客観的診断に使用できる可能性を示唆する。

(11)関西労使病院の安藤らは、一般整形外科医により特発性大腿骨頭壊死症と診断され紹介された 50 例の診断基準運用の適切さと診断精度を分析した。24 例(48%)が特発性大腿骨頭壊死症ではなく、当研究班および日本整形外科学会の診断基準をみしていないものがほとんどであった。放射線科医の MRI のみでの診断が、その中に多く含まれていた。

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

(13)京都大学の黒田らは、3 大学での特発性大腿骨頭壊死症 505 例を解析した。診断時、238 例 47%が圧潰していた。初診時圧潰症例を含めた診断時病型と生存分析(Kaplan-Meier 法)による診断後 5 年での圧潰率は Type A は圧潰率 0%、Type B は 20%、Type C1 は 60%、Type C2 は 95%であった。リスク因子別の 5 年圧潰率でステロイド剤投与歴が 72%、習慣性飲酒歴が 83%、無しが 82%であった。診断時にステージ 2 までの未圧潰症例での 5 年圧潰率は Type A は 0%、Type B は 8%、Type C1 は 37%、Type C2 は 85%、Type C 全体で 61%で、リスク因子別の差はなかった(ステロイド剤投与歴 47%、習慣性飲酒歴 46%、無し 46%)。診断時 Stage 1 の症例の 5 年圧潰率は 36%、Stage 2 で 57%であった。診断時にリスク因子がないものと習慣性飲酒歴があるもの、片側例での圧潰率が高かった(Log-rank test)と報告した。

(14)関西労使病院の安藤らは、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の片側例において、反対側に新たに ONFH が発症する頻度と、片側性 ONFH の特徴について片側性 ONFH 50 例を調査した。両側性 ONFH 89 例を対照として、特徴を比較検討した。平均観察期間は 11.5 年(2.2-25.6 年)であった。関連因子について、ステロイド剤投与歴は片側性が両側性に比べ有意に少なかった。発症時病型には

両群で有意差はなかった。片側性 ONFH 50 例中習慣性飲酒歴のある 1 例(2.0%)で反対側に発症したが、習慣性飲酒歴のある ONFH 症例 22 例中に限っても片側例の反対側に ONFH が発症は 4.5%と稀であることを報告した。

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

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

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

(18)名古屋大学の関らは、特発性大腿骨頭壊死症初診例 21 例を対象に QOL 評価を行った。Stage2+3A (9 例)を圧潰初期群とし、Stage4(12 例)を圧潰進行群として病期を 2 群に分け、SF-36 と JHEQ を比較調査した。圧潰初期群よりも圧潰進行群は、JHEQ の痛み、動作の面で有意にスコアが悪かったが、SF-36 では有意差はなかった。患者の不満足 VAS と JOA スコアに有意な相関はなかったが、JHEQ と不満足 VAS には中程度の有意な相関( $r = -0.52$ )が見られ、JOA スコアよりも JHEQ は患者の不満の程度を良く捉えており、患者主体評価は有用であった。

(19)名古屋大学の関らは、ステロイド関連(S 群)とアルコール関連(A 群)の特発性大腿骨頭壊死症患者の初診時 QOL を比較し、その特徴を明らかにした。2014 年度専門外来を初診した治療未介入の S 群 13 名と A 群 10 名に対して、患者報告ア

ウトカムを用いて QOL を比較した。JHEQ 疼痛と SF-36 サマリスコアの役割・社会的健康度は、S 群より A 群で有意に低かった。A 群は全例就労しており 70%が重労働、S 群は 54%が未就労と回答した。1 週間の平均仕事時間は有意に A 群が多かった。アルコール関連の患者は、疼痛によって仕事など社会生活面の QOL が急激に悪化するが、ステロイド関連の患者は特発性大腿骨頭壊死症診断前から原疾患の治療を受けている環境にあることから、特発性大腿骨頭壊死症発症のインパクトにおいて 2 群は異なる背景であると報告した。

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

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

(22)九州大学の久保らは、特発性大腿骨頭壊死

症対側無症状患者における大腿骨頭前方回転骨切り術および人工股関節全置換術の手術成績を患者立脚型ツールで前向きに術式別に検討した。大腿骨頭前方回転骨切り術と人工股関節全置換術は、ともに術後股関節機能の有意な改善を認め、満足度の高い手術であると報告した。

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

(24)名古屋大学の森田らは、95 例 111 関節を対象に、特発性大腿骨頭壊死症に対し大腿骨頭回転骨切り術を施行後 15 年以上の長期臨床成績を検討した。平均経過観察期間は 18.2 年であり、追跡率は 68.9%であった。人工股関節全置換術を終点とした時の 15 年生存率は 56.2%であり、Type C2、40 歳以上は有意な成績不良因子であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生とした時の 15 年生存率は 27.6%であり、40 歳以上は有意な成績不良因子であった。特発性大腿骨頭壊死症に対する本術式の適応について再考する必要があると報告した。

(25)東京医科大学の久保らは、特発性大腿骨頭壊死症 Stage 3 に対する人工骨頭挿入術成績を調査した。1993 年から 2005 年の手術症例群 32 例 47 関節の長期臨床成績を調査し、同時期に施行された人工股関節全置換術症例 28 症例 31 関節を比較対象として検討を行った。術後観察期間は人工骨頭群平均 10.7 年 (89-199 か月)、人工股関節群は平均 8.9 年 (85-177 か月) で、両群ともに骨溶解は認めず良好な固定性が得られていた。人工骨頭群では Stage 4 に施行した 1 例 (2.1%) が術後 11 年で、継続する鼠径部に対して stem 温存のうえ THA 人工股関節へ再置換が施行されたが、Bipolar outer head の進行性移動は認めなかった。人工骨頭群の生存率は再置換術を終点として術後 10 年で 100%、

術後 15 年で 89%であった。

(26) 諏訪赤十字病院の小林らは、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班参加整形外科 32 施設の過去 20 年間(1996 年 1 月～2015 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 4,995 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ONFH の背景はステロイド剤使用が 58%、習慣性飲酒が 27%、それら両者なしが 12%、両者ありが 3%で、ONFH の病期は 3 が 52%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 69%で、手術の種類としては THA が 79%、BP が 17%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 5.6 年(最長 20.1 年)で、術後脱臼は 4.3%(内、単回 41%、反復性 59%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.9%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.6%、BP で 0.9%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、手術時年齢、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。年齢の 4 分位の第 2 分位(41-51 歳)と比べ第 1 分位( 40 歳)で Odds 比 1.58、第 4 分位( 62 歳)で Odds 比 1.59 と脱臼リスクが統計学的に有意に高かった。体重の 3 分位の第 1 分位(<54kg)と比べ、第 2 分位(54kg 以上 65kg 未満)と第 3 分位( 65kg)では、Odds 比がそれぞれ 1.54 と 2.14 と脱臼リスクが有意に高く、第 1～第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 2.87、側方進入法と比べ Odds 比 2.89 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

耐用性に関する危険因子の検討では、感染を生じた 28 関節(0.56%)と耐用性が著しく悪く(12 年で 58%の生存率)、すでに市販中止となった ABS THA46 関節を除いた 4,921 関節での検討では、体重と手術の種類が有意な危険因子となっていた。体重で 3 分位に分けた第 1 分位(<54kg)と比べ第 3 分位( 65kg)はハザード比が 1.50 と耐用性が有意に劣った。THA と比べ骨頭 SR と全 SR

はハザード比がそれぞれ 6.68、2.26 と有意に耐用性が劣った。BP をネックが 10mm 径程度と細く表面が polished で角ばっていない人工骨頭骨頭を新 BP として区別して従来の BP と 2 分して検討した。その結果、THA と比べ新 BP は、 $p=0.07$ 、ハザード比 .49 と耐用性が優れている傾向があった。

(27) 岐阜大学の秋山らは、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することを目的として、2016 年度から 2018 年度にかけて医師主導治験を 4 大学で実施し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。2018 年までの 2 年間経過観察を行い、圧潰の予防効果や副作用の有無など、有効性と安全性を検証する予定であると報告した。

(28) 神戸大学の上杉らは、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)患者の病期・属性・手術経過による QOL の実態を明らかにすることを目的として、保存的治療症例は初診時に、手術加療例は術前に股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、包括的健康 QOL 尺度である SF-12(PCS: 身体的、MCS: 精神的、RCS: 役割/社会的)を用いて調査を行った。17 大学の初診患者 110 名、手術前患者 108 名、合計 218 名から結果が得られた。男性 127 名、女性 91 名(平均年齢 47.0 歳 (SD=14.8))であった。QOL は病期の進行に伴い悪化していたが、特に 3A、3B で大きく悪化していた。患者の年齢が若い方ほど股関節への不満が高く、また、手術後は 6 か月後に痛みと身体機能が改善し、術後 1 年でさらに身体機能が改善していた。

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

## 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査

福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)  
坂井 孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)  
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)  
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)の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、全国疫学調査を実施した。本調査は、厚生労働省「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(略称:「難病疫学研究班」)との共同研究であり、当該研究班考案のプロトコールに従って調査を行った。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握した。

一次調査の対象は、全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定した。当該診療科における2014年1年間(2014年1月1日～12月31日)のONFH受診患者数(初診・再診を問わず、総てのONFH患者が対象)について回答を依頼した。二次調査の対象は、一次調査で「ONFH患者の受診あり」と回答した診療科であり、個人票により臨床疫学特性に関する情報を収集した。

全国の整形外科4,847科から1,226科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。738科(回答率:60%)から13,563人のONFH患者が報告された。2014年1年間の全国におけるONFH受療患者数は約23,100人(95%信頼区間:20,800-25,300)、年間有病率は人口10万人あたり18.2人(0.0182%)と推計された。また、年間新患者数(「2014年1年間に確定診断された症例」と定義)は全国で約2,100人と推計された。

2015年8月12日に二次調査を開始し、一次調査で「ONFH患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付した。近年におけるONFH患者像の把握に重点を置くため、「2012年1月1日～2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。275科から回答があり(回答率:66%)、2,417症例を解析対象として集計を行った。確定診断時の年齢分布は、40～60歳代の割合が高かった(40歳代:20%、50歳代:19%、60歳代:21%)。ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴を有する者の割合は、それぞれ55%、44%、32%であった。ステロイド全身投与歴の対象疾患は、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多かった(17%)。移植歴を有する症例は4%であり、骨髄移植が最も多かった。確定診断時のMRI異常所見は90%、X線異常所見は59～76%に認められ、病型はType C-2、病期はStage 3Aの割合が最も高かった(それぞれ58%と28%)。ONFH関節のうち、56%に手術が施行されていた。初回術式は、骨切り術が12%、骨移植術が6%、人工骨頭置換術が12%、人工関節置換術が69%であった。大腿骨頭以外の骨壊死について検査を施行した症例のうち、骨壊死を認めたのは26%であり、壊死部位は膝関節が最も多かった。ONFHによる特定疾患医療受給者証を申請していたのは66%であった。

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

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず大腿骨頭が阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患である。当該疾患は稀発性でもあるため、その疫学像の解明には症例の集積が必要となる。また、行政施策としてさまざまな対策を行う場合、実態把握は極めて重要である。

厚生労働省(旧厚生省)ONFH 調査研究班は、これまで4回の全国調査を実施し、ONFHの実態把握に努めてきた<sup>1-5)</sup>。直近の調査は2005年に行われた全国疫学調査<sup>5)</sup>であり、その結果概要は難病情報センターを通じて公表されているところである<sup>6,7)</sup>。

今回、ONFHの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、前々回調査(1995年実施)<sup>3,4)</sup>、前回調査(2005年実施)<sup>5)</sup>と同じプロトコールによる「ONFH 全国疫学調査」を実施した。本調査は、本研究班と、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(略称:「難病疫学研究班」、研究代表者:自治医科大学・中村好一)との共同研究である。

## 2. 研究方法

「難病疫学研究班」考案のプロトコール<sup>8)</sup>に従って調査を実施した。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握する。

### 1) 調査対象期間

2014年(1年間)

### 2) 調査対象

#### 一次調査

全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定した。抽出率は、一般病院99床以下:5%、100-199床:10%、200-299床:20%、300-399床:40%、400-499床:80%、500床以上:100%、大学病院:100%、特別階層(病床規模にかかわらず、特にONFH患者が集中すると考えられる45病院):100%である。抽出枠組みは(株)ウェルネス社の「全国病院データベース」を使用した。

#### 二次調査

一次調査で「ONFH患者あり」と回答した診療科を

対象とした。

### 3) 調査手順

#### 一次調査

調査対象診療科に、依頼状(資料1)とONFH診断基準(資料2)を送付した。返信用はがき(資料3)により、当該診療科における2014年1年間(2014年1月1日~12月31日)のONFH受診患者数(初診・再診を問わず、総てのONFH患者が対象)について回答を依頼した。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行った。抽出率と回収率を考慮した所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるONFH受療患者数(および95%信頼区間[CI])を推定した。

#### 二次調査

一次調査で「2014年1年間にONFH患者の受診あり」と回答した診療科に対して、依頼状(資料4)とONFH診断基準および病型・病期分類(資料5-1, 5-2)を送付した。本調査では、近年におけるONFH患者像の把握に重点を置くため、一次調査で報告されたONFH患者のうち、「最近3年間(2012年1月1日~2014年12月31日)に確定診断された症例」の抽出を依頼した(資料6)。当該症例の臨床疫学情報について、個人票(資料7)への転記と郵送による返送を依頼した。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行った。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼した。記入内容に基づいて、ONFHの臨床疫学特性を集計した。

### 4) 作業分担

本調査にかかる作業のうち、調査事務局業務および統計解析業務の一部は、(株)メディサイエンスプランニング社に委託した。委託契約は、大阪市立大学大学院医学研究科が締結した。委託業務の詳細は下記の通りであり、業務進捗状況について、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学および運動器医工学治療学が適宜監督を行った。

#### (一次調査)

- ・ 病院リストを診療科毎に病床規模で層化し、調査対象を無作為抽出
- ・ 一次調査票の書式印刷
- ・ 一次調査票の発送、回収、礼状送付、入力



- ・ 一次調査票の再依頼状の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査の集計
- ・ 全国における患者数を推計  
(二次調査)
- ・ 一次調査結果より二次調査対象施設を抽出
- ・ 二次調査票の書式印刷
- ・ 二次調査票の発送、回収、礼状送付、入力  
(二次調査の以下の作業は委託対象外であるため、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学で実施:再依頼状の発送・回収、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について各診療科に書面で補完・確認を依頼)

### 5) 倫理面の配慮

一次調査で収集する情報は、対象診療科毎の受診患者数(男女別)のみであるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査は、他機関に対して各患者の既存情報の提供を依頼するため、個人情報保護の観点から十分に注意を払う必要がある。二次調査で使用する個人票には、「本調査独自の調査対象者番号、性別、生年月、居住地(都道府県まで)」を記載するが、「カルテ番号、患者氏名、住所」等の個人を特定できる情報は記載しない。本調査独自の調査対象者番号とカルテ番号の対応表(資料8)は、各診療科の鍵のかかる場所への保管を依頼する。また、各診療科で本調査の実施についてポスターを掲示し、情報公開を行う(資料9)。

本調査は既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。他機関に対して既存情報の提供を依頼するが、連結可能匿名化を行うため、各施設での倫理審査は必ずしも要しない。既存情報の提供を受ける大阪大学と大阪市立大学では、本研究計画について倫理委員会の承認を受けた(大阪大学での承認番号:14239;承認日:2014年10月9日、大阪市立大学での承認番号:2998;承認日:2014年12月1日)。

## 3. 結果

### 1) 一次調査

全国の整形外科4,847科から1,226科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。2月4日時点で回答を確認できなかった施設につ

いては、再依頼を行った(回答期日:2月13日)。

表1に、一次調査の集計結果を示す。738科(回答率:60%)から13,563人のONFH患者が報告された。このうち、男性は6,961人(51%)であった。所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるONFH受療患者数は23,061人、すなわち約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された(表1)。性別の推計受療患者数は、男性12,100人、女性11,000人であった。

2014年1年間の全国における推計受療患者数(23,061人)を当該年の日本人口(127,083,000人)で除すると、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(表2)。

### 2) 二次調査

2015年8月12日に二次調査を開始した。一次調査で「ONFH患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付し、「2012年1月1日~2014年12月31日(最近3年間に確定診断された症例)」を抽出して回答を依頼した。2015年10月下旬時点で未回答であった診療科には文書で再依頼を行った。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼した。

275科(66%)から2,539人の個人票を回収した。このうち、最終受診日が不明の者(2人)あるいは2013年以前の者(78人)、確定診断年が2012年1月1日~2014年12月31日の範囲にない者(28人)を除外すると、2,431人となった。さらに性別の情報が不明な14人を除き、2,417人を解析対象とした。性別は、男性1,344人(56%)、女性1,073(44%)人であった。片側ONFH症例は1,023人(42%)、両側ONFH症例は1,394人(58%)であった。

確定診断年は、2012年665人(28%)、2013年817人(34%)、2014年935人(39%)であった。なお、二次調査に回答した275科は、一次調査で10,242症例を報告しており、このうち935人(9%)が2014年1年間に確定診断された症例ということになる。この割合(9%)を全国の推計受療患者数に掛けて、2014年1年間に確定診断された症例を新患と扱くと、全国のONFH新患数は約2,100人(23,100×0.09)と推計された(表2)。

#### (a) 確定診断時の年齢分布

確定診断時年齢は、対象者全員で平均52歳(標準偏差:16歳)、中央値53歳(範囲:10~95歳)であった。

男性では、平均 50 歳(標準偏差:14 歳)、中央値 49 歳(範囲:14~95 歳)、女性では、平均 54 歳(標準偏差:17 歳)、中央値 58 歳(範囲:10~95 歳)であった。

対象者全員の確定診断時年齢分布をみると(図 1-A)、40~60 歳代の割合が高かった(40 歳代:20%、50 歳代:19%、60 歳代:21%)。男性では 40 歳代の割合が最も高く(26%)、女性では 60 歳代の割合が最も高かった(25%)。このような傾向は、本研究班の班員所属施設からの報告に限った場合も認められ(図 1-B)、女性では 30 歳代と 60 歳代に 2 峰性のピークを認めた(ともに 21%)。

女性の確定診断時年齢で 60 歳代の割合が高かったことについて、詳細分析を行った。図 2-A に、女性の確定診断時年齢の分布を度数(人数)で示す。「ステロイド全身投与歴を有する者」あるいは「ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴のいずれかを有する者」の度数分布は、全女性の確定診断時年齢の度数分布と似通っていた。このうち、ステロイド全身投与歴「あり」の 60 歳代女性(N=172)についてみると、投与対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であった(n=23)。23 人のうち、SLE 確定診断時年齢の情報が得られた者についてみると、診断時年齢の範囲は 42~68 歳であり、40 代で診断が 2 人、50 代で診断が 7 人、60 代で診断が 9 人であった。このような傾向は、本研究班の班員所属施設からの報告に限った場合も認められた(図 2-B)。ステロイド全身投与歴「あり」の 60 代女性(N=59)についてみると、投与対象疾患は SLE が最多であった(n=9)。9 人のうち、SLE 確定診断時年齢の情報が得られた者についてみると、診断時年齢の範囲は 42~65 歳であり、40 代で診断が 1 人、50 代で診断が 3 人、60 代で診断が 4 人であった。

#### (b) リスク因子の分布

表 3 に、確定診断前の既往歴のうち代表的なリスク因子について分布を示す。ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴の各既往を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%であった。性別にみると、男性では習慣飲酒歴を有する者の割合が高く(64%)、女性ではステロイド全身投与歴を有する者の割合が高かった(70%)。確定診断時の年齢別(40 歳未満、40~64 歳、65 歳以上)にみると、いずれの年齢カテゴリーでもステロイド全身投与歴を有する者の割合が最も高かった(約 50~60%)。特に、40 歳未満では 62%の者がステロイド

全身投与歴を有していた。喫煙歴については「不明」の回答も多かった。

リスク因子の分布を、片側例、両側例の別にみた結果を図 3 に示す。片側例では習慣飲酒歴、両側例ではステロイド全身投与歴が多い傾向を認めた。

#### (c) ステロイド全身投与歴の対象疾患

表 3 で「ステロイド全身投与歴あり」と回答された 1,321 人について、投与対象疾患の分布を示す(表 4)。SLE が最も多く(17%)、気管支喘息、ネフローゼ症候群、腫瘍性疾患、多発性筋炎・皮膚筋炎、間質性肺炎、皮膚疾患が続いた(それぞれ 5~7%)。

腫瘍性疾患が「良性」と報告された 14 人の内訳は、脳腫瘍が 6 人で最も多く、続いてサルコイドーシス 3 人、血液疾患 1 人、精巣腫瘍 1 人、下垂体腺腫 1 人、Wegener 肉芽種 1 人、後腹膜線維症 1 人であった。腫瘍性疾患が悪性と報告された 67 人の内訳は、血液疾患が 45 人で最も多く、続いて脳腫瘍 6 人、大腸がん 2 人、乳がん 2 人、子宮頸がん 2 人、卵巣がん 2 人、悪性リンパ腫 2 人、胆管がん 1 人、前立腺がん 1 人、胃がん + 乳がん 1 人、多発性骨髄腫 1 人、褐色細胞腫 1 人、後腹膜肉腫 1 人であった。

#### (d) 移植歴

解析対象 2,417 人のうち、移植歴の情報が得られた 2,400 人についてみると、88 人(4%)が移植歴を有していた。88 人の内訳は骨髄が 53 人で最も多く、続いて腎 13 人、肝 8 人、末梢血幹細胞 8 人、臍帯血 5 人、角膜 1 人であった。

#### (e) 確定診断時の画像所見および病型・病期分類

解析対象 2,417 人のうち、ONFH と診断された 3,811 関節について、確定診断時の画像所見を示す(表 5)。MRI 異常所見は 90%に認められ、X 線異常所見は 59~76%に認められた。確定診断時の病型は Type C-2、病期は Stage 3A の割合が最も高かった(それぞれ 58%と 28%、表 6)。

#### (f) 手術歴

ONFH 関節のうち、56%に手術が施行されていた(表 7)。初回術式は、骨切り術が 12%、骨移植術が 6%、人工骨頭置換術が 12%、人工関節置換術が 69%であった。年齢別にみると、各グループとも約 50~60%の者

に手術が施行されていた。初回手術の術式は、年齢にかかわらず人工関節置換術が最も多かった。なお、40歳未満では骨切り術が33%を占めたものの、人工関節置換術が47%と最も多かった。

#### (g) 大腿骨頭以外の骨壊死

解析対象 2,417 人のうち、大腿骨以外の骨壊死に関する検査有無について情報が得られたのは 2,211 人であった。大腿骨以外の骨壊死について「検査なし」は 1,812 人、「検査あり」は 399 人であった。「検査あり」と回答された 399 人のうち「壊死あり」は 101 人(26%)であり、部位の内訳(複数回答可)は、膝関節 80 人、肩関節 20 人、足関節 7 人、踵骨 1 人、手関節(月状骨)1 人であった。

#### (h) 公費負担状況

解析対象 2,417 人のうち、ONFH による特定疾患医療受給者証の申請について情報が得られたのは 2,381 人であった。このうち、1,576 人(66%)が ONFH で申請していた。

## 4. 考察

### 1) 一次調査

2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数は約 23,100 人(95%CI: 20,800-25,300)であった。年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)、年間新患者数(「2014 年 1 年間に確定診断された症例」と定義)は 2,100 人と推定された。

1995 年、2005 年、そして今回実施の ONFH 全国疫学調査は、「難病疫学研究班」考案のプロトコールに基づき、一次調査は同じ手法で行われているため、全国の推計患者数の経年変化を評価できる。過去の 2 調査の結果では、1994 年 1 年間の ONFH 受療患者数は 7,400 人(95%CI: 6,700 - 8,200)<sup>3,4)</sup>、2004 年 1 年間の同患者数は 11,400 人(95%CI: 10,100 - 12,800)<sup>5)</sup> と推定されており、当時の日本人口で除した年間有病率は、人口 10 万人あたり 5.9 人および 8.9 人となる(表 2)。また、年間新患者数を同じ定義で算出した場合、それぞれ 1,500 人と 2,200 人であった。

以上により、ONFH による年間受療患者数は最近 20 年間で約 3 倍に増加したが、年間新患者数は最近 10 年間でほぼ横ばいといえる。1994 年～2004 年に受療患者数と新患者数がともに増加した背景には、MRI による診

断精度の向上が寄与していると考えられる。一方、2004 年～2014 年に受療患者数のみが増加している背景として、ONFH は壮年期発症が多く、難治性で壊死骨再生や変形した関節を元に復元する治療法が確立されておらず、一旦発病すると 10 年以上にわたって通院治療を要するために、受療患者として蓄積されていくこと、などが考えられる。

### 2) 二次調査

二次調査で得られる臨床疫学特性については、一次調査と異なり、過去の 2 調査と単純に比較できないことに注意すべきである。1995 年、2005 年実施の ONFH 全国疫学調査における二次調査の報告対象は、「一次調査で報告された患者すべて」<sup>3,4)</sup>、あるいは「一次調査で報告された患者の約半数」(患者数が比較的多いことを考慮し、誕生月が奇数の者を抽出)<sup>5)</sup> であることから、各調査対象年における有病例(prevalent case)である。一方、今回の二次調査では、「一次調査で報告された ONFH 患者のうち、最近 3 年間に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼したため、報告対象は新規診断例(incident case)に近いといえる。今回、二次調査の報告対象を最近の診断症例に限った理由は、2001 年に ONFH の病型・病期分類が改訂されたため<sup>9)</sup>、それ以前に遡って症例報告を依頼しても診断時の病型・病期の情報が得られないこと、本調査は 10 年毎 3 回目の ONFH 全国疫学調査であり、近年における ONFH 患者像の把握に重点を置くほうが良いと考えたこと、による。このような相違点を踏まえた上で、今回の二次調査の結果について以下考察する。

確定診断時年齢をみると、男性では 40 歳代の占める割合が最も高く、女性で 60 歳代の占める割合が最も高かった。2005 年実施の全国疫学調査・二次調査の結果(有病例、男性では 40 歳代、女性では 30 歳代にピーク)<sup>5)</sup>、あるいは、本研究班で実施中の ONFH 定点モニタリングシステムに 15 年間で報告された新患症例の結果(新規診断例、男女ともに 30 歳代がピーク)<sup>10)</sup> 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乖離している。従来、高齢女性の ONFH 症例には鑑別すべき疾患(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など)が紛れ込んでいる可能性や、そのような紛れ込みがある場合は主要リスク因子を有しない症例の割合が高くなることが報告されてきた<sup>11-13)</sup>。これらの可能性を

探索するため、本研究班の班員所属施設に限った分布(図1-Bおよび図2-B)、主要リスク因子を有する者の分布(図2-Aおよび図2-B)を検討したが、鑑別すべき疾患が明らかに多く紛れ込んでいることを示唆する結果は得られなかった。なお、2014年10月1日時点のわが国の人口ピラミッドをみると、60歳代女性の人数は40歳代とともに突出している<sup>14)</sup>。また、SLEはステロイド投与対象疾患として最も高い割合を占めるが、SLEの発症年齢がやや高齢化しているとの記述もある<sup>15)</sup>。女性のONFH症例の確定診断年齢は、これらの影響を受けて真に高齢化しているのかもしれない。本調査は記述疫学研究であることから、これ以上の考察は控えるが、今後、ONFH定点モニタリングシステムからのデータもあわせて観察が必要と考える。

代表的なリスク因子のうち、ステロイド全身投与歴と習慣飲酒歴を有する者の割合については、これまでの報告と大きく変わらなかった<sup>5, 10)</sup>。今回、喫煙歴を有する者の割合も調査したところ32%であったが、「不明」の回答が多かったことが特徴的であった。喫煙もONFHの主要リスク因子であるが、臨床現場ではまだ十分認識されていないことを反映していると思われる。なお、年齢層にかかわらず最も割合が高かったのはステロイド全身投与歴であった。特に40歳未満の層では、2005年実施の全国疫学調査・二次調査<sup>5)</sup>と同様に約60%を占めていた。若年でステロイド全身投与を背景に発生・発症するONFHについて、引き続き予防戦略に重点を置く必要性が示唆された。なお、リスク因子の分布を片側例・両側例別に検討したところ、片側例では習慣飲酒歴、両側例ではステロイド全身投与歴が多い傾向を認めた。リスク因子ごとの病態の違いを反映しているのかもしれない。

ステロイド全身投与の対象疾患は、これまでの報告と同じくSLEが最も多かった(17%)。しかし、2005年実施の全国疫学調査・二次調査の報告症例(有病例)では31%であったことを考えると<sup>5)</sup>、低い割合であった。なお、ONFH定点モニタリングシステムに15年間で報告された新患症例の経年変化では、SLEが占める割合は減少していたことから<sup>10)</sup>、傾向は一致していた。

移植歴を有する症例では骨髄移植が53人で最も多く、腎移植は13人であった。従来、ONFHは腎移植患者に多いとされてきたが、ONFH定点モニタリングシステムに15年間(1997~2011年)で報告された新患症例の経年変化をみても、腎移植歴の割合は減少傾向である<sup>10)</sup>。

わが国における腎移植施行件数を1997年以降で見ると、2002年、2003年および2014年は年間施行件数が約120~130件とやや少ないものの、それ以外は年間約150件~210件で推移しており<sup>16)</sup>、腎移植件数そのものが減少しているということはなさそうである。SLEと同様に、ONFHのハイリスクであることが認識され、治療・術後管理の過程でより注意が払われるようになったからかもしれない。

確定診断時所見の質問構造は、前回の全国疫学調査とは異なるため比較できないが、本研究班で実施の定点モニタリングの結果<sup>17)</sup>とほぼ同じであった。

病型・病期分類の分布、手術施行の割合については、2005年実施の全国疫学調査・二次調査の結果<sup>5)</sup>とほぼ同じであった。術式の内訳をみると、骨切り術の割合が、25%(2005年実施分)<sup>5)</sup>から12%(本調査)に減少していた。確定診断時年齢が40歳未満の症例では骨切り術が33%を占めたものの、最も多かったのは人工関節置換術(47%)であった。

ONFHによる特定疾患医療受給者証は、約66%の症例で申請されていた。2005年実施の全国疫学調査・二次調査でも、当該割合は79%であった<sup>18,19)</sup>。今回の調査で34%の症例が未申請である理由には、軽症例であること、SLEを合併している場合はSLEで申請済みであること、すでに他の制度(障害者医療費助成制度など)を利用していること、などが考えられる。「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下で新たに実施される施策の1つに、難病患者データベースの構築が挙げられているが、特定疾患医療受給者証の申請に基づいて構築する場合は、把握可能な症例の情報が全患者の2/3程度になることを認識する必要がある。

## 5. 結論

2015年にONFH全国疫学調査を実施し、2014年1年間の全国におけるONFH患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握した。わが国では、いくつかの難病について「難病疫学研究班」考案のプロトコール<sup>8)</sup>による全国疫学調査が実施されている。このうち、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得るのはONFHが初めてであることから、本調査のインパクトは高いと考えられる。

## 6. 謝辞

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を

割いて調査にご協力くださいました全国の諸先生方に深く感謝致します。

## 7. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
福島若葉, 廣田良夫, 中村好一. (会員外共同研究者: 坂井孝司, 菅野伸彦) 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の全国疫学調査(一次調査). 第74回日本公衆衛生学会総会(2014年11月4日~6日, 長崎).

## 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

## 8. 参考文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, 奥津一郎: 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非感染性骨壊死症調査研究班 昭和52年度研究報告書, pp 19-25, 1978.
- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 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, pp 269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 他: 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年度研究業績集, pp 67-71, 1996.
- 4) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 5) 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: 2715-2724.

- 6) 難病情報センター, 病気の解説(一般利用者向け), 特発性大腿骨頭壊死症(指定難病71). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/160> (2016年12月27日アクセス)
- 7) 難病情報センター, 診断・治療指針(医療従事者向け), 特発性大腿骨頭壊死症(指定難病71). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/306> (2016年12月27日アクセス)
- 8) 川村孝, 編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第2版). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2006.
- 9) 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: 601-605.
- 10) 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.
- 11) 福島若葉, 廣田良夫, 山本卓明, 岩本幸英. 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成22年度総括・分担研究報告書, pp51-54, 2011.
- 12) 安藤渉, 花之内健仁, 不動一誠, 山本健吾, 大園健二. 当院における高齢発症の特発性大腿骨頭壊死症の特徴について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成23年度総括・分担研究報告書, pp171-174, 2012.

- 13) 安藤涉, 山本健吾, 小山毅, 橋本佳周, 辻本貴志, 大園健二. 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成27年度総括・分担研究報告書, pp37-38, 2016.
- 14) 総務省統計局. 人口推計(平成26年10月1日現在) 全国:年齢(各歳),男女別人口・都道府県:年齢(5歳階級),男女別人口 . <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2014np/> (2016年12月27日アクセス)
- 15) 難病情報センター. 病気の解説(一般利用者向け), 全身性エリテマトーデス(SLE)(指定難病49). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/53> (2016年12月27日アクセス)
- 16) (公社)日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供数/移植数. <http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/index.html> (2016年12月27日アクセス)
- 17) 小野優, 福島若葉, 菅野伸彦, 他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 - 平成25年の集計結果 - . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成26年度総括・分担研究報告書, pp23-31, 2015.
- 18) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 最終結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度総括・分担研究報告書, pp1-6, 2007.
- 19) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 二次調査最終結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成18年度総括・分担研究報告書, pp32-38, 2007.

表1. 一次調査結果

層	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	報告患者数	推定年間 受療患者数	(95%信頼区間)
大学病院	132	132 (100.0)	103 (78.0)	8,598	11,019	(9,840 ~ 12,198)
500床以上	244	244 (100.0)	151 (61.9)	2,186	3,532	(3,021 ~ 4,043)
400 ~ 499床	232	204 (87.9)	120 (58.8)	901	1,742	(1,415 ~ 2,069)
300 ~ 399床	447	198 (44.3)	115 (58.1)	605	2,352	(1,323 ~ 3,380)
200 ~ 299床	527	122 (23.1)	71 (58.2)	74	549	(252 ~ 846)
100 ~ 199床	1,588	178 (11.2)	96 (53.9)	50	827	(320 ~ 1,334)
99床以下	1,632	103 (6.3)	53 (51.5)	43	1,324	(26 ~ 2,623)
特別階層*	45	45 (100.0)	29 (64.4)	1,106	1,716	(1,330 ~ 2,102)
計	4,847	1,226 (25.3)	738 (60.2)	13,563	23,061	(20,826 ~ 25,297)

\* 45件の整形外科。

表2. 推計患者数:過去の全国疫学調査\*との比較

実施年	調査 対象年	施設数 (回答率)	一次調査 報告患者数	推定 年間受療患者数 (95%信頼区間)	推定 年間有病率 (人口10万人 あたり)	推定 年間 新患者**
1995	1994	605 (57)	4,271	7,400 (6,700 - 8,200)	5.9	1,500
2005	2004	577 (58)	5,602	11,400 (10,100 - 12,800)	8.9	2,200
2015(本調査)	2014	738 (60)	13,563	23,100 (20,800 - 25,300)	18.2	2,100

\* 「ONFH調査研究班」と「難病疫学研究班」の共同研究として、「難病疫学研究班」考案のプロトコル<sup>8)</sup>に従って実施した調査。

\*\* 新患は、「調査対象年1年間」に確定診断された症例と定義した(二次調査報告症例の情報から算出された割合を、推定年間受療患者数に掛けることによって推計)。

図1. 二次調査報告症例: 確定診断時年齢の分布

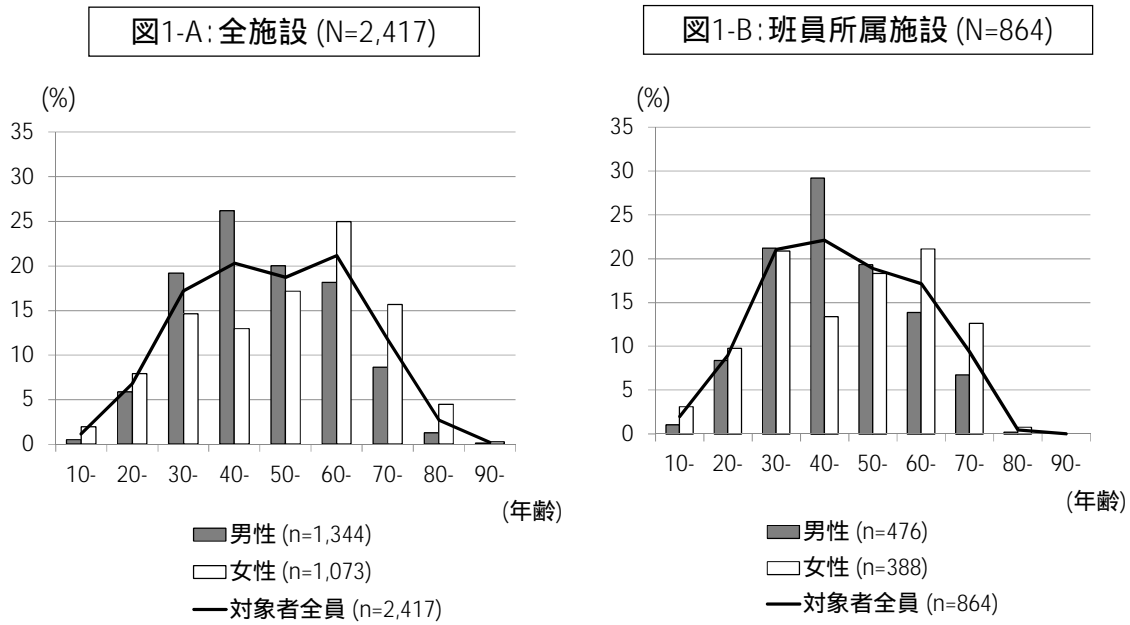


図2. 二次調査報告症例: 女性における確定診断時年齢の分布

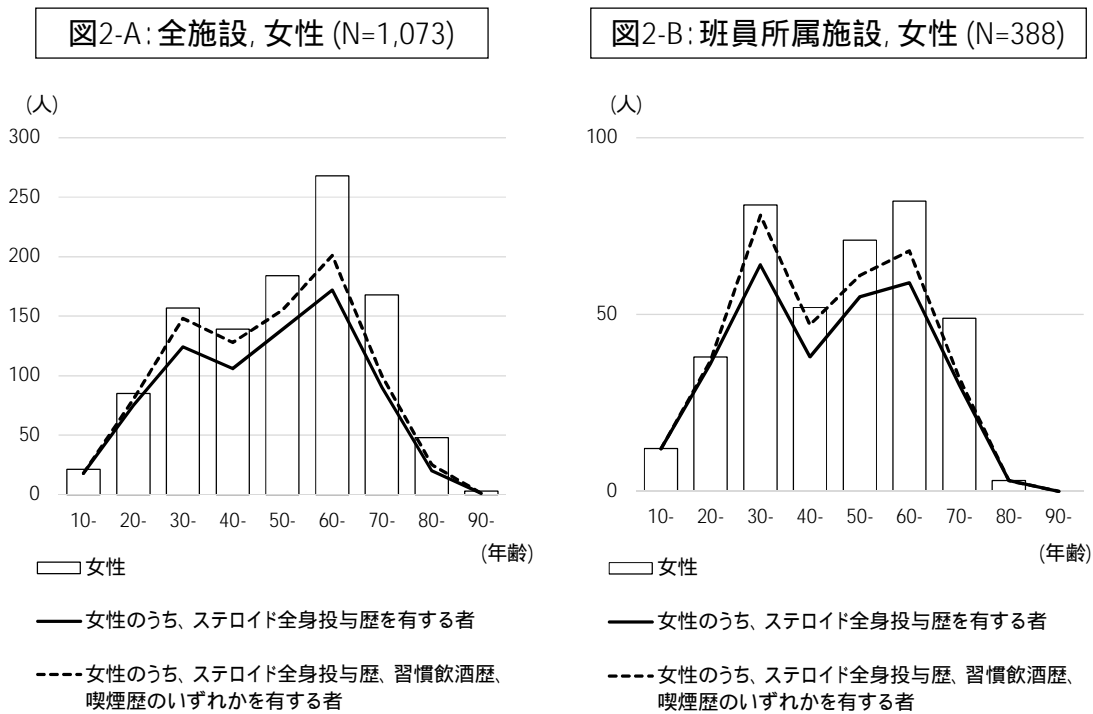




表3. 二次調査報告症例: 確定診断時前のリスク因子の分布

		対象者全員 (n = 2,417)					
		性別で層化		確定診断時年齢で層化			
		男性 (n = 1,344)	女性 (n = 1,073)	<40歳 (n = 607)	40-64歳 (n = 1,235)	≥ 65歳 (n = 575)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ステロイド 全身投与	なし	1,083 (45)	765 (57)	318 (30)	231 (38)	572 (47)	280 (49)
	あり	1,321 (55)	576 (43)	745 (70)	375 (62)	656 (53)	290 (51)
	不明	13	3	10	1	7	5
習慣飲酒	なし	1,323 (56)	473 (36)	850 (82)	344 (58)	581 (49)	398 (72)
	あり	1,019 (44)	837 (64)	182 (18)	247 (42)	615 (51)	157 (28)
	不明	75	34	41	16	39	20
喫煙	なし	1,442 (68)	619 (53)	823 (86)	370 (68)	659 (62)	413 (81)
	あり	677 (32)	544 (47)	133 (14)	172 (32)	407 (38)	98 (19)
	不明	298	181	117	65	169	64

割合の合計は、数値の丸めのために100%とならないことがある。

図3. 二次調査報告症例: 確定診断時前のリスク因子の分布、片側例・両側例別

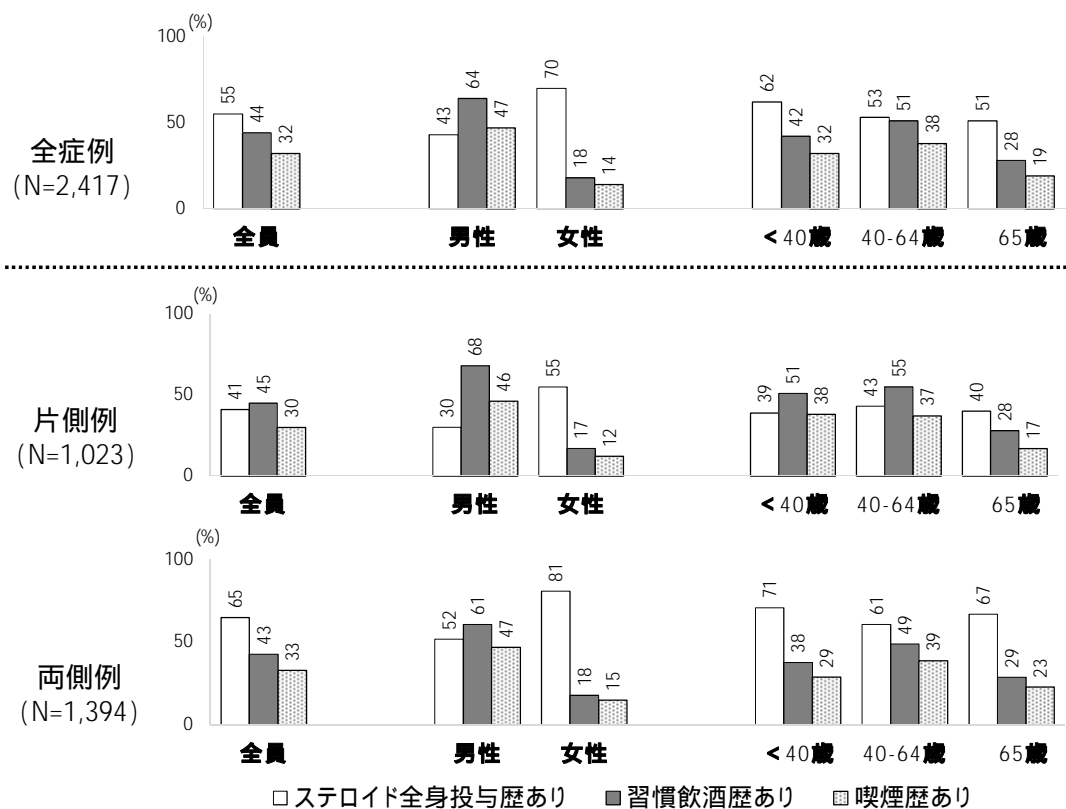


表4. 二次調査報告症例:ステロイド全身投与の対象疾患 (N=1,321, 複数回答可)

	n (%)
全身性エリテマトーデス	230 (17)
気管支喘息	92 (7)
ネフローゼ症候群	87 (7)
腫瘍性疾患	85 (6)
良性	14 (17)
悪性	67 (83)
良性・悪性の記入なし	4
多発性筋炎・皮膚筋炎	83 (6)
間質性肺炎	75 (6)
皮膚疾患	71 (5)
関節リウマチ	59 (4)
腎炎	47 (4)
血小板減少性紫斑病	47 (4)
眼疾患	39 (3)
肝炎	33 (3)
耳疾患	34 (3)
炎症性腸疾患	28 (2)
潰瘍性大腸炎	25 (89)
クローン病	3 (11)
再生不良性貧血	14 (1)
顔面神経麻痺	6 (0)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0)
不明	8

注:調査票で「その他の膠原病」「その他の血液疾患」「その他の呼吸器疾患」「その他の腎疾患」「その他」と回答された疾患の内訳については、現時点で集計できていない。

割合の合計は、数値の丸めのために100%とならないことがある。

表5. 二次調査報告症例: 確定診断時所見 (N=3,811関節, 複数回答可)

	関節数 (%)
X線: 骨頭圧潰 / crescent sign (骨頭軟骨下骨折線): あり	2,259 (59)
X線: 骨頭内の帯状硬化像の形成: あり	2,891 (76)
骨シンチグラム: 骨頭のcold in hot像: あり	271 (7)
MRI: 骨頭内帯状低信号域 (T1強調像): あり	3,448 (90)
骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像: あり	119 (3)

表6. 二次調査報告症例: 確定診断時の病型・病期分類 (n=3,811関節)

	関節数 (%)
病型分類 (Type)	
A	188 (5)
B	353 (9)
C-1	1,057 (28)
C-2	2,169 (58)
不明	44
病期分類 (Stage)	
1	563 (15)
2	935 (25)
3A	1,039 (28)
3B	717 (19)
4	512 (14)
不明	45

割合の合計は、数値の丸めのために100%とならないことがある。

表7. 二次調査報告症例:手術施行の有無と術式

	対象者全員 (3,811 関節) 関節数 (%)	性別で層化		確定診断時年齢で層化		
		男性 (2,129 関節) 関節数 (%)	女性 (1,682 関節) 関節数 (%)	<40 歳 (1,037 関節) 関節数 (%)	40-64 歳 (1,966 関節) 関節数 (%)	≥65 歳 (808 関節) 関節数 (%)
		手術施行				
なし	1,675 (44)	918 (43)	757 (45)	505 (49)	876 (45)	294 (36)
あり	2,129 (56)	1,208 (57)	921 (55)	529 (51)	1,087 (55)	513 (64)
不明	7	3	4	3	3	1
初回手術の術式(手術施行「あり」の場合)						
骨切り術	261 (12)	186 (15)	75 (8)	176 (33)	84 (8)	1 (0)
骨移植術	119 (6)	60 (5)	59 (6)	53 (10)	64 (6)	2 (0)
人工骨頭置換術	264 (12)	155 (13)	109 (12)	45 (9)	153 (14)	66 (13)
人工関節置換術	1,470 (69)	798 (66)	672 (73)	250 (47)	778 (72)	442 (86)
その他	11 (1)	5 (0)	6 (1)	4 (1)	6 (1)	1 (0)
不明	4	4	0	1	2	1

割合の合計は、数値の丸めのために 100%とならないことがある。

2015年 1月

診療科責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
 「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と  
 診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」  
 研究代表者 菅野 伸彦 (大阪大学 運動器医工学治療学)  
 疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)  
 「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」  
 研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

## 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働省「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班は、厚生労働省「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班と共同で、特発性大腿骨頭壊死症 (ION: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査を実施することになりました。

ION は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず大腿骨頭が阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患です。1995年と2005年に、今回と同手法による調査が実施されております。IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握するため、本調査へのご理解とご協力をお願い申し上げます。

- 1) 同封の診断基準を参考に、2014年1年間(2014年1月1日～2014年12月31日)の貴診療科におけるION受診患者数(初診・再診を問わず、総てのION患者が対象)を同封の葉書にご記入の上、2015年1月23日(金)までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がいない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1.なし」に○をつけてご返送ください。
- 3) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします(最近数年間に確定診断されたION症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存資料」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。

ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3  
 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学  
 「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」  
 全国疫学調査担当 福島 若葉  
 電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757  
 E-mail：epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2  
 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」  
 事務局 坂井 孝司  
 電話：06-6879-3271 FAX：06-6879-3272  
 E-mail：onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp

## 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

---

### X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
  2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
    1. 2. については
      - (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. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)

### 判定

**確定診断**：上記5項目のうち2つ以上を有するもの

---

### 除外診断

- ① 二次性(大腿骨頭部骨折後、外傷性股関節脱臼後、放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患 (骨端異形成症など)

■ **特発性大腿骨頭壊死症(ION)の一次調査** ■

記載年月日 2015年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：\_\_\_\_\_

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の診断基準を満たす症例

1. なし 2. あり →    例 (うち男性    例)

記入上の注意事項

1. 貴診療科における 2014年1年間(2014年1月1日～12月31日) の 受診患者数(初診・再診を問わず、総てのION患者が対象) について、ご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います(最近数年間に確定診断されたION症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

2015年1月23日(金)までにご返送いただければ幸いです。

■

大阪市阿倍野区旭町1-4-3  
大阪市立大学大学院医学研究科  
公衆衛生学教室内

厚生労働科学研究費補助金  
「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」

特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査  
事務局

福島 若葉 行

2015年 8月

〇〇 〇〇 先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と  
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」  
研究代表者 菅野 伸彦 (大阪大学 運動器医工学治療学)  
疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)  
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」  
研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 二次調査のお願い

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、特発性大腿骨頭壊死症 (ION: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査 (一次調査) につきまして、貴診療科へご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご回答をいただき誠にありがとうございました。ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、下記についてご協力をお願い申し上げます。

- 1) 一次調査でご報告いただいた ION 患者 (2014 年 1 年間に貴科を受診した総ての患者) のうち、最近 3 年間 (2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日) に確定診断された ION 患者 について、同封の個人票にご記入ください (「抽出状況調査票」もご参照ください)。
- 2) 「個人票」と「抽出状況調査票」は、2015 年 9 月 30 日までに返信用封筒にてご返送下さい。
- 3) 匿名化のため、
  - ・ 貴院カルテ番号は、同封の【「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】にご記入ください。
  - ・ 個人票には、対応する「調査対象者番号」のみご記入下さい。

なお、対応表は、貴院にて鍵のかかる場所に 2016 年 3 月末日まで保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。
- 4) ポスター (同封) は、本調査実施に関する情報公開のため、待合室などに掲示いただけましたら幸いです。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存資料」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3  
大阪大学大学院医学研究科 公衆衛生学  
「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」  
全国疫学調査担当 福島 若葉  
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757  
E-mail：epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2  
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」  
事務局 坂井 孝司  
電話：06-6879-3271 FAX：06-6879-3272  
E-mail：onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp



## 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

---

### X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
  2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
    1. 2. については
      - (1) 関節裂隙が狭小化していないこと
      - (2) 白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. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)

### 判定

**確定診断：**上記 5 項目のうち 2 つ以上を有するもの

---

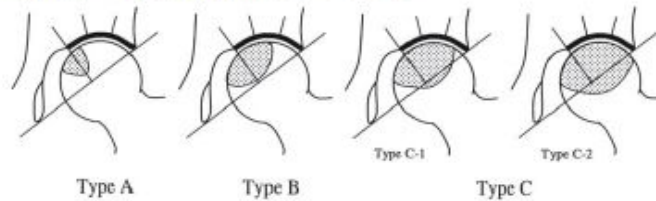
### 除外診断

- ① 二次性(大腿骨頭部骨折後, 外傷性股関節脱臼後, 放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患(骨端異形成症など)

表面は「病型 (Type) ・病期 (Stage) 分類」です →

## 特発性大腿骨頭壊死症の病型 (Type) ・ 病期 (Stage) 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
- C-1** 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの
- 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線は股関節正面像で判定する。
- 注 3) MRI は T1 強調画像の冠状断骨頭中心撮像面で判定する。
- 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 等分線が臼蓋と交叉した点から外側を臼蓋荷重面とする。

- 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  
(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)
- 3A** 圧潰が 3mm 未満の時期
- 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)。

表面は「診断基準」です →

## 特発性大腿骨頭壊死症（ION）の全国疫学調査：二次調査

## 抽出状況調査票

- 1) 一次調査でご報告いただいた ION 患者（2014 年 1 年間に貴科を受診した総ての患者）のうち、最近3年間（2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）に確定診断された ION 患者について、二次調査個人票へのご記入をお願いいたします。
- 2) 抽出状況について下記にご回答の上、本票を、個人票とともにご返送下さい。

一次調査 報告患者数	<input type="text"/>	例	(2014 年 1 年間に貴科を受診した、総ての ION 患者)
うち			
二次調査 抽出数	<input type="text"/>	例	(2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日の 3 年間に確定診断された ION 患者)

- 二次調査に該当する患者がない場合（総ての患者が 2011 年 12 月 31 日までに確定診断されていた場合）も、抽出状況（例：報告患者数 xx 人、抽出数 0 人）をご記入の上、ご返送ください。

(ご参考)

貴科からご返送いただいた  
一次調査はがきのコピーを  
添付いたします。

※患者数に修正がございましたら、  
コピーに直接記入いただくなどで  
お知らせください。

【 コピー貼り付け欄 】

## 特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査 二次調査個人票

## 特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査-診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」  
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」

貴施設名： 記載者ご氏名： 記載年月日：2015年 月 日

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照	性別	1. 男 2. 女	生年月 居住都道府県	(1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月 現在( )歳 出生時:( )・不明 発病時:( )・不明
貴施設初診年月	(1.昭 2.平) 年 月	推定発症年月	(1.昭 2.平) 年 月・不明・未発症	
確定診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設	確定診断年月	(1.昭 2.平) 年 月・不明	
既往歴 (確定診断前)	対象疾患(複数回答可):			
	1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. その他の膠原病(病名: )			
	5. 腫瘍性疾患 [a. 良性 b. 悪性] (部位: a. 血液 b. 脳 c. その他( ))			
	6. 血小板減少性紫斑病 7. 再生不良性貧血 8. その他の血液疾患(病名: )			
	9. 喘息 10. COPD 11. 間質性肺炎 12. その他の呼吸器疾患(病名: )			
	13. 肝炎 14. 炎症性腸疾患 [a. 潰瘍性大腸炎 b. クローン病]			
	15. ネフローゼ症候群 16. 腎炎 17. その他の腎疾患(病名: )			
	18. 皮膚疾患(病名: ) 19. 眼疾患(病名: )			
	20. 耳疾患(病名: ) 21. 顔面神経麻痺 22. その他( ) 23. 不明			
	ステロイド 全身投与歴		1. なし 2. あり →	疾患番号 確定診断年 ステロイド 投与期間 最高投与量 パルス投与
移植歴	1. なし 2. あり →	移植臓器 [ a. 腎 b. 骨髄 c. その他( ) ]		
習慣飲酒歴	1. なし 2. あり →	1日当たりの平均量 [日本酒換算 ※欄外参照]: ( )合・不明 頻度:( )日/(1.週 2.月)・不明 期間:( )年・不明		
喫煙歴	1. なし 2. あり →	1日当たりの平均本数:( )本・不明 期間:( )年・不明		
		右	左	
IONの有無	1. なし(正常) 2. あり	1. なし(正常) 2. あり		
確定診断時 所見	画像所見 (有する 項目に○)	1. X線:骨頭圧潰/crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)		1. X線:骨頭圧潰/crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
		2. X線:骨頭内の帯状硬化像の形成		2. X線所見:骨頭内の帯状硬化像の形成
		3. 骨シンテグラム:骨頭のcold in hot 像		3. 骨シンテグラム:骨頭のcold in hot 像
		4. MRI:骨頭内帯状低信号域(T1強調像)		4. MRI:骨頭内帯状低信号域(T1強調像)
		5. 骨生検標本:修復反応層を伴う骨壊死像		5. 骨生検標本:修復反応層を伴う骨壊死像
		1. 2. については、関節裂隙が狭小化していないこと、白菌に異常所見がないことを要する		
病型(Type)	A・B・C-1・C-2・不明		A・B・C-1・C-2・不明	
病期(Stage)	1・2・3A・3B・4・不明		1・2・3A・3B・4・不明	
施行有無	1. 未施行 2. 施行		1. 未施行 2. 施行	
手術	手術日(初回)	(1.昭 2.平) 年 月・不明		(1.昭 2.平) 年 月・不明
	術式(初回)	1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. その他( ) 6. 不明		1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. その他( ) 6. 不明
画像診断による 大腿骨頭以外の骨壊死 (これまで)	1. 検査なし 2. 検査あり (1. 壊死なし 2. 壊死あり → [部位:a. 肩関節 b. 膝関節 c. 足関節 d. その他( )]) 3. 不明			
公費負担(現在)	IONによる特定疾患医療受給者証の申請		1. なし 2. あり	
最終受診日	平成 年 月 日			

※ 日本酒換算 : ビール大瓶1本→日本酒1合 ウイスキーダブル1杯→日本酒1合 焼酎1合→日本酒1合半 ワイン1/3本→日本酒1合 と同等と等です

医療機関控え用

## 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 全国疫学調査

## 【 二次調査個人票の「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表 】

記載者ご氏名

「二次調査個人票」投函日:2015 年 月 日

調査対象者 番号	カルテ番号	氏 名	調査対象者 番号	カルテ番号	氏 名
1			26		
2			27		
3			28		
4			29		
5			30		
6			31		
7			32		
8			33		
9			34		
10			35		
11			36		
12			37		
13			38		
14			39		
15			40		
16			41		
17			42		
18			43		
19			44		
20			45		
21			46		
22			47		
23			48		
24			49		
25			50		



※この通し番号を、二次調査個人票の「調査対象者番号」欄にご記入下さい。

この対応表は、個人票の記入内容について後日お問い合わせさせていただく必要が生じた場合に、カルテ番号を同定するために必要となります。2016 年 3 月末日まで、鍵のかかる場所に保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

## 特発性大腿骨頭壊死症の患者様へのお知らせとお願い

当院は、厚生労働省の研究班が実施する「全国疫学調査」に協力しております。得られた成果は、病気の予防や診断・治療の向上に役立てたいと考えております。

このため、特発性大腿骨頭壊死症で受診中の患者様のうち、2012年～2014年の期間に診断された方について、調査へのご協力とご理解をお願い申し上げます。

### 【ご協力いただきたいこと】

- あなたの病気に関する診療情報（カルテに記載されている検査結果など）を、調査のために使わせてください。

### 【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人に、お電話などで直接問い合わせることは一切ありません。  
調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。調査票は、この調査を担当している大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学へ送られます。
- あなた個人の情報は、厳重に管理します。  
調査票には、あなたの「性別、生年月（日は除く）、居住地（都道府県まで）」を記載します。しかし、「カルテ番号、氏名、住所、電話番号」など、個人を特定できる情報は記載しません。  
調査票の内容は、プライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に置き換えて集計します。調査結果を公表する場合も、個人名が出ることはありません。
- この調査に関してご質問などございましたら、主治医または下記までお問い合わせ下さい。

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学内 全国疫学調査事務局 担当 福島 若葉  
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

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

研究代表者 菅野 伸彦（大阪大学 運動器医工学治療学）  
疫学調査担当 福島 若葉（大阪市立大学 公衆衛生学）

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」

研究代表者 中村 好一（自治医科大学 公衆衛生学）

# 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム

## 調査票書式の改訂(2014年)

小野 優、福島 若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
菅野 伸彦、西井 孝	(大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)
坂井 孝司、高尾 正樹	(大阪大学大学院医学系研究科整形外科学)
山田 晋	(秋田大学大学院医学系研究科整形外科学)
伊藤 浩	(旭川医科大学整形外科学)
間島 直彦	(愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座)
加来 信広	(大分大学医学部整形外科学)
溝川 滋一	(大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学)
藤原 一夫	(岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座)
小宮 節郎	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学)
加畑 多文	(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学整形外科学)
大園 健二	(関西労災病院整形外科)
岩本 幸英、山本 卓明	(九州大学大学院医学研究院整形外科学)
久保 俊一	(京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学)
樋口 富士男	(久留米大学医療センター整形外科関節外科センター)
藤代 高明	(神戸大学大学院医学研究科整形外科学)
三木 秀宣	(独立行政法人大阪医療センター整形外科)
馬渡 正明	(佐賀大学医学部整形外科学)
名越 智	(札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座)
渥美 敬	(昭和大学藤が丘病院整形外科)
小林 千益	(諏訪赤十字病院整形外科)
岸田 俊二、中村 順一	(千葉大学大学院医学研究院整形外科学)
田中 栄、田中 健之	(東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学)
山本 謙吾	(東京医科大学整形外科学)
神野 哲也	(東京医科歯科大学医学部整形外科)
尾崎 誠	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学)
長谷川 幸治	(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学)
石橋 恭之	(弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座)
山崎 琢磨	(広島大学大学院医学研究科整形外科学)
安永 裕司	(広島県立障害者リハビリテーションセンター)
高橋 大介	(北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学講座)
須藤 啓広	(三重大学大学院医学系研究科運動器外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部整形外科学)
高木 理彰	(山形大学医学部整形外科学)
稲葉 裕	(横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学)
仲宗根 哲	(琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)調査研究班では班員の所属施設を対象とした定点モニタリングシステムを1997(H9)年に開始し、本邦におけるONFHの基本特性を明らかにしてきた。今回、システムで使用している調査票の項目を見直す必要が生じたため、改訂を行った。

新患調査票では、ONFHの主要リスク因子と考えられている「ステロイド全身投与」と「飲酒」について、各々独立して「有無」を記入する形式とした。加えて、「喫煙」も有力なリスク因子の1つと扱い、同様に列挙した。ステロイド全身投与の対象疾患については、プレコーディングすべき疾患を見直し整理した。新患症例のONFH関節については、「今回、新たに報告」あるいは「過去に報告済み」を選択することとし、今後、「両側ONFH例の時間差発生(確定診断)頻度」についてもモニタリングを行う。

手術調査票については、抜釘施行症例は報告不要とする。以前の手術の情報は、「今回の術式」にかかわらず記入を依頼することとした。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)調査研究班では班員の所属施設を対象とした定点モニタリングシステムを1997(H9)年に開始し<sup>1)</sup>、本邦におけるONFHの基本特性を明らかにしてきた。本システムの最大の長所は、過去4回にわたり実施されてきた全国調査<sup>2-6)</sup>のような多大な労力を要することなく、ONFHの臨床疫学特性を継続的に調査可能なところにある。

本システムで使用している調査票は、2009(H21)年の途中に一度改訂を行った<sup>7)</sup>。主な改訂点は、1)新患調査票の「確定診断時画像所見」の項目立てを現行のONFH診断基準に合わせ、「どのような所見の組み合わせで確定診断に至ったか」を検討できる形式に変更、2)新患調査票で、ステロイド全身投与・飲酒について期間・量の情報も収集、3)手術調査票で、骨切り術あるいは骨移植術施行の場合に術式の詳細を記載、の3点であった。

今回、調査票の項目を見直す必要が生じたため、再度の改訂を行ったので報告する。

## 2. 研究方法

定点モニタリングシステムとは、ONFHの患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設を定点として、新患および手術症例を報告し、登録するシステムである<sup>1)</sup>。1997(H9)年6月にシステムを開始し、1997(H9)年1月以降の症例について報告を得ている。参加施設は、ONFH調査研究班の班員所属施設である。

参加施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で

随時、所定様式の調査票を用いて報告する。

## 3. 結果

1) 新患用調査票の新書式を資料1に示す。改訂項目は、網掛け部分である。主要な改訂点について下記に示す。

報告症例のONFH関節について、「今回、新たに報告」あるいは「過去に報告済み」を選択する。

ONFHの主要リスク因子と考えられている「ステロイド全身投与」と「飲酒」は、各々独立して「有無」を記入する。加えて、「喫煙」も有力なリスク因子の1つと扱い、同様に列挙する。ステロイド全身投与歴の対象疾患について、「その他」に含まれる疾患をできる限り少なくするため、プレコーディングする疾患を整理する。

「腎移植」「その他の臓器移植」は、ステロイド全身投与の対象疾患に含めず、「移植歴」として独立させる。

飲酒歴については、「アルコール愛飲歴」から「習慣飲酒歴」に表現を変更する。また、頻度についての記入欄を設ける。

2) 手術用調査票の新書式を資料2に示す。改訂点は、下記の通り軽微なものである。

抜釘を施行したONFH症例については、システムへの報告を不要とする(網掛け部分)。以前の手術の情報は、「今回の術式」にかかわらず記入する。



今回改訂した調査票は、2014(H26)年10月下旬に参加施設に配布した。

#### 4. 考察および結論

今回、新患調査票で大きな改訂を2点行った。

1点目は、ONFHの主要リスク因子と考えられている「ステロイド全身投与」と「飲酒」について、各々独立して「有無」を記入する形式としたことである。これまでは、「ステロイド全身投与歴あり」「習慣飲酒歴あり」「両方あり」「両方なし」の4項目、すなわち2つのリスク因子の組み合わせによるプレコーディングを行っていた。一方、研究班が蓄積してきた知見によると、喫煙も有力なリスク因子である可能性が指摘されている<sup>8,9)</sup>。特定疾患治療研究事業の医療受給者証申請時に提出される臨床調査個人票についても、次回改訂時には喫煙歴(本数・期間)の情報が盛り込まれる予定であり<sup>10)</sup>、本システムで収集した情報との比較も将来的に可能となる。

2点目として、ステロイド全身投与の対象疾患のうち、プレコーディングする疾患を大幅に見直した。この理由として、旧書式の項目立てでは「その他の疾患」に分類されるものが多かったという背景がある。新患症例の特性に関する15年間の集計では<sup>11)</sup>、「その他の疾患」の内容を吟味しながら集計した。当時の経験を参考に、頻度が少ないと考えられる疾患は「その他の疾患」などにまとめた。他方、皮膚・眼・耳疾患は一定の頻度(約5%)で報告されていることを勘案し、病名の併記を依頼することとした。

移植歴については、旧書式の新患調査票では、「腎移植」「その他の臓器移植」など、「ステロイド全身投与の対象疾患」の1つと扱って情報を収集していた。この形式では「移植に至った原疾患」の情報を得ることが難しかったため、今回、「移植歴」として独立させることとした。例えば「腎移植歴あり」の場合は、「ステロイド全身投与の対象疾患」の情報と組み合わせることで、どのような原疾患で移植に至ったかを推定できる形式となった。

新患症例のONFH関節については、「今回、新たに報告」あるいは「過去に報告済み」を選択する形式とした。この情報を使用し、今後、「両側ONFH例の時間差発生(確定診断)頻度」についてもモニタリングを行う。すなわち、「当初は片側例として報告済み、後に残りの関節もONFHと診断された症例」について、後に診断されたONFH関節の情報も、「今回、新たに報告」として

報告を依頼する。なお、旧書式では、当該項目は「今回新たに確定診断」「過去に確定診断」の2項目を立てていた。しかし、他施設で診断された後に参加施設を紹介受診したONFH症例の場合は、新規確定診断例でも「過去に確定診断」として報告されることもあるため、集計で情報を有効に利用できていなかった。

ONFH調査研究班における定点モニタリングシステムの歴史は長く、今回の調査票改訂時点で、新患約3,000例、手術約4,000例の情報を蓄積している。加えて、本システムにより収集した情報は、全国疫学調査・二次調査で報告される新患症例の情報の約40%をカバーしていると考えられており、その効率の良さは過去の報告書に詳述の通りである<sup>12)</sup>。ONFHの記述疫学特性を明らかにできる有用な手法の1つとして、今回改訂の新書式により、今後もシステムを継続してゆく。

#### 5. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y. Temporal trends in the 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.

##### 2. 学会発表

福島若葉, 廣田良夫. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学: 新患症例の特性の経年変化. 第73回日本公衆衛生学会総会(2014年11月5日~7日, 栃木).

#### 6. 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

#### 7. 参考文献

- 1) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 平成10年度研究報告書, pp 175-177, 1999.

- 2) 二ノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, 奥津一郎: 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非感染性骨壊死症調査研究班 昭和52年度研究報告書, pp 19-25, 1978.
- 3) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 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, pp 269-271, 1989.
- 4) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 他: 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年度研究業績集, pp 67-71, 1996.
- 5) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 6) 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: 2715-2724.
- 7) 福島若葉, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗, 他: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査票書式の改訂. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成21年度総括・分担研究報告書, pp 56-60, 2010.
- 8) 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(5): 530-8.
- 9) 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(6): 730-6.
- 10) 山本卓明, 本村悟朗, 岩本幸英, 大園健二: 臨床調査個人票の改定について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成23年度総括・分担研究報告書, pp 194-5(および巻末資料), 2012.
- 11) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y. Temporal trends in the 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.
- 12) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規: 定点モニタリングシステムにより収集した大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴 全国疫学調査結果との比較. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度総括・分担研究報告書, pp 7-11, 2007.

## 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 定点モニタリング(新患用)

施設名: \_\_\_\_\_

□	□	□	□	□
---	---	---	---	---

記入者氏名: \_\_\_\_\_ 記入年月日: 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

IDもしくはカルテ番号		性別	1. 男 2. 女
生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月	推定発症年月	(1.昭 2.平) 年 月・不明・未発症
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明	確定診断年月	(1.昭 2.平) 年 月・不明
	右		左
ONFHの有無	1. なし(正常) 2. あり → (1. 今回、新たに報告 2. 過去に報告済み)	1. なし(正常) 2. あり → (1. 今回、新たに報告 2. 過去に報告済み)	
今回の確定診断時 所見	画像所見 (有する項目に○)	1. X線所見(※): 骨頭圧潰または crescent sign(骨頭軟骨下骨折線)	1. X線所見(※): 骨頭圧潰または crescent sign(骨頭軟骨下骨折線)
		2. X線所見(※): 骨頭内の帯状硬化像の形成	2. X線所見(※): 骨頭内の帯状硬化像の形成
		3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像	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 強調像)	4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)
		5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像	5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像
	(※)1,2 については、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		
病型分類 (Type)	A・B・C-1・C-2・不明 判定不能(理由: _____)	A・B・C-1・C-2・不明 判定不能(理由: _____)	
病期分類 (Stage)	1・2・3A・3B・4・不明 判定不能(理由: _____)	1・2・3A・3B・4・不明 判定不能(理由: _____)	
画像診断による 大腿骨頭以外の 骨壊死	1. 検査なし 2. 検査あり (1. 壊死なし 2. 壊死あり→[部位: a. 肩関節 b. 膝関節 c. 足関節 d. その他(____)] ) 3. 不明		
ステロイド 全身投与歴	対象疾患(複数回答可): 1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. その他の膠原病(病名: _____) 5. 腫瘍性疾患 [いずれかに○: 良性・悪性] [部位: a. 血液 b. 脳 c. その他(____)] 6. 血小板減少性紫斑病 7. 再生不良性貧血 8. その他の血液疾患(※悪性腫瘍は除く 病名: _____) 9. 喘息 10. COPD 11. 間質性肺炎 12. その他の呼吸器疾患(病名: _____) 13. 肝炎 14. 炎症性腸疾患 [ a. 潰瘍性大腸炎 b. クローン病 ] 15. ネフローゼ症候群 16. 腎炎 17. その他の腎疾患(病名: _____) 18. 皮膚疾患(病名: _____) 19. 眼疾患(病名: _____) 20. 耳疾患(病名: _____) 21. 顔面神経麻痺 22. その他(____) 23. 不明		
	1. なし		
	2. あり →	疾患番号: 上記より選択 (____) 確定診断年: (1.昭 2.平) _____ 年・不明 ステロイド { 投与期間: (____)年(____)ヵ月・不明 最高投与量: (※パルス投与は除いて、____)mg/日・不明 パルス投与: なし・あり・不明	
移植歴	1. なし 2. あり →	移植臓器 [ a. 腎 b. 骨髄 c. その他(____) ]	
習慣飲酒歴	1. なし 2. あり →	アルコールの種類: (____)・不明	
		1日当たりの平均量: (____)・不明	
		頻度: (____)日/(1.週 2.月)・不明	
		期間: (____)年・不明	
喫煙歴	1. なし 2. あり →	1日当たりの平均本数: (____)本・不明 期間: (____)年・不明	

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 福島若葉 TEL:06-6645-3756

(2014年9月 改訂)

## 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 定点モニタリング(手術用)

□	□	□	□	□	□
---	---	---	---	---	---

施設名： \_\_\_\_\_

記入者氏名： \_\_\_\_\_

記入年月日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

IDもしくはカルテ番号		性別	1. 男    2. 女
生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平)    年    月	確定診断年月	(1.昭 2.平)    年    月・不明
	右		左
今回の手術	1. なし 2. あり (平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日) ↓	1. なし 2. あり (平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日) ↓	
術直前	病型分類 (Type) A・B・C-1・C-2・不明 判定不能 (理由: _____ )	A・B・C-1・C-2・不明 判定不能 (理由: _____ )	
	病期分類 (Stage) 1・2・3A・3B・4・不明 判定不能 (理由: _____ )	1・2・3A・3B・4・不明 判定不能 (理由: _____ )	
今回の術式 (※抜釘は報告不要)	1. 骨切り術 ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 ( _____ ) 2. 骨移植術 ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 ( _____ ) 3. 人工骨頭置換 5. 人工骨頭再置換 ↓ 再置換の理由 ( _____ ) 7. その他 ( _____ )	1. 骨切り術 ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 ( _____ ) 2. 骨移植術 ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 ( _____ ) 3. 人工骨頭置換 4. 人工関節置換 5. 人工骨頭再置換 6. 人工関節再置換 ↓ 再置換の理由 ( _____ ) 7. その他 ( _____ )	
以前の手術 (複数回答可)	1. なし 2. あり ( 1. 骨切り術: ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 ( _____ ) →(1. 昭 2. 平)    年    月 2. 骨移植術: ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 ( _____ ) →(1. 昭 2. 平)    年    月 3. 人工骨頭置換 →(1. 昭 2. 平)    年    月 4. 人工関節置換 →(1. 昭 2. 平)    年    月	1. なし 2. あり ( 1. 骨切り術: ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 ( _____ ) →(1. 昭 2. 平)    年    月 2. 骨移植術: ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 ( _____ ) →(1. 昭 2. 平)    年    月 3. 人工骨頭置換 →(1. 昭 2. 平)    年    月 4. 人工関節置換 →(1. 昭 2. 平)    年    月	

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 福島若葉  
TEL:06-6645-3756

(2014年9月改訂)

# 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

## 平成 25 年 1 月～平成 28 年 11 月の集計結果

伊藤 一弥、福島 若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野 伸彦、高尾 正樹	(大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)
坂井 孝司	(大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学)
山田 晋	(秋田大学大学院医学系研究科 整形外科学)
伊藤 浩	(旭川医科大学 整形外科学)
間島 直彦	(愛媛大学大学院医学研究科 地域医療再生学講座)
加来 信広	(大分大学医学部 整形外科学)
大田 陽一	(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)
藤原 一夫	(岡山大学大学院医学研究科 運動器知能化システム開発講座)
小宮 節郎	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科学)
加畑 多文	(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類 機能再建学)
兼氏 歩、市堰 徹	(金沢医科大学 整形外科学)
大園 健二、安藤 渉	(関西労災病院 整形外科)
本村 悟朗	(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
久保 俊一、上島 圭一郎	(京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)
大川 孝浩	(久留米大学医療センター 整形外科・関節外科センター)
林 申也	(神戸大学大学院医学研究科 整形外科学)
三木 秀宣	(独立行政法人大阪医療センター 整形外科)
馬渡 正明	(佐賀大学医学部 整形外科学)
名越 智	(札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座)
中西 亮介	(昭和大学 藤が丘病院 整形外科)
小林 千益	(諏訪赤十字病院 整形外科)
中村 順一	(千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)
田中 栄、田中 健之	(東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学)
山本 謙吾、宍戸 孝明	(東京医科大学 整形外科学)
神野 哲也	(東京医科歯科大学 医学部付属病院 リハビリテーション部)
尾崎 誠	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 構造病態整形外科学)
関 泰輔	(名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 運動・形態外科学講座)
石橋 恭之	(弘前大学大学院医学研究科 整形外科学講座)
山崎 琢磨	(広島大学大学院医学研究科 人工関節・生体材料学)
安永 裕司	(広島県立障害者リハビリテーションセンター)
高橋 大介	(北海道大学大学院医学研究科 整形外科学分野)
須藤 啓広	(三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部 整形外科学)
高木 理彰、佐々木 幹	(山形大学医学部 整形外科学)
稲葉 裕	(横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学)

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

新患症例の集計結果は以下の通りである。男性の割合は全期間で 56% であり、明らかな経年変化は認めなかった。男性では、30 歳代から 40 歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは 49%、習慣飲酒歴を有するものは 63%、喫煙歴を有するものは 31% であった。一方、女性では、30 歳代から 60 歳代に確定診断時年齢が幅広く分布し、ステロイド全身投与歴を有するもの 77%、習慣飲酒歴を有するもの 20%、喫煙歴を有するもの 13% であり、男女間で分布が異なった。いずれの調査項目の分布も明らかな経年変化は認めず、過去の集計結果とも類似していた。なお、平成 26 年と平成 27 年は、女性の年齢分布は 2 峰性を示し、60 歳代の割合が他の年と比べて高かった。確定診断時の病型は全期間で C-2 が 53% と最も多く、病期は 2 ~ 3A が 55% を占めた。ステロイド全身投与の対象疾患は全身性エリテマトーデス (SLE) が最多であった。移植歴については、骨髄移植の割合が 22/41 件 (54%) と高く、本邦における骨髄移植の実施件数の増加を反映したものと考えられる。一方、本調査において腎移植歴を有する症例数に大きな変動はなく、結果として、移植歴を有するものに占める腎移植の割合は相対的に減少した。

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

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

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の記述疫学特性は、過去 5 回にわたり実施されてきた ONFH の全国調査により明らかにされている<sup>1)6)</sup>。しかしながら、記述疫学特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。そのため、本研究班では、平成 9 年 (1997 年) に定点モニタリングシステムを開始し<sup>7)</sup>、ONFH の記述疫学を継続的に把握してきた。定点モニタリングシステムは、全国疫学調査で収集可能な新患症例の情報の約 40% をカバーすると推定されていることから<sup>8)</sup>、ONFH の記述疫学特性の経年変化を観察する上で、非常に有用な手法と考えられる。本研究の目的は、平成 25 年 1 月 ~ 平成 28 年 11 月に報告された症例について疫学特性の経年変化を検討することである。

## 2. 研究方法

定点モニタリングシステムとは、ONFH の患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設を定点として、新患および手術症例を報告し、登録するシステムである<sup>7)</sup>。平成 9 年 6 月に本システムを開始し、平成 9 年 1 月以降の症例について報告を得ている。現在は本研究班員が所属する 36 施設が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々一枚である。新患症例の主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴であり、手術症例の主要調査項目は術直前の

病型・病期分類、施行した術式である。

平成 26 年 9 月に調査票書式を改訂した<sup>9)</sup>。今回の報告に関連する主な変更点は、下記の通りである。新患調査票では、ONFH のリスク因子である「ステロイド全身投与歴」と「習慣飲酒歴」について、各々独立して「有無」を記入する形式とし、飲酒頻度についても記入欄を追加した。加えて、「喫煙歴」も有力なリスク因子の一つと扱い、記入欄を設けた。ステロイド全身投与の対象疾患については、プレコーディングすべき疾患を見直すとともに、「腎移植」「その他の臓器移植」は「移植歴」として別項目で記入する欄を設けた。手術調査票では、抜釘施行症例は報告不要とした。

平成 25 年 1 月から平成 28 年 11 月に報告された新患・手術症例のうち、新患症例については「確定診断日～調査票記入日」が 3 年以内の者、手術症例については抜釘施行症例を除外したうえ、「手術日～調査票記入日」が 1 年以内の者を抽出した。新患症例について、上記の基準を採用した理由は、記入日の 10 年以上も前に確定診断を受けた症例なども報告されているためである。この背景としては、本システムの参加施設が整形外科領域における高次医療施設であることから、関連病院で確定診断を受けた後に、より専門的な加療のため参加施設に紹介された、などの理由が考えられる<sup>10)</sup>。本研究では、確定診断から記入までが 3 年以内の新患症例に限定することにより、集計対象年における記述疫学特性をより正確に把握できると考えた。手術症例に関しては、参加施設で施行された症例の情報であることを考慮し、「手術日～調査票記入日」の期間が 1 年以内の症例に限定した。

#### (倫理面への配慮)

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

#### 定点モニタリングシステム参加施設 一覧

施設名
秋田大学大学院医学系研究科
旭川医科大学
愛媛大学大学院医学研究科
大分大学医学部
大阪大学大学院医学系研究科
大阪市立大学大学院医学研究科
岡山大学大学院医学研究科
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
金沢医科大学
関西労災病院
九州大学大学院医学研究院
京都府立医科大学大学院医学研究科
久留米大学医療センター
神戸大学大学院医学研究科
独立行政法人大阪医療センター
佐賀大学医学部
札幌医科大学
昭和大学藤が丘病院
諏訪赤十字病院
千葉大学大学院医学研究院
東京大学大学院医学系研究科
東京医科大学
東京医科歯科大学
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
名古屋大学大学院医学系研究科
弘前大学大学院医学研究科
広島大学大学院医学研究科
広島県立身障者リハビリテーションセンター
北海道大学大学院医学研究科
三重大学大学院医学系研究科
宮崎大学医学部
山形大学医学部
横浜市立大学大学院医学研究科
琉球大学大学院医学研究科

(2016 年 11 月現在、五十音順)

### 3. 研究結果

平成 25 年 1 月～平成 28 年 11 月の期間に報告された新患・手術例(新患:920 例 1341 関節、手術:811 例 896 関節)のうち、確定診断日から記入日までの期間が 3 年以内の新患症例(839 例 1258 関節)、抜釘を除いた手術日から記入日までの期間が 1 年以内の手術症例(722 例 781 関節)を解析対象とした。以下、報告年次別に集計した結果を述べる。

#### A. 新患症例の集計

##### 1) 性別分布

男性の割合は全期間で 56% であり、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。なお、性別が不明のものが 2 例あった。以下、男女別集計からこの 2 例は除外した。

表 A.1 性別分布

性別	H25-H28	H25	H26	H27	H28
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	839	274	244	196	125
男性	467 (56)	143 (52)	153 (63)	109 (56)	62 (50)
女性	370 (44)	131 (48)	91 (37)	86 (44)	62 (50)
不明	2 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

##### 2) 確定診断時の年齢分布

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たのに対して、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。なお、平成26年と平成27年、女性の年齢分布は2峰性を示し、30-40歳代と60歳代にピークを認めた。

表 A.2.1 男性 確定診断時の年齢分布

年齢	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	467	143	153	109	62
<20	4 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
20-29	53 (11)	15 (10)	12 (8)	17 (16)	9 (15)
30-39	112 (24)	33 (23)	42 (27)	24 (22)	13 (21)
40-49	132 (28)	42 (29)	43 (28)	27 (25)	20 (32)
50-59	70 (15)	21 (15)	30 (20)	13 (12)	6 (10)
60-69	78 (17)	27 (19)	19 (12)	19 (17)	13 (21)
70-79	14 (3)	4 (3)	6 (4)	4 (4)	0 (0)
80-89	3 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (2)
不明	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

表 A.2.2 女性 確定診断時の年齢分布

年齢	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	370	131	91	86	62
<20	14 (4)	2 (2)	7 (8)	4 (5)	1 (2)
20-29	31 (8)	13 (10)	10 (11)	4 (5)	4 (6)
30-39	74 (20)	28 (21)	21 (23)	16 (19)	9 (15)
40-49	76 (21)	25 (19)	14 (15)	19 (22)	18 (29)
50-59	66 (18)	26 (20)	12 (13)	16 (19)	12 (19)
60-69	61 (16)	16 (12)	17 (19)	21 (24)	7 (11)
70-79	39 (11)	18 (14)	8 (9)	5 (6)	8 (13)
80-89	8 (2)	3 (2)	1 (1)	1 (1)	3 (5)
不明	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

### 3) 画像所見

全期間累計1258関節において、X線による骨頭圧潰が54%、帯状硬化像は75%と高い割合で認めた。シンチグラムによる骨頭のcold in hot像は11%、MRIによる帯状低信号域は96%とほぼ全例に認めた。骨生検による骨壊死確認は1%未満であった。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 A.3 確定診断時の画像所見

	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	1258	338	374	337	209
X線所見1*	676 (54)	197 (58)	211 (56)	168 (50)	100 (48)
X線所見2*	949 (75)	265 (78)	297 (79)	254 (75)	133 (64)
骨シンチグラム	139 (11)	69 (20)	29 (8)	19 (6)	22 (11)
MRI	1211 (96)	329 (97)	358 (96)	321 (95)	203 (97)
骨生検標本	6 (0.5)	1 (0.3)	2 (1)	3 (1)	0 (0)

X線所見1: 骨頭圧潰またはcrescent sign(骨頭軟骨下骨折線); X線所見2: 骨頭内の帯状硬化像の形成; 骨シンチグラム: 骨頭のcold in hot像; MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調像); 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像; \*: 関節裂隙が狭小化していないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する。

### 4) 確定診断時の病型・病期分類

確定診断時の病型は全期間でC-2が53%と最も多

く、病期は2~3Aが55%を占めた。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 A.4.1 確定診断時の病型分類

	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	1258	338	374	337	209
A	83 (7)	18 (5)	24 (6)	24 (7)	17 (8)
B	100 (8)	23 (7)	26 (7)	31 (9)	20 (10)
C-1	406 (32)	94 (28)	114 (30)	118 (35)	80 (38)
C-2	665 (53)	202 (60)	208 (56)	163 (48)	92 (44)
不明	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
判定不能	3 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)

表 A.4.2 確定診断時の病期分類

	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	1258	338	374	337	209
1	232 (18)	63 (19)	66 (18)	60 (18)	43 (21)
2	334 (27)	83 (25)	82 (22)	105 (31)	64 (31)
3A	352 (28)	91 (27)	103 (28)	96 (28)	62 (30)
3B	243 (19)	61 (18)	100 (27)	54 (16)	28 (13)
4	96 (8)	39 (12)	23 (6)	22 (7)	12 (6)
判定不能	1 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

### 5) ステロイド全身投与歴

ステロイド全身投与歴を有するものは、男性で49%であったのに対して、女性では77%と高かった。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。性別不明のもの2例のうち1名は、ステロイド全身投与歴を有するものであった。

表 A.5.1 男性 ステロイド全身投与歴

	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	467	143	153	109	62
ステロイド投与歴 投与歴なし	240 (51)	75 (52)	84 (55)	52 (48)	29 (47)
投与歴あり	227 (49)	68 (48)	69 (45)	57 (52)	33 (53)

表 A.5.2 女性ステロイド全身投与歴

	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	370	131	91	86	62
ステロイド投与歴 投与歴なし	86 (23)	31 (24)	25 (27)	20 (23)	10 (16)
投与歴あり	284 (77)	100 (76)	66 (73)	66 (77)	52 (84)

### 6) ステロイド投与期間・量・パルス投与

ステロイド投与歴ありのもの512例(男性227例、女性284例、性別不明1例)について、ステロイド投与期間・量・パルス投与の分布をみると、全期間累計で、投与期間は、13-24ヶ月がもっとも多く64例(ステロイド投与歴ありの13%に相当)、ついで、7-12ヶ月が62例(12%に相当)であった。1日当たりの最高投与量は26-50mgのものが最も多く、161例(31%に相当)であった。



ついで、51-100mg が 115 例(22%に相当)であった。ステロイドパルス投与歴が有るものと、無いものは、ほぼ同じ割合であった。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 A.6 ステロイド投与期間・量・パルス投与

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	839	274	244	196	125
ステロイド投与歴					
投与歴なし	327 (39)	106 (39)	109 (45)	72 (37)	40 (32)
投与歴あり	512 (61)	168 (61)	135 (55)	124 (63)	85 (68)
投与期間 (月)					
投与歴なし	327 (39)	106 (39)	109 (45)	72 (37)	40 (32)
≤3	34 (4)	6 (2)	13 (5)	5 (3)	10 (8)
4-6	21 (3)	7 (3)	9 (4)	2 (1)	3 (2)
7-12	62 (7)	21 (8)	12 (5)	20 (10)	9 (7)
13-24	64 (8)	23 (8)	15 (6)	20 (10)	6 (5)
25-36	39 (5)	13 (5)	9 (4)	8 (4)	9 (7)
37-60	58 (7)	16 (6)	22 (9)	12 (6)	8 (6)
61-120	69 (8)	18 (7)	15 (6)	16 (8)	20 (16)
>120	44 (5)	15 (5)	6 (2)	14 (7)	9 (7)
不明	119 (14)	49 (18)	34 (14)	25 (13)	11 (9)
回答なし	2 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
最高投与量 (mg/日)					
投与歴なし	327 (39)	106 (39)	109 (45)	72 (37)	40 (32)
≤10	16 (2)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	3 (2)
11-25	46 (5)	18 (7)	11 (5)	8 (4)	9 (7)
26-50	161 (19)	50 (18)	39 (16)	41 (21)	31 (25)
51-100	115 (14)	25 (9)	30 (12)	31 (16)	29 (23)
101-499	10 (1)	3 (1)	1 (0)	5 (3)	1 (1)
不明	160 (19)	67 (24)	49 (20)	33 (17)	11 (9)
回答なし	4 (0.5)	0 (0)	1 (0.4)	2 (1)	1 (1)
パルス投与					
投与歴なし	327 (39)	106 (39)	109 (45)	72 (37)	40 (32)
なし	179 (21)	61 (22)	38 (16)	47 (24)	33 (26)
あり	174 (21)	54 (20)	51 (21)	34 (17)	35 (28)
不明	154 (18)	53 (19)	45 (18)	39 (20)	17 (14)
回答なし	5 (1)	0 (0)	1 (0.4)	4 (2)	0 (0)

### 7)ステロイド全身投与の対象疾患

全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎などの膠原病が高頻度で認められた(264例、表 A.7.1)。関節リウマチの頻度は10例と低かった(うち女性9例)。その他の膠原病としては、混合性結合組織病(MCTD)、ベーチェット病、成人スチル病が高頻度であった(表 A.7.2)。膠原病以外では、腫瘍性疾患(42例)、ネフローゼ症候群(27例)、喘息(23例)皮膚疾患(22例)、血小板減少性紫斑病・再生不良性貧血以外の血液疾患(21例)などが高頻度で認められた(表 A.7.1)。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 A.7.1 ステロイド全身投与の対象疾患

	H25-H28 症例 (%)†	H25 症例 (%)†	H26 症例 (%)†	H27 症例 (%)†	H28 症例 (%)†
N	512	168	135	124	85
SLE	112 (22)	38 (23)	23 (17)	27 (22)	24 (28)
RA	10 (2)	5 (3)	2 (1)	2 (2)	1 (1)
多発性筋炎・皮膚筋炎	38 (7)	9 (5)	10 (7)	13 (10)	6 (7)
その他の膠原病	104 (20)	38 (23)	24 (18)	27 (22)	15 (18)
腫瘍性疾患	42 (8)	10 (6)	14 (10)	11 (9)	7 (8)
血小板減少性紫斑病	10 (2)	6 (4)	1 (1)	3 (2)	0 (0)
再生不良性貧血	6 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (1)	0 (0)
その他の血液疾患*	21 (4)	5 (3)	9 (7)	5 (4)	2 (2)
喘息	23 (4)	7 (4)	4 (3)	5 (4)	7 (8)
COPD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺炎	12 (2)	3 (2)	5 (4)	3 (2)	1 (1)
その他の呼吸器疾患	11 (2)	2 (1)	4 (3)	2 (2)	3 (4)
肝炎	10 (2)	7 (4)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
潰瘍性大腸炎	7 (1)	4 (2)	2 (1)	0 (0)	1 (1)
クローン病	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ネフローゼ症候群	27 (5)	6 (4)	13 (10)	6 (5)	2 (2)
腎炎	19 (4)	7 (4)	5 (4)	4 (3)	3 (4)
その他の腎疾患	7 (1)	0 (0)	2 (1)	3 (2)	2 (2)
皮膚疾患	22 (4)	6 (4)	7 (5)	6 (5)	3 (4)
眼疾患	16 (3)	7 (4)	3 (2)	2 (2)	4 (5)
耳疾患	13 (3)	2 (1)	6 (4)	4 (3)	1 (1)
顔面神経麻痺	4 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
その他	31 (6)	13 (8)	7 (5)	7 (6)	4 (5)
不明	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

\*: 悪性腫瘍は除く; †: 複数回答可

表 A.6.1 の「その他の膠原病」の内訳を表 A.6.2 にまとめた。表 A.6.1 の「その他」の内訳を表 A.6.3 にまとめた。

表 A.7.2 「その他の膠原病」

疾患名	例数
MCTD	16
ベーチェット病	12
シェーグレン症候群	10
成人スチル病	8
アレルギー性肉芽腫性血管炎	8
大動脈炎症候群	7
顕微鏡的多発性血管炎	6
サルコイドーシス	5
多発性硬化症	5
ANCA関連血管炎	3
強皮症	3
IgG4関連疾患	3
心サルコイドーシス	2
神経サルコイドーシス	2
ミクリッツ病	2
ウェジナー内等腫瘍	2
リウマチ性多発筋痛	2
シェーンライン・ヘンッホ紫斑病	1
肺サルコイドーシス	1
パセドウ病	1
自己免疫性肝炎	1
強皮症腎クリーゼ	1
自己免疫性膵炎	1

表 A.7.3 「その他」の疾病

疾患名	例数
移植片対宿主病	5
髄膜炎	3
重症筋無力症	3
多発ニューロパチー	2
肺炎	2
結節性多発動脈炎	2
胸膜炎	2
亜急性甲状腺炎	1
アミロイドーシス	1
顔面神経麻痺	1
神経痛性筋質縮症	1
膝骨神経麻痺	1
ギラン・バレー症候群	1
脳浮腫	1
骨髄梗塞	1
特発性拡張型心筋症	1
心不全	1
自己免疫性膵炎	1
頸椎損傷	1
自己免疫性小腸炎	1

8) 移植歴

移植歴があるものは期間累計 839 例中 41 例(5%)であった。移植歴がある 41 例中最も多かった臓器は骨髄で 22 例、また、末梢血幹細胞が 1 例ならびに臍帯血が 1 例あった。その他の移植臓器として、腎臓 10 例、肝臓 6 例、心臓 1 例の報告があった。

なお、旧書式において、移植歴はステロイド全身投与対象疾患の 1 つとして調査していた(「腎移植」「その他の臓器移植」)。今回の集計では、それらの情報は、臓器移植歴として別個に集計した。

表 A.8 移植歴

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	839	274	244	196	125
移植歴					
なし	797 (95)	264 (96)	229 (94)	186 (95)	118 (94)
あり	41 (5)	10 (4)	14 (6)	10 (5)	7 (6)
不明	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
移植臓器					
腎臓	10 (1)	3 (1)	4 (2)	2 (1)	1 (1)
骨髄	22 (3)	5 (2)	8 (3)	5 (3)	4 (3)
自己末梢血幹細胞	1 (0.1)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
臍帯血移植	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
肝臓	6 (1)	2 (1)	1 (0.4)	2 (1)	1 (1)
心臓	1 (0.1)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)	1 (1)

9) 習慣飲酒歴

習慣飲酒歴を有するものは、男性で 63%であったのに対して、女性では 20%と低かった。性別不明のもの 2 例のうち 1 名は、習慣飲酒歴を有するものであった。なお、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。習慣飲酒歴ありのもの 370 例(男性 296 例、女性 73 例、性別不明 1 例)について、飲酒の頻度・量・期間の分布をみると、飲酒頻度については、週 7 日(毎日)飲酒の割合が最も高く、144 例(習慣飲酒歴ありの 39%に相当)であった。1 日当たりの飲酒量はエタノール換算値として 21-40g が 64 例 (17%に相当)と頻度が高かった。飲酒期間は、11-20 年が 96 例 (26%に相当)、21-30 年が 71 例(20%に相当)と頻度が高かった。なお、旧書式では、飲酒頻度の情報が得られていない。

表 A.9.1 男性 習慣飲酒歴

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	467	143	153	109	62
なし	168 (36)	56 (39)	54 (35)	34 (31)	24 (39)
あり	296 (63)	87 (61)	98 (64)	74 (68)	37 (60)
不明	2 (0.4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
回答なし	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)

表 A.9.2 女性 習慣飲酒歴

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	370	131	91	86	62
なし	295 (80)	115 (88)	76 (84)	62 (72)	42 (68)
あり	73 (20)	16 (12)	15 (16)	22 (26)	20 (32)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
回答なし	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)

表 A.9.3 飲酒量・期間

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	839	274	244	196	125
習慣飲酒歴					
なし	464 (55)	171 (62)	130 (53)	97 (49)	66 (53)
あり	370 (44)	103 (38)	113 (46)	96 (49)	58 (46)
不明	2 (0.2)	0 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)
回答なし	3 (0.4)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (1)
飲酒頻度(日/週)					
飲酒歴なし	464 (55)	171 (62)	130 (53)	97 (49)	66 (53)
<1	9 (1)	-	2 (1)	4 (2)	3 (2)
1	9 (1)	-	4 (2)	1 (1)	4 (3)
2	9 (1)	-	3 (1)	6 (3)	0 (0)
3	13 (2)	-	2 (1)	6 (3)	5 (4)
4	6 (1)	-	4 (2)	2 (1)	0 (0)
5	6 (1)	-	3 (1)	3 (2)	0 (0)
6	7 (1)	-	2 (1)	2 (1)	3 (2)
7	144 (17)	-	51 (21)	58 (30)	35 (28)
不明	23 (3)	-	0 (0)	15 (8)	8 (6)
回答なし	4 (0)	-	1 (0)	2 (1)	1 (1)
旧書式	145 (17)	103 (38)	42 (17)	0 (0)	0 (0)
EtOH量(g/日)					
飲酒歴なし	464 (55)	171 (62)	130 (53)	97 (49)	66 (53)
≤20	52 (6)	9 (3)	15 (6)	14 (7)	14 (11)
21-40	64 (8)	17 (6)	24 (10)	16 (8)	7 (6)
41-60	50 (6)	20 (7)	13 (5)	14 (7)	3 (2)
61-80	50 (6)	12 (4)	13 (5)	14 (7)	11 (9)
81-100	30 (4)	8 (3)	12 (5)	8 (4)	2 (2)
101-120	30 (4)	10 (4)	12 (5)	4 (2)	4 (3)
>120	53 (6)	13 (5)	15 (6)	15 (8)	10 (8)
不明	24 (3)	14 (5)	7 (3)	2 (1)	1 (1)
回答なし	22 (3)	0 (0)	3 (1)	12 (6)	7 (6)
飲酒期間(年)					
飲酒歴なし	464 (55)	171 (62)	130 (53)	97 (49)	66 (53)
≤5	16 (2)	2 (1)	3 (1)	8 (4)	3 (2)
6-10	40 (5)	11 (4)	11 (5)	12 (6)	6 (5)
11-20	96 (11)	24 (9)	34 (14)	25 (13)	13 (10)
21-30	71 (8)	23 (8)	20 (8)	14 (7)	14 (11)
31-40	32 (4)	11 (4)	8 (3)	5 (3)	8 (6)
41-50	10 (1)	5 (2)	2 (1)	3 (2)	0 (0)
不明	63 (8)	0 (0)	19 (8)	30 (15)	14 (11)
回答なし	47 (6)	27 (10)	17 (7)	2 (1)	1 (1)

10) 喫煙歴

喫煙歴については、平成 26 年の調査表の書式改訂時に、調査項目に追加された。習慣飲酒歴を有するものは、男性の 31%、女性の 13%であった。性別不明のもの 2 例のうち 1 名は、喫煙歴を有するものであった。なお、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。喫煙歴ありのもの 195 例(男性 146 例、女性 48 例、性別不明 1 例)について、喫煙量と喫煙期間の分布をみると、1 日当たりの喫煙量は、16-20 本が 75 例 (喫煙歴ありの 38%に相当)、6-10 本が 48 例(25%に相当)と頻度が高かった。喫煙期間は、11-20 年が 65 例(33%に相当)、21-30 年が 39 例(20%に相当)と頻度が高かった。

表 A.10.1 男性 喫煙歴

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	467	143	153	109	62
喫煙歴					
喫煙歴なし	94 (20)	-	31 (20)	47 (43)	16 (26)
喫煙歴あり	146 (31)	-	50 (33)	53 (49)	43 (69)
不明	15 (3)	-	3 (2)	9 (8)	3 (5)
旧書式	212 (45)	143 (100)	69 (45)	0 (0)	0 (0)

表 A.10.2 女性 喫煙歴

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	370	131	91	86	62
喫煙歴					
喫煙歴なし	140 (38)	-	42 (46)	60 (70)	38 (61)
喫煙歴あり	48 (13)	-	10 (11)	17 (20)	21 (34)
不明	11 (3)	-	1 (1)	7 (8)	3 (5)
旧書式	171 (46)	131 (100)	38 (42)	2 (2)	0 (0)

表 A.10.3 喫煙量・期間

	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	839	274	244	196	125
喫煙歴					
喫煙歴なし	234 (28)	-	73 (30)	107 (55)	54 (43)
喫煙歴あり	195 (23)	-	60 (25)	70 (36)	65 (52)
不明	27 (3)	-	4 (2)	17 (9)	6 (5)
旧書式	383 (46)	274 (100)	107 (44)	2 (1)	0 (0)
喫煙量 (本/日)					
喫煙歴なし	234 (28)	-	73 (30)	107 (55)	54 (43)
≤5	13 (2)	-	2 (1)	5 (3)	6 (5)
6-10	48 (6)	-	19 (8)	14 (7)	15 (12)
11-15	20 (2)	-	6 (2)	7 (4)	7 (6)
16-20	75 (9)	-	24 (10)	28 (14)	23 (18)
21-25	2 (0)	-	1 (0)	1 (1)	0 (0)
26-30	6 (1)	-	0 (0)	3 (2)	3 (2)
31-40	6 (1)	-	2 (1)	3 (2)	1 (1)
>40	1 (0)	-	0 (0)	1 (1)	0 (0)
不明	51 (6)	-	10 (4)	25 (13)	16 (13)
旧書式	383 (46)	274 (100)	107 (44)	2 (1)	0 (0)
喫煙期間 (年)					
喫煙歴なし	234 (28)	-	73 (30)	107 (55)	54 (43)
≤5	13 (2)	-	0 (0)	9 (5)	4 (3)
6-10	14 (2)	-	2 (1)	2 (1)	10 (8)
11-20	65 (8)	-	22 (9)	26 (13)	17 (14)
21-30	39 (5)	-	14 (6)	11 (6)	14 (11)
31-40	16 (2)	-	4 (2)	6 (3)	6 (5)
41-50	6 (1)	-	4 (2)	1 (1)	1 (1)
>50	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不明	69 (8)	-	18 (7)	32 (16)	19 (15)
旧書式	383 (46)	274 (100)	107 (44)	2 (1)	0 (0)

B.手術症例の集計

1)性別分布

男性の割合は全期間で56%であり、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。なお、性別が不明のものが1例あった。以下、男女別集計からこの1例は除外した。

表 B.1 性別分布

性別	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	722	240	193	152	137
男性	402 (56)	140 (58)	113 (59)	86 (57)	63 (46)
女性	319 (44)	100 (42)	80 (41)	65 (43)	74 (54)
不明	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

2)手術施行時の年齢分布

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たのに対して、女性では、30歳代から60歳代に手術施行時年齢が幅広く分布した。

表 B.2.1 男性 手術施行時の年齢分布

年齢	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	402	140	113	86	63
<20	5 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (3)
20-29	42 (10)	10 (7)	11 (10)	12 (14)	9 (14)
30-39	91 (23)	43 (31)	17 (15)	14 (16)	17 (27)
40-49	117 (29)	45 (32)	37 (33)	23 (27)	12 (19)
50-59	76 (19)	27 (19)	24 (21)	14 (16)	11 (17)
60-69	48 (12)	9 (6)	18 (16)	10 (12)	11 (17)
70-79	16 (4)	4 (3)	3 (3)	8 (9)	1 (2)
80-89	5 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	0 (0)
不明	2 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)

表 B.2.2 女性 手術施行時の年齢分布

年齢	H25-H28 症例 (%)	H25 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)
N	319	100	80	65	74
<20	8 (3)	2 (2)	5 (6)	1 (2)	0 (0)
20-29	35 (11)	15 (15)	11 (14)	4 (6)	5 (7)
30-39	52 (16)	18 (18)	9 (11)	10 (15)	15 (20)
40-49	61 (19)	20 (20)	15 (19)	12 (18)	14 (19)
50-59	56 (18)	12 (12)	17 (21)	15 (23)	12 (16)
60-69	56 (18)	14 (14)	15 (19)	13 (20)	14 (19)
70-79	41 (13)	14 (14)	8 (10)	9 (14)	10 (14)
80-89	8 (3)	4 (4)	0 (0)	1 (2)	3 (4)
不明	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

3)術直前の病型・病期分類

術直前の病型は全期間でC-2が65%と最も多く、病期は3A~4がそれぞれ約30%ずつを占めた。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 B.3.1 術直前の病型分類

	H25-H28 割合 (%)	H25 割合 (%)	H26 割合 (%)	H27 割合 (%)	H28 割合 (%)
N	781	261	209	167	144
A	1 (0.1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B	13 (2)	3 (1)	6 (3)	1 (1)	3 (2)
C-1	203 (26)	59 (23)	55 (26)	39 (23)	50 (35)
C-2	509 (65)	182 (70)	129 (62)	120 (72)	78 (54)
不明	25 (3)	4 (2)	10 (5)	1 (1)	10 (7)
判定不能	29 (4)	12 (5)	9 (4)	5 (3)	3 (2)
回答なし	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

表 B.3.2 術直前の病期分類

	H25-H28 割合 (%)	H25 割合 (%)	H26 割合 (%)	H27 割合 (%)	H28 割合 (%)
N	781	261	209	167	144
1	12 (2)	8 (3)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
2	46 (6)	12 (5)	16 (8)	8 (5)	10 (7)
3A	213 (27)	75 (29)	58 (28)	32 (19)	48 (33)
3B	255 (33)	88 (34)	65 (31)	62 (37)	40 (28)
4	216 (28)	64 (25)	53 (25)	59 (35)	40 (28)
不明	12 (2)	4 (2)	3 (1)	1 (1)	4 (3)
判定不能	26 (3)	10 (4)	10 (5)	4 (2)	2 (1)
回答なし	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

#### 4)術式

人工関節置換術が70%を占めた。骨切り術が21%、人工骨頭置換が7%、骨移植の報告は1例のみであった。なお、抜釘は集計対象から除外した。

表 B.4 術式

	H25-H28 関節 (%)	H25 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)
N	781	261	209	167	144
骨切り術	161 (21)	56 (21)	49 (23)	21 (13)	35 (24)
骨移植術	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
人工骨頭置換	52 (7)	10 (4)	12 (6)	21 (13)	9 (6)
人工関節置換	546 (70)	190 (73)	142 (68)	121 (72)	93 (65)
人工骨頭再置換	2 (0.3)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (1)
人工関節再置換	15 (2)	5 (2)	5 (2)	3 (2)	2 (1)
股関節再置換	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
bFGF	3 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)

#### 4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに平成 25 年 1 月から平成 28 年 11 月に報告された新患・手術症例について集計を行った。

新患症例の性、確定診断時の画像所見、病期・病型、ステロイド全身投与歴および習慣飲酒歴の分布については、対象期間中の明らかな経年変化は認めず、また、平成 9-24 年の報告症例の特性とほぼ一致していた<sup>10-18)</sup>。また、平成 25 年の中間報告とも整合した<sup>19)</sup>。

ステロイド投与と飲酒の詳細(ステロイド投与期間、最高投与量、飲酒量、飲酒年数など)については、特定疾患治療研究事業による医療受給者証の申請時に提出される臨床調査個人票には、当該情報が含まれていた<sup>12)</sup>。本システムでは、平成 21 年の書式改訂により当該情報が収集できることとなったが、今回の集計結果は、過去の報告とほぼ変わらなかった<sup>20)</sup>。今回、ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、女性が高かった。ステロイド全身投与の対象疾患に関しては、SLE、多発性筋炎・皮膚筋炎などの膠原病が高頻度で認められた。その他、腫瘍性疾患、ネフローゼ症候群、喘息、皮膚疾患、血小板減少性紫斑病・再生不良性貧血以外の血液疾患などが高頻度で認められた。習慣飲酒歴を有するものの割合は男性において高く、また、毎日飲酒のものが、習慣飲酒歴ありのものの 39%を占めた。

平成 26 年 9 月の調査票書式改訂によって、新たに調査項目に追加した喫煙歴についても、喫煙割合は

男性において高かった。1 日当たりの喫煙量については、16-20 本が喫煙者の 38%を占めた。喫煙期間は、11-20 年が喫煙者の 33%を占めた。

以上に述べたように、ONFH 新患症例の疫学特性は過去 20 年間のデータと同様の傾向を示したが、次に述べる 2 点については、今後の変化について注視する必要があると考えられる。1 点目として、確定診断時の年齢分布は、過去の報告とほぼ一致した傾向を示し、男性では 30 歳代から 40 歳代の頻度が高く、女性では 30 歳代から 60 歳代に幅広く分布していた。しかしながら、平成 26 年と平成 27 年は、女性の年齢分布は 2 峰性を示し、30-40 歳代と 60 歳代にピークを認めた。本邦における一般人口の年齢分布の高齢化<sup>21-27)</sup>を反映している可能性があるものの、平成 22 年以降 60 歳代の人口に大きな増加は認められない。女性新患症例に占める 60 歳代の割合の増加の要因については、今後の継続的な観察と検討が必要と考えられる。

2 点目として、移植歴を有する症例において、骨髄移植の件数が増加傾向を示した。これは、本邦における骨髄移植件数の増加を反映したものと考えられる<sup>28-33)</sup>。一方、本調査において腎移植歴を有する症例数に大きな変動はなく、移植歴を持つ ONFH 症例に占める骨髄移植の割合が増加するにともない、腎移植の割合は相対的に減少した。今後の継続的な観察が必要と考えられる。

手術症例の疫学特性についても、過去 20 年間のデータと同様の傾向を示した。性別、手術時年齢、病期・病型、術式の分布は、対象期間中の明らかな経年変化は認めず、平成 9-24 年の報告症例の特性とほぼ一致していた<sup>10-18)</sup>。また、平成 25 年の中間報告とも整合した<sup>19)</sup>。

#### 5. 結論

ONFH 定点モニタリングシステムに平成 25 年 1 月から平成 28 年 11 月に報告された新患・手術症例について集計を行った。女性新患症例における確定診断時の年齢分布において、60 歳代の増加を認めた年があった。また、新患症例で骨髄移植歴を有するものの割合に増加傾向が認められた。これらのことは、本邦の一般集団における分布の変動を反映した可能性があるものの、今後の継続的な観察と検討が必

要である。その他の記述疫学特性は平成 9-24 年の報告からの変化は認めなかった。

## 謝辞

日常診療、教育、研究生活とご多忙な中、本調査にご協力いただきました諸先生方に深く感謝いたします。

## 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

## 8. 参考文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 富永豊, 奥津一郎: 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. 厚生省特定疾患非感染性骨壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書, 19-25, 1978.
- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 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.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 川村孝, 若井健志, 千田雅代, 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.
- 4) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR and Jones JP J (eds) Osteonecrosis; Etiology, Diagnosis and

Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp51-58, 1997.

- 5) 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 468: 2715-2724, 2010.
- 6) 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査(一時調査結果および二次調査結果の進捗報告). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究, 平成 27 年度総括・分担研究報告書. pp. 9-27, 2016.
- 7) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生労働省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度報告所, 175-177, 1999.
- 8) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規: 定点モニタリングシステムにより収集した大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴. 全国疫学調査結果との比較. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 7-11, 2007.
- 9) 小野 優, 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム. 調査様式の改訂(2014 年). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. pp. 32-37, 2015.
- 10) 福島若葉, 田中隆, 廣田良夫, 竹下節子, ほか: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 新患症例に関する 8 年間の集計・確定診断年別の経年変化. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究. 平成 16 年度

総括・分担研究報告書, 6-10, 2005.

- 11) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 17 年~19 年の集計結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 18-25, 2008
- 12) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 新患者についての 10 年間の集計 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書, 14-21, 2009.
- 13) 武知茉莉亜, 小林真之, 福島若葉, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症 -平成 20 年の集計結果- 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 31-39, 2010
- 14) 高橋真治, 福島若葉, 武知茉莉亜, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症 -平成 21 年-22 年の集計結果- 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 43-50, 2011
- 15) 高橋真治, 福島若葉, 廣田良夫, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 15 年間(1997~2011 年)の集計結果(新患例) . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 24 年度総括・分担研究報告書. pp. 51-62, 2013.
- 16) 高橋真治, 福島若葉, 廣田良夫, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 15 年間(1997~2011 年)の集計結果(手術例) . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 24 年度総括・分担研究報告書. pp. 63-70, 2013.
- 17) 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):437-444.
- 18) 小野 優, 福島 若葉, 廣田 良夫, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 23 年~24 年の集計結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 25 年度総括・分担研究報告書. pp. 53-60, 2014.
- 19) 小野優, 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 25 年の集計結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. pp. 23-31, 2015.
- 20) 小林真之, 武知茉莉亜, 福島若葉, 廣田良夫: 臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学-平成 20 年度新規申請例の集計 - 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 40-46, 2009
- 21) 国民衛生の動向 2010/2011 厚生 の 指 標 増 刊 ・ 第 57 卷 第 9 号 , 一 般 財 団 法 人 厚 生 労 働 統 計 協 会
- 22) 国民衛生の動向 2011/2012 厚生 の 指 標 増 刊 ・ 第 58 卷 第 9 号 , 一 般 財 団 法 人 厚 生 労 働 統 計 協 会
- 23) 国民衛生の動向 2012/2013 厚生 の 指 標 増 刊 ・ 第 59 卷 第 9 号 , 一 般 財 団 法 人 厚 生 労 働 統 計 協 会
- 24) 国民衛生の動向 2013/2014 厚生 の 指 標 増 刊 ・ 第 60 卷 第 9 号 , 一 般 財 団 法 人 厚 生 労 働

統計協会

- 25) 国民衛生の動向 2014/2015 厚生指標  
増刊・第 61 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働  
統計協会
- 26) 国民衛生の動向 2015/2016 厚生指標  
増刊・第 62 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働  
統計協会
- 27) 国民衛生の動向 2016/2017 厚生指標  
増刊・第 63 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働  
統計協会
- 28) 厚生労働省 第 32 回造血幹細胞移植委員会  
資料 1-1 骨髄移植、抹消血幹細胞移植及びさ  
い帯血移植の現状について(H23.10.13)
- 29) 厚生労働省 第 34 回造血幹細胞移植委員会  
資料 1-1 造血幹細胞移植の現状について  
(H24.12.28)
- 30) 平成 25 年版 厚生労働白書 p. 350
- 31) 平成 26 年版 厚生労働白書 p. 431
- 32) 平成 27 年版 厚生労働白書 p. 447
- 33) 平成 28 年版 厚生労働白書 p. 431

# 特発性大腿骨頭壊死症診断基準における現在の課題

大園 健二 (関西労災病院 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 診断基準 (5 項目中 2 項目) 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 Stage 1 においては MRI にて典型的な Band 像を呈する一方、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、初期の段階で確定診断できない点が課題である。ION の Band 像と混同しやすい SIF や OA 症例も存在するが、今後早期～超早期の ION 診断および早期治療法の確立が望まれており、ION に典型的な Band 像 1 項目で確定診断とするか否か検討する必要がある。

## 1. 特発性大腿骨頭壊死症(ION)診断基準

厚生労働省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班では、1986 年に最初の診断基準、病期・病型分類を策定<sup>1)</sup>、広く臨床研究の場で用いられてきた。その後、1996 年により高精度かつ単純化した基準に改訂された<sup>2)</sup>。特発性大腿骨頭壊死症(ION)診断基準として、1) X線所見: 骨頭圧潰または Crescent sign、2) X線所見: 骨頭内の帯状硬化像、3) 骨シンチグラフィ: cold in hot 像、4) 骨生検標本: 修復反応を伴う骨壊死像、5) MRI: T1 強調像/骨頭内帯状低信号域(Band 像)の 5 項目中 2 項目を満たした場合 ION 確定診断が可能であるとした。その検証結果として、高い感度(100%; 但し Stage 4 除外)と特異度(99%)で診断できることが報告された<sup>3)</sup>。2001 年には病期・病型分類についてもより実用的かつ明確な班会議診断基準として策定され<sup>4)</sup>、臨床・研究・学会・論文の現場で有用性を発揮してきた。

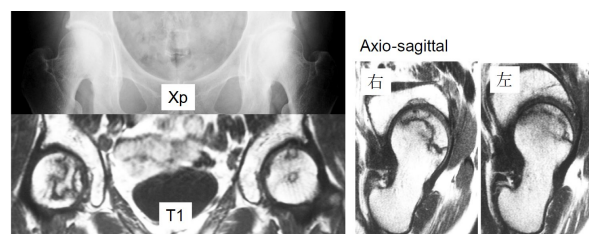
## 2. 診断基準における現在の課題

病期分類は、Stage 1: Xp 変化がなく、MRI や骨シンチグラフィのみで異常所見を呈する、Stage 2: 骨頭内の帯状硬化像などを認めるが、軟骨下骨折やわずかな圧潰もまったく認められない、Stage 3A: 3mm 未満の圧潰にとどまるもので、軟骨下骨折(crescent sign)を呈するものを含む、Stage 3B: 3mm 以上の著明な圧潰がみられる、Stage 4: 明らかな関節裂隙の狭小化など、高度の関節症性変化が認められる、の 5 段階に分類される。

一方、MRI の普及により骨シンチグラフィ実施頻度、病理学的検査頻度は低下している。愛知県の 2010～2013 年における疫学調査において、Xp 検査は 100%、MRI 検査が 93.0% 施行されている一方、骨シンチグラフィは 9.2%、病理学的検査は 2.1%であったと報告している<sup>5)</sup>。このような現況をふまえ、MRI T1 強調像における典型的な Band 像 1 項目での ION の確定診断に対する是非を含め、ION 診断基準の現在の課題について症例提示と共に検討する。

### SLE ステロイド治療後の MRI による ION 診断

58 才女性。SLE ステロイド治療後、明らかな両股関節痛はなかったが、ION 検診を行った。Xp 検査を行ったところ、明らかな異常所見は認めなかった(図 1)。MRI 検査にて MRI T1 強調像における典型的な Band 像を認めた。骨シンチグラフィ、病理学的検査は施行しておらず、5 項目中 1 項目しか満たしていない。しかし、臨床的には両側 ION と診断し、経過観察してきた。

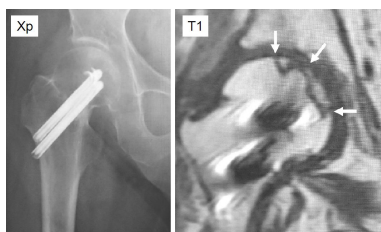


(図 1)

大腿骨頭部骨折後の骨頭壊死



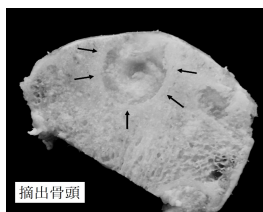
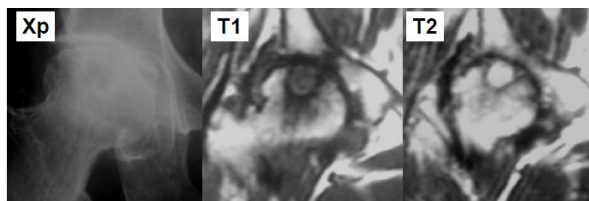
68 才女性。右大腿骨頸部内側骨折に対し観血的整復固定術を行った。1年後に明らかな症状なく、Xp 上著変ないものの、MRI T1 強調像において典型的な Band 像を認めた(図 2)。5 項目中 1 項目を満たすのみで、外傷後骨頭壊死症として、臨床上取り扱っている。



(図 2)

#### ION との鑑別診断が必要であった OA

69 才女性。2 年前より誘因なく右優位の股関節痛出現し、前医 MRI にて ION の疑いで当科紹介となった。Xp 上、骨頭内に骨硬化像を認めるものの関節裂隙の狭小化を認め、Xp より OA と診断できる症例であったが、MRI 上、T1 強調像において、一見下方凸の帯状低信号像に囲まれた病巣のように見えるため、前医にて ION と診断されたと推察された(図 3)。しかし、T2 強調像において、内部は高信号を呈し骨壊死巣でないことが明らかであった。摘出骨頭をみると、OA に伴う骨嚢包で内部は関節液ないし粘液性成分と考えられ、その周囲は骨肥厚層が存在し、これが ION における Demarcation line と類似しており、一般医家や放射線科医による MRI 診断に影響すると考えられた。

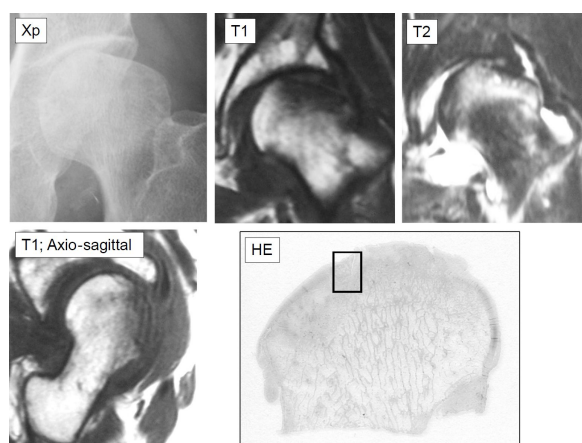


(図 3)

#### ION との鑑別診断が必要であった SIF

72 才女性。誘因なく 3 か月前から左股関節痛出現

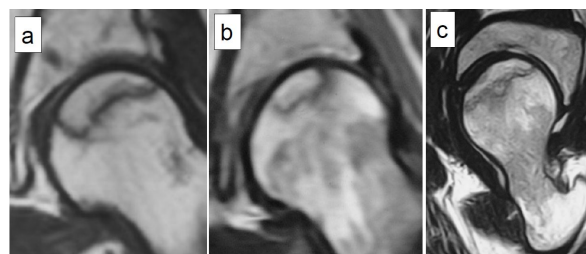
し、激痛にて歩行困難となった。Xp 上、関節面外側に平坦化を認め、MRI 検査では T1 強調像において、骨頭の平坦化と骨頭内の低信号、T2 脂肪抑制像にて骨髓浮腫を認めた(図 4)。Axio-sagittal 像で ION と紛らわしい Band 像を認めたが、激痛を伴っており、ION とは全く異なる病態であった。組織像から四角で囲っている限局した範囲では骨壊死所見は認められるが、典型的な ION の病理とは異なり、幼弱な骨梁も見られたことから、Subchondral Insufficiency fracture (SIF) 後の反応と考えられた。



(図 4)

### 3. 考察

SIF においても MRI T1 像にて帯状低信号域を認めるが、中枢側に凸の不規則なもので ION 特異的な Band 像とは異なる<sup>6)</sup>。一方、MRI T1 強調像での ION に典型的な Band 像として、1) Coronal slice において関節面から関節面へ連続した Band 像で、蛇行してやや広範囲であるもの(図 5a)、2) 小範囲・半円状で関節面から関節面に連続した Band 像(図 5b)、3) Axio-sagittal 像にて関節面から関節面に連続した Band 像で蛇行するも直線状であるもの(図 5c)、が重要である。



(図 5)

このように典型的な T1 強調像の高信号域を分界する MRI Band 像のみを認めた場合に確定診断の是非

について、反対側に確定診断された ION を認める症例、あるいは Stage 1 で疼痛のない症例は、ION と診断して良いのではないかと考える。またその際には SLE などの膠原病、自己免疫疾患・その他ステロイド大量投与歴がある等の誘因がある症例に限る必要があると考える。もちろん、現在の診断基準は特異度、感度も高く優れたものであるため、このまま維持したうえで、以下の附則を追加することを提案する。

#### ION 診断基準 (改定案)

- 1) X 線所見: 骨頭圧潰または Crescent sign
  - 2) X 線所見: 骨頭内の帯状硬化像
  - 3) 骨シンチグラフィー: cold in hot 像
  - 4) 骨生検標本: 修復反応を伴う骨壊死像
  - 5) MRI: T1 強調像/骨頭内帯状低信号域 (band 像)
- 以上の 5 項目中 2 項目で確定診断

**附則;** 痛みが無い Stage 1 に限定し、自己免疫疾患その他にてステロイド投与歴があり、MRI にて特異的な Band 像を認めたとき、ION の確定診断とする。

\*特異的 Band 像: T1 強調画像で骨髄組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する低信号 Band 像。

また、診断基準におけるその他の課題として、除外診断と鑑別診断の違いを明らかにするべきであると考え。除外診断を要する疾患とは、診断基準に適合する可能性があるが明らかに病態が異なるため ION と診断しない疾患である。一方、鑑別診断を要する疾患診断基準を「適正に」適用すれば鑑別診断可能だが、「不適正に」使用すると診断基準を満たすものとして「誤診」となる可能性があり正確に鑑別すべき疾患である。症例で提示した大腿骨頸部骨折後の骨頭壊死は除外診断であるが、OA や SIF は鑑別診断である。このように鑑別診断、除外診断の取り扱いについても留意する必要がある。

#### 4. 結論

現行の ION 診断基準を維持することが前提であるが、その課題に対処するため、Stage 1 の MRI Band 像で ION 診断とする附則を追加する必要がある。また、鑑別診断・除外診断の取り扱いについても留意しなければならない。

#### 5. 研究発表

なし

#### 6. 知的所有権の取得状況

なし

#### 7. 参考文献

- 1) 小野啓郎ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準、病期、病型分類. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、昭和 60 年度研究報告書、1986, p331-336.
- 2) 高岡邦夫ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準(最終報告). 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成 7 年度研究報告書、1996, p35-37.
- 3) 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; 81(4):590-5.
- 4) 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: 601-5.
- 5) 長谷川 幸治ほか: 愛知県における特発性大腿骨頭壊死症の疫学. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2013, p70-73.
- 6) 山本卓明ほか: 大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折の鑑別点. 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 平成 14 年度報告書. 2003, p61-62.

# 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況

坂井孝司、高尾正樹  
福島若葉  
菅野伸彦、西井孝

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)  
(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の定点モニタリングシステムにより集積したデータを解析し、stage 1 例の確定診断の頻度、両側 ION 例の時間差登録の頻度、骨シンチグラフィーによる診断頻度を調査した。stage 1 例の確定診断頻度は、全体で 15% (348/2309 関節)、片側例で 5% (26/562 関節) であった。両側 ION 例の時間差登録の頻度は、0.13% (2/1439 関節) で、stage 1 例が進行して確定診断とされた例はなかった。また、骨シンチグラフィーによる診断頻度は、平成 25 年度は 4% (234 関節) で、減少傾向が見られた。

## 1. 研究目的

現行の特発性大腿骨頭壊死症診断基準では、1) X線所見：骨頭圧潰または Crescent sign、2) X線所見：骨頭内の帯状硬化像、3) 骨シンチグラフィー：cold in hot 像、4) 骨生検標本：修復反応を伴う骨壊死像、5) MRI：T1 強調像/骨頭内帯状低信号域 (Band 像) の 5 項目中 2 項目を満たした場合 ION 確定診断が可能であるとされ、高い感度 (100%; 但し Stage 4 除外) と特異度 (99%) を示し<sup>1)</sup>、広く使用されている。

一方、病期分類における stage 1 は、X線所見が見られず、また骨シンチグラフィーでも必ずしも所見がなく、MRI でのバンド像の所見があるのみで、現行の ION 診断基準では厳密には 2 項目を満たさず、確定診断ができない。例えば両側 ION 例で右 stage 2、左 stage 1 である場合、その時点では左は ION と確定診断できない。時間が経過して左が stage 2 以上に進行した時点で左も ION と確定診断できることになる。

今回、定点モニタリングシステムの集積データを対象に、実際の stage 1 例における確定診断の頻度、両側 ION 例の時間差登録の頻度、また骨シンチグラフィーによる診断頻度を調査した。

## 2. 研究方法

定点モニタリングシステムに報告された ION 新患症例のうち、平成 21 年 10 月から平成 26 年 9 月の間に

使用された旧書式で報告され、データベースに情報が入力されているのは 1688 例であった。このうち確定診断から記入日が 3 年以内の例に限定し (1484 例)、さらに重複登録例 45 例を除いた 1439 例 2309 関節を解析の対象とした。

これらの症例について、stage 1 例の確定診断の頻度、両側 ION 例の時間差登録の頻度、骨シンチグラフィーによる診断頻度を調査した。

## 3. 研究結果

stage 1 の確定診断の頻度は 348 関節 (15%) であった。stage 2 は 497 関節 (22%)、stage 3A は 713 関節 (31%)、stage 3B は 440 関節 (19%)、stage 4 は 261 関節 (12%) で、病期判定不能・不明例が 50 関節存在した。片側例 562 例 562 関節に限ると、stage 1 は 26 関節 (5%) であった。

診断をした医療機関が班会議参加施設である場合と他施設の場合で、stage 1 の確定診断の頻度に差があるかを調査したところ、stage 1 の確定診断の頻度は、参加施設 1067 関節中 184 関節 (17%)、他施設 1229 関節中 163 関節 (14%) で、差はなかった。片側例に限っても、参加施設 267 関節中 15 関節 (6%)、他施設 292 関節中 11 関節 (4%) で、差はなかった。

両側 ION 例の時間差登録の頻度は、0.13% (2/1439 関節) であった。1 例は 56 歳女性で脳浮腫に対するステロイド全身投与歴があり、初めは左のみの ION

(stage3A, typeC2)として報告され、6 か月後に右 ION(stage2, typeC2)が報告された。もう1例は56歳男性でアルコール多飲歴があり、初めは右のみの ION (stage4, typeC2)として報告され、11か月後に左 ION(stage1, typeC1)が報告されていた。いずれも初回報告時に stage1 であったとの報告はなかった。

骨シンチグラフィーによる診断頻度は、302 関節(13%)であった。診断をした医療機関が班会議参加施設である場合と他施設の場合で比較したところ、参加施設:187 関節(18%)、他施設 115 関節(9%)となっていた。診断基準の項目別に陽性であった頻度について、X線所見:骨頭圧潰または Crescent sign は 1488 関節 (64%)、X線所見:骨頭内の帯状硬化像は 1803 関節 (78%)、MRI:T1 強調像/骨頭内帯状低信号域 (Band 像)は 2145 関節 (93%)、骨生検 修復反応を伴う骨壊死像は 43 関節 (2%)であった。

骨シンチグラフィーにおける診断の経年的調査では、確定診断時に骨シンチグラフィーの異常所見が報告された関節の割合として、平成21年:408関節中16%、平成22年:548関節中16%、平成23年:498関節中12%、平成24年:499関節中13%、平成25年:234関節中4%と経年的に減少していた。

#### 4. 考察

ION の定点モニタリングシステムにより集積したデータ解析による stage1 例の確定診断頻度は、全体で 15%(348/2309 関節)、片側例で 5%(26/562 関節)で、研究班参加施設と他施設での診断に差はなかった。

両側 ION 例の時間差登録の頻度は、0.13%(2/1439 関節)で、stage1 例が進行して確定診断とされた例はなかった。これら2症例について、今回の調査では時間差で骨壊死自体が発生したのかどうかは不明であった。

骨シンチグラフィーによる診断頻度は、平成25年度は4%(234関節)であった。IONの確定診断を行うに当たり、骨シンチグラフィーを行っている施設が少なくなっている現状が明らかとなった。

#### 5. 結論

stage1のIONの確定診断頻度は、全体で15%(348/2309関節)、片側例で5%(26/562関節)であった。両側ION例の時間差登録の頻度は、0.13%(2/1439関節)で、stage1例が進行して確定診断とさ

れた例はなかった。また、骨シンチグラフィーによる診断頻度は、平成25年度は4%(234関節)で、減少傾向が見られた。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
1) 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

#### 8. 参考文献

- 1) 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; 81(4):590-5.

# 骨シンチグラフィーの無症候性大腿骨頭壊死に対する診断精度

園田和彦、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、久保祐介、岩本幸英  
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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

## 1. 研究目的

骨シンチグラフィーは全身の骨壊死スクリーニングに使用されているが、早期例における有用性については議論の余地がある<sup>1)</sup>。今回、無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィーの診断精度について評価した。

## 2. 研究方法

対象は、2009 年 9 月以降に大腿骨頭回転骨切り術を行った症例の対側股関節のうち、未手術かつ無症状の 42 股である。男性 32 例、女性 10 例、平均年齢 38.6 (15-61) 歳で、誘因はステロイド性 19 股、アルコール性 20 股、ステロイド性+アルコール性 2 股、特発性 1 股であった。42 股のうち、MRI 上大腿骨頭壊死の所見を認めたものは 25 股(無症候性大腿骨頭壊死)で、班会議病期分類では stage 1 が 18 股、stage 2 が 7 股、病型分類では type A が 5 股、B が 4 股、C1 が 10 股、C2 が 6 股であった。一方、骨壊死を認めなかったのは 17 股であった。

これらの症例に対し、骨シンチグラフィー、single-photon emission CT/CT(以下 SPECT/CT)の異常所見を評価した。骨シンチグラフィーでは cold-in-hot 像もしくは明らかな集積亢進を認めた場合、SPECT/CT では帯状硬化像に沿った集積を認めた場合に異常所見ありとした<sup>2)</sup>。MRI 所見を大腿骨頭壊死

診断の gold standard とし、骨シンチグラフィーと SPECT/CT の感度・特異度を評価した。また骨シンチグラフィーの感度に影響を与える因子として、年齢・性別・誘因・stage・type について評価した。診断バイアスを減らすため、各画像評価は独立して行った。

## 3. 研究結果

無症候性大腿骨頭壊死 25 股のうち、8 股は骨シンチグラフィーで異常を認め、17 股では明らかな異常を認めず(偽陰性)、感度は 32%、特異度は 94%であった。一方、SPECT/CT では、感度 88%、特異度 100%であった。

無症候性大腿骨頭壊死のうち、骨シンチグラフィーで真陽性であった 8 股と、偽陰性であった 17 股の比較を行った。年齢・性別・誘因では特に有意差を認めなかったが、stage 1 の場合、type が小さい場合には偽陰性となりやすい傾向を認めた。

## 4. 考察

早期 stage の骨壊死においては、骨シンチグラフィーの感度が低いことが股・膝・肩関節などで指摘されており、stage 1・2 に限ると、感度は 60%前後と報告されている<sup>1),3-6)</sup>。今回、無症候性大腿骨頭壊死に絞って骨シンチグラフィーの感度を評価したところ、32%とより低率であった。その要因として、過去の報告では疼痛のある関節を含んでおり、X 線上不明瞭な微小圧潰後の

症例が混在している可能性が挙げられる。骨髄浮腫の生じていない圧潰前的大腿骨頭壊死の場合、骨シンチグラフィー上の集積異常が明瞭化しない可能性があり、今回感度が低かった要因と考えられた。また、以前の報告と同様、stage 1、壊死領域が小さいものは骨シンチグラフィーで偽陰性となりやすい結果であった1)。

股関節は、骨壊死に対する骨シンチグラフィーの感度が比較的高い関節と報告されており1)、他の関節における無症候性大腿骨頭壊死ではさらに感度が低くなることが予測される。SPECT/CTを併用すると感度は上昇するが、被爆・撮影時間などの患者負担を考えると、無症候性骨壊死スクリーニング目的の核医学検査の有用性は限られると考えられた。

## 5. 結論

無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィーの感度は32%と低かった。全身の無症候性骨壊死スクリーニングにおける骨シンチグラフィーの有用性は限られると考えられた。

## 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

## 8. 参考文献

1. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS, Hungerford DS, Jones LC. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol*. 2008; 35: 2629-2634.
2. Motomura G, Yamamoto T, Abe K, Nakashima Y, Ohishi M, Hamai S, Doi T, Honda H, Iwamoto Y. Scintigraphic assessments of the reparative process

in osteonecrosis of the femoral head using SPECT/CT with 99mTc hydroxymethylene diphosphonate. *Nucl Med Commun*. 2014; 35: 1047-1051.

3. Bassett LW, Gold RH, Reicher M, Bennett LR, Tooke SM. Magnetic resonance imaging in the early diagnosis of ischemic necrosis of the femoral head. Preliminary results. 1987; 214: 237-248.
4. Hauzer JP, Pasteels JL, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Chochrad I, Perlmutter N. The diagnostic value of magnetic resonance imaging in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1989; 71: 641-649.
5. Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K. Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 14-20.
6. Sakai T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Ohzono K, Yoshikawa H. Bone scintigraphy screening for osteonecrosis of the shoulder in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol*. 2002; 31: 650-655.

# MRIにてステロイド投与開始後18日目に骨壊死発生が示唆された一例

久保祐介、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、岩本幸英

(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

塚本伸章

(佐賀県医療センター好生館 整形外科)

45歳男性、血球貪食症候群に対し、最大で40mg/dayのプレドニゾロンを内服した。投与後13日目に誘因なく一過性の左股関節痛が出現し、疼痛出現から5日後に施行したMRIでband様の高信号域をSTIR画像で両側大腿骨頸部に認めた。ステロイド開始から3ヵ月後にMRI T1で大腿骨頭壊死症に特徴的な低信号band像を両側大腿骨に先行した領域に沿って認めた。Retrospectiveにみると、STIR画像で認めたband様の高信号域は早期の壊死像を捉えており、高用量ステロイド治療後3週間以内に骨壊死が発生しうる可能性が示唆された。

## 1. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死症は治療中早期に発生することが報告されているが、その詳細な時期については明らかにされていない<sup>1)</sup>。高用量ステロイド投与開始後2週4日で施行したMRI STIR画像でband像に先行する高信号域を認めた一例を経験したので報告する。

## 2. 症例提示

症例:45歳男性 主訴:左股関節痛

血球貪食症候群に対して最大40mg/dayのプレドニゾロンを内服された(表1)。アルコール摂取習慣(298gエタノール/週を20年間)があり、外傷歴や股関節疾患の既往はなかった。投与から13日目に誘因なく一過性の左股関節痛が出現し、特に治療せずに4日で痛みは消失した。単純X線で大腿骨頭に明らかな異常所見はなく、痛み出現から5日後(ステロイド開始18日目に)施行したMRI T1強調画像で明らかな異常所見なく、STIR画像で軽微なband様の高信号域を両側大腿骨頸部に認めた(図1)。ステロイド開始から3ヵ月後に、再度左股関節の痛みを認め、MRI T1強調画像低信号、STIR画像高信号の大腿骨頭壊死症に特徴的なband像を両側大腿骨に先行した領域に沿って認めた(図2)。これらの所見に基づいて、患者は大腿骨頭壊死症と診断された。ステロイド開始4ヵ月後の単純X線(図3)で左大腿骨頭の圧潰を認め、ステロイド開始から1年で人工物置換術が施行された。

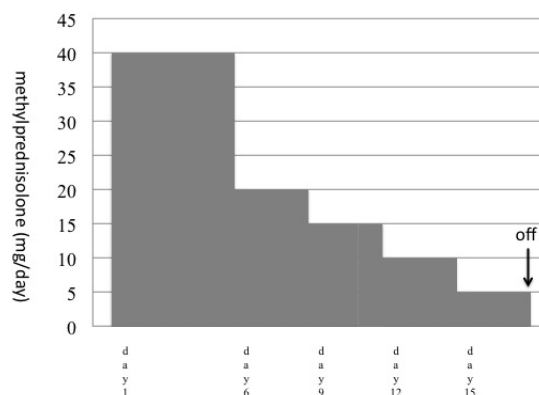


表1 ステロイド治療歴

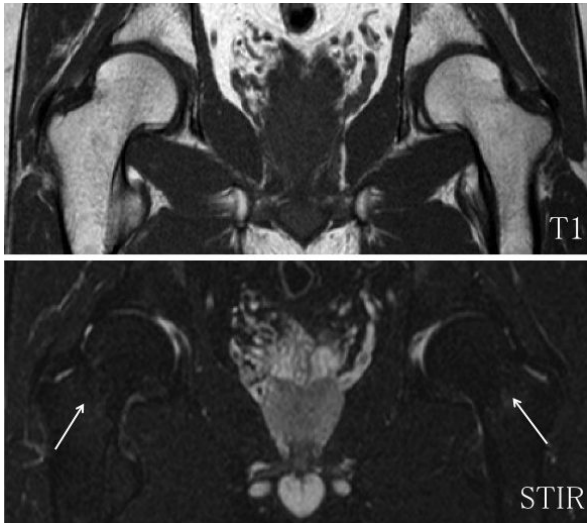


図1 初回両股関節 MRI(ステロイド開始 18 日目)  
MRI T1 強調画像で明らかな異常所見なく、STIR 画像  
で軽微な band 様の高信号域を両側大腿骨頭部に認め  
た(矢印)。

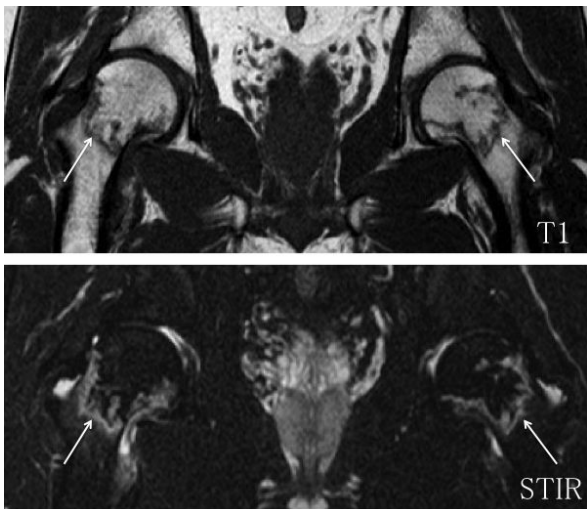


図2 両股関節 MRI(ステロイド開始 3 か月後)  
MRI T1 強調画像低信号、STIR 画像高信号の大腿骨頭  
壊死症に特徴的な band 像を両側大腿骨に先行した領  
域に沿って認めた。



図3 両股関節正面単純X線(ステロイド開始 4 ヶ月後)  
左大腿骨頭の圧潰像を認めた。

### 3. 考察

大腿骨頭壊死症に特徴的な低信号 band を最も早い時期に観察されたものでステロイド開始後 6 週という報告がある 2)。一方で、藤岡らは腎移植患者の脂肪抑制 MRI において、後の band 像に一致する軽微な高信号域を骨壊死発生した 20 患者中 4 人(20%)にステロイド開始 5~6 週後で認めたと報告した 3)。本症例では、高用量ステロイド投与開始後 2 週 4 日で施行した STIR MRI で band 像に先行する高信号域を認め、骨壊死発生の超早期の反応を示している可能性が考えられた。

MRI T1 強調画像での低信号 band は大腿骨頭壊死症の特徴的所見であり、診断基準に含まれる 4)。一方で、本症例の STIR 画像で認めた band 様の高信号域は軽微であるため retrospective にしか確認することができなかったため、骨壊死の早期変化として診断するには有用性が低いと考えられる。

近年、動物を用いた研究において抗凝固薬、脂質降下薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、抗血小板薬、Rho キナーゼ阻害薬などのステロイド性骨壊死を予防する薬剤効果の可能性が報告されている 5-8)。これらの薬剤が臨床応用される際には、内服開始時期が骨壊死発生を予防するには重要である。本症例においてステロイド治療開始後数週以内に骨壊死が発生する可能性を考慮すれば、予防薬はステロイド開始時からできるだけ早期に開始されるべきである。

また、本症例で患者はアルコール摂取習慣(298g エタノール/週を 20 年間)がある。廣田らは週間アルコール摂取量と骨壊死との用量依存の関係性を報告しているが、本症例は 298g とその中で低用量群に分類される 9)。加えて、福島らは、ケースコントロール研究でステロイド+アルコール素因のある骨壊死患者において、ステロイドによる影響と比してアルコールに付随する影響は少ないと報告している 10)。アルコール量とステロイド使用歴を考えると、本症例ではステロイドによる骨壊死をきたしたと推察される。

### 4. 結論

STIR で 3 週以内の早期に異常像を認め、骨壊死は 2 週以内に発生する可能性が示された。

### 5. 研究発表

#### 1. 論文発表



なし

2. 学会発表

なし

6. 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

7. 参考文献

- 1) 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(2): 215-223.
- 2) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15(9): 1017-1023.
- 3) Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, et al. Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns. *Magn Reson Imaging* 2001; 19(7): 985-991.
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(4): 590-595.
- 5) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (10): 3387-3391.
- 6) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466 (5): 1054-1058.

- 7) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, et al. Effects of an anti-platelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 (5): 789-793.
- 8) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, et al. Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Bone* 2013; 53 (2): 329-335.
- 9) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993; 1; 137(5): 530-538.
- 10) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, et al. Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. 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 Br* 2013; 95(3): 320-325.

# 特発性大腿骨頭壊死症の誘因に関する再調査

畑中敬之、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、久保祐介、宇都宮健、岩本幸英  
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の第5回全国疫学調査において 51% はステロイド誘因あり、31% はアルコール誘因ありと報告されている。誘因の分類については医師が患者の自己申告に基づいて限られた時間で問診を行っているが、改めて患者のステロイド投与歴、アルコール飲酒量を詳しく聴取するとその誘因分布の割合は変わるだろうか。今回我々は当院の ION 患者における誘因分布について詳細に再調査し、アンケート前後で比較した。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は大腿骨頭の阻血性疾患であり、進行すれば大腿骨頭圧潰を生じ、手術的加療が必要となる疾患である。この疾患においては厚生労働省による難治性疾患克服研究事業において調査研究班が存在し、疫学、病態、診断、治療、予防の分野でめざましい成果を上げている<sup>1)</sup>。ION の第5回全国疫学調査において福島ら<sup>2)</sup>が 2004 年 1 年間の ION 受察患者について調査を行い、ステロイド全身投与歴あり：51%、アルコール愛飲歴あり：31%であったと報告している。患者の自己申告に基づいておそらく外来での限られた時間の中で問診を行い、医師がステロイドもしくはアルコールの誘因があるかないかを判断しているが、患者に面談を再度行い、アルコール摂取量、ステロイド歴の有無を詳しく聴取すると分類の割合が変化するだろうか。

本研究の目的は当院の ION 患者における誘因分布について詳細に再調査を行い、アンケート前後で ION の誘因分布を比較することである。

## 2. 研究方法

2011 年 2 月～2015 年 3 月までに直接面談にてアンケートを実施した ION 患者 412 名で男性 254 名、女性 158 名。発症時平均年齢は男性 41.8 歳 (15～77 歳)、女性 41.2 歳 (13～74 歳)であった。ゲノム調査時に用いられている臨床情報調査票 (表 1) に基づい

てステロイド全身投与歴、アルコール飲酒歴を約 20 分かけて面談を行い調査した。ステロイド誘因については量、期間を問わず全身投与歴のあるものを誘因ありと分類した。アルコール誘因については廣田らの報告に基づいて発症前の通常飲酒量もしくは最大飲酒量が日本酒換算で週 14 合以上をアルコール誘因ありと分類した<sup>3)</sup>。どちらの誘因も持つものを両方あり、どちらの誘因も持たないものを狭義の特発性と分類した。

	開始年齢( )歳～継続・禁酒年齢( )歳	Flasher	1Flasher・2Non-flasher
アルコール歴 (1有 2無)	通常量 ビール( )ml 焼酎( )合 日本酒( )合 ウイスキー( )杯 他( )		
	最大時期( )歳頃 期間( )程 OAGE(裏面) 1減量 2否定 3罪悪感 4避え酒		
	最大量 ビール( )ml 焼酎( )合 日本酒( )合 ウイスキー( )杯 他( )		
ステロイド 全身投与歴 (1有 2無)	ステロイドの種類	:( )・不明 経口・点滴・その他( )	
	投与期間	:( )年( )月( )週( )日・不明	
	最高投与量	:( )mg/日・不明	
	維持量	:( )mg/日・不明	
	パルス投与	: なし・あり・不明	

表 1 臨床個人調査票 (該当部のみ抜粋)

## 3. 研究結果

はじめに当院での診断時の分類割合を表 2 に示す。アルコール誘因あり、ステロイド誘因ありはそれぞれ 33.9%、55.8% (両方ありを含む)であった。この結果は福島らの報告とほぼ同等な結果であった。

次にアンケート調査前後の結果を示す (図 1)。アルコール誘因ありはアンケート前後で 33.9→49.7% と増加を認めた。ステロイド誘因においても 55.8→61.7% と若干増加した。

最終的に調査前後の分布を比較するとステロイド誘因、狭義の特発性が減少し、両方ありの増加(2.8 18.7%)を認めた。

	男(人)	女(人)	全体(人)	割合
①ステロイド誘因あり	86	134	220	53.4%
②アルコール誘因あり	122	8	130	31.5%
③両方あり	9	1	10	2.4%
④狭義	29	12	41	10.0%
⑤不明	8	3	11	2.7%
	254	158	412	100.0%

表2 ION 診断時(調査前)の誘因分類

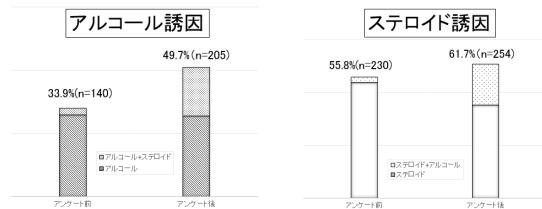


図1 アンケート前後のアルコール、ステロイド誘因の比較

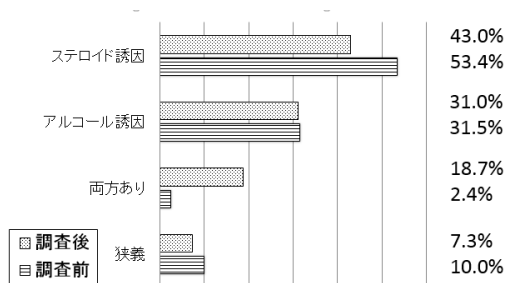


図2 最終的な調査前後の誘因分布

#### 4. 考察

ION 誘因における現状の分類方法においては医療者側に限られた外来の時間の中で患者のステロイド投与歴、過去の飲酒歴を問う必要があるため、正確に把握を行うことが難しい。アルコールにおいてはあくまで飲酒量の自己申告であるため、患者本人の申告量と飲酒量に相違があり、過少申告している場合が多い<sup>4)</sup>。医療者側の問題点としてもステロイド投与歴があれば、アルコールの問診が抜けてしまう可能性もある。アルコール誘因の判断の基準に関しては廣田ら<sup>3)</sup>がエタノール摂取量>400ml/週(日本酒換算>14合/週)においてリスクが10.7倍に上昇とするといった報告以外にその目安となる飲酒量について記載した報告はなく、飲酒量の自己申告の不正確性とともに誘因の有無を判断する基準を設定するのが現状では難しい。

ステロイド投与量においても現時点では16.6mg/日の内服で4倍のリスク上昇を認めるという報告<sup>3)</sup>がある

が、ステロイド歴の詳細も日常診療において把握することは困難で多大な労力を要する。実際に今回の再調査においてもステロイド全身投与歴有りの患者の23%においてステロイドの投与量を把握することが不可能であった。また10mg以下の少量投与においてもステロイド誘因があると判断してよいのかも疑問が残る。

IONの誘因分布についてアルコール性、ステロイド性、狭義の特発性と三つに分けられてきたが、今回の調査で約2割の患者においてアルコール誘因、ステロイド誘因両方を併せ持つことが判明した。自己申告性に基づく現状の分類方法では正確な把握は難しいことは言うまでもないが、IONにおいてはステロイド、アルコールの他、喫煙、凝固異常障害、免疫異常障害など様々な因子を併せ持った結果、IONを生ずるものと考え、誘因を特定した言い方はIONがステロイドの副作用やアルコール関連疾患と捉えられかねないので避けるべきである。

#### 5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の誘因について再調査を行った。問診主体の現状の分類では正確な誘因の把握は困難である。

#### 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

#### 8. 参考文献

- 1) 久保俊一. 厚生労働省遠く発性大腿骨頭壊死症調査研究班の歴史. 特発性大腿骨頭壊死症. 久保俊一(編). 6-11, 金芳堂, 2010
- 2) 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 Oct;468(10):2715-24

- 3) 廣田良夫、竹下節子. 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 35:27, 1999
- 4) Boniface S1, Kneale J, Shelton N. Drinking pattern is more strongly associated with under-reporting of alcohol consumption than socio-demographic factors: evidence from a mixed-methods study. BMC Public Health. 2014 Dec 18;14:1297

# 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討

安藤 涉、山本健吾、小山 毅、橋本 佳周、辻本 貴志、大園健二 (関西労災病院 整形外科)

一般整形外科医により特発性大腿骨頭壊死症(ION)と診断され股関節外科医に紹介されるも、実際には診断基準を満たさず他の診断が妥当な症例がある。平成 22 年 5 月から平成 26 年 12 月において、ION として当院に紹介された 50 例のうち、ION との診断に至らなかったのは 24 例(48%)であった。ION 診断群と非 ION 診断群にわけて、性別、年齢、ステロイド投与歴の有無、罹患側(両側性か片側性か)さらに、当院での診断結果について比較し、ION との鑑別診断を困難とさせる症例の特徴について検討した

## 1. 研究目的

一般整形外科医により特発性大腿骨頭壊死症(ION)と診断され股関節外科医に紹介されるも、ION 以外と診断される症例がある。本研究の目的は、ION として当院に紹介されるも、ION との診断に至らなかった症例を検討し、その症例がどの程度の頻度であったか、また、どのような疾患が ION との鑑別が困難であったかを検討することである。

## 2. 研究方法

平成 22 年 5 月から平成 26 年 12 月の間に他院より ION として当科に紹介された 50 例について、ION の診断基準の項目と照らし合わせ、当院での診断、ION との診断にいたらなかった割合、診断基準項目該当数について調査した。さらに、これらを ION 群と非 ION 群にわけ、2 群間での年齢、性別、罹患肢数、ステロイド歴について比較検討した。

## 3. 研究結果

当科において ION との診断に至らなかった症例は 50 例中 24 例(48%)であった。当院での診断は変形性股関節症(OA)が 10 例(41%)、一過性大腿骨頭萎縮症(TOH)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(SIF)が 3 例(13%)であった。骨シンチ及び骨生検は施行していなかった。ION 診断基準適合項目を一見満たしていたが、組織診断にて ION ではなかったものが 1 例、1 項目だけであったのが 5 例、その他 18 例については、1

項目も ION 診断基準を満たしていなかった。

女性 21 例、男性 7 例であり、罹患肢数は両側性 2 例、片側性 26 例であった。ステロイド投与歴を有するものは 1 例であった。

非 ION 症例と、ION 症例の患者背景をまとめると、以下の通りの結果となった(表 1)。

表 1

		非 ION (N=24)	ION (N=26)	P
罹患肢数	片側	23 (93%)	9 (35%)	<0.001
	両側	1(7%)	17(65%)	
性別	女	18 (75%)	5(19%)	<0.001
	男	6 (25%)	21(81%)	
年齢	< 40	3 (10%)	9(35%)	0.009
	40-64	9 (43%)	14 (54%)	
	65	12 (46%)	3 (11%)	
ステロイド歴	あり	0 (0%)	11 (42%)	<0.001
	なし	24 (100%)	15 (58%)	

罹患肢数は非 ION 群では片側が 93%であるのに対し ION 群では 35%、性別は非 ION 群では女性 75%であるのに対し非 ION 群は 19%、年齢は非 ION 群が 65 才以上の高齢者の割合が最も多いのに対し、ION 群では 40-64 才の割合が最も多かった。ステロイド投与歴は非 ION 群では一人も認めなかったのに対し、ION 群では 42%であった。

#### 4. 考察

本研究では、一般整形外科医により ION と診断され股関節外科医に紹介されるも、ION 以外と診断された症例の解析を行ったが、大部分が ION 診断基準適合項目は一項目以下であり、ION の確定診断には至っていなかった。1 例において、診断項目を 2 項目満たすも、組織学的検査により、ION ではなく SIF と診断した症例を 1 例認めた。これは ION 診断基準の感度、特異度が必ずしも 100% ではないからであると考えられるが、実際のこれらの感度、特異度はそれぞれ 91%、99% と非常に高い精度であることが確認されている<sup>1)</sup>。しかしながら、本研究において、他院で ION と診断され当院に紹介されるも ION との診断に至らなかった症例が 48% と高率であった。これらの症例のうち、放射線科医による MRI にて ION と読影されるも、実際には異なった診断であったものが多数散見された。これらのことを考えると、ION の診断基準が一般整形外科のみならず、放射線科医にも十分に認知されているとは言い難い。

当研究班による ION の疫学調査結果<sup>2)</sup>によると、発症年齢のピークは 40 代であるとされている。4 割が女性で、ステロイド関連 ION が 55%、で、片側性が 53% であった。自験例において、ION と診断されたものは、この疫学調査結果と同様の傾向があった。しかし、他院で ION と診断され当院に紹介されるも ION との診断に至らなかった症例は片側性(93%)、女性(75%)、65 才以上の高齢者(46%)、ステロイド歴なし(100%)といった割合が高く、ION の疫学調査結果とは大きく異なっていた。このような因子が重なる場合は、ION 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。

#### 5. 結論

ION との鑑別診断を困難とさせる症例について検討した。他院で ION と診断され当院に紹介されるも ION との診断に至らなかった症例は 48% と高率であり、疫学的には女性、高齢者、片側性、ステロイド歴なし、といった割合が高かった。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. 知的所有権の取得状況

なし

#### 8. 参考文献

- 1) 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: 601-5.
- 2) 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; 2715-24.

# 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に注意を要した症例の検討

安藤 渉、山本健吾、小山 毅、橋本 佳周、辻本 貴志、大園健二 (関西労災病院 整形外科)

我々はこれまで、一般整形外科医により特発性大腿骨頭壊死症(ION)と診断され股関節外科医に紹介されるも、実際には診断基準を満たさず、他の診断が妥当であった症例の報告を行ってきた。一方、当科においてもIONとの鑑別診断にあたり、慎重を期する症例も少数ではあるが散見され、今回、それらの症例について報告する。

## 1. 研究目的

我々はこれまで、一般整形外科医により“特発性大腿骨頭壊死症(ION)”と診断され股関節外科医に紹介されるも、ION以外との診断が妥当であった症例について検討を行い報告してきた<sup>1-2)</sup>。しかし、IONとの鑑別に慎重を期する症例も散見される。今回、それらの症例について報告する。

## 2. 症例報告

### 症例 1

43才女性。主訴は右股関節痛。平成26年12月頃より誘因なく右股関節痛出現。平成27年1月に近医受診。2月にMRI検査にてIONを疑われ3月に当科紹介受診となった。既往歴は特になく、ステロイド投与歴、アルコール愛飲歴はなかった。現症であるが、身長160cm、体重63kg、BMI24.6であった。右股関節痛があるも独歩可能であった。可動域は右屈曲90度、外転40度、外旋40度、内旋10度と可動域制限を認めた。

前医初診時、Xp両股正面像においては両股関節とも関節裂隙は保たれていた。右骨頭荷重部に骨梁濃淡不整像を認めるも、帯状硬化像、圧潰像は認めなかった(図1)。前医でのMRIにおいて、右股関節骨頭内及び右関節内にT1強調像で低信号、T2強調脂肪抑制像において高信号を認め、bone marrow edema (BME)の所見であった。さらに、T1強調像にて荷重部軟骨下骨にも低信号域の領域を認めた(図2)。



図1

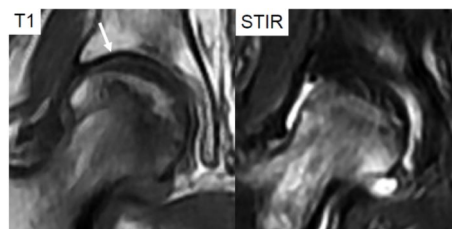


図2

この時点で、右股関節痛が強いものの、Xp上は帯状硬化像・圧潰もなく、MRIにて非典型的な帯状低信号域を認めるのみであり、ION診断基準を満たさずでは、IONは否定的でSubchondral fractureと診断する方が妥当かと考えられた。

4月再診時Xpにおいて、右大腿骨頭内に帯状硬化像の出現を認めた。MRI検査にて関節面から関節面に連続する帯状低信号域を認めた(図3)。6月には右骨頭荷重部前方に明瞭な圧潰像を認めた(図4)。7月のMRI検査ではT2強調像にて骨頭内の高信号域は縮小し、BMEの軽減と考えられたが、疼痛は増強したため人工股関節全置換術が検討されることになった。この時点でXp所見として、骨頭圧潰、骨頭内の帯状硬化像の形成とION診断基準の2項目を満たしており、MRI検査にてT1強調像にて下に凸の関節面から関節面に連続する帯状低信号域を認め、最終的にIONと診断した。

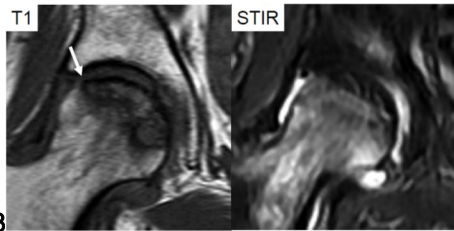


図 3

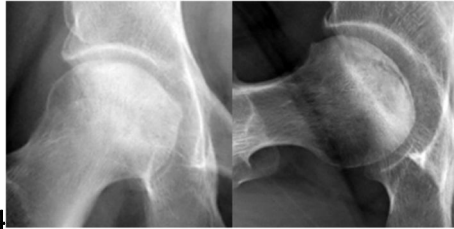


図 4

### 症例 2

62 才女性。主訴は右股関節痛。平成 27 年 9 月頃より誘因なく右股関節痛出現。10 月に近医受診。2 月に MRI 検査にて一過性大腿骨頭 (TOH) を疑われ 11 月に当科紹介受診となった。既往歴は特になく、ステロイド投与歴、アルコール愛飲歴はなかった。現症であるが、身長 166cm、体重 57kg、BMI 20.7 であった。右股関節痛があり独歩可能も強い跛行を認めた。可動域は右屈曲 100 度、外転 20 度、外旋 20 度、内旋 10 度と可動域制限を認めた。

前医 MRI にて右股関節骨頭内及び右関節内に T1 強調像で低信号、T2 強調脂肪抑制像において高信号の輝度変化を認め、BME の所見であった。さらに、T1 強調像にて荷重部軟骨下骨にも低信号域の領域を認めるものの、ION の band 像としては非典型的であった (図 5)。当科初診時、Xp 両股正面像においては両股関節とも関節裂隙は保たれていたが、ラウエン像にて右骨頭に Flattening を認めた (図 6)。Xp 所見及び MRI 所見からは TOH は否定的であり、また、ION 診断基準は 1 項目しか見たさないの ION との診断は至らず Subchondral fracture の可能性も高く、続き経過観察が必要と考えられた。

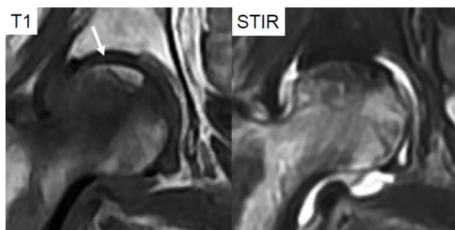


図 5

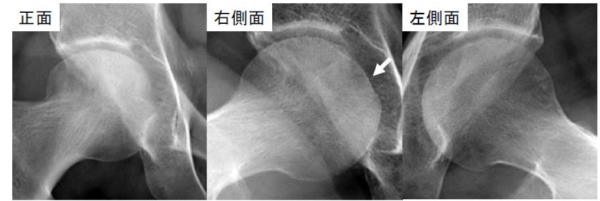


図 6

### 症例 3

66 才女性。主訴は右股関節痛。平成 26 年 12 月頃より誘因なく右股関節痛出現。平成 27 年 1 月に当科受診となった。既往歴として小児喘息があるもののステロイド投与歴は不明、アルコール愛飲歴はなかった。現症であるが、身長 152cm、体重 63kg、BMI 27.2 であった。右股関節痛があり独歩可能も跛行著明であった。可動域は右屈曲 120 度、外転 35 度、外旋 40 度、内旋 20 度と軽度可動域制限を認めた。

当科初診時、Xp 両股正面像においては左股関節関節裂隙狭小化を認め、患側である右は左よりは関節裂隙は保たれていた。また、帯状硬化像も認めた (図 7)。MRI にて右股関節骨頭内及び右関節内に T1 強調像で低信号、T2 強調脂肪抑制像において高信号の輝度変化を認め、BME の所見であった。また、T1 強調像にて低信号の領域を認めるものの、ION の band 像としては非典型的であった。STIR 像にては骨嚢胞に認める均一な high の信号域ではなかった。(図 8)。この時点での確定診断は困難であり経過観察となった。

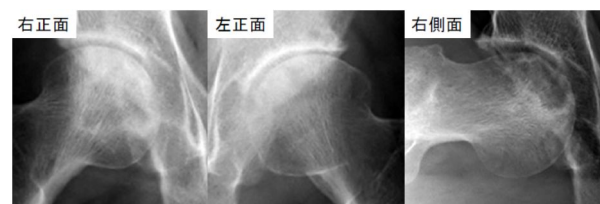


図 7

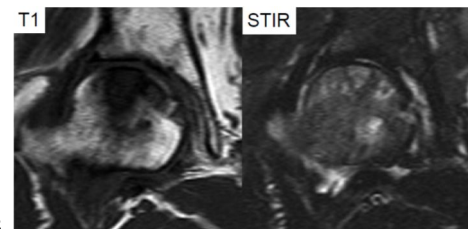


図 8

以後、Xp 両股正面像において右股関節裂隙狭小化の進行を認め (図 9)、OA と診断した。



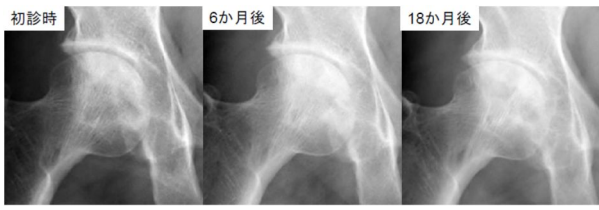


図 9

### 3. 考察

腎移植後や SLE などのステロイド関連 ION においては、腎移植後最短 6 か月<sup>3)</sup>、SLE 診断後 9 か月<sup>4)</sup>で MRIT1 強調像において帯状低信号域が出現し、また継時的に band 像が抹消側へ拡大することはないとされている。しかし、ステロイド非関連アルコール非関連の、いわゆる狭義の ION における帯状低信号域出現までの経過について、渉猟しえた限り報告はない。

症例 1 について、ION として紹介されるも初診時に Xp 所見はなく、また、MRI 所見も BME が強く典型的な band 像ではなく ION と確定診断できなかった。しかし、経過とともに、骨硬化像、圧潰出現し、ION と診断した。本症例は発生からではなく、疼痛が出現した発症からの経時的な画像所見ではあるが、狭義の ION における骨硬化部形成まで過程を示しているかもしれない。また、初診時の病期(Stage)について判断に迷うところではあるが、強い疼痛の存在を考えると、圧潰が生じていない Stage 1~2 とするよりは、MRI 上 BME も認め微細な圧潰が生じている可能性があり、Stage 3A(3mm 以下)の初期の状態であったと考えられた。

症例 2 については、Xp 正面像でははっきりとした所見は認めなかったが、ラウエン像にて所見を認めた。また、MRI 所見も T1 強調像にて帯状低信号域を認めるものの、正常領域を二分する下向き凸のいわゆる典型的な band 像ではなく、Subchondral fracture を念頭におき、また、症例 1 のような変化をきたす可能性もあり、引き続き経過観察が必要である。

症例 3 について、関節裂隙がより保たれている側にある帯状硬化像で MRI 上均一な信号域(Cyst)ではなかった。関節裂隙狭小化している時点で ION は除外診断ではあるが、当初は軽度の関節裂隙狭小化に続発する ION の可能性も考えていた。しかし経過中に関節裂隙狭小化進行を確認でき、OA と診

断可能であった。

このように、ION との鑑別が一見困難な症例も散見され、経過観察中に画像所見が変化していくこともあり、慎重な経過観察の上で確定診断する必要であると考えられた。

### 4. 結論

ION との鑑別診断にあたり、慎重を期する症例を経験した。確定診断に難渋する際には慎重な経過観察が必要である。

### 5. 研究発表

なし

### 6. 知的所有権の取得状況

なし

### 7. 参考文献

- 1) 安藤 渉、花之内健仁、不動一誠、ほか. 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究. 平成 22 年度総括分担研究報告書, 141-3, 2010.
- 2) 安藤 渉、山本 健吾、小山 毅、ほか. 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究. 平成25年度総括分担研究報告書, 130-2, 2014.
- 3) 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: 1017-23.
- 4) 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, 305: 190-9, 1994.

# 当院での特発性大腿骨頭壊死症の 背景因子、診断時病型、病期別の自然経過

黒田 隆、松田 秀一（京都大学大学院医学研究科 整形外科）

特発性大腿骨頭壊死症の自然経過、特に骨頭圧潰のリスクを予測することは、どのような治療をどのタイミングで行えばよいかを考える上で、非常に重要である。MRI による早期診断が普及し、骨頭圧潰前の症例を診療する機会も増えてきているが、それらの自然経過、圧潰率をまとめた報告は少ない。当院での特発性大腿骨頭壊死症 313 例について、その背景因子、診断時病型、病期別での自然経過と選択された治療内容について検証した。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の自然経過、特に骨頭圧潰のリスクを予測することは治療上、重要であるが報告は少なく、当院の 313 例を検証した。

## 2. 研究方法

対象は 1 年以上観察できた ONFH 188 患者 313 関節である。男性 74 名、女性 114 名、片側 63 例、両側 125 例、平均フォロー期間 6.5 年、診断時平均年齢 44.1 歳であった。背景因子はステロイド性 264 例、アルコール性 26 例、特発性 23 例で、厚労省研究班の病型(Type)、病期(Stage)、背景因子での自然経過を追跡した。手術症例は術式と時期、未手術例と関節温存手術例は最終診察時の病期を評価し、骨頭圧潰率を算出した。

## 3. 研究結果

手術は 176 例(56.2%)で THA が 138 例、回転骨切り 14 例、FGF 臨床試験 10 例、血管柄付き幹細胞移植 7 例、人工骨頭 5 例、その他 2 例であった。診断時病型と圧潰率は Type A は 7 例で圧潰率 0%、Type B は 20 例 5.0%、Type C1 は 113 例 62.8%、Type C2 は 173 例 91.3%、全体の圧潰率は 73.5%であった。診断時病期と圧潰率は Stage 1 は 74 例 73.1%、Stage 2 は 99 例 63.0%、Stage 3A は 96 例、Stage 3B は 20 例、Stage 4 は 24 例、診断時、圧潰していたものが 44.7%であっ

た。診断時から病期がかわらないのは Stage 1 で 29.7%、Stage 2 で 44.4%、Stage 3A で 9.4%、Stage 3B で 10%、全体で 24.6%であった。背景因子別ではステロイド性は圧潰率 73.1%、アルコール性は圧潰率 84.6%、特発性は圧潰率 60.9%であった。

## 4. 考察

平均 3 年～9 年の自然経過を追跡した諸家の報告でも壊死領域の大きな Type C では 70%以上の高い圧潰率が報告されている。当院では Type C2 で圧潰率が 91%と高かった。これは近年、ステロイド性 ONFH の MRI での早期診断症例が以前よりも増えていることが影響していると考えられる。診断時、骨頭圧潰前の Type C2 症例が多くみられるようになってきたが、骨頭圧潰自体は防げていないため、高い圧潰率になったものと考えられる。

## 5. 結論

ONFH313 関節、平均フォロー期間 6.5 年での骨頭圧潰率は 88%、アルコール性や Type C2 で圧潰率は高く、Stage の進行しない症例は全体で 25%にすぎなかった。

## 研究発表

### 1. 論文発表

1) Aoyama T, Fujita Y, Madoba K, Nankaku M,

Yamada M, Tomita M, Goto K, Ikeguchi R, Kakinoki R, Matsuda S, Nakamura T, Toguchida J. Rehabilitation program after mesenchymal stromal cell transplantation augmented by vascularized bone grafts for idiopathic **osteonecrosis** of the femoral head: a preliminary study. 2015 Mar;96(3):532-9.

## 2. 学会発表

1) 黒田隆、宗和隆、後藤公志、松田秀一:特発性大腿骨頭壊死症 313 例の背景因子、診断時病型、病期別の自然経過、第 88 回日本整形外科学会 . 神戸、2015.5.21-24

## 6. 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

## 7. 参考文献

- 1) Sugano N, et al: Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. Clin Orthop Relat Res 305: 190-199, 1994.
- 2) Nishii T, et al. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 400: 149-157, 2002.
- 3) 黒田隆 . 再生医療の現状と展望 : 細胞を用いない再生医療 FGF-2ゼラチンハイドロゲルを用いた大腿骨頭壊死症の治療 家兎動物モデルを用いて、整形・災害外科 第56巻2013年4月臨時増刊号、金原出版 2013;625-633.

# 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率

黒田 隆、宗 和隆、後藤 公志、松田 秀一（京都大学大学院医学研究科 整形外科）  
瀧上 伊織、秋山 治彦（岐阜大学大学院医学研究科 整形外科）  
田中 健之、田中 栄（東京大学大学院医学研究科 整形外科）

特発性大腿骨頭壊死症の自然経過、特に骨頭圧潰のリスクを予測することは、どのような治療をどのタイミングで行えばよいかを考える上で、非常に重要である。MRI による早期診断が普及し、骨頭圧潰前の症例を診療する機会も増えてきているが、それらの自然経過、圧潰率をまとめた報告は少ない。3 大学での特発性大腿骨頭壊死症 505 例について、その背景因子、診断時病型、病期別での自然経過と選択された治療内容について検証した。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の自然経過、特に骨頭圧潰のリスクを予測することは治療上、重要であるが報告は少なく、3 大学病院(東京大学、岐阜大学、京都大学)の 505 例を検証した。

## 2. 研究方法

対象は 2002 年から 2013 年に診断された ONFH 310 患者 505 関節で男性 141 名、女性 169 名、片側 115 例、両側 390 例、診断時平均年齢 45.5 歳であった。背景因子はステロイド剤投与歴 390 例(77%)、習慣性飲酒歴 83 例(16%)、背景因子無し 32 例(6%)であった。厚生省研究班の病型(Type)、病期(Stage)、背景因子での自然経過を追跡した。手術症例は術式と時期、未手術例と関節温存手術例は最終診察時の病期を評価し、生存分析((Kaplan-Meier 法))での骨頭圧潰率を算出した。

## 3. 研究結果

診断時、238 例 47%が圧潰していた。圧潰症例を含めた診断時病型と生存分析(Kaplan-Meier 法)による診断後 5 年での圧潰率は Type A は圧潰率 0%、Type B は 20%、Type C1 は 60%、Type C2 は 95%、全体での圧潰率は 75%であった。背景因子別 5 年圧潰率ではステロイド剤投与歴が 72%、習慣性飲酒歴 83%、無しが 82%であった。診断時に stage 2 までの未圧潰症例

での 5 年圧潰率は Type A は 0%、Type B は 8%、Type C1 は 37%、Type C2 は 85%、Type C 全体で 61%、背景因子別ではステロイド剤投与歴 47%、習慣性飲酒歴 46%、無し 46%であった。診断時 Stage 1 の症例の 5 年圧潰率は 36%、stage 2 では 57%で、stage1 および 2 全体で 47%であった。診断時に背景因子が無い症例、習慣性飲酒歴ある症例、片側例での圧潰率が高かった(Log-rank test)。手術は 264 例(52%)で THA が 203 例、骨切り 34 例、血管柄付き骨移植 10 例、人工骨頭 6 例などであった。

## 4. 考察

平均 3 年～9 年の自然経過を追跡した諸家の報告でも壊死領域の大きな Type C では 70%以上の高い圧潰率が報告されている。今回の 505 例では診断時圧潰例を含めた Type C2 では 5 年で 95%、未圧潰症例でも 5 年 85%と高い圧潰率であった。これは近年、ステロイド剤投与歴患者での MRI での ONFH 早期診断症例が以前よりも増えていることが影響していると考えられる。診断時、骨頭圧潰前の Type C2 症例が多くみられるようになってきたが、骨頭圧潰自体は防げていないため、高い圧潰率になったものと考えられる。

## 5. 結論

ONFH505 関節、診断時に半数が圧潰しており、5

年での骨頭圧潰率は全体で75%であり、診断時に背景因子がない症例と習慣性飲酒歴のある症例、片側例、Type C2 で圧潰率が高かった。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kuroda Y, Akiyama H, Nankaku M, So K, Goto K, Matsuda S. A Report on Three Consecutive Cases using Computer Tomography 3D Preoperative Planning for Conversion of Arthrodesed Hips to Total Hip Replacements. HSS Journal. 2015 Feb;11(1):76-83.
- 2) Kuroda Y, Akiyama H, Nankaku M, So K, Matsuda S. Modified Mostardi's approach with ultra-high molecular weight polyethylene tapes for total hip arthroplasty provides a good union rate of the osteotomized fragment. J Orthop Sci. 2015 Jul;20(4):633-41.
- 3) So K, Goto K, Kuroda Y, Matsuda S. Minimum 10-Year Wear Analysis of Highly Cross-Linked Polyethylene in Cementless Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2015 Dec;30(12):2224-6.
- 4) Goto K, Okuzu Y, So K, Kuroda Y, Matsuda S. Clinical and radiographic evaluation of cemented socket fixation concomitant to acetabular bone grafting fixed with absorbable hydroxyapatite-poly-l-lactide composite screws. J Orthop Sci. 2016 Jan;21(1):57-62.
- 5) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama M, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with precollapse osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2015 Dec 29. [Epub ahead of print]
- 6) Nankaku M, Ikeguchi R, Goto K, So K, Kuroda Y, Matsuda S. Hip external rotator exercise contributes to improving physical functions in the early stage after total hip arthroplasty using an anterolateral approach: a randomized controlled trial. Disabil Rehabil. 2016 Jan

10:1-6. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

- 1) 黒田隆、宗和隆、後藤公志、松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症 313 例の背景因子、診断時病型、病期別の自然経過、第 88 回日本整形外科学会. 神戸、2015.5.21-24
- 2) 黒田隆、瀧上伊織、田中健介、宗和隆、後藤公志、田中栄、秋山治彦、松田秀一. 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率. 第 42 回日本股関節学会. 大阪、2015.10.30-10.31
- 3) 黒田隆、浅田隆太、猪原登志子、南角学、宗和隆、後藤公志、田畑泰彦、秋山治彦、松田秀一. シンポジウム「国際シンポジウム:ONFH の最新治療」特発性大腿骨頭壊死症 -成長因子を用いた再生医療-. 第 42 回日本股関節学会. 大阪、2015.10.30-10.31
- 4) 黒田隆. シンポジウム 1 小児希少・難病疾患の現状と今後の取り組み「特発性大腿骨頭壊死症、ペルテス病の治療の現状と今後の取り組み-成長因子を用いた骨再生医療-」第 26 回日本小児整形外科学会, 2015.12.4-5, 岐阜

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Sugano N, et al: Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. Clin Orthop Relat Res 305: 190-199, 1994.
- 2) Nishii T, et al. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 400: 149-157, 2002.
- 3) 黒田隆、秋山治彦. 新しい医療技術 特発性大腿骨頭壊死に対する再生医療の取り組み 月

刊「整形・災害外科」p65-71. Vol.59 No.1  
(2016年1月号)金原出版

# 特発性大腿骨頭壊死症の壊死領域の急速な減少、消失：その後の経過

岡崎俊一郎 名越 智 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)  
小助川維摩、山下敏彦 (札幌医科大学 整形外科講座)

特発性大腿骨頭壊死症の壊死領域は一般的に拡大・縮小しないと考えられている。平成27年度第一回班会議において、我々が実施した特発性大腿骨頭壊死症の発生予防に関する臨床試験において大腿骨頭壊死が発生した症例のうち複数の症例で経過観察中に壊死領域が急速に縮小および消失したことを報告した。前回からの経過を報告する。

## 1. 研究目的

札幌医科大学附属病院ではランソプラゾールによる特発性大腿骨頭壊死症の予防に関する臨床研究を実施している。これに散会した症例のうち大腿骨頭壊死が発生した症例では、発生確認後早期より壊死領域の縮小及び消失が認められていることを平成27年度班会議において報告した<sup>1)</sup>。前回からの経過を含め、症例を供覧し、報告する。

## 2. 症例提示

症例1(前回症例):68歳男性  
IgG4関連疾患の診断にてステロイド加療目的に当院内科入院。ステロイド経口投与40mg/dayから開始し、順次漸減した。過去のステロイド歴、アルコール多飲歴はなかった。ステロイド治療開始前および治療開始後3ヵ月のMRIでは異常信号を認めなかった。ステロイド投与開始後6ヵ月のMRIにて右大腿骨頭にT1強調像で低信号バンド像が認められ、Type Aと診断した。以後3ヵ月ごとのMRIにおいて壊死領域が縮小している(図1)。現在、経過観察継続中である。

症例2(前回症例):46歳男性  
大動脈炎症候群の診断にてステロイド加療目的に当院内科入院。ステロイド経口投与50mg/dayから開始し、順次漸減した。過去のステロイド歴、アルコール多飲歴はなかった。ステロイド治療開始前のMRIでは異常信号を認めなかった。ステロイド投与開始後3ヵ月のMRIにて両大腿骨頭にT1強調像で低信号

バンド像が認められ、Type C1/C1と診断した。治療開始後6ヵ月のMRIより壊死領域が縮小を開始し、骨シンチグラフィでは両大腿骨頭にcold in hot像を呈した。左大腿骨頭は治療開始後9ヵ月のMRIでType Bへ縮小し、右大腿骨頭も治療開始後12ヵ月のMRIでType Bへと縮小した(図2)。現在、経過観察継続中である。

症例3(新規症例):61歳女性  
IgG4関連疾患の診断にてステロイド加療目的に当院内科入院。ステロイド経口投与40mg/dayから開始し、順次漸減した。過去のステロイド歴、アルコール多飲歴はなかった。ステロイド治療開始前のMRIでは異常信号を認めなかった。ステロイド投与開始後3ヵ月のMRIにて両大腿骨頭にT1強調像で低信号バンド像が認められ、Type C2/C2と診断した。治療開始後6ヵ月のMRIより壊死領域が縮小を開始し、骨シンチグラフィでは両大腿骨頭にcold in hot像を呈した(図3)。現在、経過観察継続中である。

## 3. 考察

特発性大腿骨頭壊死症のMRIでの壊死領域の縮小については前向き研究でいくつか報告されているが<sup>2)3)</sup>、一般的には不変であることが多い。

我々の症例では、ステロイド治療開始前のMRIで異常は認めず、T1強調像で下向き凸の低信号バンド像を呈し、経過中無症候性に経過していることから、いずれもStage Iのステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症と診断している。いずれの症例も骨頭後外側より壊死領域が修復されており、過去の報告とも一致している。

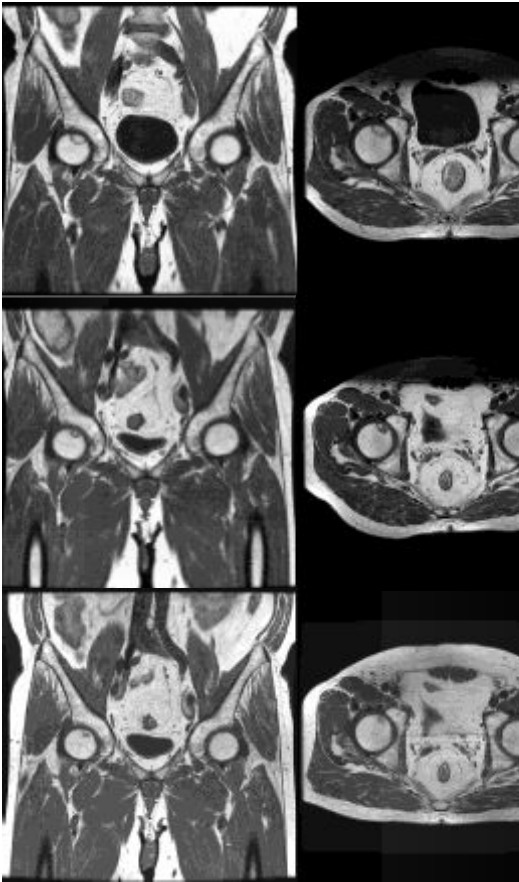


図1 症例1、MRI T1 強調画像の経時的変化  
右大腿骨頭内の信号変化が経時的に縮小し、消失している。

我々の症例において壊死領域が縮小、消失した要因は明らかでないが、特徴として特発性大腿骨死症の予防を目的としたランソプラゾールの介入を受けた集団であることが挙げられる。また予防介入群では予防試験終了後も内科的にランソプラゾールが継続投与されている。ランソプラゾールが骨折後の骨癒合を促進するとの報告もあることから<sup>3)</sup>、特発性大腿骨頭壊死症の修復にランソプラゾールが関与していることも示唆される。

#### 4. 結論

ランソプラゾールによる特発性大腿骨頭壊死症の予防介入後の集団で、大腿骨頭壊死の発生確認後、早期に壊死領域の縮小、消失を認めた。ランソプラゾール投与は予防できなかった症例に対しては修復促進効果が得られる可能性があり、今後のさらなる研究が必要と考えられる。

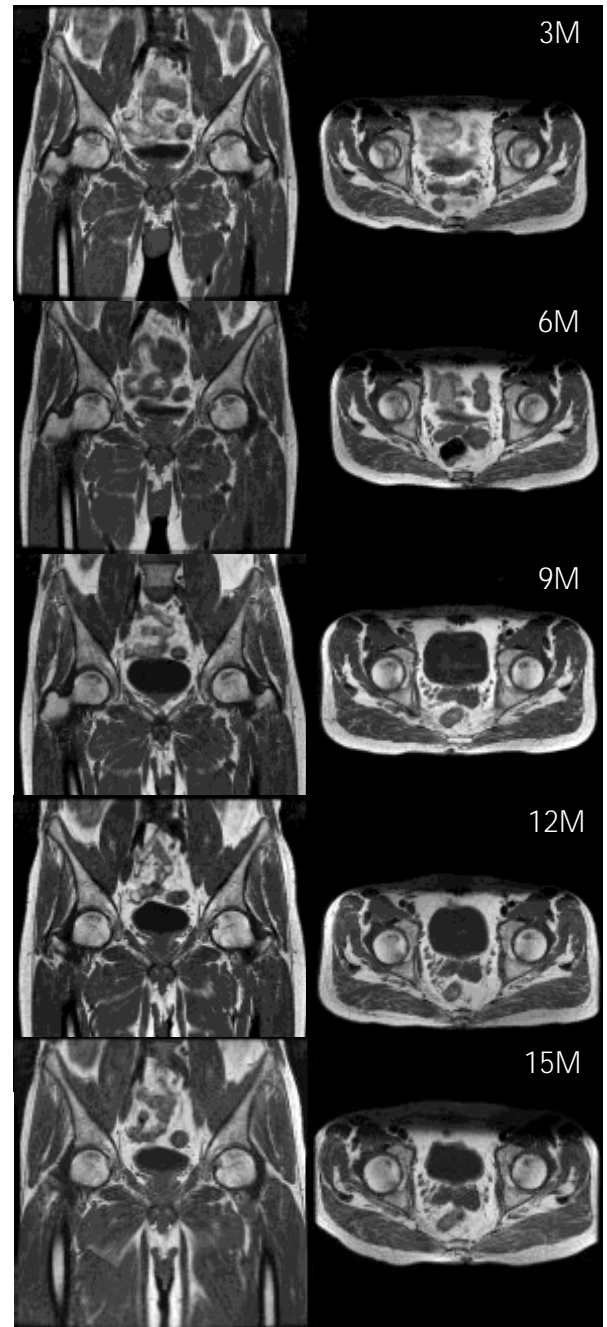


図2 症例2、MRI T1 強調画像の経時的変化  
両大腿骨頭にType C1の信号変化を認めるが、経時経時的に縮小し、両側ともにType Bとなっている。



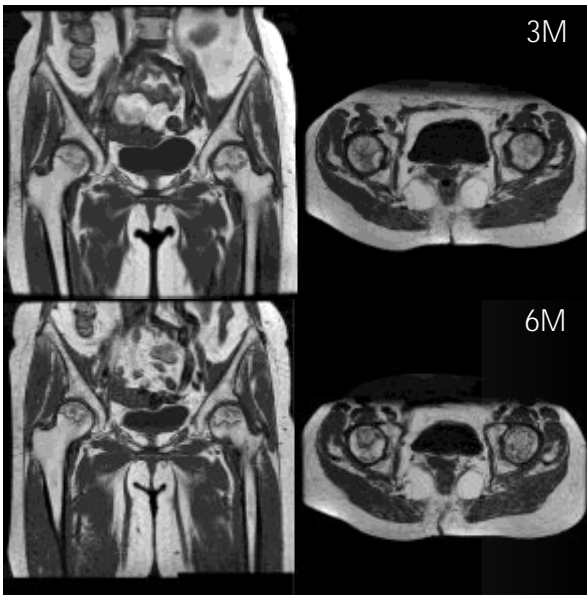


図2 症例3、MRI T1 強調画像の経時的変化 両大腿骨頭に Type C2 の信号変化を認めるが、3ヶ月で縮小している。

診断基準・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大規模多施設研究 平成27年度研究報告書 44-46.

- 2) 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: 525-530.
- 3) Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates polyubiquitination of the THF receptor-associated factor 6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. EBioMedicine2. 2015: 2046-2061

## 5. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 岡崎俊一郎 名越智 清水淳也 高橋信行 加谷光規 佐々木幹人 舘田健児 小助川維摩 大西史師 山下敏彦:特発性大腿骨頭壊死症の壊死領域の急速な減少、消失. 第42回日本股関節学会. 大阪. 2015.10.30

## 6. 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

## 7. 参考文献

- 1) 岡崎俊一郎 名越智 山下敏彦:特発性大腿骨頭壊死症の壊死領域の急速な減少、消失. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患等克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査.

# 片側の特発性大腿骨頭壊死診断後6週で、新たに対側に壊死を認めた1例

園田和彦、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、岩本幸英  
(九州大学大学院医学系研究院 整形外科)

片側の特発性大腿骨頭壊死の診断後6週で、新たに対側に壊死を認めた症例を経験したので報告する。症例は34歳男性。ネフローゼ症候群による腎機能悪化に対し、ステロイド全身投与開始(PSL 30 mg/day)。ステロイド治療開始後2か月でステロイドパルス施行。以後ステロイド漸減、ステロイド開始後6か月でPSL 10mg/dayとなっていた。ステロイド治療開始後8か月で左股関節痛出現、MRIにて左大腿骨頭壊死(stage 3A, type C2)を認めたが、右股関節には明らかな異常を認めなかった。その6週後に再度MRI施行したところ、新たに右大腿骨頭壊死(stage 1, type C2)の所見を認めた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死はステロイド高用量投与後早期に発生することが知られており、両側例においては通常左右同時に発生する。一方、片側例においては、遅発性に対側に壊死が発生することは稀である。今回、片側の特発性大腿骨頭壊死の診断後6週で、MRI上新たに対側に壊死を認めた症例を経験したので報告する。

## 2. 症例提示

症例:34歳男性 主訴:左股関節痛

18歳時にネフローゼ症候群を指摘され、以来経過観察されていた。アルコール多飲歴や股関節外傷歴はなく、32歳時より高コレステロール血症に対し、アトルバスタチンを投与されていた。徐々に腎機能が悪化してきたため、34歳時にステロイド治療(PSL 30mg/day)を開始した(図1)。ネフローゼ症候群に対する治療の一環として、ステロイド治療開始後2か月で扁桃摘出術並びにステロイドパルスを施行、以後ステロイド投与量を漸減し、ステロイド治療開始後6ヶ月時点ではPSL 10mg/dayとなっていた。

ステロイド開始後8か月で誘因なく左股関節痛が出現したためMRIを施行。左大腿骨頭壊死(stage 3A, type C2)を認めたが、右股関節には明らかな異常を認めず(図2)、左特発性大腿骨頭壊死症の診断で当科へ紹介となった。骨切り術の適応評価目的

に、ステロイド開始後10か月でMRIを再度施行したところ、右大腿骨頭内に新たに壊死の所見(stage 1, type C2)を認めた(図3)。

ステロイド投与開始から右大腿骨頭壊死診断までの血中脂質の推移を図1に示す。コレステロール値には明らかな変化はみられなかったが、トリグリセリド値はステロイドパルス治療時点、ステロイド治療開始後8.5ヶ月時点に一過性に上昇していた。凝固因子や血小板数等には明らかな変化はみられなかった。

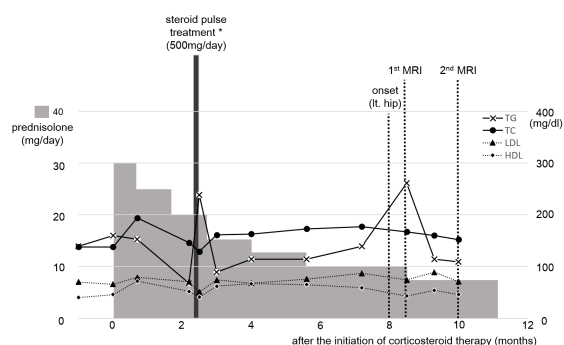


図1 ステロイド投与量、血中脂質の推移

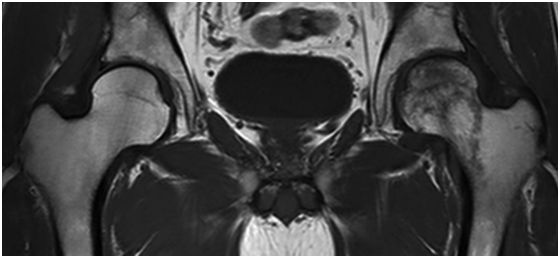


図2 MRI T1 強調画像(ステロイド開始後 8.5 か月)

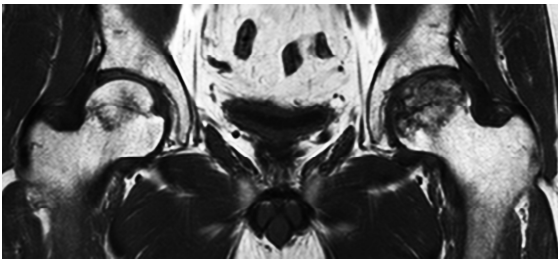


図3 MRI T1 強調画像(ステロイド開始後 10 か月)

### 3. 考察

特発性大腿骨頭壊死はステロイド治療開始後 1-2 か月以内に発生し、3 か月以内には MRI で検出可能とされている<sup>1)</sup>。本症例では、左側はステロイド導入もしくはステロイドパルスが引き金となって発生したと考えられるが、右側に関してはステロイドパルス後 6 ヶ月時点の MRI で検出されていないため、左右異なる時期に発生したと考えられる。

片側特発性大腿骨頭壊死の診断後遅発性に対側に壊死が診断されることは稀であり、ステロイドが関連するものでは報告は 2 例のみである。1 例は、ステロイドの増量後に対側に壊死が発生した症例であり<sup>2)</sup>、もう 1 例は、ステロイド開始後 4 週の MRI では片側、5 週の MRI で両側に大腿骨頭壊死を認めた症例である<sup>3)</sup>。涉猟しうる限り、ステロイド開始後 6 ヶ月以上経過した後、ステロイドの増量もなく新たに対側に壊死が発生したと考えられる症例報告はない。

期間をあけて対側に壊死が発生した要因は明らかではないが、本症例では発生が疑われる時期にトリグリセリド値の一過性の上昇を認めた。高トリグリセリド血症も骨壊死発生の独立した関連因子であるとする報告もあり<sup>4)5)</sup>、対側壊死発生の要因の一つとなったかもしれないが詳細は不明である。

### 4. 結論

特発性大腿骨頭壊死は必ずしも左右同時に発生するわけではなく、片側例においても対側の壊死発

生の可能性があることを念頭に置く必要がある。

### 5. 研究発表

#### 1. 論文発表

Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Hamai S, Karasuyama K, Kubo Y, Iwamoto Y. Bilateral corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head detected at a 6-week interval. Springerplus. 2015; 4: 662

#### 2. 学会発表

なし

### 6. 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

### 7. 参考文献

- 1) 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; 60: 1145-8
- 2) Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Karasuyama K, Iwamoto Y. Contralateral osteonecrosis of the femoral head newly developed after increasing the dose of corticosteroids. *J Orthop Sci.* 2015; 20:772-5
- 3) Zhao FC, Cang DW, Shen XF, Guo KJ. Does the necrosis develop simultaneously in patients with bilateral hip necrosis? A case report. *Orthop Surg.* 2015; 7: 77-80
- 4) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Kondo K, Hirota Y, Iwamoto Y. Risk factors for developing osteonecrosis after prophylaxis in steroid-treated rabbits. *J Rheumatol.* 2008; 35: 2391-4
- 5) Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB,

Chemaitilly W, Sandlund JT, Cheng C, Pui CH, Relling MV, Jeha S, Metzger ML. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 2685-94

# 片側性特発性大腿骨頭壊死症の特徴と反対側の経過

安藤 涉、山本健吾、小山 毅、橋本 佳周、安井 広彦、大園健二 (関西労災病院 整形外科)

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

## 1. 研究目的

片側性 ONFH と両側性 ONFH の患者背景の違いについて、また、片側性 ONFH の反対側の経過についての報告は少ない。今回、片側性 ONFH の特徴を両側性 ONFH と比較検討すること、及び反対側の経過について調査した。

## 2. 研究方法

対象は片側性 ONFH と診断され、2 年以上当科で経過観察されている 50 例で、追跡期間は平均 11.5 年(2.2-25.6 年)ある。両側性 ONFH 87 例を対照とした。年齢、性別、病型、発症誘因について片側性 ONFH と両側性 ONFH を比較検討した。また、片側性 ONFH の反対側の経過について X 線所見による評価により、新たに ONFH が発症しているか調査した。

## 3. 研究結果

患者背景であるが、片側性 ONFH は女性 17 例、男性 33 例、両側性 ONFH は女性 34 例、男性 55 例であり、また、発症時平均年齢は、片側性 ONFH は 47.2 才(19.7-75.5 才)、両側性 ONFH は 44.6 才(16.5-75.0 才)であり、性別、年齢とも両群間に有意差は認めなかった。

病型分類は片側性 ONFH で Type A; 0 関節(0%)、B;3 関節(6%)、C1; 20 関節(40%)、C2; 27 関節(54%)であった。両側性 ONFH で Type A; 12 関節

(7%)、B;13 関節(7%)、C1; 51 関節(29%)、C2; 102 関節(57%)であり、両群とも C2 が最も多かった。

背景因子は、片側性 ONFH でステロイド剤投与歴; 18 例(36%)、習慣性飲酒歴; 20 例(40%)、両方あり; 2 例(4%)、関連因子無し; 10 例(20%)であった。両側性 ONFH でステロイド剤投与歴; 50 例(57%)、習慣性飲酒歴; 24 例(28%)、両方あり; 5 例(6%)、関連因子無し; 8 例(9%)であった。

さらに、片側性 ONFH、両側性 ONFH とステロイド剤投与歴の有無、アルコール関連の有無でそれぞれまとめると、ステロイド剤投与歴ありは有意に両側性 ONFH が多い一方( $p=0.014$ )で、習慣性飲酒歴の有無と罹患肢数には有意差はなかった(表 1)。

表 1

		片側性	両側性	P
ステロイド	+	20	55	0.014
	関連	30	32	
アルコール	+	22	29	0.213
	関連	28	58	

片側性 ONFH の反対側の経過であるが、片側性 ONFH 50 例中、習慣性飲酒歴のある 1 例で反対側に ONFH が発症した。習慣性飲酒歴のある患者に限ると、22 例中 1 例となり、発症確率は 4.5%であった。

## 症例供覧

58才男性。48才時に左股関節痛が出現。20才より毎日ビール大瓶3本飲酒していた。左大腿骨頭壊死症と診断し、左人工関節全置換術施行された。56才時に右大転子部の激痛で歩行困難となり受診。NSAIDs処方し、杖歩行とし、4日で疼痛は軽快した。レントゲン、MRI検査にて明らかな異常所見は認めず(図1)、6か月後受診時にも疼痛はなかった。



図1; 疼痛初回出現時

しかし、その3か月後に右股関節痛出現。レントゲン正面像にて帯状硬化像を、ラウエン像では骨頭荷重部に crescent sign を認め、MRIT1 強調像にて骨頭に下向き凸の帯状低信号域を認め(図2)、片側性 ONFH の反対側に新たに発生した ONFH と診断した。



図2; 疼痛再発時

問診において、前回手術後以降もアルコール摂取(ビール2本以上/毎日)は持続していた。しかし、血液検査では、肝機能、止血能を含め、すべて正常範囲内であった。

## 4. 考察

ONFH 患者の疫学調査において、これまで罹患肢数と関連要因について様々な報告<sup>1-3)</sup>があるが、その相関関係について検討した論文はない。報告は少ない。自験例について罹患肢数と関連要因につい

て検討したところ、ステロイド剤投与歴のある患者は有意に両側性 ONFH が多かった。一方、習慣性飲酒歴の有無と罹患肢数には有意な相関は認めなかった。また、骨壊死の多発例について検討した報告として、Shigemura 等は、ONFH 患者 131 人の膝関節骨壊死の頻度について、ステロイド剤(54.9%)が習慣性飲酒(18.3%)と比し有意に多かったと報告している<sup>4)</sup>。これら結果より、ステロイド剤投与歴は習慣性飲酒歴と比し、より全身性に骨壊死に影響を及ぼす可能性が示唆される。

片側性 ONFH の反対側発症について、Sugano 等は、MRI を用いた調査(追跡期間; 3.1 年)で 46 例中、習慣性飲酒歴のある 1 例で発生し、さらに習慣性飲酒歴のある患者に限ると 16 例中 1 例(6.2%)での発生となり、またアルコール摂取は持続されていたと報告している<sup>5)</sup>。この割合および、アルコール摂取が持続されていたことは自験例と同様の結果であり、習慣性飲酒歴患者の片側性 ONFH において反対側にも新たに ONFH が発生確率は低いと推測される。なお、ステロイド剤投与歴の片側 ONFH 患者では、背景疾患の再増悪ともなうステロイド大量投与後に対側に発症した報告も散見される<sup>6-7)</sup>。

本調査の限界として、片側性 ONFH の反対側 ONFH の発症の評価が X 線検査のみ(Stage 2 以上)での評価であるため、反対側の ONFH の新たな発生か Stage 1 からの発症については鑑別できないことである。

## 【結論】

ステロイド関連では有意に両側性が多い一方、アルコール関連では有意差はなかった。片側性 ONFH 50 例中 1 例で反対側に発症し、それはアルコール関連であった。アルコール関連片側性 ONFH は、約 5% の反対側に新たに ONFH が発症すると示唆される。

## 5. 結論

片側性 ONFH の特徴及び反対側の経過について調査した。片側性 ONFH 50 例中習慣性飲酒歴のある 1 例で反対側に発症した。習慣性飲酒歴症例に限っても反対側に当たりに ONFH が発生する確率は 5% 以下で、稀である。

## 6. 研究発表

第43回日本股関節学会

## 7. 知的所有権の取得状況

なし

## 8. 参考文献

- 1) Castro FP Jr, Harris MB. Differences in age, laterality, and Steinberg stage at initial presentation in patients with steroid-induced, alcohol-induced, and idiopathic femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 1999 Sep;14(6):672-6.
- 2) Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis nationwide of the femoral head: a epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty*. 2009; 24(8):1178-1183.
- 3) 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; 2715-24.
- 4) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Takeshita M, Takazawa M, Takahashi K. The incidence of alcohol-associated osteonecrosis of the knee is lower than the incidence of steroid-associated osteonecrosis of the knee: an MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):701-6.
- 5) 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.
- 6) 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(11):1307-14.
- 7) Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Hamai S, Karasuyama K, Kubo Y, Iwamoto Y. Bilateral corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head detected at a 6-week interval. *Springerplus*. 2015 Nov 2;4:662.

# 各種アディポカインの血中及び骨髄液中濃度の比較検討

福島 達也、穂積 晃、千葉 恒、前田 純一郎、尾崎 誠  
(長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻 展開医療講座 整形外科)

これまでの研究で In vitro における骨髄脂肪細胞に Dexamethasone を負荷すると PAI-1 の遺伝子発現、分泌量が著明に増加することが明らかになった。本研究の目的は in vivo におけるヒトの骨髄内、および血液中の PAI-1 をはじめとする各種アディポカインの分泌量を測定し、さらにステロイド環境下におけるアディポカイン分泌の変化を検討することである。人工股関節手術の際にステロイド内服群とコントロール群におけるヒト血液及び骨髄液を採取し、Adiponectin、Leptin、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) の量を Enzyme Liked Solvent Assay (ELISA) を用いて測定した。血液と骨髄液中の濃度を比較すると Adiponectin、Leptin には有意差を認めなかったが、PAI-1 では明らかに骨髄液中の量が多かった。また Leptin と PAI-1 は血液中、骨髄液中ともステロイド内服群の方がコントロール群より高濃度であった。PAI-1 は閉鎖環境である骨髄内において高濃度で存在し、ステロイドによる影響を受けさらに高濃度となり、骨内血行動態への関与している可能性がある。

## 1. 研究目的

ステロイド投与群と非投与群において、ヒト同一個体内における血液中及び骨髄液中のアディポカイン濃度の比較検討を行い、体内のアディポカイン濃度の及ぼすステロイド投与の影響について調査すること。

## 2. 研究方法

対象は大腿骨人工骨頭置換術あるいは人工股関節置換術を受けた患者 35 名で、特発性大腿骨頭壊死患者のうちステロイド投与中の 15 例 (S 群)、およびコントロールとしてステロイド服用のない変形性股関節症患者 20 例の 35 例 (C 群) である。なお関節リウマチ、脂質代謝異常、B 型及び C 型肝炎ウイルス陽性、CRP2.1 以上の患者は除外した。S 群は男性 3 例、女性 12 例で平均年齢 57 (29 ~ 80) 歳、Body mass index (BMI) は 22.9 (16.7 ~ 29.1) kg/m<sup>2</sup>、ステロイド内服量はプレドニゾロン換算で平均 10.5 (2.5 ~ 22.5) mg、全例特発性大腿骨頭壊死症であった。C 群は男性 5 例、女性 14 例で平均年齢 63 (43 ~ 76) 歳、BMI 23.5 (18.2 ~ 28.5) kg/m<sup>2</sup>、全例変形性股関節症であった。一定の時間帯に行われた大腿骨人工骨頭置換術もしくは人工股関節置換術の手術中に静脈血及び骨髄液をほぼ同時刻に採取し、3.2% クエン酸ナトリウム 0.2ml に血液、もしくは骨髄液 1.8ml の割合で混合し

た。それぞれの検体をすみやかに 4℃ で遠心分離にて血漿分離 (3000rpm、15min)、-80℃ にて冷凍保管した。それらを検査時に解凍し、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、adiponectin、Leptin の各種アディポカイン分泌量を Enzyme Liked Solvent Assay (ELISA) を用いて行った。各種アディポカイン測定については以下の方法で行った。PAI-1 については t-PA・PAI-1 複合体 (検査方法; EIA、キット試薬; LPIA・tPAI test、測定機器; ELISA・F300、販売元; シスメックス株式会社) 及び total PAI-1 (検査方法; ラテックス凝集法、キット試薬; LPIA・tPAI test、測定機器; STACIA、販売元; 三菱化学メディエンス株式会社) を用いて測定した。アディポネクチン (検査方法; ラテックス凝集比濁法、キット試薬; ヒトアディポネクチンラテックス、測定機器; 日本電子 BM-9030、販売元; 三菱化学メディエンス株式会社)、レプチン (検査方法; 二抗体法、キット試薬; HUMAN LEPTIN RIA KIT、測定機器;  $\beta$ -カウンター AccuFLEX  $\beta$ -7010、販売元; 株式会社ミリアコーポレーション) についても同様に ELISA にて測定した。なお実験途中での ELISA キット販売中止のため t-PA・PAI-1 複合体についてのみ S 群 13 例、C 群 19 例で調査した。なお PAI-1 については炎症が影響する可能性を考慮して、CRP 陰性群 (0.17 未満) のみについて同様に



C-S 群間及び血液-骨髄液間において比較検討した。

これらの測定結果を用いて血液中と骨髄液中それぞれの C-S 群間の比較検討、また C 群、S 群それぞれにおいて血液-骨髄液間の比較検討を行った。統計学的には血液-骨髄液間比較に Wilcoxon signed - rank test、C-S 群間の比較検討に Mann-Whitney U test を用い比較検討し、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

### 3. 研究結果

血液と骨髄液中の Adiponectin を計測した結果、C 群では血液が平均 9.3(2.8-17.3)  $\mu$ g/ml、骨髄液が平均 8.9(2.6-19.1)  $\mu$ g/ml であった。S 群では血液が平均 9.3(3.1-22.8)  $\mu$ g/ml、骨髄液が平均 8.4(3.0-22.8)  $\mu$ g/ml であり、血液-骨髄液間、C-S 群間比較においていずれも有意差を認めなかった (Fig1)。

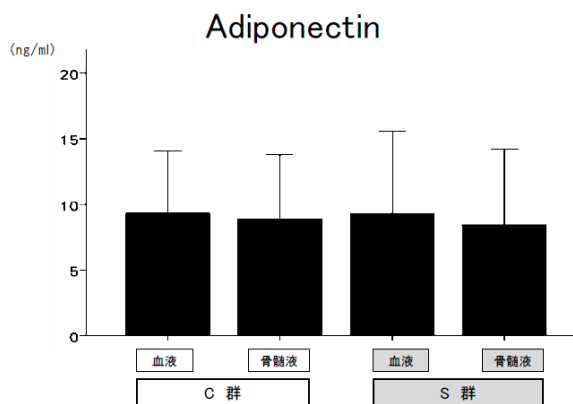


Figure 1

Leptin を計測した結果、C 群では血液が平均 5.6(1.1-25.9) ng/ml、骨髄液が平均 4.8(1.4-20.8) ng/ml であった。S 群では血液が平均 13.2(3.4-40.5) ng/ml、骨髄液が平均 11.2(4.2-32.8) ng/ml であった。血液及び骨髄液ともに S 群が C 群より 2 倍以上で有意差を認めた (Fig2)。

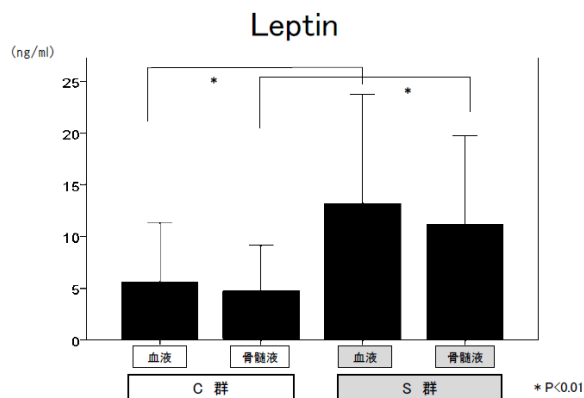


Figure 2

血液-骨髄液間においては C 群及び S 群とも有意差を認めなかった。

PAI-1 を t-PA/PAI-1 complex で計測した結果、C 群では血液が平均 12.2(2.0-23.6) ng/ml、骨髄液が平均 43.8(24.6-91.5) ng/ml、S 群では血液が平均 21.4(7.1-45.4) ng/ml、骨髄液が平均 67.8(23.3-100) ng/ml であり、C 群及び S 群とも骨髄液中の濃度は血液中の濃度に比べ、約 3 倍と著明に高値を示した。C-S 群間比較ではともに有意差をもって S 群が高く、S 群の骨髄液中の PAI-1 濃度が最も高い値を示す結果となった (Fig3a)。

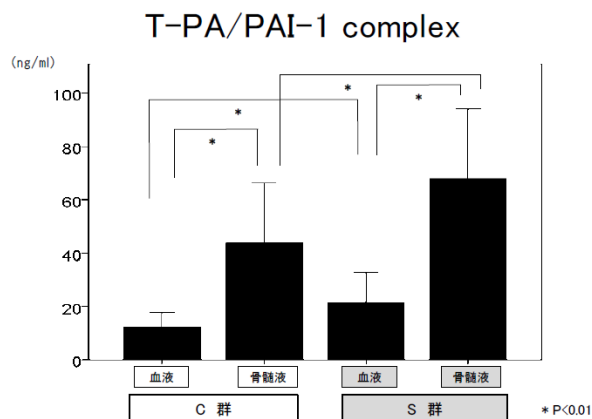


Figure 3-a

Total PAI-1 を計測した結果、C 群では血液が平均 17.4 (10-50) ng/ml、骨髄液が平均 81.7 (46-118) ng/ml であった。S 群では血液が平均 35.1(10-79) ng/ml、骨髄液が平均 90.8(42-173) ng/ml であった。t-PA/PAI-1 complex 同様に Total PAI-1 では骨髄液中の濃度は血液中の濃度に比べ約 4 倍と著明に高値を示し、S 群の骨髄液中の濃度が最も高い濃度を示した (Fig3b)。

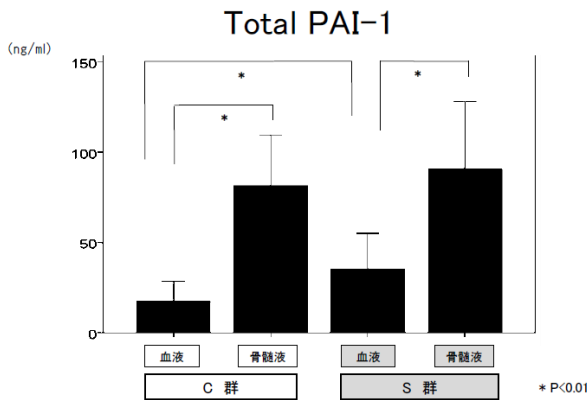


Figure 3-b

また CRP 陰性群においては検体数が減少したことで C-S 群間での有意差は得られなかったが、血液中の濃度に比較して骨髄液中の濃度は有意に上昇しており、S 群の骨髄液中の濃度が最も高値を示し、CRP を考慮しなかった結果とほぼ同様の結果が得られた (Fig4a,4b)。

#### T-PA/PAI-1 complex (CRP negative)

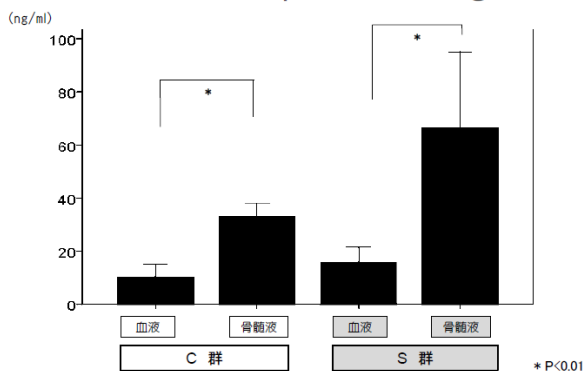


Figure 4-a

#### Total PAI-1 (CRP negative)

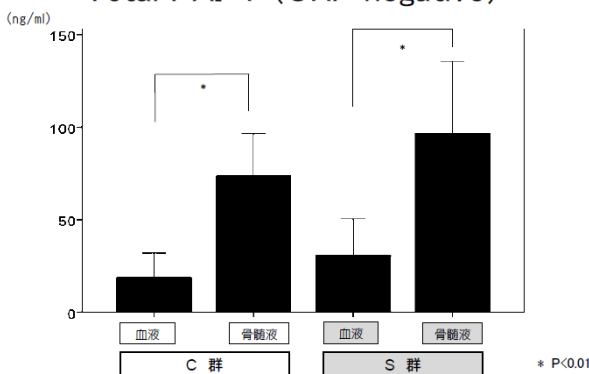


Figure 4-b

#### 4. 考察

近年 Adiponectin、Leptin、PAI-1 などの各種アディポカインの生理作用について様々な報告がなされて

いる。Adiponectin は脂肪細胞に特異的に発現している分泌蛋白で、2 型糖尿病発生抑制、動脈硬化抑制作用<sup>8)</sup>を有し、メタボリックシンドロームと関連していることが示されている<sup>20)</sup>。骨代謝において Adiponectin は破骨細胞の分化を抑制し、骨芽細胞の分化を促進することが示されている<sup>9)</sup>。一方で Adiponectin は骨量に負の影響を与え、高 Adiponectin は骨折リスク上昇させ、また脂肪細胞の分化がステロイドにより増強し、ステロイドと骨粗鬆性骨折の関連性を示唆する報告などがある。Leptin は脂肪細胞により分泌される代表的な摂食調節ホルモンであり、摂食抑制効果とエネルギー消費増加効果を示す<sup>21)</sup>。骨代謝においては Adiponectin 同様に骨芽細胞への作用による石灰化や増殖分化を促進するとされる<sup>11)</sup>。PAI-1 は血栓症や心血管疾患との関連性があるといわれ<sup>12)</sup>、骨への影響については大腿骨頭壊死の危険因子で<sup>13)</sup>、グルココルチコイドが高いほど PAI-1 が増加し骨壊死の要因となっていると報告されている<sup>14)</sup>。

本研究では Adiponectin、Leptin のいずれも血液-骨髄液間で差はなく、血液内と骨内環境に大きな差はないと推測された。しかし Leptin については血液、骨髄液とも明らかに S 群で高値を示しており、ステロイドによる影響で何らかの全身的作用を及ぼしている可能性が考えられる。レプチンは末梢では活性酸素種の産生促進、血管新生作用など動脈効果促進作用があるとされ<sup>10)</sup>、微小血管である糖尿病性網膜症において血中及び硝子体中のレプチン濃度が上昇することが判明している<sup>22)</sup>。今回の結果では特に高値を示すことはなかったが、硝子体同様に閉鎖環境である骨髄内ではステロイドによる影響や様々な細胞間相互作用により微小動脈動態に関与している可能性も否定はできない。詳細な作用機序解明には今後さらなる検討が必要である。

PAI-1 は tPA・PAI-1 複合体、Total AI-1 とも他のアディポカインとくらべて明らかに血液-骨髄液間で骨髄液中で濃度が高く、さらに S 群が C 群より高値を示した。肥満ラットにおいて血中 PAI-1 レベルは皮下脂肪よりも内蔵脂肪蓄積量を反映すると報告されているが<sup>23)</sup>、今回の結果では血液よりも骨髄液において PAI-1 レベルは著明に高値を示すことが判明し、骨内においては骨髄脂肪細胞が影響している可能性が示唆された。ヒト骨髄脂肪細胞において高濃度デキサメサゾンによる骨髄脂肪細胞径が増大することが報告されて

おり<sup>24)</sup>、ステロイドによる骨髄内圧上昇、毛細血管圧迫等が骨壊死発生に関与している可能性が考えられる。我々は閉鎖空間である骨髄内微小環境では血液中と比較し、より循環動態の変化やステロイドによる影響を受けやすく、骨髄脂肪細胞由来の PAI-1 が骨壊死に関与していると考えている。今回の結果もその仮説に矛盾しなかった。Ibrahimらはマウスによる放射線照射後の活性 PAI-1 量を骨髄及び血漿において検討しているが、閉鎖空間である骨髄の方が血漿よりも PAI-1 の増加率が顕著であったことを示しており<sup>15)</sup>、我々の仮説を支持するものであった。また Johnsonらの研究では<sup>28)</sup>マウスの骨髄間葉系細胞を分化させて成熟脂肪細胞を発現させ、デキサメサゾンを追加したところ骨芽細胞同化・破骨細胞抑制に働くと考えられている Leptin は減少し、骨量に負の影響を与えるとされる Adiponectin は増加し、脂肪細胞からの分泌が骨髄壊死に関与している可能性がある PAI-1 は著明に増加したと報告している。我々の結果では S 群で Adiponectin はわずかに減少し、Leptin は増加するという逆の結果であった。しかし PAI-1 は S 群で増加するという同様の結果を認め、骨髄壊死に関与している可能性が高いアディポカインであると思われる。本研究の限界としては手術時の検体採取のため検体数に限りがあり、性差、BMI、日内変動、炎症値により母集団を細かく区分できていないため、いくらかのバイアスがかかっている可能性は否定できない。しかし性差、BMIによる検体間の大きな差は認めず、検体採取時間は全例ほぼ同一時間に血液と骨髄液を採取することで日内変動の影響を極力少なくした。また炎症性疾患が PAI-1 値に影響することも知られており、関節リウマチや肝炎ウイルス陽性患者、CRP2.1以上、MRI 画像での骨髄浮腫を認める患者は除外しており、炎症の関与を極力排除した。同一個体における血液-骨髄液間において全例骨髄液の方が高値を示し、CRP 陰性群のみの比較でも C 群より S 群が高値を示した(Fig4a,b)。このことから PAI-1 濃度上昇に炎症の関与はあるが、PAI-1 が微小空間である骨髄内においてステロイドによる影響を受けやすいという我々の仮説を否定するものではないと考える。一方骨髄液採取に関する手技的な問題として髄内リーミングによる骨髄内出血による血液が骨髄液に混入している可能性は否定できない。しかし血液が混入して骨髄液濃度が希釈された状態において、血液

と比較して PAI-1 濃度が高いということは、純粋な骨髄液であれば PAI-1 濃度がより高いことが推察できる。また PAI-1 は骨髄脂肪細胞以外にも皮下脂肪、内蔵脂肪、肝臓、血管内皮細胞等から産生され<sup>25)-27)</sup>、今回骨髄から採取したものが全て骨髄脂肪細胞由来のものを測定したものではない。しかし血液-骨髄液間の比較において明らかな差を認めており、骨髄内の脂肪占拠率や我々のこれまでの研究を考慮すると骨髄脂肪細胞由来による差が生じた可能性が高いと考える。

## 5. 結論

ヒト骨髄液と血液中の各種アディポカインについて比較検討を行った。ヒト in vivo 生体において、Adiponectin と Leptin の血液中と骨髄液中の濃度は同等であったが、PAI-1 は骨髄液中の濃度は血液中より有意に高かった。ステロイド投与によりレプチンと PAI-1 は血液、骨髄液ともに増加していた。PAI-1 の増加は血栓症や心血管疾患と関連することより、ステロイドによる骨内の PAI-1 増加は骨壊死発生の重要な因子であるかもしれない。

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Mont MA, Jones LC and Hungerford DS (2006) Nontraumatic osteonecrosis of the femoral: ten years later. *J Bone Joint Surg Am* **88**, 1117-1132.
- 2) C.Lara-Castro, Y.Fu, B.H.Chung, W.T.Garvey, Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease, *Curr. Opin. Lipidol.* **18** (2007) 263-270

- 3) M.C. Alessi, M. Poggi, I. Juhan-Vague, Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance, *Curr. Opin. Lipidol.* 18 (2007) 240-245.
- 4) T.Ronti, G.Lupattelli, E.Mannarino, the endocrine function of adipose tissue: an update, *Clin. Endocrinol.(oxf)* 64 (2006 ) 355-365.
- 5) Morange PE et al, Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue. *Diabetes* 48( 1999) 890-895.
- 6) Hozumi A, Osaki M, Sakamoto K, Goto H, Fukushima T, Baba H, Shindo H. Dexamethasone-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in human primary bone marrow adipocyte. *Biomedical Research* 2010;31:281-286
- 7) Sakamoto K, Osaki M, Hozumi A, Goto H, Fukushima T, Baba H, Shindo H. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes. *BMC Musculoskeletal Disord* 2011;12:82
- 8) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami M, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Naga R and Takashi Kadowaki ( 2003) Globular Adiponectin Protected ob/ob Mice from Diabetes and ApoE-deficient Mice from Atherosclerosis. *J Biol Chem* **278** 2461-2468.
- 9) Oshima K, Nampei A, Matsuda M et al: Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 331: 520-6,2005.
- 10) Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T, Kawakami A, Ai M, Kaneko E, Kitagawa M, Kondo K, Chait A, Shimokado K: Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):68-75. 2007.
- 11) Reseland JE, Syversen U, Bakke I et al: Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res*:1426-1433.2001
- 12) Halleux CM, Declerck PJ, Tran SL, Detry R, Brichard SM: Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and production in human adipose tissue: stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(11):4097-105. 1999
- 13) Ferrari P, Schroeder V, Anderson S, Kocovic L, Kohler HP et al: Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation:* 27;74(8):1147-52.2002
- 14) Kerachian MA, Segulin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *L Steroid Biochem Mol Biol:* 114(3-5);121-8. 2009
- 15) Abd Aziz Ibrahim, Takashi Yahata, Makoto Onizuka et al: Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 Activity Enhances Rapid and Sustainable Hematopoietic Regeneration. *Stem Cells:* 32: 946-958. 2014
- 16) Kerachin MA, Seguin C and Harvey EJ (2009) Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: A new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **114**, 121-128.
- 17) Weinstein RS (2012) Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* **41**, 183-190.
- 18) Hozumi A, Osaki M, Goto H, Sakamoto K, Inokuchi S, Shindo H (2009) Bone marrow adipocyte support dexamethasone-induced osteoclast differentiation. *Biochemical and biophysical research communications* **382**, 780-784.

- 19) Goto H, Osaki M, Fukushima T, Sakamoto K, Hozumi A, Baba H and Shindo H (2011) Human bone marrow adipocytes support dexamethasone-induced osteoclast differentiation and function through RANKL expression. *Biomedical Research* **32**, 37-44.
  - 20) Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T (2004) Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal* **68**, 975-981 .
  - 21) Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al (1995) Weighreducing effects of the plasma protein encoded protein by the obese gene. *Science* **269**, 543-546.
  - 22) Suganami E, Takagi H, Ohasi H, et al (2004) Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes* **53**, 2443-2448.
  - 23) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Mirua M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K and Matsuzawa Y (1996) Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Med* **2**, 800-803.
  - 24) Kitajima M, Shigematsu M, Ogawa K, Sugihara H, and Hotokebuchi T (2007) Effects of glucocorticoid on adipocyte size in human bone marrow. *Med Mol Morphol* **40**, 150-156.
  - 25) Sprengers ED, Kluft C (1987) Plasminogen activator inhibitors. *Blood* **69**, 381-387.
  - 26) Laug WE, Aebersold R, Jong A, Rideout W, BerqmanBL and Baker J (1989) Isolation of multiple of plasminogen activator inhibitors from vascular smooth muscle cells. *Thromb haemostasis* **61**, 517-521
  - 27) Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J (1989) Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Proq hemost thromb* **9**, 87-115.
- Johnston JC, Halie A, Wang D, Ronnett G, Jones LC (2014) Dexamethasone treatment alters

function of adipocytes from a mesenchymal stromal cell line.

# 特発性大腿骨頭壊死症における厚生労働省班会議病型分類と 壊死部体積及び壊死領域角分類の関連性

高嶋和磨、坂井孝司、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
高尾正樹、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における本研究班の病型分類と壊死部体積(Steinberg 分類)及び壊死領域角分類(modified Kerboul 分類)の関連性を調査する目的で、病期が Stage 1 または 2 と判定した 74 例 101 股の早期病変を対象とし、各分類を評価し、骨頭圧潰率を比較検討した。研究班の病型分類と Steinberg 分類及び modified Kerboul 分類は正の相関を認め、骨頭圧潰率は各分類とも同等であった。中央冠状断像のみでの評価が可能な研究班の病型分類は最も簡便な方法であり、予後予測と重症度判定に有用な分類である

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の予後予測や治療法の決定には、壊死領域の大きさと所在が重要であり、様々な分類が報告されている<sup>1-7)</sup>。本研究の目的は、班会議病型分類と壊死部体積及び壊死領域角分類との関連性と予後予測の信頼性を評価することである。

## 2. 研究方法

骨頭圧潰を認めない班会議分類病期 1 または 2 と判定した、74 例 101 股を対象とし、班会議病型分類を評価した。男 39 股、女 62 股、平均 43 歳(14-81 歳)であった。2mm スライス厚 SPGR 法で撮像した 1mm スライス間隔 3D-MRI を用いて壊死部体積を測定し、Steinberg 分類を評価した。中央冠状断像・矢状断像において壊死領域角を測定し、modified Kerboul 分類を評価した。また、冠状断最大壊死部(D:中央冠状断像から当該スライスの距離、mm)を測定した。さらに2年以上追跡可能であった、86 股(平均観察期間 9 年)を対象とし、骨頭圧潰率を調査した。各分類の関連性と予後予測の信頼性を評価した。

Grade A が 39 股、B が 34 股、C が 28 股であった。modified Kerboul 分類は Grade 1 が 43 股、2 が 18 股、3 が 20 股、4 が 20 股であった。班会議分類と Steinberg 分類及び modified Kerboul 分類は正の相関を認めた(表 1、2)。D は中央冠状断より 9mm 前方であった。骨頭圧潰率は、班会議分類 Type A が 0%、B が 6%、C1 が 61%、C2 が 78%で、Steinberg 分類 Grade A が 15%、B が 50%、C が 80%で、modified Kerboul 分類 Grade 1 が 9%、2 が 50%、3 が 70%、4 が 88%であった(表 3、4、5)。

表 1 班会議病型分類と Steinberg 分類の関連性

	A(39 股)	B(34 股)	C(28 股)
A(19 股)	17	1	1
B(17 股)	11	5	1
C1(32 股)	9	19	4
C2(33 股)	2	9	22

Spearman's correlation coefficient by rank test  
r=0.69, p<0.01

## 3. 研究結果

班会議病型分類は Type A が 19 股、B が 17 股、C1 が 32 股、C2 が 33 股であった。Steinberg 分類は

表 2 班会議病型分類と modified Kerboul 分類の関連性

	1(43 股)	2(18 股)	3(20 股)	4(20 股)
A(19 股)	17	1	1	0
B(17 股)	16	1	0	0
C1(32 股)	8	13	7	4
C2(33 股)	2	3	12	16

Spearman's correlation coefficient by rank test  
r=0.75、p<0.01

表 3 班会議病型分類 Kaplan-Meier 生存曲線

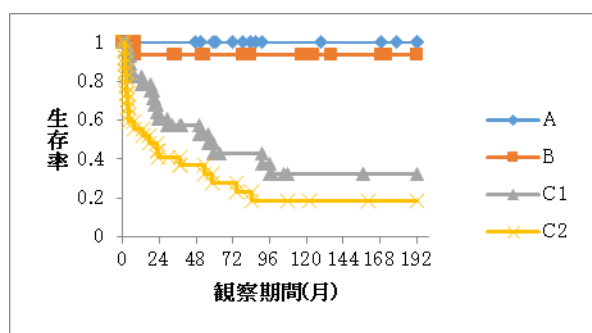


表 4 Steinberg 分類 Kaplan-Meier 生存曲線

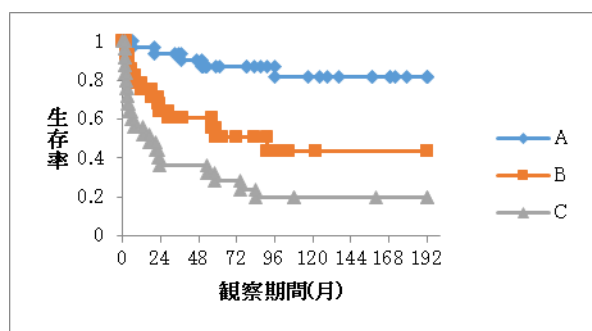
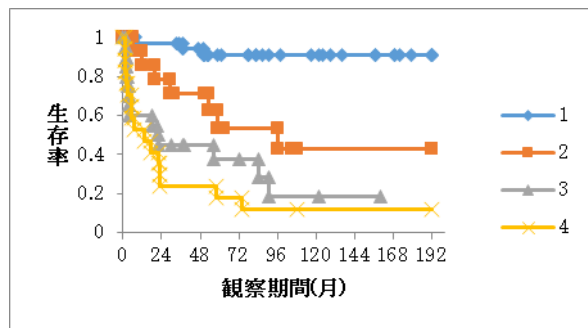


表 5 modified Kerboul 分類 Kaplan-Meier 生存曲線



#### 4. 考察

班会議病型分類と Steinberg 分類及び modified Kerboul 分類は相関性を認め、各分類における骨頭圧潰率は同等であった。壊死部体積評価は詳細な予後予測が可能との報告があるが、測定には労力とデバイスを要する<sup>8)</sup>。一方、壊死領域角及び、壊死部局在分類は簡便な方法であるが、当該スライスにおける評価であり、壊死領域が偏在するような場合は評価の妥当性が懸念される。本研究で、冠状断最大壊死部は中央冠状断像より前方に位置しており、壊死領域は骨頭前方に広がりを持つことが示唆されたが、班会議病型分類及び modified Kerboul 分類の予後予測の信頼性を確認した。

#### 5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症における ONFH 研究班の病型分類と壊死部体積及び壊死領域角分類は正の相関性を認めた。骨頭圧潰率は各分類とも同等であった。中央冠状断像のみでの評価が可能な ONFH 研究班病型分類は圧潰確率予測という点で予後予測が正確であり、最も簡便な方法で、重症度評価に有用な分類である。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
高嶋和磨、坂井孝司、濱田英敏、高尾正樹、菅野伸彦：特発性大腿骨頭壊死症における厚生労働省班会議病型分類と壊死部体積及び壊死領域角分類の関連性、第 43 回日本股関節学会、大阪、2016.11.4-5

#### 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

#### 8. 参考文献

- 1) 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: 601-5
- 2) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 34-41
- 3) Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM. Does lesion size affect outcome in avascular necrosis? *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 367: 262-71
- 4) Kerboul M, Thomine J, Postel M, Merle d'Aubigné R. The conservative surgical treatment of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1974; 56: 291-6
- 5) Koo KH, Kim R. Quantifying the extent of osteonecrosis of the femoral head. A new method using MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 875-80
- 6) 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
- 7) ARCO (Association Research Circulation Osseous): Committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992; 4: 41-6
- 8) 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 Jan; 20 (1): 130-6



# 色素性絨毛結節性滑膜炎を合併した特発性大腿骨頭壊死症の一例

濱田英敏、高尾正樹、坂井孝司、菅野伸彦(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
倉都滋之(ベルランド総合病院 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症の確定診断に骨生検を要した症例を経験したので報告する。症例は 24 歳女性。股関節単純レントゲン像で左大腿骨頭内に帯状硬化像を認めた。MRI で骨頭内に T1 強調画像で筋肉より低信号のバンド像と、股関節後方に T1 で低信号、T2 で等信号から高信号が混在する内部不均一な 40 × 20 × 20mm 大の腫瘤性病変を認めた。骨頭内病変の鑑別診断として、骨壊死および腫瘍性病変の骨内浸潤が挙げられ、骨生検の結果、骨壊死と確定診断された。骨外病変は色素性絨毛結節性滑膜炎であった。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の確定診断に骨生検をが有用である症例を検討すること。

## 2. 研究方法

症例の後ろ向き調査。

## 3. 研究結果

症例は、24 才。女性。173cm。75kg。主訴は左股部痛。現病歴としては、2014 年 12 月 誘因なく左股部痛が出現。2015 年 6 月に症状が増悪、跛行が出現し、近医受診。股関節単純レントゲン像で異常を指摘され、2015 年 11 月 前医紹介受診となった。飲酒習慣 2 合/日×6 年間、喫煙は、10 本/日×6 年間である。既往歴に、特記することなし。ステロイド治療歴なし。現症では、左股部に運動時痛を認め、杖歩行が 15 分のみ可能、階段昇降には手すりを要し、可動域(右/左)は屈曲 120 度/110 度、外転 40 度/30 度であり、JOA スコアは右が疼痛 40 点で合計 82 点、左が疼痛 20 点で合計 61 点であった。

初診時単純 X 線股関節正面像で、関節裂隙の狭小化を伴わない、左大腿骨頭内の帯状硬化像を認めた。(図 1) MRI で、骨頭内に T1 強調画像で筋肉より低信号のバンド像(図 2)と、股関節後方に T1 で低信号、T2 で等信号から高信号が混在する内部不均一な 40×20×20mm 大の腫瘤性病変を認めた。色素性絨毛結節性滑膜炎 Pigmented Villo-Nodular Synovitis

(PVNS)を疑う所見であった。(図 3) 99mTc 骨シンチグラムで、左大腿骨頭に集積 (spotty hot 像) を認めた。

ONFH 診断基準<sup>1)</sup> 5 項目中の 2 項目を満たしたが、骨頭内病変の鑑別診断として、骨壊死および腫瘍性病変の骨内浸潤が考えられたため骨生検が行われた。骨頭組織検査では、Empty lacunae と添加骨形成、好酸性デブリスが見られ、骨壊死の所見に矛盾なかった。(図 4) 骨内に PVS の所見を認めなかった。軟部腫瘍切除生検も行われ、組織所見は絨毛状、乳頭状に増殖する滑膜と著明なヘモジデリン沈着を認め、特発性大腿骨頭壊死症と PVNS の合併例と診断された。その後、左大腿骨頭後方回転骨切術が行われた。

## 4. 考察

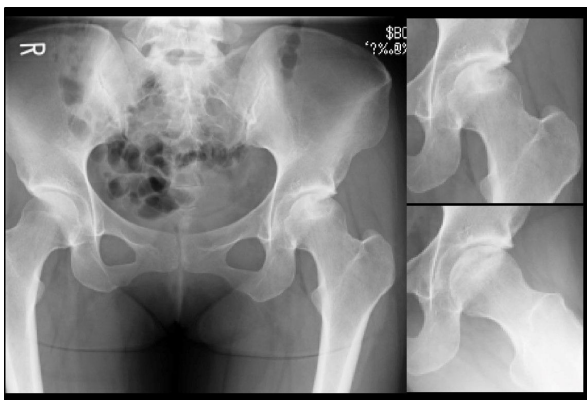
手術時の組織検査で確定診断された股関節周囲 PVNS の単純レントゲン像所見としては、骨頭骨嚢胞性変化が 88-90%で、関節裂隙狭小化が 50-69%に認められたと報告されている。<sup>2)3)</sup> ONFH と PVNS の合併例に関する報告は少ないが、中国広東省の 4 施設での調査報告では、股関節 PVNS43 例中 5 例(12%)での ONFH 合併が組織学的に診断されている。<sup>4)</sup> 日本からも 1 例の PVNS と ONFH の合併症例が報告がされているが、<sup>5)</sup> その他の報告を認めず、希少と考えられる。本症例は、ONFH を疑う所見ではあったが、股関節 PVNS があったため、骨頭内病変の PVNS 除外診断目的に、骨生検を行った。単純レントゲン像での骨頭内帯状硬化像と PVNS が合併している場合、骨頭圧潰がなく、関節裂隙

狭小化があれば、その骨内病変はよりPVNSを疑う所見となるが、骨頭圧潰も関節裂隙狭小化もなければ、骨内病変の診断はより困難となるため、骨生検での確定診断が望ましいと考えられた。

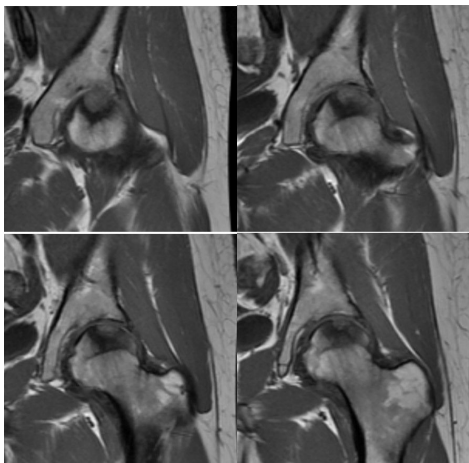
## 5. 結論

PVNSと特発性大腿骨頭壊死症を合併した症例をの診断について検討し、画像診断の項目のみでONFH診断基準を満たした場合でも、PVNS合併を疑う場合、骨生検での組織診断によりPVNS骨内病変とONFHの鑑別診断が明らかにできる。

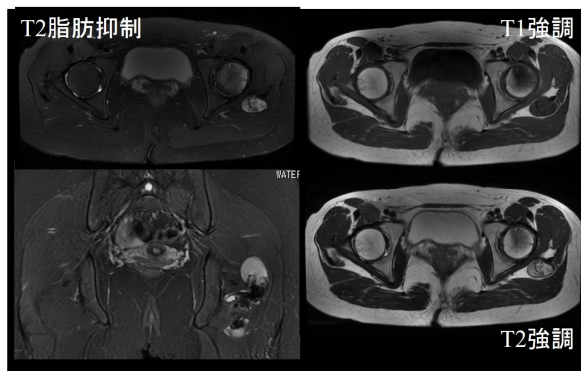
【図1】 股関節単純レントゲン像



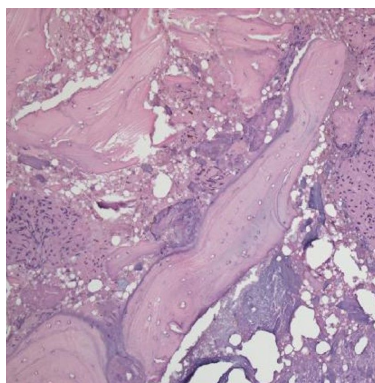
【図2】 股関節MRI (T1強調画)



【図3】 股関節MRI (股関節後方腫瘍病変)



【図4】 骨生検組織標本 (HE染色)



## 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

## 8. 参考文献

- 1) 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;7:601- 605
- 2) Cotton A, Flipo RM, Chastanet P, Noulet D, Duquesnoy B, Delcambre B. Pigmented villonodular synovitis of the hip:review of radiographic features in 58 patients. Skeletal Radiol.1995,24:1-6
- 3) Surgical Treatment of Pigmented Villonodular Synovitis of the Hip. VASTEL L, LAMBERT P, DE PINIEUX G,, CHARROIS O, KERBOULL M, COURPIED JP. J Bone Joint Surg Am.2005,87;1019-1024.
- 4) Xie GP, Jiang N, Liang CX, Zeng JC, Chen ZY, Xu Q.

Pigmented Villonodular Synovitis: A  
Retrospective Multi center Study of 237 Cases.  
PLoS ONE 2015;10(3): e0121451

- 5) Mimura T, Kawasaki T, Yagi K, Mori K, Imai S,  
Matsusue Y. Pigmented Villonodular Synovitis  
Causing Osteonecrosis of the Femoral Head: A  
Case Report. Case Reports in Orthopedics  
Volume 2013, Article ID 756954, 4 page

# 特発性大腿骨頭壊死症患者の QOL 評価

## QOL 調査グループ

上杉 裕子	(神戸大学大学院保健学研究科 国際保健学領域)
坂井 孝司	(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
関 泰輔	(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動 形態外科学)
林 申也	(神戸大学大学院医学研究科 整形外科)
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)

本研究では、特発性大腿骨頭壊死症(ION)患者の病型(Type)/病期(Stage)・属性・手術経過による QOL の実態を明らかにすることを目的とした。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)、医師評価の股関節評価基準(JOA スコア)を用いて調査を行った。17施設の初診患者 120 名、手術前患者 140 名、合計 260 名を対象とした。重複や欠損の多いデータを外し、合計 235 名で検討を行った。男性 143 名、女性 92 名(平均年齢 47.4 歳 (SD=14.7))であった。QOL は Type/Stage の進行に伴い悪化あり、特に Type C2、Stage 3A、Stage 3B で大きく悪化していた。また年齢の若い方が股関節の不满が高く、年齢の高い方が身体機能、精神的側面が悪かった。多発性骨壊死のあるものは身体機能が悪かった。「JHEQ(股関節の不满)」に影響を及ぼす要因は、ステロイド投与歴あり、習慣飲酒歴ありなどの患者背景によって違いが認められ、ステロイド投与歴は痛みや身体機能や精神的側面に関連が強く、習慣飲酒歴ありは精神的、役割/社会的側面に関連が強かった。

手術経過による QOL 変化では、術後 6 カ月後、1 年後に追跡できた 34 名で検討を行った。術後 6 カ月でほとんどの項目で大きな改善が認められ、術後 6 カ月から 1 年にかけても身体機能の改善が認められていた。

## 1. 研究の背景と目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は大腿骨頭が阻血性壊死となり股関節機能が失われる難治性疾患である。病状の進行に伴い生活が障害されるため、その生活の質に着目した QOL を検討することは重要である。ION 患者の QOL 報告に関して患者の治療効果を検討したものがあり、手術療法として THA 評価<sup>1-3)</sup>、骨切り手術評価<sup>4)</sup>、骨頭壊死への治療としての血管移植などや<sup>5)</sup>、保存療法としてアレンドロネート<sup>6)</sup>、加圧トレーニングなどのエクササイズ効果<sup>7)</sup>、などが散見された。治療を行っていない経過観察中の ION 患者の QOL について検討した報告はなかった。対象患者数は 30 人未満のものが半数を占め、70~90 人

台が 4 論文であった。100 人を超えての調査は見当たらず、エビデンスレベル のものはなかった。患者の生活の質(QOL)に焦点化された研究やその重症度との関連を検討されたものはほとんど見られなかった<sup>8)</sup>。

ION 患者の QOL 測定で期待される成果は、重症度(病型(Type)・病期(Stage))や関連因子別(ステロイド投与歴、習慣飲酒歴)患者の QOL が明らかとなることが期待され、手術決定への基礎的なデータや患者への精神的フォローのためのデータが得られると考えられる。本研究では、ION 患者の属性・Stage・手術経過による QOL の実態を明らかにすることを目的とした。

## 2. 研究方法

### 1) 対象

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、研究分担者所属病院 ION 患者

### 2) 期間

2015年2月～2016年12月

### 3) 調査方法

対象患者の外来受診時に、外来にて調査票を記載して頂き回収した。非手術患者には初診時に、手術療法患者には術前に QOL 調査票を用いた調査を行った。

また対象者の股関節状況の把握のため、X線像およびMRIにおいての Stage, Type 分類を評価し、医師による日本整形外科学会股関節機能判定基準: Japanese Orthopaedic Association Hip Score Method (JOA スコア)評価を行った。

### 4) 調査票

患者主観 QOL 調査として、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)<sup>9)</sup>、Oxford Hip Score(OHS)<sup>10)</sup>、包括的健康 QOL 尺度である SF-12 (PCS: 身体的健康, MCS: 精神的健康, RCS: 社会的健康)<sup>11)</sup> を用いた。JHEQ は 22 問 4 項目からなる日本人の生活様式を反映している股関節患者評価である。痛み、ADL、メンタルの 3 項目の配点は 0-28 で高い方がよく、痛みと ADL は左右別に得点が算出できる。股関節の不満足度は低いほうが良いとされる VAS で測定する。OHS は 12 問からなる股関節の痛みと身体機能を評価する尺度である。1996 年に開発された原版尺度は得点が低い方が良い配点であったが、2007 年より 0-48 の配点が高い方がよい評価とすることが推奨され、本研究ではそのように用いた<sup>12,13)</sup>。SF-12 は 12 問 8 項目からなり、国民標準値を 50 点とし、得点が高い方が QOL が良い。罹患側は両側例の場合は手術患者においては手術側を、初診患者の場合は痛みの強い側を用いた。これら患者の得点と属性(年齢、性別、BMI、関連因子(ステロイド投与歴・習慣飲酒歴・両方あり・両方なし))・Stage・手術前と手術後 6 か月の変化との関連を評価した。

### 5) 倫理的配慮

倫理的配慮として、調査の目的と概要、調査に参加しない場合も不利益は被らないことを文書にて説明し、同意の得られた患者に調査を行った。

本研究は所属倫理委員会の承認を得て行った。

## 3. 研究結果

17施設の初診患者 120 名、手術前患者 140 名から結果が得られた。重複や欠損の多いデータを外し、合計 235 名で検討を行った。男性 143 名、女性 92 名(平均年齢 47.4 歳 (SD=14.7))であった。

### 1) Type による関節の痛みと ADL

Type による関節数は、TypeA が 12、TypeB が 33、TypeC1 が 132、TypeC2 が 192 であった。JHEQ (痛み)と(ADL)による関節毎の評価はそれぞれ、JHEQ (痛み)は TypeA:24.8(SD=6.5), TypeB:21.5(7.9), TypeC1:15.7(9.0), TypeC2: 11.2(7.8)であり、JHEQ(ADL)も TypeA:11.6(4.2), TypeB:13.0(6.3), TypeC1:10.8(7.1), TypeC2:7.2(6.6)と進行に伴い悪化していた。

JHEQ(痛み)は TypeA と TypeC1 ( $p=0.0068$ )、TypeA と TypeC2 ( $p<0.0001$ ) TypeB と TypeC1 ( $p=0.0081$ )、TypeB と TypeC2 ( $p<0.0001$ )、TypeC1 と TypeC2 の間 ( $p<0.0001$ ) に有意差が認められた。

JHEQ(ADL)は TypeB と TypeC2 ( $p=0.0003$ ) TypeC1 と TypeC2 ( $p<0.0001$ ) の間に有意差が認められた (ANOVA, Tukey-Kramer HSD)。

痛みは TypeC1、TypeC2 と段階的に悪くなり、ADL は TypeC2 で悪くなっていた。

### 2) Stage による関節の痛みと ADL

Stage による関節数は、Stage1 が 50、Stage2 が 82、Stage3 A が 126、Stage3 B が 70、Stage4 が 44 であった。JHEQ (痛み)と(ADL)による関節毎の評価はそれぞれ、JHEQ (痛み)は Stage1:22.0(SD=8.6), Stage2:20.0(8.3), Stage3A:11.4(7.3), Stage3B: 9.4(7.0), Stage4:11.1(7.0)であり、JHEQ(ADL)は Stage1:13.1(7.7), Stage2:11.7(6.1), Stage3A:8.7(6.9), Stage3B:6.0(6.0), Stage4: 6.3(5.7)と Stage1 から Stage3B までは Stage の進行に伴い悪化していた。

JHEQ(痛み)は Stage1 と Stage3A ( $p<0.0001$ )、Stage1 と Stage3B ( $p<0.0001$ )、Stage1 と Stage4 の間 ( $p<0.0001$ ) に Stage2 と Stage3A ( $p<0.0001$ )、Stage2

と Stage3B ( $p < 0.0001$ ), Stage2 と Stage4 の間 ( $p < 0.0001$ ) に有意差が認められた。JHEQ(ADL)は Stage1 と Stage3A ( $p = 0.0008$ ) Stage1 と Stage3B ( $p < 0.0001$ ), Stage1 と Stage4 の間 ( $p < 0.0001$ ) に, Stage2 と Stage3A ( $p = 0.0115$ ), Stage2 と Stage3B ( $p < 0.0001$ ), Stage2 と Stage4 ( $p < 0.0001$ ) の間に有意差が認められた (ANOVA, Tukey-Kramer HSD)。

### 3) Type・StageによるJOAスコア

TypeによるJOAスコアは TypeA:86.8(SD=12.2), TypeB:76.8(14.6), TypeC1:70.1(19.0), TypeC2:60.2(19.4)であった。有意差があったのは、TypeAと TypeC2 ( $p < 0.0001$ )、TypeBと TypeC2 ( $p < 0.0001$ )、TypeC1と TypeC2 ( $p < 0.0001$ ) であった。

StageによるJOAスコアは Stage1:81.3(SD=18.0), Stage2:75.0(17.0), Stage3A:63.8(16.7), Stage3B:55.4(19.2), Stage4:55.4(18.6)であった。有意差があったのは、Stage1と Stage3A ( $p < 0.0001$ )、Stage1と Stage3B ( $p < 0.0001$ ), Stage1と Stage4 の間 ( $p < 0.0001$ ) に Stage2 と Stage3A ( $p = 0.0003$ )、Stage2 と Stage3B ( $p < 0.0001$ ), Stage2 と Stage4 の間 ( $p < 0.0001$ )、Stage3Aと Stage3B の間 ( $p = 0.0366$ ) に有意差が認められた。

### 4) 患者 Type と QOL

患者別の Type と QOL の関連を確認するため、初診患者は Type の悪い側の関節の、手術患者は手術側の関節の Type を選択し、QOL 評価を行った。TypeB ( $n = 10$ )、TypeC1 ( $n = 74$ )、TypeC2 ( $n = 140$ ) であった。JHEQ(股関節の不满)は TypeB:65.0(SD=31.2), TypeC1:73.3(27.9), TypeC2:80.4(23.9)と Type が悪化するほど不满が高くなっていたが有意差は認められなかった。JHEQ 痛みは 13.5(7.5), 11.8(7.7), 8.9(6.6)と推移し、TypeC1 と TypeC2 ( $p = 0.0356$ ) が有意に悪化していた。JHEQ の(ADL)も 13.1(8.6), TypeC1 と TypeC2 ( $p = 0.012$ ) が有意に悪化していた。JHEQ(メンタル)は TypeB:12.6(8.8), TypeC1:11.4(7.9), TypeC2:10.6(7.2),と推移し、悪化傾向であるが有意差は認められなかった。OHS は TypeB:29.2(13.6), TypeC:129.3(11.8), TypeC2:26.3(10.8)と、悪化傾向であるが、有意差は認められなかった。SF-12 身体は TypeB:28.1(17.6), TypeC:126.7(14.3), TypeC2:25.4(13.7)で有意差は認められなかった。

SF-12 精神は TypeB:47.6(9.2), TypeC:153.3(10.7), TypeC2:51.6(9.6), SF-12 役割/社会は TypeB:40.6(16.7), TypeC1:36.2(16.9), TypeC2:37.1(15.2)で有意差は認められなかった (ANOVA, Tukey-Kramer HSD)

### 5) 患者 Stage と QOL

患者別の Stage と QOL の関連を確認するため、初診患者は Stage の悪い側の関節の、手術患者は手術側の関節の Stage を選択し、QOL 評価を行った。Stage1 ( $n = 11$ )、Stage2 ( $n = 20$ )、Stage3A ( $n = 99$ )、Stage3B ( $n = 57$ )、Stage4 ( $n = 36$ ) であった。JHEQ JHEQ(股関節の不满)は Stage1:56.2(SD=36.0), Stage2:64.8(32.0), Stage3A:76.7(24.4), Stage3B:84.2(23.2), Stage4:81.5(20.8)と Stage が進むほど不满が高くなっていた。Stage1と Stage3B ( $p = 0.0071$ )、Stage1と Stage4 ( $p = 0.03$ )、Stage2と Stage3B ( $p = 0.0257$ ) に有意差が認められた。JHEQ 痛みは 13.5(10.5), 15.1(6.8), 10.4(7.1), 7.9(6.4), 9.1(5.5)と推移し、Stage2と Stage3A ( $p = 0.0478$ ), Stage2と Stage3B ( $p = 0.0007$ ), Stage2と Stage4 ( $p = 0.0171$ ) が有意に悪化していた。JHEQ の(ADL)も Stage1:13.9(9.5), Stage2:13.6(6.0), Stage3A:9.0(7.6), Stage3B:6.0(6.1), Stage4:5.6(5.6)と悪化の推移を示していた。Stage1と Stage3B ( $p = 0.0056$ )、Stage1と Stage4 ( $p = 0.0061$ )、Stage2と Stage3B ( $p = 0.0005$ ), Stage2と Stage4 ( $p = 0.0008$ ) に有意差が認められた。JHEQ(メンタル)は Stage1:16.2(6.5), Stage2:12.5(7.7), Stage3A:11.6(8.1), Stage3B:9.1(6.9), Stage4:9.6(5.4)と推移し、Stage1と Stage3B に有意差が認められた ( $p = 0.0418$ )。OHS は Stage1:29.5(14.6), Stage2:33.1(16.1), Stage3A:27.5(11.1), Stage3B:24.5(10.9), Stage4:27.1(8.9)と推移し、Stage2と Stage3B ( $p = 0.0222$ ) に有意差が認められた。

SF-12 身体は Stage1:28.6(16.5), Stage2:28.5(15.8), Stage3A:26.0(13.8), Stage3B:23.7(14.6), Stage4:25.9(12.2)で有意差はなかった。SF-12 精神は Stage1:57.8(8.8), Stage2:49.1(9.4), Stage3A:52.0(10.3), Stage3B:51.8(10.4), Stage4:51.8(8.6)で Stage1と Stage2 の間に有意差が認められた ( $p = 0.0343$ )。SF-12 役割/社会は Stage1:43.5(17.7), Stage2:38.3(17.3), Stage3A:37.9(16.3), Stage3B:32.2(14.6), Stage4:38.3(14.7)と

推移し、有意差は認められなかった。  
(ANOVA, Tukey-Kramer HSD)

#### 6) Stage2 群分け後の属性別 QOL

Stage1, Stage2 と Stage3A, Stage3B, Stage4 で QOL 得点に差が認められたため、Stage1 と Stage2 を 群、Stage3A, Stage3B, 4 を 群として検討を行った。

##### (1) 年齢・性別・BMI

患者の年齢を壮年期の 40 歳以下(n=79)と 41 歳以上(n=156)の 2 群に分けた検討したところ、群において有意差が認められた。JHEQ(股関節の不满)は若い人の方が高かった。40 歳以下(85.5(SD=19.1):41 歳以上 76.8(25.1), p=0.0094)

JHEQ(ADL)は年齢の高い方が悪く(40 歳以下 9.2(7.1):41 歳以上 6.6(6.8), p=0.0126)。SF-12 精神も年齢の高い方が悪かった(40 歳以下 54.9(11.7):41 歳以上 50.5(8.7), p=0.0069)(Wilcoxon 順位和検定)

JHEQ(痛み)、JHEQ(メンタル)、OHS、SF-12(精神・役割/社会)には有意差はなかった。

性別(男性 143 名、女性 92 名)・BMI(25 未満と 25 以上)については QOL 得点に有意差は認められなかった。

##### (2) 多発性骨壊死

多発性骨壊死の有無を検討したものは 46 名で、そのうち 20 名は壊死なし、25 名が壊死あり、1 名は不明であった。群において骨壊死なし 3、あり 1。群において、骨壊死なし 17、あり 24 であった。群において SF-12(身体)が、壊死なし群 30.3(SD=14.0)、壊死あり群 18.0(12.9)と壊死あり群が有意に悪かった。

他の項目については有意差は認められなかった。

##### (3) ステロイド投与歴、習慣飲酒歴、両方あり、両方なしについて

ステロイド投与歴(n=100)、習慣飲酒歴(n=61)、両方あり(n=48)、両方なし(n=19)であった。

群、群の両群ともにおいて、QOL 得点に有意差は認められなかった。

#### 7) ステロイド投与歴、習慣飲酒歴、両方あり、両方なしの JHEQ(股関節の不满)に関連する QOL

JHEQ(股関節の不满)に関連する QOL について検討を行った。ステロイド投与歴群、習慣飲酒歴群、両方あり群、両方なし群において、JHEQ(股関節の不满)と他の QOL 得点との相関を求め、中程度の相

関である 0.4 以上の相関係数があったものを選択した。(Spearman の相関係数)

ステロイド投与歴群は JHEQ(痛み)、(ADL)、(メンタル)、OHS、SF-12(身体)に中程度の相関を認めた。(r=0.4453-0.5803) 習慣飲酒歴群は JHEQ(メンタル)(r=0.5120)、SF-12(役割/社会)(r=0.4858)であった。両方あり群は JHEQ(痛み)、JHEQ(ADL)、OHS、SF-12(身体)に相関が認められた。(r = 0.5009 - 0.6246) 両方無し群は有意な相関のあるものはなかった。

#### 8) 手術患者の QOL の変化

術前から術後 1 年の追跡ができたのは 34 名(男性 18:女性 16、平均年齢 45.5(SD=16.2) 歳)であった。術式は人工股関節全置換術(THA)24 名、骨切り 8 名であった。術前術後の経過は JHEQ(股関節の不满)は術前:84.4(SD=21.5)、術後 6 ヶ月:42.1(35.7)、術後 1 年:34.9(29.2)と術後経過に伴い不満は軽減していた。JHEQ(痛み)は術前:8.2(6.3)、術後 6 ヶ月:20.0(7.4)、術後 1 年:20.8(6.3)と術後 6 カ月で大きく改善していた。JHEQ(ADL)術前:5.6(4.6)、術後 6 ヶ月:11.0(6.1)、術後 1 年:13.1(6.8)、JHEQ(メンタル)術前:8.2(5.9)、術後 6 ヶ月:15.4(7.1)、術後 1 年:16.4(6.9)と改善していた。OHS は術前:25.3(10.5)、術後 6 ヶ月:38.3(7.9)、術後 1 年:40.2(6.1)と改善していた。SF-12(身体)術前:21.9(12.1)、術後 6 ヶ月:36.4(11.6)、術後 1 年:38.8(10.8)、SF-12(精神)術前:52.7(9.4)、術後 6 ヶ月:56.0(8.6)、術後 1 年:57.0(7.1)、SF-12(役割/社会)は術前:32.5(17.7)、術後 6 ヶ月:42.8(11.1)、術後 1 年:46.7(10.1)と改善していた。

術前から術後 6 カ月で有意な改善が認められたのは JHEQ(股関節の不满)(p<0.0001)、JHEQ(痛み)(p<0.0001)、JHEQ(メンタル)(p<0.0001)、OHS(p<0.0001)、SF-12 身体(p<0.0001)、役割/社会(p=0.0096)、であった。JHEQ(ADL)のみ術前と術後 6 カ月(p=0.0003)、術後 6 カ月と 1 年(p=0.0282)の両期間で有意に改善していた。SF-12 精神のみ有意な変化は認められなかった。(Wilcoxon の符号付順位検定)

## 4. 考察

### 1) Type/Stage と QOL

ION患者の関節の Type/Stage によりJHEQ(痛み)とADLに有意な差が認められていた。JHEQは左右の関節別に評価できるため、より Type/Stage の進行に鋭敏に反応し、Type/Stage が悪いほど得点が悪いことが示されたと考える。Type Bから TypeC1、Type C2と痛みが悪化し、ADLでは TypeC1、Type C2に有意に差があった。これは痛みが進んでADLが悪くなることが示された。Stage1と Stage3A,Stage3B,4, Stage2と Stage3A,Stage3B,4 に有意差が認められたが、Stage2と Stage3A の得点差は、痛みは8.7であったのに対し、ADLは3.0であり、痛みはStage3Aで急激に悪くなり、ADLは痛みより緩やかに悪くなる傾向にあった。Typeと同様に Stage の進行に伴い、関節に痛みが発生してから身体機能の低下が起こることが推察された。

#### 2) Type/Stage とJOAスコア

JOAスコアもQOLスコアと同様に Type/Stage の段階を反映していた。

#### 3) 患者背景とQOL

患者の年齢が若年の方が股関節に対する不満が高かった。若年患者は仕事など社会的に役割を持っているものが多く、股関節症状により思うように活動できず不満感が高まることが考えられた。多発性骨壊死の認められた患者は骨壊死のない患者に比べ、SF-12 身体が悪かった。これは、SF-12 身体は股関節だけではなく、広く身体機能について問う質問紙であり、多発性骨壊死による他関節の影響を反映したと考えられた。

#### 4) ステロイド投与歴、習慣飲酒歴、両方あり、両方なし

ステロイド投与歴、習慣飲酒歴、両方あり、両方なしについては群間 QOL 得点の差は認められなかったが、「JHEQ(股関節の不満)」に影響する QOL 項目に特徴が認められた。ステロイド投与歴群はあらゆる症状と不満が関連していた。ステロイド投与歴のある患者はステロイド投与に至る原疾患を持っており、それによる痛みや身体機能、精神面が「JHEQ(股関節の不満)」と関連していることが考えられた。習慣飲酒歴群は精神的・社会的 QOL が不満と関連していた。習慣飲酒は生活基盤を乱すきっかけとなることが多く、習慣飲酒歴患者の精神的な不安定さは先行研究にも多数報告がある(ref)。股関節に対する不満は精神的不安定さや仕事などでの社会的役割を果たせない

要因に関連していた。ステロイド投与歴・習慣飲酒歴の両方あり群は身体症状と「JHEQ(股関節の不満)」が高く関連していた。またこの群は「JHEQ(痛み)との相関係数が0.6246と最も高かった。これはステロイド投与歴患者と共通する身体機能への影響が「JHEQ(股関節の不満)」につながっていると考えられた。両方なし群は人数が少なく今後人数を増やしての検討が必要である。

#### 5) 手術患者のQOLの変化

手術患者は術前から術後6カ月にかけて、ほとんどの項目で有意に改善が認められていた。また股関節に特化したJHEQ(ADL)のみ術後6カ月から1年にかけても改善が認められていた。これは股関節の機能の回復には時間を要する患者もいることが推察された。ION患者は壮年期から老年期にかけての幅広い年代であること、術式に早期から活動を開始できていることが影響していると考えられた。今後対象者数を増やしての検討が必要である。

## 5. 結論

ION患者の Type/Stage の進行に伴い QOL は悪化していたが、特に TypeC2、Stage3A、Stage3B で大きく悪化していた。医師評価のJOAスコアも同様の結果であった。患者背景では、年齢の若い方がJHEQ(股関節の不満)が高く、年齢の高い方が身体機能、精神的側面が悪かった。多発性骨壊死のあるものは身体機能が悪かった。JHEQ(股関節の不満)に影響を及ぼす要因は、ステロイド投与歴あり、習慣飲酒歴ありの背景によって違いが認められ、ステロイド投与歴は痛みや身体機能や精神的側面に関連が強く、習慣飲酒歴ありは精神的、役割/社会的側面に関連が強かった。

手術前後のQOL変化では、術後6カ月でほとんどの項目で大きな改善が認められ、術後6カ月から1年にかけても身体機能の改善が認められていた。

## 6. 研究発表

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

8. 参考文献

- 1) Rahman.WA, et al., Total hip arthroplasty in steroid-induced osteonecrosis: early functional and radiological outcomes. *Can J Surg*, 2013; Vol56, no1: 41-46.
- 2) Bedard.NA, et al., Cementless THA for the treatment of osteonecrosis at 10-year follow-up: have we improved compared to cemented THA?. *J Arthroplasty*, 2013: 1192-1199.
- 3) Kang.Y, et al., Total hip arthroplasty for vascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus: a midterm follow-up study of 28 hips in 24 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013; 23: 73-79.
- 4) Seki.T, et al., Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for no traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Otrhop Sci*, 2008: 116-121.
- 5) Ding.H, et al., Free vascularized fibular grafting for patients receiving postoperative corticosteroids. *Orthopedics*, 2014; Vol37, no4: e357-e361.
- 6) Chen CH, et al., Alendronate in the Prevention of Collapse of the Femoral Head in Nontraumatic Osteonecrosis A Two-Year Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatism*, 2012; Vol64, No5: 1572-1578.
- 7) 坂井田稔他、特発性大腿骨頭壊死症に対する加圧トレーニング. *社会保険医学雑誌*, 2009; 45: 61-68.

- 8) Yuko Uesugi, Takashi Sakai, Takaaki Fujishiro, Shinya Hayashi, Shingo Hashimoto, Nobuhiko Sugano. Review of quality of life of patients with osteonecrosis of femoral head, 18th EAST ASIAN FORUM OF NURSING SCHOLARS. Abstract book, Poster presentation, 2015; 416-417.
- 9) Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Atsumi T, Ishii M, Izumi K, Ichiseki T, Ito H, Okawa T, Ohzono K, Otsuka H, Kishida S, Kobayashi S, Sawaguchi T, Sugano N, Nakajima I, Nakamura S, Hasegawa Y, Fukuda K, Fujii G, Mawatari T, Mori S, Yasunaga Y, Yamaguchi M. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *Journal of Orthopaedic Sciences* 2012;17:25-38
- 10) J Dawson, R Fitzpatrick, A Carr, D Murray. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *The Journal of Bone & Joint Surgery [Br]* 1996; 78-B:185-90
- 11) Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34(3): 220-33
- 12) D J. Bearda, K Harrisa, J Dawson, H Dollc, D W. Murraya, A J. Carra, A J. Pricea. Meaningful changes for the Oxford hip and knee scores after joint replacement surgery. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2015;68: 73e79
- 13) K. K. Harris, A. J. Price, D. J. Beard, R. Fitzpatrick, C. Jenkinson, J. Dawson. Can pain and function be distinguished in the Oxford Hip Score in a meaningful way? *An*

exploratory and confirmatory factor analysis. Bone & Joint Resarch. 2014; 3: 305-309

## 9. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Yuko Uesugi, Takashi Sakai, Takaaki Fujishiro, Shinya Hayashi, Shingo Hashimoto, Nobuhiko Sugano. Review of Quality of Life of Patients with Osteonecrosis of Femoral Head. 18th EAST ASIAN FORUM OF NURSING SCHOLARS, 台湾、2015.2.5

## 10. 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

# 変形性股関節症と大腿骨頭壊死症における JHEQ の特徴

市堰 徹、兼氏 歩、植田 修右、松本 忠美 (金沢医科大学 整形外科)

本邦で開発された日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)を使用し、変形性股関節症(OA)と大腿骨頭壊死症(ON)のTHA術前、術後6カ月での評価を行った。両群ともにJHEQは改善しており、JHEQにおける評価の有効性を確認した。また、ON群ではJHEQの疼痛が重要な着眼点である事が確認できた。

## 1. 研究目的

自己記入式のQOLの評価が世界的に重要視されており、本邦では2012年に患者のQOLを評価することを目的として日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)が作成され、股関節疾患患者の評価に使用されるようになった[1]。JHEQは和式トイレの使用、床からの立ち上がり動作など従来の評価尺度にはない項目が含まれた患者立脚型評価ツールであり、「Pain」、「Movement」、「Mental」それぞれ7項目の計21項目からなり、84点満点で評価を行う。JHEQを使用した患者側からの主観的評価が行えるようになり、その有用性についても報告されるようになってきた[2]。

我々は、股関節関連の代表的疾患である変形性股関節症(OA)および大腿骨頭壊死症(ON)についてJHEQを用いて人工股関節置換術(THA)前後の評価を行い、術前術後評価における有用性および疾患特異性の有無について検討を行った。

## 2. 研究方法

対象はOAおよびONで初回人工物置換術を施

行し、術前・術後6カ月にJHEQを得れた67例68股とした。このうちON群は29例30股、OA群は38例38股であった。

ON群の平均年齢は $60.8 \pm 11.5$ 歳、OA群では $60.7 \pm 5.6$ 歳であった。ON群の誘因はステロイド性15例15股、アルコール性2例3股、その他12例12股であった。

(検討項目)

### 術前後のJHEQの検討

両群ともに術前および術後6カ月でのJHEQについて調査し、術前点数と術後点数の評価を行い、JHEQの有用性について検討した。

### 各群での疾患特異性についての検討

術前および術後というカテゴリーに分けて各群でのJHEQにおける各項目の相関について調査し、各疾患のJHEQにおける特徴について検討した。

### 各群における術前からの術後予測因子の検討

術前のJHEQの各項目から術後成績の予測が可能な因子について、術前評価項目が術後の各因子と相関関係にあるか否かについて検討した。

### ON 群における期間と誘因別の JHEQ

ON 群における JHEQ の発症からの期間との関係および誘因との関係についても検討した。

## 3. 研究結果

### 術前後の JHEQ

術前術後の検討では JHEQ の Total の点数では OA 群 ( $26.7 \pm 10.7$   $59.5 \pm 14.2$ ) ON 群 ( $22.1 \pm 13.5$   $57.0 \pm 15.7$ ) と有意に改善していた ( $p < 0.0001$ )。

また、各項目とも OA 群で「疼痛」( $8.71 \pm 5.2$   $24.7 \pm 4.1$ )「動作」( $7.24 \pm 6.4$   $14.5 \pm 6.4$ )「メンタル」( $10.7 \pm 5.6$   $20.34 \pm 6.3$ )、ON 群では「疼痛」( $7.37 \pm 5.2$   $22.3 \pm 5.9$ )「動作」( $6.53 \pm 4.9$   $16.1 \pm 5.82$ )「メンタル」( $8.23 \pm 6.1$   $18.6 \pm 7.1$ )と有意に改善を認めた。しかしながら、OA 群および ON 群を比較した場合、両群間で有意な差は認めなかった。

### OA 群、ON 群における術前および術後の各項目の相関について

術前、術後というカテゴリーで分けた場合に、OA 群では各項目ともに相関関係を認めたものはなかった。一方で、ON 群では、術前、術後ともに「Pain」が「Movement」および「Mental」と強い相関関係を認めた(各々  $r=0.542$ ;  $r=0.541$ )

### 術前から術後に関係のある項目について

術前の各項目で術後の Total と関連のあった因子は、OA 群では術前「メンタル」であった ( $r=0.341$ )。一方、ON 群では術前の「Movement」を除く「Pain」、「Mental」および Total が各々相関を認めた。

### ON 群における期間と誘因別の JHEQ

ON 群での発症から治療介入開始までの期間は、平均 8.9 ヶ月 (1-30 ヶ月)であった。期間と JHEQ の各項目での相関は認めなかった。また、誘因別では症例数の関係でステロイド性と

その他というグループで行ったが、有意な差を認めた項目はなかった。

## 4. 考察

患者 QOL を医療者と患者が共有することで患者満足度が上がり、医療者側への信頼度も上がるということが報告されている[3]。すなわち、QOL を評価するということは医師および患者間でのコミュニケーションツールとしても重要であることが考えられている。

また、アウトカム研究の先駆けである 1980 年代に行われた Medical Outcomes Study では患者立脚アウトカムが本格的にとりいれられ[4]、近年患者が直接報告するアウトカムである Patient-Reported outcomes (PRO) が重要視されるようになった[5]。PRO には、QOL 評価、症状のスケール、患者満足度などが含まれており、その中でも QOL は非常に重要と位置付けられている。QOL の中で健康に起因し、医療介入によって改善可能な領域を限定したものを Health-Related Quality of Life (HRQOL) と定義されている[6]。

これまで、QOL 評価としては、包括的尺度として SF36、疾患特異的尺度として WOMAC、Oxford hip score などが使用されてきた。今回検討した JHEQ は、股関節領域における本邦初となる QOL 評価を行うために開発された自己記入型質問票である。JHEQ は、HRQOL 評価に必要な三大要素およびいくつかの付加要素を備えており、日本特有の動作を含めた質問項目であることから、有効な評価ツールとして期待が持てる。

本検討では、股関節疾患としては代表的な疾患のうちの二つである OA 群と ON 群での比較を通して、疾患の特異性、すなわち対象疾患によって JHEQ での重要視する項目が異なる可能性が示された。検討 から JHEQ が術前術後の状態を良く反映していることから評価ツールとして有

用であること、項目 からは、術前、術後ともに ON で「Pain」という項目が非常に重要であるということが示された。これは、OA では慢性的な経過で痛みとともに股関節自体の変形や破壊がよくなり動きに制限がかかりやすいこと、逆に ON では急激な疼痛で発症するため、痛みが原因で動きが抑制されたり、不安要素になったりすることが考えられた。項目 からは、OA では術前から術後 Total を予測可能な項目は「Mental」で弱く相関を認めたのみであり、ON では術前 total, 「pain」, 「mental」が術後の total と比較的強く相関を認めていることから、術前からある程度術後予測可能なのは OA よりも ON であることが示唆された。また、ON において発症からの期間や誘因と JHEQ の関係性を認めなかったことは、やはり発症初期からの強い痛みのためと考えられるが、症例数の問題もあることからはっきりとした結論は出ていないとしたほうがよいだろう。

少なくとも今回の検討では、比較的急性かつ急激に疼痛を生じる ON という病態では術前、術後ともに疼痛というカテゴリーが一番重要となっている可能性が考えられた。項目 の術後状態 VAS での検討に関しても同一群および両群の比較でも、VAS との相関が ON における「Pain」で最も強かったことから裏付けられると考えられる。

一方、長い年月をかけて徐々に進行してくる OA では、股関節自体の変形・破壊からくる痛みおよび可動域制限などを生じてしまう。そのため、疼痛や動作よりも慢性経過であることからくる精神面が自己記入式の評価には重要なかもしれない。したがって、JOA のような医師側からの視点、特に ROM などについての評価を JHEQ に加えて評価を行うことは重要であると考えている。

今回の 2 つの疾患の検討から、JHEQ は慢性経過の OA、急性経過の ON の疾患の特徴をよくと

らえており、非常に有用なツールの一つとして活用できると考えられた。

今後数を増やし、経時的に長期間の検討をすることによって疾患特異性も含めたさらに詳細な検討が必要であると考えている。

## 5. 結論

JHEQ における THA 術前術後 6 カ月での評価の有効性を確認した。

OA 群では術前 mental が、ON 群では術前 pain が重要な着眼点である事が確認できた。

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
1) 市堰徹、兼氏歩、植田修右、松本忠美:変形性股関節症と大腿骨頭壊死症における JHEQ の特徴. 第 41 回日本股関節学会. 東京, 2014.10.31

## 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

## 8. 参考文献

1. Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Atsumi T, Ishii M, Izumi K, Ichiseki T, Ito H, Okawa T, Ohzono K, Otsuka H, Kishida S, Kobayashi S, Sawaguchi T,

- Sugano N, Nakajima I, Nakamura S, Hasegawa Y, Fukuda K, Fujii G, Mawatari T, Mori S, Yasunaga Y, Yamaguchi M. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci.* 2012; 17: 25-38.
2. Seki T, Hasegawa Y, Ikeuchi K, Ishiguro N, Hiejima Y. Reliability and validity of the Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire (JHEQ) for patients with hip disease. *J Orthop Sci.* 2013; 18: 782-7.
  3. Detmar SB<sup>1</sup>, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 3027-34.
  4. Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The medical Outcomes study, an application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989; 262: 925-930.
  5. Thomsen NO, Björk J, Cederlund RI. Health-related quality of life 5 years after carpal tunnel release among patients with diabetes: a prospective study with matched controls. *BMC Endocr Disord.* 2014;14: 85.
  6. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 622-9.

# 特発性大腿骨頭壊死症に関するQOL評価

関泰輔、池内一磨、竹上靖彦、天野貴文、樋口善俊、笠井健広、小松大悟  
(名古屋大学 整形外科)  
長谷川幸治  
(名古屋大学 下肢関節再建学)

特発性大腿骨頭壊死(ION)患者の全身状態は良好な場合が少なく、特に若年者は社会生活が著しく制限されている。原疾患による重症度、患者背景が異なることから、患者の状態は病期(Stage)も加味すれば多彩なQOLの変化を示す可能性がある。しかしIONという疾患主体で患者評価にQOLを組み込んだ報告は少ない。今回、初診ION患者21名の病期別QOLを評価した。Stage2+3A(n=9)を圧潰初期群とし、Stage4(n=12)を圧潰進行群として病期を2群に分け、SF-36とJHEQを比較調査した。圧潰初期群よりも圧潰進行群は、JHEQの痛み、動作の面で有意にスコアが悪かったが、SF-36では有意差はなかった。患者の不満度VASとJOAスコアに有意な相関はなかったが、JHEQと不満度VASには中程度の有意な相関( $r = -0.52$ )があった。JOAスコアよりJHEQは患者の不満の程度を良く捉えており、患者主体評価は有用であった。患者と医療者にとって有効な診断法と適切な治療法を選択するための指針を策定するために、客観的な検査法にQOL評価を併用することが必要である。

## 1. 研究目的

医療分野において患者に対するQuality of life(QOL)評価は重要となっている。QOLを測定する意味は、様々な疾患の治療結果(アウトカム)を評価できること、心理的、社会的状態や健康度を明らかにできること、患者とのコミュニケーションの促進、医学的意思決定などがある。このようなQOLといった主観面の測定は患者に尋ねることであり、患者自身による患者状態の評価はPatient-Reported Outcome(PRO)という用語でまとめられることが多くなっている。つまり、PROは患者の回答に関して医療者などによる修正や解釈を介さないものである。QOL評価を併用した研究は癌治療の分野で先行しており、抗癌剤の有効性比較研究におけるPRO測定ガイドラインの骨子がBashらによって提示されている<sup>1)</sup>。そこにはPROを必ず測定すること、妥当性、信頼性、感度が担保された指標を用いることなどが明記されている。このようにQOL評価は、エンドポイントとして重要視されている。近年我が国でも前立腺肥大症診療ガイドライン、乾癬ガイドラインなど、客観的な検査法にPROスコアを併用することで重症度判定を実施し、患者と医療者

が最も有効な診断法と適切な治療法を選択するための指針を策定している<sup>2)</sup>。

特発性大腿骨頭壊死(ION)は活動性の大きい若年者に多く、ステロイドやアルコールといった要因の違い、原疾患による重症度、患者背景が異なることから、患者の状態は病期(Stage)も加味すれば多彩なQOLの変化を示す可能性がある。経過が長期にわたること、さらに患者のQOLは悪化すると予測される。治療法の評価は医療者側から行われるが、治療の有用性については患者側の視点から検討される必要がある。壊死が大きくても圧潰を認めない時期、圧潰しても痛みが少ない時期などで患者のQOLも変化する。さらに治療法についても患者のQOLの変化を追従する必要がある。今後、重症度分類、診断基準策定においてQOL評価を取り入れることが必要だが、IONという疾患主体で患者評価にQOLを組み込んだ報告は少ない。今回我々は、初診ION患者21名の病期別QOLを評価した。

## 2. 研究方法

2014年4~10月に当院股関節専門外来を初診し

た 28 名を対象とした。除外は既術例(n=6)、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(n=1)であり、最終的に 21 名が対象となった。平均年齢 ± SD は 43 ± 16.8 歳、平均 BMI 23.0 ± 4.0 Kg/m<sup>2</sup>、男性 9 名女性 12 名であった。病因はアルコール性/ステロイド性/特発性がそれぞれ 6/10/5 名であった。両側 ION は 15 名であった。患者は、診察前に包括的尺度 SF-36 と疾患特異的尺度 JHEQ<sup>3), 4)</sup>を記入した。医師は診察時 JOA スコアを記録した。JHEQ に対する採用関節は、患者状態が現状に近いものであることを考慮して研究班分類の病型(Type)や Stage の進行した側、または疼痛の強い側を採用した。Type は A/B/C1/C2 がそれぞれ 0/1/7/13 名であった。Stage は 1/2/3A/3B/4 で分けると 0/4/5/0/12 名となった。Stage2+3A (n=9)を圧潰初期群とし、Stage4(n=12)を 圧潰進行群として病期を 2 群に分け QOL を比較調査した。

### 3. 研究結果

圧潰初期群よりも圧潰進行群は、JHEQ 痛み、動作の面で有意にスコアが悪かったが、SF-36 では有意差はなかった(表 1)。患者の不満足 VAS と JOA スコアの相関(r= - 0.32)は有意ではなかったが、JHEQ と不満足 VAS には中程度の有意な相関(r= - 0.52)があった(図 1)。

### 4. 考察

ION 初診患者の QOL を調査し、圧潰初期よりも圧潰が進行すると JHEQ 痛み、動作の面で QOL が悪化することがわかった。その理由として、OA と比較すれば ION は発症から発生まで早期に進行することが QOL 悪化の原因と推察される。また包括的尺度である SF-36 には有意差がなかったことから、疾患特異的尺度である JHEQ は差を検出しやすい特性が備わっていることが分かった。一方、SF-36 は国民標準値が存在するため一般集団や他の疾患とのスコアの比較ができ、自身の QOL 状態の位置づけが理解できる点で有効である。不満足 VAS について、JOA スコアのような医療者評価より JHEQ は患者の不満の程度を良く捉えていることから、患者主体評価は有用であった。

Nakai らは、ION 患者 37 人の調査で大腿骨頭回転骨切り術と THA における QOL 評価を行い、THA のほうが安定した改善が得られることを報告した<sup>5)</sup>。我々

は、ION に対して大腿骨骨切り術と THA、保存治療の 3 群において QOL を評価した。適応を選べば、骨切りは THA と同等の QOL であったことを報告した<sup>6)</sup>。しかし、これらの報告は症例数が少なく横断研究であること、疾患背景による影響は検討されていなかった。ION の年間の新規発生は 1.91/10 万人と報告されており<sup>7)</sup>、各施設で受診する ION 患者は、OA と比べ圧倒的に少ないことが理由の一つである。そのため、詳細な解析を行うには症例数を集積する必要がある。

ION 患者の QOL に関連する要因を導き出すことによって、重症度基準の評価に利用できることが期待される。決定された重症度をもとに実際の治療へ移行する際、各治療法の得失に関する情報を患者に提供し、さらに社会的要因など病態以外の要因も考慮して治療法を決定するために QOL 評価は不可欠である。

### 5. 結論

初診 ION 患者 21 名の病期別 QOL を評価した。患者と医療者にとって有効な診断法と適切な治療法を選択するための指針を策定するために、客観的な検査法に QOL 評価を併用することが必要である。ION 患者の QOL に関連する要因を導き出すことによって、重症度基準の評価に利用できることが期待される。

### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 池内一磨 長谷川幸治 関泰輔 竹上靖彦 天野貴文 笠井健広 小松大悟 樋口善俊:大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後 THA の長期成績、第 41 回日本股関節学会.東京、2014.10.31
  - 2) 大倉俊昭 長谷川幸治 関泰輔 池内一磨 竹上靖彦 天野貴文 石黒直樹:特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイドの検討、第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会.鹿児島、2014.10.9
  - 3) 天野貴文 長谷川幸治 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置



換術の中・長期成績、第45回日本人工関節学会.福岡、2015.2.27

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *Journal of clinical oncology*. 2012 Dec;30(34): 4249-4255.
- 2) Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *The British journal of dermatology*. 2005 May;152(5): 861-867.
- 3) Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, et al. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of

the Japanese Orthopaedic Association. *Journal of orthopaedic science*. 2012 Jan;17(1): 25-38.

- 4) Seki T, Hasegawa Y, Ikeuchi K, Ishiguro N, Hiejima Y. Reliability and validity of the Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire (JHEQ) for patients with hip disease. *Journal of orthopaedic science*. 2013 Sep;18(5): 782-787.
- 5) Nakai T, Masuhara K, Matsui M, Ohzono K, Ochi T. Therapeutic effect of transtrochanteric rotational osteotomy and hip arthroplasty on quality of life of patients with osteonecrosis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2000;120(5-6): 252-254.
- 6) Seki T, Hasegawa Y, Masui T, et al. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Journal of orthopaedic science*. 2008 Mar;13(2): 116-121.
- 7) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Modern rheumatology*. 2014 Jul;18: 1-4.

表 1

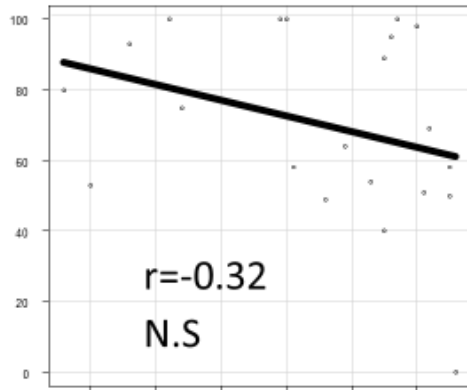
	圧潰初期	圧潰進行	p 値
JOA スコア	81.4	70.4	0.310
JHEQ 痛み	18.9	12.2	0.041*
JHEQ 動作	17.1	11.0	0.034*
JHEQ メンタル	15.1	12.0	0.917
SF-36 PCS	37.8	31.1	0.374
SF-36 MCS	43.2	52.8	0.142

\*  $p < 0.05$  有意差あり

図 1

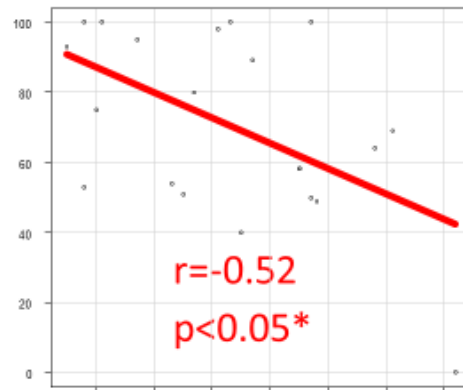
## 不満度VASとの相関

不満度VAS



JOA総点

不満度VAS



JHEQ総点

# 患者報告アウトカムから見た初診時ステロイドと アルコール関連特発性大腿骨頭壊死症患者の QOL の特徴

関 泰輔、竹上 靖彦、天野 貴文、樋口 善俊、笠井 健広、小松 大悟（名古屋大学 整形外科）  
長谷川 幸治（名古屋大学 下肢関節再建学）

本研究の目的は、ステロイド関連(S群)とアルコール関連(A群)ION患者の初診時QOLを比較し、その特徴を明らかにすることである。2014年度専門外来を初診した治療未介入のS群13名とA群10名に対して、患者報告アウトカムを用いてQOLを比較した。JHEQ疼痛とSF-36サマリスコアの役割・社会的健康度は、S群よりA群で有意に低かった。A群は全例就労しており70%が重労働、S群は54%が未就労と回答した。1週間の平均仕事時間は有意にA群が多かった。アルコール関連のION患者は、疼痛によって仕事など社会生活面のQOLが急激に悪化するが、ステロイド関連の患者はION診断前から原疾患の治療を受けている環境にあることから、ION発症のインパクトにおいて2群は異なる背景であると考えられた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の治療法として、骨切り術や人工股関節置換術(THA)の臨床成績が報告されているが、近年は社会的背景の変化から患者の生活の質(QOL)を考慮した治療法の提示、成績の評価が求められている。IONの重症度や疾患背景の違いは、患者QOLに様々な変化を与えている可能性があり、特に初診患者の原疾患がQOLに与える影響は大きいと考えられる。治療方針決定や患者との意志共有にQOL評価は重要であるが、IONの年間新規発生率は少ない<sup>1)</sup>ため、初診時の患者状態にはいまだ不明な点も多い。本研究の目的は、ステロイドとアルコールに関連するION初診患者のQOLを比較し、その特徴を明らかにすることである。

## 2. 研究方法

2014年4月から2015年4月に当院股関節専門外来を初診した237名中ION患者を42名抽出した。診断不正確例、人工物置換例を除外した治療介入のない患者は28名で、うち両側例は19名であった。病因は特発性を除いたステロイド関連(S群 n=13)とアルコール関連(A群 n=10)の2群に分け、関連因子を比較調査した。患者の主観をとらえることによって

QOLを評価するが、その手段として信頼性妥当性を得た患者報告アウトカム(Patient-reported outcomes: PRO)を用いる。今回PROとして、包括的尺度SF-36と疾患特異的尺度JHEQを使用した。両側例はより病期が進行している側のスコアを評価した。なおSF-36は国民標準値を50とし10点が1標準偏差(SD)となるようにスコア換算した。医療者評価はJOAスコアを用いた。

つぎに、職種と1週間の労働時間を診療録と調査票の追加項目から抽出した。職種は総務統計局による日本標準職業分類第5回改訂版の大分類<sup>2)</sup>を用いた。仕事強度は、軽作業か重労働であるかを本人の選択で記入してもらった。労働時間は、学生3名と未記入3名を検討から除外した。統計解析として連続変数はStudentのt検定、カテゴリカル変数はFisher exact testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 3. 研究結果

S群とA群の患者特性について、S群はA群と比較すると両側例が多く、男性はA群に多い傾向があった(表1)。JOAスコアは疼痛項目で有意にA群が低かった(表2)が、股関節の可動域に2群で有意差を認めるようなものはなかった。JHEQ平均値はS群とA

群で疼痛に有意差があったが、動作やメンタルには差がなかった(表 3, 図 1)。SF-36 について、S 群より A 群は SF-36 の体の痛み(BP)、日常役割機能身体と精神(RP, RE)が有意に低かった。サマリスコアに換算すると、S 群と A 群で身体的健康度 PCS、精神的健康度 MCS に有意差はなかった(表 4, 図 2)。しかし PCS は両群とも国民標準値から S 群で -1SD、A 群で -2SD も低かった。一方、役割・社会的健康度 RCS は S 群と比べ有意に A 群が低値であった。

仕事について検討すると、A 群は初診時すべての患者が仕事に従事しており、職種は生産、販売、建設、運搬業が主体で重労働であると回答した患者は 70%であった(図 3A, B)。S 群の職種としては生産、専門技術職、事務職であった。重労働と回答したのは 1 名だけであった。1 週間の平均労働時間は S 群で 22.5 時間、A 群で 45.6 時間と有意にアルコール関連の ION 患者で労働時間が多かった(表 5)。

#### 4. 考察

過去に我々は、THA 術後平均 4 年において OA と ION で SF-36 を用いた QOL スコアに差がないこと報告した<sup>3)</sup>。また ION の手術法の違いによる QOL も報告した<sup>4)</sup>。このように、ION について手術治療を主とした QOL 評価の報告はあるが、治療介入前の初診患者に対する QOL の詳細はいまだ不明な点が多い。治療介入前の患者 QOL を把握しておくことは、今後の治療方針決定、患者との意志共有に有効である。

本研究では、ステロイド関連と比較してアルコール関連 ION 患者は、痛みと仕事社会生活面の QOL が悪化していることが分かった。発症から初診するまでの期間に 2 群で有意差はなく、受診までの時間が本結果に影響している可能性は小さいと思われる。アルコール関連の ION 患者は、ION 発症による痛みで仕事など社会生活面の障害が主体となり、QOL が急速に悪化していると考えられる。仕事内容の調査からも、アルコール関連 ION のほうが仕事の負担が大きい患者が多い分、社会生活面の急激な変化に対応するのが不十分になっている可能性がある。

一方、ステロイド関連の ION 患者は基本的に原疾患の治療中であり、治療を中心とした生活環境にいたることが考えられる。また仕事強度も、未就労または軽作業に従事している場合がほとんどであったことから、原疾患の治療にあたりながら社会生活に対応してい

るため、社会的健康度は悪化していないのかもしれない。多くのステロイド関連の ION 患者は、ION 診断前から原疾患の継続した治療を受けている点において、アルコール関連 ION とは異なる背景であると考えられる。

本研究の限界は症例数が少ないことである。単一施設での症例数は限定されていること、初診時すでに治療介入されている患者がいること、患者の疾患背景の違いにより多彩な QOL の変化を示すことが本研究における対象数の少ない要因と考える。また、SF-36 の役割・社会的健康度は、日本で集積したデータと欧米ではやや異なる因子負荷パターンを示したことから 3 つ目のサマリスコアとして見出されている。RCS サマリスコアの妥当性は、Suzukamo らによって示されている<sup>5)</sup>が、ION に関するデータの集積がないため、本研究結果を普遍的に当てはめるには慎重を要する。また労働時間や仕事強度の調査項目は妥当性をもつものではないこと、仕事内容に多様性もあることから、患者の主観的な回答にばらつきが存在する可能性に留意する必要がある。

本研究は ION の初診患者に注目して QOL 調査を行った。今後も多数の症例を集積して、ION 患者の QOL を評価し、診断や治療に活用できるようにすることが重要と考える。

#### 5. 結論

ステロイドとアルコールに関連する ION 初診患者の QOL を比較した。アルコール関連の ION は疼痛、仕事や活動の社会的健康度がステロイド関連 ION より悪いことが示された。また、アルコール関連 ION は全例就労しており 70%が重労働、ステロイド関連 ION は 54%が未就労であった。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 関泰輔、竹上靖彦、天野貴文、小松大悟、樋口善俊、笠井健広、大澤郁介、大倉俊昭、長谷川幸治：特発性大腿骨頭壊死症に対する JHEQ 評価、第 42 回日本股関節学会、大阪、2015.10.31

## 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

## 8. 参考文献

- 1) 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 Oct;468(10):2715-2724
- 2) 総務省. 日本標準職業分類 (平成21年12月統計基準設定).
- 3) 関 泰輔, 長谷川 幸治, 増井 徹男, 山口 仁, 加納 稔也, 石黒 直樹. 変形性股関節症と特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節置換術後のQOL評価. 関節の外科2006; 33(4): 122-125.
- 4) Seki T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Kawabe K. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2008 Mar;13(2):116-121.
- 5) Suzukamo Y, Fukuhara S, Green J, Kosinski M, Gandek B, Ware JE. Validation testing of a three-component model of Short Form-36 scores. J Clin Epidemiol. 2011 Mar;64(3):301-308.

表 1

## 初診時の ION 患者特性

	S 群	A 群	p 値
	n=13	n=10	
平均年齢(歳)	41.7	39.3	0.699
平均 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.8	23.0	0.333
男/女	7/6	9/1	0.089
片側/両側罹患	1/12	5/5	0.052
Type B/C-1/C-2	3/5/5	0/4/6	0.239
Stage2,3A/3B,4	8/5	6/4	1.000
発症から初診までの平均期間(月)	6.0	3.9	0.394

表 2

## JOA スコア平均値

JOA スコア (得点範囲)	S 群	A 群	p 値
疼痛 (0-40)	30.8	23.5	0.046*
歩行 (0-20)	15.9	14.6	0.550
可動域 (0-20)	18.7	17.6	0.195
ADL (0-20)	16.9	16.6	0.860
合計点 (0-100)	81.5	72.3	0.197

\*p&lt;0.05 有意差あり

表 3

## JHEQ スコア平均値

JHEQ (得点範囲)	S 群	A 群	p 値
痛み (0-28)	14.9	9.4	0.032*
動作 (0-28)	16.5	11.4	0.134
メンタル (0-28)	13.7	10.8	0.437
合計点 (0-84)	45.2	31.6	0.100
不満足度 VAS (0-100mm)	69.2	71.6	0.843

\*p&lt;0.05 有意差あり

表 4

## SF-36 サマリスコア平均値

SF-36	S 群	A 群	p 値
PCS	37.7	29.0	0.223
MCS	45.9	47.8	0.694
RCS	53.6	35.5	0.020*

PCS:身体的健康度、MCS:精神的健康度、RCS:役割・社会的健康度

\*p&lt;0.05 有意差あり

表 5

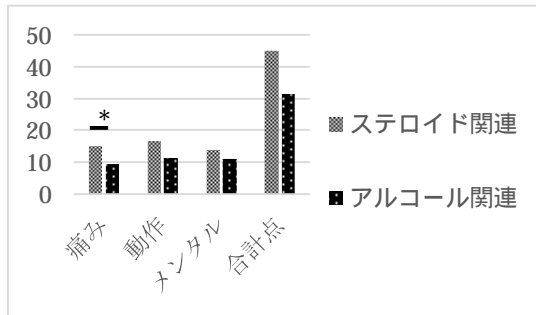
## 初診時 ION 患者の仕事強度と週平均労働時間

	S 群	A 群	p 値
仕事			
なし	7	0	
軽作業	5	3	
重労働	1	7	
労働時間	22.5	45.6	0.007*

\*p&lt;0.05 有意差あり

図 1

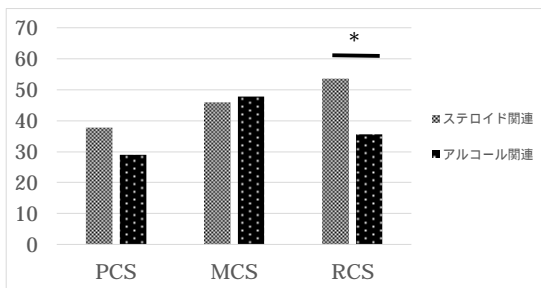
JHEQ スコア平均値



\*p<0.05 有意差あり

図 2

SF-36 サマリスコア平均値

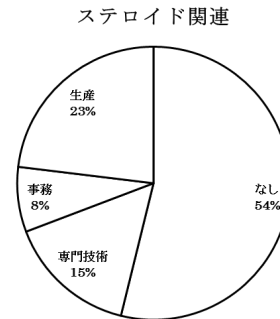


国民標準値=50 ± 10(SD)

\*p<0.05 有意差あり

図 3A

初診 ION 患者の職種



アルコール関連

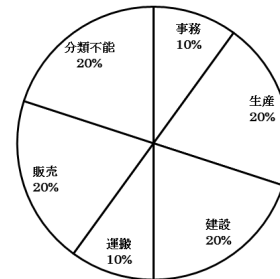
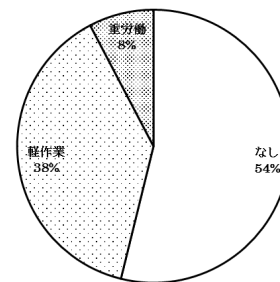


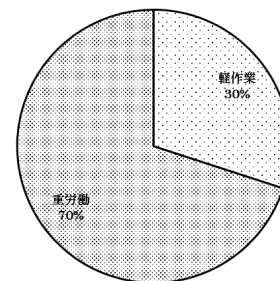
図 3B

初診 ION 患者の仕事強度

ステロイド関連



アルコール関連



# 特発性大腿骨頭壊死症に対する手術治療における患者満足度の評価

## ～ patient-reported outcomes を用いた前向き検討 ～

久保祐介、山本卓明、本村悟朗、烏山和之、園田和彦、宇都宮健、畑中敬之、岩本幸英  
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

近年患者の QOL や満足度も加味した総合的な評価が行われるようになってきた。今回我々は、対側無症状の ONFH 患者の成績を術前から患者立脚型ツールを用いて評価した。

### 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は若年～中年に発症し、一般的に進行性の圧潰をきたし外科的治療を必要とすることがしばしばある<sup>1)2)</sup>。圧潰した ONFH 症例に対する外科的治療は大きく THA(total hip arthroplasty)と関節温存術に分けられる<sup>1)3)</sup>。THA は世界的に広く用いられている手術であり、ONFH に対しては特に圧潰進行期の症例に適応がある<sup>1)4)</sup>。一方で、圧潰早期の症例に対しては関節を温存するかどうかの選択肢がある。

大腿骨頭前方回転骨切り術(ARO: Trans trochanteric antero rotational osteotomy)は ONFH に対する関節温存術の一つとして良好な関節温存率の報告がされている<sup>5)6)</sup>。これらの報告は、医療者側の主観的な評価に基づくものであり、THA と比較して ARO の術前後の患者側評価を用いた前向き研究は乏しい限りでは報告がない。これらの評価は圧潰早期の ONFH 患者自身が関節温存手術を選択する際の判断材料として必要である。

本研究の目的は対側無症状の特発性大腿骨頭壊死症患者の術式別成績を患者立脚型ツールを用いて前向きに検討することである。

### 2. 研究方法

2009年6月～2014年6月までに当院で ONFH に対して ARO, THA を初回に施行した症例の中で手術時対側症状のない42症例を prospective に調査した。術後1年時以降に評価可能であり最終経過観察時に対側症

状のないものは20症例あり、ARO群が9例(男性: 8, 女性 1), 手術時年齢 38 歳(28～45 歳)、THA 群が 11 例(男性 2, 女性 9), 手術時年齢 44 歳(29～60 歳)であった(表 1)。平均 BMI はそれぞれ 24.1 kg/m<sup>2</sup>, 21.8 kg/m<sup>2</sup> であった。術前分類は ARO 群で stage 3A が 5 股, 3B が 4 股, type は C1 が 5 股, C2 が 4 股であり、THA 群で stage 3A が 6 股, 3B が 4 股, 4 が 1 股, type は C1 が 3 股, C2 が 8 股であった。臨床評価は医療者側評価 (physician reported outcomes)として JOA score, 患者側評価(patient-reported outcomes)として身体疼痛機能の評価を Oxford Hip Score (OHS)を用い、健康関連 QOL は Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)を用いて評価した。手術入院時、術後最終経過観察に各スコアを ARO 群, THA 群においてそれぞれ評価した。平均観察期間は ARO 群が 2 年 6 ヶ月(1～6 年)、THA 群が 1 年 7 ヶ月(1～4 年)であった。

	ARO 群 (N=9)	THA 群 (N=11)
<性別>	男性 8, 女性 1	男性 2, 女性 9
<年齢>	37.6 ± 5.1	44.5 ± 12.5
<BMI (kg / m <sup>2</sup> )>	24.1 ± 3.4	21.8 ± 4.1
<ONFH分類> Stage Type	3A 5, 3B 4 C1 5, C2 4	3A 6, 3B 4, 4 1 C1 3, C2 8
<観察期間>	2.5 年 (1-6)	1.7 年 (1-4)
<発症期間>	4.8 ± 2.3 ヶ月 (2-9)	9.3 ± 7.0 ヶ月 (4-24)
<合併症>	大転子離脱: 1 例	-

表1 対象の内訳

### 3. 研究結果



図1に結果を示す。JOA scoreはARO群において術前58.1から術後81.9、HA群において術前48.6から術後86.6とそれぞれ有意な改善を認めた。合併症はARO群で1例に大転子離開を認めるのみであった。

OHSはARO群において術前29.1から術後38.4、THA群において術前21.9から術後40.3と有意な改善を認めた。OHSの項目別比較では、ARO群は「通常時の痛み」、「車/バスの乗り降り」、「階段」で術後に有意な改善を認め、「跛行」においてのみ低値であった。THA群においては「突然の痛み」以外の11項目で有意な術後改善を認めた(図2)。術式別比較では、

SF-36では、PCSにおいてARO群は術前30.8から術後44.5、HA群は術前17.8から術後43.3と有意な改善を認めた。MCSにおいては、術前はARO群で48.0、THA群で48.6であり最終観察時には変化を認めなかった。SF-36の項目別比較において、ARO群は「RP:日常役割機能(身体)」、「BP:体の痛み」の2項目で有意な術後改善を認め、HA群は「PF:身体機能」、「RP:日常役割機能(身体)」、「BP:体の痛み」、「SF:社会生活機能」、「RE:日常役割機能(精神)」の5項目において有意な術後改善を認めた(図3)。

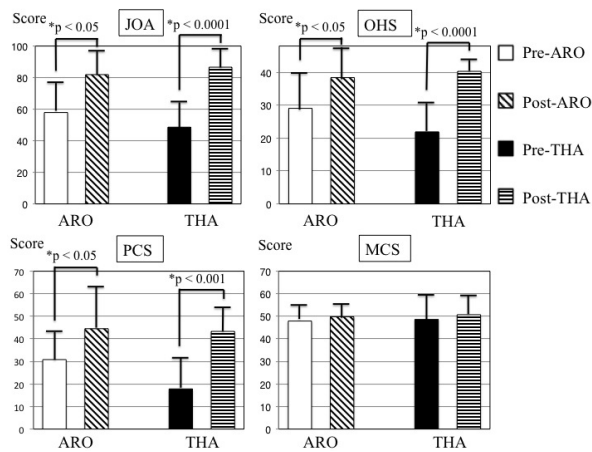


図1 術前後のJOA score, OHS, PCS, MCSの比較。

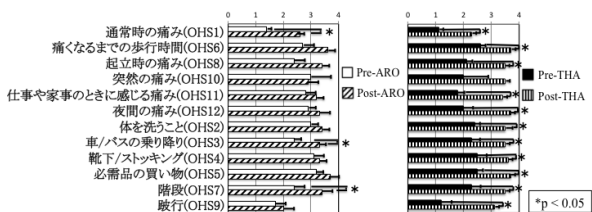


図2 OHS項目別比較。

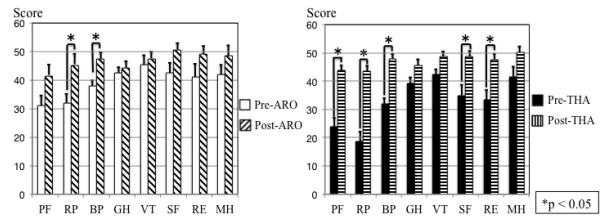


図3 SF-36項目別比較。

#### 4. 考察

THAは患者満足度の高い手術であることが知られている(4)7)。一方でAROの相対的な満足度についてはあまり知られていない。本研究では、対側無症状の患者に限定した術後短期の患者側評価の前向き研究を行ったが、THA同様にAROにおいても患者満足度が高い手術であることが確認された。

ONFHにおける患者側術後評価の報告は骨切り術および人工物置換術ともにいくつかある(8)9)10)。Seikiらは平均観察期間5.2年のTROおよび4.1年のTHAの術後成績比較において、PCSがTROで39.4、THAで39.1と報告している(8)。また、Kangらは、SLEのONFHに対する平均観察期間67.5ヵ月のTHA成績において術後PCSが42.2と報告している(9)。これらの報告と比較すると、本研究における両群の術後PCSは高値であった。その要因として、過去の報告は対側無症状に限定したのではないことが考えられた。

項目別評価では、術後OHSの「跛行」項目においてのみARO群で低値であった。AROでは健常部占拠率を得るために意図的に内反をつけることがあり、脚長差を生じることが多いためと考える(3)。従って、主治医は術後に跛行を生じる可能性について十分に説明を行うことが重要である。

limitationとして、本研究は症例数が少なく、統計学的にAROがHAと同等の成績であると結論つけることはできない。しかしながら、本研究は対側の症状の影響がないように対側症状例は除外し、症状を正確にスコアリングに反映した研究と考えられる。

#### 5. 結論

対側無症状の大腿骨頭壊死症患者のAROおよびTHA手術成績を患者立脚型ツールを用いて前向きに術式別に検討した。ARO、THAともに術後股関節機能の有意な改善を認め、満足度の高い手術であると考えられた。

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Mont MA, Hungerford DS, Maryland B. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 1995 Mar;77(3): 459-474.
- 2) Manikin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med. 1992 May;326(22): 1473-1479.
- 3) Sugiyama Y. Transcatheteric aneurysm rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. Clin Orthop Relat Res. 1978 Jan-Feb;(130): 191-201.
- 4) Wiklund I, Romanus B. A comparison of quality of life before and after arthroplasty in patients who had arthritis of the hip joint J Bone Joint Surg Am. 1991 Jun;73(5): 765-769.
- 5) Inoue S, Ando M, Gotou E, Matsuno T. Minimum 10-year results of Sugiyama's osteotomy for femoral head osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1999 Nov;(368): 141-148.
- 6) Sugiyama Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transcatheteric aneurysm rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. Clin Orthop Relat Res. 1992 Apr;(277):111-20.
- 7) Learmonth ID, Young C, Rabec KC. The operation of the century: total hip replacement. Lancet 2007 Oct 13;370(9597):1508-1519.

- 8) Seki T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Kawabe K. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2008 Mar;13(2): 116-121.
- 9) Kang Y, Zhang ZJ, Zhao XY, Zhang ZQ, Sheng PY, Liaow WM. Total hip arthroplasty for vascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus: a midterm follow-up study of 28 hips in 24 patients. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2013 Jan;23(1): 73-79.
- 10) Motomura G, Yamamoto T, Suenaga K, Nakashima Y, Mawariri T, Ikemura S, Iwamoto Y. Long-term outcome of transcatheteric aneurysm rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2010 Jun;19(7): 860-865.

# 大腿骨頭壊死に対する大腿骨骨切り術後 人工股関節全置換術の臨床成績及び QOL 評価

大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦（名古屋大学医学部 整形外科）

大腿骨頭壊死に対して骨頭回転骨切り術(TRO)及び転子間弯曲内反骨切り術(CVO)後に THA を施行した 40 例(TRO 群 29 例、CVO 群 11 例)と初回 THA を施行した 40 例の 3 群間で比較検討を行った。最終調査時の HHS 及び ROM は primary 群と比較して TRO 群が有意に不良であった。手術時間及び stem の malalignment の発生率は CVO 群で大きい傾向を認めた。QOL 評価に関しては 3 群間で有意差は認めず、全群で physical function は不良であった。

## 1. 研究目的

大腿骨頭壊死に対する関節保護手術として各種骨切り術が開発されてきた。しかし、経過中に骨頭の圧潰が進行して人工股関節置換術(THA)を余儀なくされる症例も認められる。大腿骨頭壊死に対する大腿骨骨切り術後の THA の報告はこれまでにいくつか報告されており、骨切り後 THA は解剖学的な形態変化を呈することから手術手技は難しいとされている。本研究の目的は大腿骨頭壊死に対する大腿骨骨切り術後 THA の臨床成績及び QOL 評価、X 線学的評価を初回 THA と比較検討することである。

## 2. 研究方法

1999 年から 2015 年までに大腿骨頭壊死に対する大腿骨骨切り術後に THA が必要となった症例は 39 例 44 関節であった。除外は経過中に死亡した 1 例 2 関節及び経過観察不能であった 2 例 2 関節であった。最終的に残った 36 例 40 関節を対象とした。内訳は骨頭回転骨切り術後 28 股関節(TRO 群)、弯曲内反骨切り術後 12 股関節(CVO 群)であった。TRO 群は男性 15 例、女性 9 例で平均年齢は 51.2 歳、平均経過観察期間は 7.6 年であった。CVO 群は男性 8 例、女性 3 例で平均年齢は 44.2 歳、平均経過観察期間は 5.8 年であった。骨切りから THA までの期間は TRO 群 8.7 年、CVO 群 5.2 年であった。Control group として大腿骨頭壊死に対して初回 THA を施行した 35 例 40 股関節を抽出し、3 群間で case control study を行った。性

別、年齢、BMI、経過観察期間に各群で有意差は認めなかった。(表 1)

評価項目としては手術時間、術中出血量、術後合併症、術前及び最終調査時の Harris Hip score を調査した。QOL 評価は Short Form-36 item healthstatus questionnaires (SF-36)、Oxford Hip Score(OHS)、Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ)を使用した。QOL 評価は最終調査時にアンケートを郵送して評価を行い、返答率は 72/80(90%)であった。X 線学的評価は socket inclination、socket anteversion、stem malalignment、脚長差を術直後の股関節正面像を用いて計測した。

	TRO group (n=28)	CVO group (n=12)	primary group (n=40)	P value
Number of patients	24	11	35	
Gender (male/female)	15/9	8/3	16/19	0.226
BMI	22.2±3.2	22.7±3.2	22.3±4.2	0.901
Age at THA (years)	51.2±10.3	44.2±11.7	49.7±14.1	0.202
Conversion to THA (years)	8.7±5.9	5.2±3.6	-	0.386
Etiology of ONFH				
Steroid	14	8	22	
Alcohol	10	4	13	
Idiopathic	2	0	3	
Trauma	2	0	2	
Follow up (years)	7.6±3.9	5.8±2.8	7.2±4.9	0.967

表 1: 患者背景

### 3. 研究結果

手術時間はCVO group が118.8分に対してTRO group が95.9分、primary group が94.1分で有意差を認めた。出血量はTRO group が343ml、CVO group が465ml、primary group が298mlで有意差はなかった。術前Harris hip scoreはTRO group が51.7点、CVO group が54.2点、初回THA group が55.7点で有意差はなかった。術後Harris hip scoreはTRO group 83.8点、CVO group 89.0点、primary group 91.8点で有意差を認めた。(表1)

術後合併症はTRO group で骨折が1例、CVO group では感染及び脱臼が1例、初回THA group で骨折、脱臼、感染が1例あった。Revisionは各groupで1例ずつ認められた。合併症及び再置換術の発生率に関しては各群で有意差は認めなかった。

QOL評価はSF36のPCSはTRO group 34.2、CVO group 31.5、初回THA group 32.2で有意差は認めなかった。標準レベルの50と比較すると各groupは著しく低い結果であった。MCS及びRCSについても各群で有意差は認めなかった。OHS及びJHEQの各ドメイン(Pain、Movement、Mental)で有意差は認めなかった。

X線学的評価はsocketの設置に関してinclinaion、anteversionにおいては各群で有意差は認めなかった。StemのmalalignmentはTRO groupは6例(21%)、CVO groupは4例(33%)に対して初回THA groupは3例(8%)で有意差を認めなかった。特にCVO群で3例(25%)に外反挿入を多く認めた。術後の脚長差に関してはTRO group 7.1mm、CVO group 7.1mmに対して初回THA group 2.7mmで有意差を認めた。

	TRO group (n=28)	CVO group (n=12)	Primary group (n=40)	P value	
<b>Clinical evaluations</b>					
Operative time (min)	95.9±29.2	118.8±69.8	94.1±24.3	<0.01	a, c
Blood loss (g)	343±218	465±278	298±195	0.158	
Harris Hip Score (preoperative)	51.7±8.6	54.2±12.9	55.7±11.8	0.184	
Harris Hip Score (last follow up)	83.8±8.4	89.0±7.3	91.8±6.6	<0.01	b
<b>QOL evaluations</b>					
SF36-PCS	34.2±14.2	31.5±10.1	32.2±18.2	0.876	
MCS	51.9±11.1	50.6±5.6	53.2±9.6	0.736	
RCS	44.6±15.1	47.7±14.8	47.2±11.9	0.756	
OHS	49.1±9.7	51.8±7.2	53.4±7.4	0.139	
JHEQ-Pain	20.0±7.0	19.6±7.9	22.9±6.9	0.198	
Movement	10.8±7.4	11.8±5.8	13.9±7.3	0.231	
Mental	15.9±8.7	18.0±5.6	18.3±7.0	0.434	
<b>Radiographic evaluations</b>					
Socket inclination	43.4±5.9	41.3±6.4	45.2±6.3	0.672	
anteversion	13.9±6.0	13.7±6.2	14.1±6.7	0.723	
Stem malalignment	6 (21%)	4 (33%)	3 (8%)	0.059	
varus	2 (7%)	1 (8%)	2 (5%)		
valgus	4 (14%)	3 (25%)	1 (3%)		a
Leg-length discrepancy (mm)	7.1±5.3	7.1±4.6	2.7±3.2	<0.01	b, c

a TRO vs CVO group : P<0.05  
b TRO vs primary group : P<0.05  
c CVO vs primary group : P<0.05

表2: 結果

### 4. 考察

大腿骨頭壊死に対する近位大腿骨骨切り術後THAの臨床成績はこれまでもいくつか報告されているが初回THAと概ね同等とする報告が多い(1-5)。一方で合併症発生率や再置換率がcontrol groupよりも高いとする報告も散見される(1,2)。本研究ではTRO及びCVO groupは初回THA groupと比較してimplantのsurvival rate及び合併症に関しても両群で概ね同等の結果であった。しかし、最終調査時のHarris Hip scoreに関してはTRO groupは初回THA groupと比較して有意に不良な結果であった。

大腿骨頭壊死に対する骨切り術後のTHAのQOLを評価した報告は少ない。ParkらはTRO後THAのWOMACは初回THAと概ね同等であったと報告している(11)。本研究では各groupのSF36及びOHS、JHEQの各ドメインは概ね同様であった。しかし、SF36のPCSに関しては標準レベルと比較すると各groupともに低く、大腿骨頭壊死後のTHAのphysical functionのQOLは全体的に不良であった。

画像評価については諸家の報告と同様に大腿骨骨切り後のTHAでは高率にstem malalignmentを認めた。(4,6)脚長差に関しても初回THA groupと比較してTRO及びCVO groupは有意に大きかった。正確なalignmentでのstemの設置や脚長補正をするためにも術中の透視なども考慮すべきと考えられた。

本研究ではosteotomyからTHAへのconversionの期間はTRO group 8.7年、CVO groupが5.2年であり、特にTRO groupでは他の報告と比較しても長かった。そしてTRO後THAの臨床成績も初回THAと比較して有意に不良であったことからTHAへのconversionの時期については今後さらなる検討が必要と考えられた。

## 5. 結論

TRO 及び CVO 後の THA の QOL 評価、合併症及び再置換術の発生率は概ね同等であった。一方で臨床成績は CVO 群では初回 THA と同等であったが、TRO group は初回 THA group と比較して不良であった。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし(現在投稿中)

### 2. 学会発表

なし(2017 年人工関節学会で発表予定)

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Kawasaki M, Hasegawa Y, Sakano S, Masui T, Ishiguro N. Total hip arthroplasty after failed transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. J Arthroplasty. 2005 Aug;20(5):574-9.
- 2) Rijnen WH, Lameijn N, Schreurs BW, Gardeniers JW. Total hip arthroplasty after failed treatment for osteonecrosis of the femoral head. Orthop Clin North Am. 2009 Apr;40(2):291-8
- 3) Park KS, Tumin M, Peni I, Yoon TR. ConversONFH total hip arthroplasty after previous transtrochanteric rotatONFHal osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Arthroplasty. 2014 Apr;29(4):813-6.
- 4) Lee YK, Ha YC, Kim KC, Yoo JJ, Koo KH. Total hip arthroplasty after previous transtrochanteric anterior rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. J Arthroplasty. 2009 Dec;24(8):1205-9.
- 5) Takegami Y, Komatsu D, Seki T, Ishiguro N, Hasegawa Y. Total hip arthroplasty after failed curved intertrochanteric varus osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. Nagoya J Med

Sci. 2016 Feb;78(1):89-97.

- 6) Breusch SJ, Lukoschek M, Thomsen M, Mau H, Ewerbeck V, Aldinger PR. Ten-year results of uncemented hip stems for failed intertrochanteric osteotomy. Arch Orthop Trauma Surg 2005;125:304-9.

# 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長期成績

森田 大悟<sup>1)</sup>、長谷川 幸治<sup>2)</sup>、関 泰輔<sup>1)</sup>、大倉 俊昭<sup>1)</sup>、大澤 郁介<sup>1)</sup>

(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動・形態外科学整形外科学)<sup>1)</sup>

(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学寄附講座)<sup>2)</sup>

95例111関節を対象に、特発性大腿骨頭壊死症に対し大腿骨頭回転骨切り術を施行後15年以上の長期臨床成績を検討した。平均経過観察期間は18.2年であり、追跡率は68.9%であった。End pointをTHA置換とした時の15年生存率は56.2%でありTypeC2、Age>40は有意な成績不良因子であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生とした時の15年生存率は27.6%であり、Age>40は有意な成績不良因子であった。特発性大腿骨頭壊死症に対する本術式の適応について再考する必要があると考えられた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (Idiopathic Osteonecrosis of the femoral head、以下ION) に対する関節温存手術として杉岡らはIONに対する大腿骨頭回転骨切り術 (Transtrochanteric osteotomy、以下TRO) を報告し[1]、その後良好な術後成績を報告してきた[2-4]。しかし欧米諸国からの報告を見ると成績は安定しておらず [5-9]、未だその有効性については議論の余地がある。さらにIONの発症年齢は比較的若く[10]、本術式の長期成績の評価は重要であるが、10年を超える術後成績の報告は少ない。本研究では100関節を超える大規模な患者群を対象にした正確な15年の長期成績を調査し、TROの適応と限界を検討することを目的とした。

## 2. 研究対象と方法

対象は1989年2月～2000年9月に大腿骨頭壊死症に対しTROを施行した138例161関節のうち、15年以上の定期的な経過観察が可能であった95例111関節(男性85関節、女性26関節、手術時平均年齢40.1歳)である。平均経過観察期間は18.2年であり、follow-up rateは68.9%であった。除外対象は感染後関節固定術1例1関節、経過観察不能15例15関節、データ欠損27例34関節であった。手術は同一医師によって杉岡原法が行われ、前方回転骨切り術が91関節、後方回転骨切り術が20関節であ

った。病因はステロイド関連59関節、アルコール関連41関節、狭義の特発性11関節であった。病型はType B:13関節、C1:67関節、C2:31関節であり、病期はstage 2:30関節、3A:42関節、3B:39関節であった。Harris Hip Score (HHS) にて術前後の臨床評価を行った。X線にて術前後方または前方健常域と術後寛骨臼荷重面に対する健常域を算出し、術後の骨頭陥没と関節症変化の出現の有無を観察した。End pointをTHA置換と骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生とした時の生存率をKaplan - Meier法で算出した。年齢・性別・病型・病期・病因・術式・術前健常域・術後健常域について単変量解析を行い、 $P<0.2$ の項目についてlogistic回帰分析を施行してそれぞれの生存率に影響を与える不良因子を検出した。

## 3. 研究結果

111関節のうち2関節は途中経過の中で死亡したため打ち切りとなっていた。術後15年の間にTHA置換に至ったのは48関節(43.2%)であり、TROからTHA置換までの期間は平均 $7.1 \pm 4.3$ 年であった。THA置換をEnd pointとした時の10年期待生存率は68.2% (95%CI; 59.8-77.1)であり、15年期待生存率は56.2% (47.3-65.8)であった(図1)。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生は79関節(71.2%)に認め、骨頭圧潰が24関節(21.6%)、関節症変化が55関節(49.5%)であった。TROから骨頭圧潰の発生までの期間は平

均 3.5 ± 2.6 年であり、関節症変化の発生までの期間は平均 8.9 ± 3.8 年であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生を End point とした時の 10 年期待生存率は 46.4% (37.6-56.1) であり、15 年期待生存率は 27.6% (19.8-36.7) であった (図 2)。術後 5 年以降に THA 置換された 31 関節は骨頭圧潰が原因であったものは 3 関節のみであり、その他はすべてが関節症変化によるものであった。

THA 置換をアウトカムとした時 Type C2 ( $p=0.001$ ; OR:8.4) と Age > 40 歳 ( $p=0.022$ ; OR:3.8) が有意な不良因子として示された。Type C1 までの病型及び Age 40 の条件を満たす low risk group の 15 年期待生存率は 71.1% であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化をアウトカムとした時 Age > 40 ( $p=0.002$ , OR:7.3) が有意な不良因子として示された。Age 40 の条件を満たす low risk group の 15 年期待生存率は 43.1% であった。

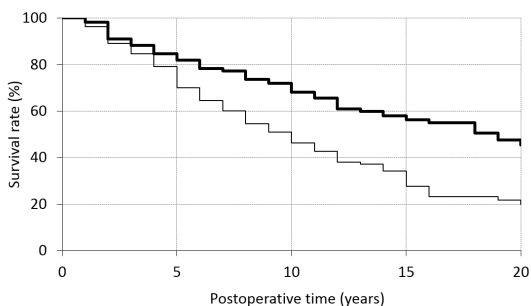


図 1. 期待生存率。太線:THA 置換、細線:骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生。

#### 4. 考察

本邦からの報告による TRO の短期から中期の成績は、成功率は 56-94% と概ね良好である [2-5, 11, 12]。しかし本研究の術後長期成績は明らかに不良なものであった。成績を不良にしている主な要因は術後中期以降に発生する関節症変化であり、これには術後の関節不安定性や回転後壊死域の軟骨障害などが原因として考えられる [12, 13]。

本研究の結果より、これまでの術前健常域が 1/3 以上という手術適応に加え、Type C1 までの病型及び Age 40 の条件を満たす患者であれば術後 15 年で 71.1% の関節温存は期待できることが分かった。しか

し、例え骨頭圧潰の進行を防いでも、経時的に関節症変化が生じ得ることの認識は必要である。また本来 TRO という術式を必要とするような広範囲壊死患者においては同様の成績は期待できないため、術者はより慎重に本術式の適応を判断する必要がある。

#### 5. 結論

ION に対する TRO の術後長期成績は不良である。Type C1 までの病型及び 40 歳未満の若年患者であれば良好な長期関節温存が期待できるが、術後中期以降に高率で関節症変化が生じる可能性がある。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yukiharu Hasegawa, Takahumi Amano:  
Surgical skills training for primary total hip arthroplasty. Nagoya J Med Sci 77 : 1-7, 2015  
Yukiharu Hasegawa: Surgical Techniques for Eccentric Rotational Acetabular osteotomy. Supplumentum 2016 in press

##### 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

#### 8. 参考文献

- 1) Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. Clin Ortop 1972;130:191-201
- 2) Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis: follow-up statistics. Clin Ortop 1982;169:115-126
- 3) Sugioka Y. Transtrochanteric rotational osteotomy in the treatment of idiopathic

- and steroid-induced femoral head necrosis, Perthes' disease, slipped capital femoral epiphysis, and osteoarthritis of the hip: indications and results. *Clin Orthop* 1984;184:12-23.
- 4) Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head: indications and long-term results. *Clin Orthop* 1992;277:111-120
  - 5) Tooke SM, Amstutz HC, Hedley AK. Results of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop* 1987;224:150-157
  - 6) Eyb R, Kots R. The transtrochanteric anterior rotational osteotomy of Sugioka: early and late results in idiopathic aseptic femoral head necrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1987;106:161-167
  - 7) Dean MT, Cabanela ME. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head; long-term results. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:597-601
  - 8) Belal MA, Reichelt A. Clinical results of rotational osteotomy for treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;115:80-84
  - 9) Rijnen WC, Gardeniers JM, Westrek BM, et al. Sugioka's osteotomy for femoral-head necrosis in young Caucasians. *Int Orthop* 2005;29:140-144
  - 10) Ozono K, Saito M, Takaoka K et al. Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:68-72
  - 11) Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, et al. Rotational osteotomy for non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:734-739
  - 12) Atsumi K, Kuroki Y. Modified Sugioka's osteotomy: more than 130 degrees posterior rotation for osteonecrosis of the femoral head with large lesion. *Clin Orthop* 1997;334: 98-107
  - 13) Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, et al. Progressive collapse of transposed necrotic area after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change. Mid-term results of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004;124:77-81



# 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長期成績

森田大悟<sup>1)</sup>、長谷川幸治<sup>2)</sup>、関 泰輔<sup>1)</sup>、大倉俊昭<sup>1)</sup>、大澤郁介<sup>1)</sup>

(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動・形態外科学整形外科学)<sup>1)</sup>

(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学寄附講座)<sup>2)</sup>

95例111関節を対象に、特発性大腿骨頭壊死症に対し大腿骨頭回転骨切り術を施行後15年以上の長期臨床成績を検討した。平均経過観察期間は18.2年であり、追跡率は68.9%であった。End pointをTHA置換とした時の15年生存率は56.2%でありTypeC2、Age>40は有意な成績不良因子であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生とした時の15年生存率は27.6%であり、Age>40は有意な成績不良因子であった。特発性大腿骨頭壊死症に対する本術式の適応について再考する必要があると考えられた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (Idiopathic Osteonecrosis of the femoral head、以下ION) に対する関節温存手術として杉岡らはIONに対する大腿骨頭回転骨切り術 (Transtrochanteric osteotomy、以下TRO) を報告し[1]、その後良好な術後成績を報告してきた[2-4]。しかし欧米諸国からの報告を見ると成績は安定しておらず [5-9]、未だその有効性については議論の余地がある。さらにIONの発症年齢は比較的若く[10]、本術式の長期成績の評価は重要であるが、10年を超える術後成績の報告は少ない。本研究では100関節を超える大規模な患者群を対象にした正確な15年の長期成績を調査し、TROの適応と限界を検討することを目的とした。

## 2. 研究対象と方法

対象は1989年2月～2000年9月に大腿骨頭壊死症に対しTROを施行した138例161関節のうち、15年以上の定期的な経過観察が可能であった95例111関節(男性85関節、女性26関節、手術時平均年齢40.1歳)である。平均経過観察期間は18.2年であり、follow-up rateは68.9%であった。除外対象は感染後関節固定術1例1関節、経過観察不能15例15関節、データ欠損27例34関節であった。手術は同一医師によって杉岡原法が行われ、前方回転骨切り術が91関節、後方回転骨切り術が20関節であ

った。病因はステロイド関連59関節、アルコール関連41関節、狭義の特発性11関節であった。病型はType B:13関節、C1:67関節、C2:31関節であり、病期はstage 2:30関節、3A:42関節、3B:39関節であった。Harris Hip Score (HHS) にて術前後の臨床評価を行った。X線にて術前後方または前方健常域と術後寛骨臼荷重面に対する健常域を算出し、術後の骨頭陥没と関節症変化の出現の有無を観察した。End pointをTHA置換と骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生とした時の生存率をKaplan - Meier法で算出した。年齢・性別・病型・病期・病因・術式・術前健常域・術後健常域について単変量解析を行い、 $P<0.2$ の項目についてlogistic回帰分析を施行してそれぞれの生存率に影響を与える不良因子を検出した。

## 3. 研究結果

111関節のうち2関節は途中経過の中で死亡したため打ち切りとなっていた。術後15年の間にTHA置換に至ったのは48関節(43.2%)であり、TROからTHA置換までの期間は平均 $7.1 \pm 4.3$ 年であった。THA置換をEnd pointとした時の10年期待生存率は68.2% (95%CI; 59.8-77.1)であり、15年期待生存率は56.2% (47.3-65.8)であった(図1)。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生は79関節(71.2%)に認め、骨頭圧潰が24関節(21.6%)、関節症変化が55関節(49.5%)であった。TROから骨頭圧潰の発生までの期間は平

均 3.5 ± 2.6 年であり、関節症変化の発生までの期間は平均 8.9 ± 3.8 年であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生を End point とした時の 10 年期待生存率は 46.4% (37.6-56.1) であり、15 年期待生存率は 27.6% (19.8-36.7) であった (図 2)。術後 5 年以降に THA 置換された 31 関節は骨頭圧潰が原因であったものは 3 関節のみであり、その他はすべてが関節症変化によるものであった。

THA 置換をアウトカムとした時 Type C2 ( $p=0.001$ ; OR:8.4) と Age > 40 歳 ( $p=0.022$ ; OR:3.8) が有意な不良因子として示された。Type C1 までの病型及び Age 40 の条件を満たす low risk group の 15 年期待生存率は 71.1% であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化をアウトカムとした時 Age > 40 ( $p=0.002$ , OR:7.3) が有意な不良因子として示された。Age 40 の条件を満たす low risk group の 15 年期待生存率は 43.1% であった。

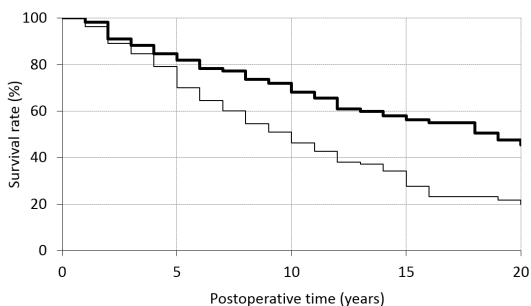


図 1. 期待生存率。太線:THA 置換、細線:骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生。

#### 4. 考察

本邦からの報告による TRO の短期から中期の成績は、成功率は 56-94% と概ね良好である [2-5, 11, 12]。しかし本研究の術後長期成績は明らかに不良なものであった。成績を不良にしている主な要因は術後中期以降に発生する関節症変化であり、これには術後の関節不安定性や回転後壊死域の軟骨障害などが原因として考えられる [12, 13]。

本研究の結果より、これまでの術前健常域が 1/3 以上という手術適応に加え、Type C1 までの病型及び Age 40 の条件を満たす患者であれば術後 15 年で 71.1% の関節温存は期待できることが分かった。しか

し、例え骨頭圧潰の進行を防いでも、経時的に関節症変化が生じ得ることの認識は必要である。また本来 TRO という術式を必要とするような広範囲壊死患者においては同様の成績は期待できないため、術者はより慎重に本術式の適応を判断する必要がある。

#### 5. 結論

ION に対する TRO の術後長期成績は不良である。Type C1 までの病型及び 40 歳未満の若年患者であれば良好な長期関節温存が期待できるが、術後中期以降に高率で関節症変化が生じる可能性がある。

#### 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

#### 8. 参考文献

- 1) Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. Clin Ortop 1972;130:191-201
- 2) Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis: follow-up statistics. Clin Ortop 1982;169:115-126
- 3) Sugioka Y. Transtrochanteric rotational osteotomy in the treatment of idiopathic and steroid-induced femoral head necrosis, Perthes' disease, slipped capital femoral epiphysis, and osteoarthritis of the hip: indications and results. Clin Ortop 1984;184:12-23.

- 4) Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head: indications and long-term results. *Clin Ortop* 1992;277:111-120
- 5) Tooke SM, Amstutz HC, Hedley AK. Results of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop* 1987;224:150-157
- 6) Eyb R, Kots R. The transtrochanteric anterior rotational osteotomy of Sugioka: early and late results in idiopathic aseptic femoral head necrosis. *Arch Ortop Trauma Surg* 1987;106:161-167
- 7) Dean MT, Cabanela ME. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head; long-term results. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:597-601
- 8) Belal MA, Reichelt A. Clinical results of rotational osteotomy for treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;115:80-84
- 9) Rijnen WC, Gardeniers JM, Westrek BM, et al. Sugioka 's osteotomy for femoral-head necrosis in young Caucasians. *Int Orthop* 2005;29:140-144
- 10) Ozono K, Saito M, Takaoka K et al. Natural history of nontraumatic avascular -necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:68-72
- 11) Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, et al. Rotational osteotomy for non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:734-739
- 12) Atsumi K, Kuroki Y. Modified Sugioka's osteotomy: more than 130 degrees posterior rotation for osteonecrosis of the femoral head with large lesion. *Clin Orthop* 1997;334: 98-107
- 13) Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, et al. Progressive collapse of transposed necrotic area after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change. Mid-term results of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *Arch Ortop Trauma Surg* 2004;124:77-81

# 大腿骨頭回転骨切り術における大腿骨頭回転シミュレーション

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

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

## 1. 研究目的

大腿骨頭回転骨切り術 (TRO)<sup>1)</sup>は、大腿骨の頸部骨切面を頸部軸に対して10°内反方向に傾け、10°後方に傾斜させた設定し骨頭を回転することにより、健全部占拠率を高めて骨頭圧潰を防ぐ術式である。しかし、従来はX線像上での術前計画のため、前方へ90°回旋時の術後健全部占拠率しか推定できなかった。一方、患者によっては大腿骨頭の栄養血管が短く、前方へ90°も回転できない場合も存在する。目的は大腿骨頭壊死症の術前3D-CTを用いて大腿骨頭回転骨切り術の前方回転シミュレーションを行い、任意の角度ごとの健全部占拠率を求めることである。

## 2. 研究方法

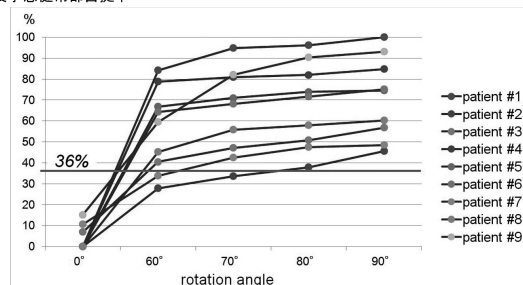
大腿骨頭骨壊死症7名9股(男性3,女性4人,年齢13-45歳)の術前CTを3D画像ソフト(Mimics, Materialise, Belgium)を用いて股関節の3次元構築モデルを作製した。壊死部に関してはMRIを補助的に用いながら、CT上で壊死部の範囲を決定した。大腿骨頸部軸に垂直な面から10°内反,10°後方傾斜させた骨切り面を決定し、画像を透明化して壊死部を描出することにより、X線像と同様な画像を60°、70°、80°、90°の任意に前方回転させた場合に、各回転角度での大腿骨頸部の内反矯正角と、術後の予想健全部占拠率<sup>2)</sup>を算出した。

## 3. 研究結果

大腿骨頸部は60°、70°、80°、90°回転で、

それぞれ $14.5 \pm 3.4^\circ$ 、 $16.8 \pm 3.8^\circ$ 、 $19.1 \pm 3.9^\circ$ 、 $21.0 \pm 4.1^\circ$ 内反した。術後の予想健全部占拠率の変化は60°前方回転で平均 $55.62 \pm 19.9\%$ であり、占拠率36%以上獲得できたものは9股中7股であった。70°前方回転では $64.0 \pm 20.5\%$ であり、占拠率36%以上のものは9股中8股であった。80°前方回転では $67.6 \pm 20.2\%$ であり、9股全てが占拠率36%以上となった。

術後予想健全部占拠率



## 4. 考察

X線像などの2次元画像上では90°の前方回転の時しか健全部占拠率を推定できない。一方、回転に際しては大腿骨頭<sup>3)</sup>への栄養血管の伸長により骨頭虚血のリスクがあり、90°まで回転できない場合がある。本研究では3次元構築モデルを用い、実際の術式に即したシミュレーションを行い、健全部占拠率を算出した。

骨頭圧潰の防止のために健全部占拠率が36%以上になることを一つの目安として手術適応を考慮することが多い。症例の手術適応を術前に決定するときには、術前における術後健全部占拠率の正確な予

想が重要である。本研究では、前方回転 80° で術後の健常部占拠率が目標占拠率に達した症例を手術適応とできた。一方、前方回転角度が 70° から 90 度までの間では、健常部占拠率の増加率が低かったことから、骨頭への血流低下を引き起こす無理な前方回転は不要であると考えられた。

## 5. 結論

骨頭回転骨切り術の 3 次元シミュレーションをあらかじめ行うことにより、前方回転 90° 以下で目標とすべき骨頭回転角度を正確に決定できる。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 鈴木大輔、**名越 智**、佐々木幹人、岡崎俊一郎、加谷光規、舘田健児、小助川維摩、大西史師、清水淳也。大腿骨頭回転骨切り術における大腿骨頭の回転シミュレーション。第 41 回日本股関節学会 平成 26 年 10 月 31 日、東京。

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. Clin Orthop Relat Res, 130: 191-201, 1978.
- 2) Sugioka et al: Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head indications and long-term results. Clin Orth, 277: 111-120, 1992.
- 3) Gautier E. et al: Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications. J

# 特発性大腿骨頭壊死症に対する BHA 手術の有用性及び適応限界の検討

## - 同時期に施行された THA 手術との長期臨床成績の比較検討 -

久保 宏介 穴戸 孝明 青木 真哉 森島 満 石田 常仁 立岩 俊之 溝上 達朗 正岡 利紀 山本 謙吾  
(東京医科大学 整形外科学分野)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) Stage3 に対する人工骨頭挿入術 (BHA) の有用性を検討するため、当科で 1993 年から 2005 年の間に、ION に対して施行された BHA 手術症例群 32 例 47 関節の長期臨床成績を調査し、同時期に施行された THA 手術症例 28 症例 31 関節を比較対象として検討を行った。術後観察期間は BHA 群平均 10.7 年 (89-199 か月)、THA 群は平均 8.9 年 (85-177 か月)。両群ともにオステオライシスは認めず良好なインプラント固定性が得られていた。BHA 群では Stage4 に施行した 1 例 (2.1%) が術後 11 年で、継続する鼠径部に対して stem 温存のうえ THA へ再置換が施行されたが、Bipolar outer head の進行性移動は認めなかった。BHA 群のインプラント生存率は再置換術をエンドポイントとすると術後 10 年で 100%、術後 15 年で 89% であった。Stage3 の症例 (43 関節) では術後 15 年で 100% と、同時期に施行された THA 症例と比較し遜色のない良好な臨床成績が得られていた。

### 1. 研究目的

当科では 1990 年以降、変形性関節症に進行した特発性大腿骨頭壊死 (以下 ION) Stage4 の症例に対しセメントレス人工股関節全置換術 (Total hip arthroplasty 以下 THA)、将来的な骨脆弱性リスクが少なく、臼蓋軟骨及び関節唇に変性がなく、臼蓋形成不全など関節不適合性を認めない ION Stage3 までの症例に対しては、若年層が多い当該疾患の患者背景から、臼蓋側の骨温存等の考慮から人工骨頭挿入術 (Bipolar hip arthroplasty 以下 BHA) の適応としている。症例毎の基礎疾患や活動性等の患者側背景等の要素から本症における人工関節置換手術の適応に関しては変形性関節症例と比較し長期臨床成績の面での課題を指摘する報告もなされている<sup>1)</sup>。

本研究の目的は、ION に対し BHA を施行し術後 7 年以上経過した症例の中長期臨床成績を調査し、同時期に施行した THA の成績と比較することで、ION に対する BHA 手術の有用性及び適応の限界を検討することである。

### 2. 研究対象

対象は当科単一施設において、1993 年から 2005 年の期間に ION に対し初回手術として THA または BHA を施行し、術後 7 年以上のフォローが継続している THA 28 症例 31 関節 (男 17 例 17 関節 女 11 例 14 関節)、BHA 32 症例 47 関節 (男 15 例 20 関節、女 17 例 27 関節) である。手術時平均年齢は THA 群 59.4 歳、BHA 群 46.8 歳であった。ION 発生の誘因は THA 群が狭義の特発性 3 関節、ステロイド性 14 関節、アルコール性 15 関節、BHA 群は狭義の特発性 1 関節、ステロイド性 25 関節、アルコール性 21 関節であった。術前病期は THA 群が Stage3 : 6 関節、Stage 4 : 25 関節、BHA 群が Stage3 : 43 関節 Stage4 : 4 関節であった。術後経過観察期間は THA 群平均 8.9 年、BHA 群平均 10.7 年であった。使用インプラント機種は THA 群、BHA 群の両群で同一セメントレスステム (Biomet Bi-Metric)、28mmCoCr 骨頭、ポリエチレンライナー (Biomet Arcom) を使用した。(表 1) 臨床評価として術前、最終観察時 JOA スコア、インプラント生存率を比較した。X 線学的評価として BHA 群の最終観察時の Outer head 移動量及び方向、Migration の有無、寛骨臼および大腿骨側の変化、両群で

Osteolysis, Stress shielding の有無を調査した。

表1	THA	BHA
症例数	28症例31関節	32症例47関節
手術時年齢	平均59.4歳	平均46.8歳
術後経過期間	8.9年 (85-171ヶ月)	10.7年 (89-199ヶ月)
Sockets	Mallory-head cementless	Bipolar
PE liner	Arcom	
Oscillation angle	約127°	約91°
Femoral Head	28mm CoCr	
Stem	Bi-Metric cementless	

### 3. 研究結果

JOA スコアは、THA 群で術前平均 52.7 点から最終平均 88.4 点、BHA 群で 52.8 点から 89.7 点と共に改善し両群間に有意差はなかった。Groin pain の出現頻度は Stage 3 に施行された BHA 群では 43 例中 2 例(4.7%)であったが、Stage 4 では 4 例中 2 例(50%)で認められた。術後合併症は THA 群で脱臼1例、晩期インプラント感染を 1 例認めたが、BHA 群では発生しなかった。両群ともにオステオライシス等によるインプラントゆるみを生じた症例は認めず良好なインプラント固定性が最終観察時において認められた。

インプラント生存率は再置換をエンドポイントとすると、Kaplan-Meier 生存曲線による 10 年生存率は両群共に 100%、術後 15 年では、Stage 4 に施行された BHA 群 1 例が術後 11 年で Groin pain のために Stem 温存し THA へ再置換されたが、Stage 3 に施行された BHA 群 43 関節の術後 15 年の生存率は 100%であった。

X 線学的調査では最終観察時の Bipolar outer head の移動量は 2mm 以上の移動を認めたものが Stage 3 の 2 例(5%)、Stage4 で 4 例(100%)であったが、全例非進行性であり、Migration は認めなかった。BHA 群 47 関節において、関節裂隙狭小を 32%、臼蓋骨増殖性変化を 23%に認めた。大腿骨側ではセメントレスステムは全例良好な固定性が得られており、ストレスシールドリングが 21%に認められたが、オステオライシスを認める関節はなかった。

### 4. 考察

Bipolar 型人工骨頭(以下 BHA)は1974年に BatemanらによりAlternative bearingとして報告され導入された<sup>2)</sup>。その導入初期において、未熟な Bipolar のデザインコンセプトに加え、臼蓋形成手技の併用や、Stage4 の骨頭壊死 (ION) へ適応が安易に拡大さ

れたため、Migration、Impingement、Osteolysis 発生による成績不良例が多数報告され<sup>3),4)</sup>、機種デザイン及び適応が見直された。1990 年台半ば以降、第 2 世代となった BHA は、Bipolar デザインコンセプトの改善、良好な長期成績が証明されたステムの使用、適応の適正化により ION Stage3 までの症例において、近年良好な長期臨床成績が散見されるようになってきている<sup>5)</sup>。

BHA 手術の成績を左右するものとして、インプラント側因子、患者側因子、手術手技上の因子が考えられる。これまでの文献報告において指摘されている ION に対して行われた第 1 世代の BHA 成績不良の主な要因は、手術手技上では 臼蓋リーミング等の臼蓋形成手技<sup>3)6)</sup>、患者側因子として 臼蓋軟骨変性を有する症例への適応拡大、インプラント側の因子として 不十分なオシレーションアングル(による Neck-rim インピンジメント)<sup>4)</sup>、インピンジメントにより発生したポリエチレンやメタル debris の存在により 摺動面における 3rd-body wear mode 発生などが挙げられる<sup>7)</sup>。このような問題点を解決するため、第 1 世代 BHA は 1990 年代から 2000 年代にかけインプラントデザインの改善が行われ Oscillation angle は 50 度程度から 80 度前後に拡大、Polished かつ 10 mm 以下に tapered したネックデザイン、リムデザイン等、改良が加えられた<sup>8)</sup>。(表 2)

表2	第1世代からの改善点
Oscillation angle	約50° 前後 ⇒ 80° 前後
ネックデザイン	Tapered, polished surface (表面粗さの改善)
Head/neck ratio	>2.3
リムデザイン	Ring lock等の採用、RimにおけるPE厚みの確保
ステムデザイン	Cementless stemに対するporous coating加工

本研究で使用された BHA の Oscillation angle は、91 度と大きく、ステム側も良好な長期臨床成績が報告されている BiMetric cementless stem であり、成績の向上に寄与していると考えられた。本報告では Stage3 に施行した 43 例の平均 10.7 年のインプラント生存率は 100%、Groin pain の発生頻度は 2 例(4.7%)であった。X 線学的では Migration、オステオライシスを認めた症例はなく、良好なインプラント固定性が得られていた。したがって関節症変化のない時期 (Stage3 まで) に適応を限定し、適切な手術手技、インプラントデザインが改良された近年の機種を使用すれば、ION Stage3 に対する BHA 手術の長期臨床成績は THA 手術と同等であり、良好であると考えら

れた。

## 5. 結論

当科において 1993 年以降施行された ION Stage3 に対する BHA 手術の長期(15 年)生存率は 100% であり、同時期に施行された THA 症例と比較し遜色のない良好な臨床成績が得られていた。

適応および機種を選択が適正であれば、THA に比し BHA は bone stock の温存が期待でき、ION Stage3 において考慮される有用な選択肢の一つと考えられた。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

久保宏介、宍戸孝明、青木真哉、森島満、石田常仁、立岩俊之、溝上達朗、正岡利紀、佐野圭二、山本謙吾: セメントレス Bipolar 人工骨頭の特発性大腿骨頭壊死症に対する有用性及び適応の検討、第 46 回日本人工関節学会 2016.2.26

## 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

## 8. 参考文献

1) Bergh C, Fenstad AM, Furnes O, Garellick G, Havelin LI, Overgaard S, Pedersen AB, Mäkelä KT, Pulkinen P, Mohaddes M, Kärrholm J. Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis: 11,589 cases compared to 416,217 cases with primary osteoarthritis in the NARA database, 1995-2011. *Acta Orthop*. 2014 February; 85(1): 11-17. (1 ページ34行目)

- 2) Bateman JE, Berenji AR, Bayne O, Greyson ND. Long-term results of bipolar arthroplasty in osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Feb;(251): 54-66. (2 ページ2 段目1 行目)
- 3) Muraki M, Sudo A, Hasegawa M, Fukuda A, Uchida A. Long-term results of bipolar hemiarthroplasty for osteoarthritis of the hip and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2008 Jul;13(4):313-7.
- 4) Nishii T, Sugano N, Masuhara K, Takaoka K. Bipolar cup design may lead to osteolysis around the uncemented femoral component. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Jul;(316): 112-20.
- 5) Moriya M, Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, Yamamoto T, Hoshi K, Itoman M, Takaso M. Evaluation of bipolar hemiarthroplasty for the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *International Orthopaedics* October 2012, Volume 36, Issue 10, 2041-2047
- 6) Nakata K, Ohzono K, Masuhara K, Matsui M, Hiroshima K, Ochi T. Acetabular osteolysis and migration in bipolar arthroplasty of the hip: five- to 13-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Mar;79(2): 258-64.
- 7) Kobayashi S, Takaoka K, Tsukada A, Ueno M. Polyethylene wear from femoral bipolar neck-cup impingement as a cause of femoral prosthetic loosening. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;117(6-7):390-1.
- 8) 小林千益、松本忠美、大園健二、菅野伸彦、久保俊一、岩本幸英、特発性大腿骨頭壊死 (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 25 年度調査結果 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 p313-325



# 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)研究班所属整形外科での

## ONFH に対する人工物置換術の登録監視システム

### 平成 28 年度調査結果

人工物置換術調査研究サブグループ

小林千益、大園健二、久保俊一(元班長)、岩本幸英(前班長)、菅野伸彦(班長)

**[ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムの整備]**特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。また、最近では、新世代の表面置換術(SR)などの新しい人工物置換術も出てきている。これらも含めて、ONFH 調査研究班として ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目(表1)と手順(毎年 12 月末～翌年1月に各施設で調査を行い、結果をエクセルファイルで提出して頂く)を決定した。

**[調査結果]**今回の調査では、ONFH 調査研究班参加整形外科 32 施設の過去 20 年間(1996 年 1 月～2015 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 4,995 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ONFH の背景はステロイド剤使用が 58%、アルコール多飲が 27%、それら両者なしが 12%、両者ありが 3%で、ONFH の病期は 3 が 52%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 69%で、手術の種類としては THA が 79%、BP が 17%、SR が 4%で、様々な機種の人骨物が使われていた。術後経過観察期間は平均 5.6 年(最長 20.1 年)で、術後脱臼は 4.3%(内、単回 41%、反復性 59%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.9%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

**[術後脱臼の危険因子]**術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.6%、BP で 0.9%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、手術時年齢、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。年齢の 4 分位の第 2 分位(41-51 歳)と比べ第 1 分位( 40 歳)で Odds 比 1.58、第 4 分位(62 歳)で Odds 比 1.59 と脱臼リスクが統計学的に有意に高かった。体重の 3 分位の第 1 分位(< 54kg)と比べ、第 2 分位(54kg 以上 65kg 未満)と第 3 分位( 65kg)では、Odds 比がそれぞれ 1.54 と 2.14 と脱臼リスクが有意に高く、第 1～第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 2.87、側方進入法と比べ Odds 比 2.89 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

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

**[これまでの報告との比較]**ONFH に対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。術後脱臼と耐用性に関するこれまでの報告は、変形性股関節症が大部分を占める対象での検討であった。今回の調査は、ONFH に限った大規模な検討である点がユニークである。

**[本登録監視システムの意義]**このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表2)が参加しており、我国の実態

を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去 20 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 4,995 関節の情報が得られ、最近の ONFH に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらの危険因子に関して注意を払うことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ONFH 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多だけに社会的意義も大きい。

表1. 調査項目と調査手順: (左のアルファベットはエクセル列に一致)

患者背景	A)症例番号: 「 <b>症例番号</b> 」と「 <b>各施設内患者 ID 番号</b> 」の <b>対照表</b> は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータ更新等に必要です。 半角入力
	B)両側人工物置換術例の <b>対側の症例番号</b> : 1996 年1月以降の <b>初回人工物置換術のみ</b> 対象。 エクセル表の第 A 列の <b>症例番号</b> を記入, <b>両側例でない場合は「N」</b> 。 このエクセル表に記載した患者数( <b>人数</b> )を把握するために必要です。 半角入力
	C)施設名: JOA の略名で
	D)手術日: 年は西暦 4 桁で 半角入力
	E)年齢: 整数 半角入力
	F)性別: M, F を入力 半角入力
	G)ONFH 背景: Steroid, Alcohol, Both, None(狭義の ONFH), ?(不明) 半角入力
	H)ONFH Stage: できるだけ新分類で: 1, 2, 3A, 3B, 4 半角入力
	I)その股関節の <b>以前の手術</b> : できるだけ記入例をコピー & ペーストで記入
	J)Approach: できるだけ記入例をコピー & ペーストで記入, MIS は進入路と内容も記載
	手術関連
L)股臼コンポーネントの <b>会社名</b> : 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
M)股臼コンポーネントの <b>機種</b> : 機種・ <b>表面加工等</b> , <b>Bipolar ではその世代</b> が分かる様に詳しく記入。	
N)股臼側運動面の <b>材質</b> : polyethylene(PE)は highly X-linked を区別して下さい 半角入力	
O)股臼側セメント使用の <b>有無</b> : N, Y, *(not applicable; Bipolar, Unipolar など)を入力 半角入力	
P)大腿骨コンポーネントの <b>会社名</b> : 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
Q)大腿骨コンポーネントの <b>機種</b> : 機種・ <b>表面加工等</b> が分かる様に詳しく記入。	
R)大腿側セメント使用の <b>有無</b> : N, Y を入力 半角入力	
S)人工骨頭径: Bipolar は内骨頭径, 単位は mm 半角入力	
T)人工骨頭の <b>材質</b> : Bipolar は内骨頭, 材質を記入	
術後経過	U)最近の経過観察日: 年は西暦 4 桁で 半角入力
	V)術後脱臼: 記入例に従ってコピー & ペーストで記入: n(なし), 単回, 反復性(2 回以上)
	W)臨床的破綻(要再手術): <b>臨床的に再手術を要する</b> と判断する状態。 N, Y を入力 半角入力
	X)判定日: <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 記載。 年は西暦 4 桁で 半角入力
	Y)判定理由(破綻内容): <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 破綻内容を記載 半角入力 特に <b>破綻した部品</b> が分かる様に「 <b>部品内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)
	Z)再手術の <b>施行の有無</b> : Y, N を入力 半角入力
	AA)再手術 <b>施行日</b> : 前項目が Y の場合記入。 年は西暦 4 桁で 半角入力
	AB)再手術 <b>内容</b> : 置換した部品が分かる様に「 <b>部品内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。 conversONFH=部品の種類の変更, revisONFH=破綻部品の置換, exchange=未破綻部品の交換
	AC)臨床的破綻 Y で再手術 <b>施行 N の理由</b> : <b>臨床的破綻 Y</b> で <b>再手術施行 N</b> の場合のみ記載 経過観察中, 全身状態不良, 患者が拒否 など

AD)身長  
AD)体重

表2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学:	伊藤 浩、谷野弘昌
北海道大学:	高橋大介、入江 徹、浅野 毅
札幌医科大学:	名越 智、岡崎俊一郎、小助川維摩
山形大学:	高木理彰、佐々木 幹、高窪祐弥、伊藤重治
千葉大学:	中村順一
東京大学:	金子泰三、田中健之、田中 栄
東医歯大:	神野哲也、高田亮平
東京医大:	山本謙吾、宍戸孝明、正岡利紀、久保宏介、立岩俊之
横浜市立大学:	稲葉 裕、小林直実、久保田聡
昭和大藤が丘:	[瀧美 敬]、玉置 聡、中西亮介、渡辺 実、小林愛宙、石川 颯、 田邊智絵
信州大学:	[小林千益、堀内博志、小平博之]
金沢大学:	加畑多文、楯野良知
金沢医科大学:	兼氏 歩、市堰 徹
名古屋大学:	[長谷川幸治]、関 泰輔
三重大学:	須藤啓広、長谷川正裕
京都府立医科大学:	久保俊一、上島圭一郎、石田雅史、後藤 毅、齋藤正純
京都大学:	黒田 隆、宗 和隆、後藤公志、松田秀一、
大阪大学:	坂井孝司、高尾正樹、[西井 孝]、菅野伸彦
独立法人国立病院機構大阪医療センター:	三木秀直、黒田泰生、清水孝典
関西労災病院:	大園健二、安藤 渉
大阪市立大学:	中村博亮、溝川滋一、箕田行秀、大田陽一 福島若葉*、近藤亨子*
神戸大学:	林 伸也
広島大学:	山崎琢磨、庄司剛土、泉聡太郎、蜂須賀晋、村上孔明、 新本誠一郎、[安永裕司]
愛媛大学:	間島直彦
九州大学:	岩本幸英、[山本卓明]、本村悟朗、鳥山和之、園田和彦、 久保祐介、宇都宮 健、畑中敬之
久留米大学医療センター、久留米大学:	大川孝弘、久米慎一郎、石橋千直
佐賀大学:	河野俊介、北島 将、馬渡正明
長崎大学:	尾崎 誠、穂積 晃
大分大:	加来信広、津村 弘
宮崎大学:	帖佐悦男、坂本武郎、池尻洋史
鹿児島大学:	小宮節郎、石堂康弘、瀬戸口啓夫、泉 俊彦
琉球大学:	仲宗根 哲、石原昌人、山内貴敬

\*公衆衛生学:統計解析担当、 [ ]内は他施設へ異動した方  
(本調査に多大なご協力を賜った先生方に深謝申し上げます。)

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックがpolished加工ではなく、oscillatONFH角が 50°前後で、osteolysis や骨頭の近位移動などが問題となっていた。新世代の Bipolar 人工骨頭(新 BP)は、細い(径が約 10mm)polished neck で oscillatONFH角が 70°前後以上となっており、1996年頃より使用されてきている。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、新世代の表面置換術(SR)なども出てきている。これらも含めて、ONFH調査研究班としてONFHに対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

## 2. 研究方法

ONFH調査研究班としてONFHに対する初回人工物置換術の登録監視システムを整備し、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

**[研究対象]** 現在も用いられている THA や BP の新世代のインプラントが使用可能になりだした 1996年1月以降に、ONFH 調査研究班所属整形外科で行った ONFH に対する初回人工物置換術を対象とした。人工物置換術とは、人工物による関節の部分もしくは全置換術であり、THA、BP、SR などを含む。ONFH に続発した 2 次性股関節症に対する手術も含み、関節温存後の人工物置換術も含む。破綻した人工物置換術に対する手術(人工物再置換術)や、関節切除後(Girdlestone)後の手術は除外した。

**[調査方法と調査項目]** 毎年12月末～翌年1月に、表1に示す項目をそこに示す手順に従って各施設で調査し、結果を「各施設の ONFH に対する初回人工物置換術のエクセルファイル」に入力し提出して頂く。

調査項目は、**患者背景、手術関連、術後経過の**

3 セクションからなる。前 2 者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を含む。術後経過のセクションでは、人工物置換術で最も問題となっている**術後脱臼**と、再手術を要する**臨床的破綻**について調べる。**術後脱臼**に関しては、その有無と、生じた場合は単回か反復性(2 回以上)かを調査する。**臨床的破綻**とは経過観察中に再手術を要すると判断した場合であり、その判定日、判定理由(破綻内容)、再手術の施行の有無、再手術施行日、再手術施行内容(人工物を再置換した場合は、置換した部品を入力)、臨床的破綻にも関わらず再手術未施行の場合はその理由を入力する。

**[統計]** 各調査項目に関し、数値データの平均値やカテゴリーデータの分布などの記述統計を求めた。エンドポイントである**術後脱臼**と**臨床的破綻**に関し危険因子の検討をそれぞれ、多重ロジスティック回帰モデルによる解析とCox比例ハザードモデルによる多変量生存率解析を行った。大阪市立大学大学院医学研究科・医学部公衆衛生学でSASを用いて統計解析を行った。

**[倫理面での配慮]** 本研究は既存資料のみを使用する観察研究であるが、個人情報保護等に十分配慮する。患者氏名や施設内 ID など、個人が特定できる項目は削除し、代わりに登録順の「**症例番号**」をつけ、前記エクセルファイルで調査結果を提出して頂く。なお、「**症例番号**」と「**各施設内患者 ID 番号**」の**対照表**は各施設で保管する。従って、登録された情報には個人を特定するデータは含まれない。本研究は、一括して信州大学医学部倫理審査委員会と諏訪赤十字病院倫理審査委員会の審査承認を得ている。

## 3. 研究結果

**[患者背景]** 1996年1月以降に32施設(表2)でONFHに対して行った初回人工物置換術は4,995関節で、手術時年齢は14～98歳(平均51歳)で、男性が55%、女性が45%であった。身長は平均162cm(132～194cm)、体重は平均60kg(28～115kg)で、BMIは平均23(12～42)であった。ONFHの背景はステロイド全身投与が58%、アルコール多飲が27%、両者なしが12%で、両者ありが2%(図1)、ONFHのStageは、3が

52%、4が46%であった(図2)。対象股関節の手術既往は、なしが92%、骨頭回転骨切り術が6%であった。

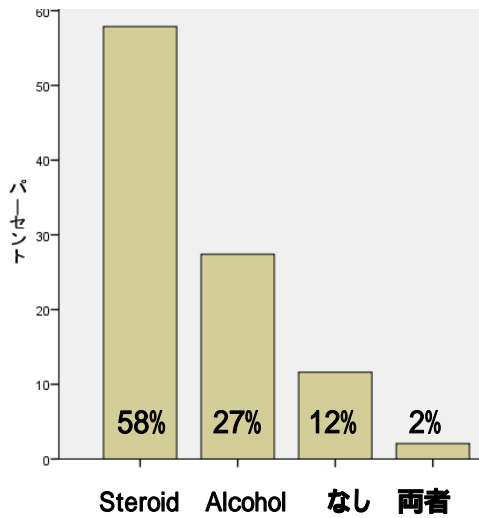


図1. ONFH の背景

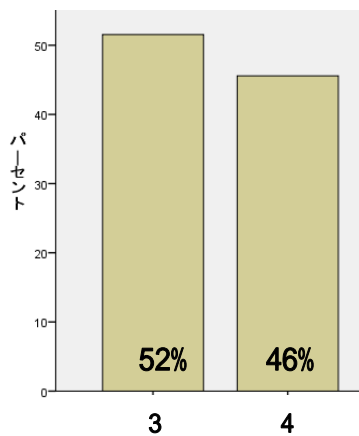


図2. ONFH の病期 Stage

**[手術関連]** 手術の進入法は、進入方向で分類すると後方が69%、側方が20%、前外側が7%、前方が4%であった(図3)。皮切の大きさに関しては、従来の皮切のものが77%で、小切開の MIS(minimum incision ONFH surgery)が23%であった。

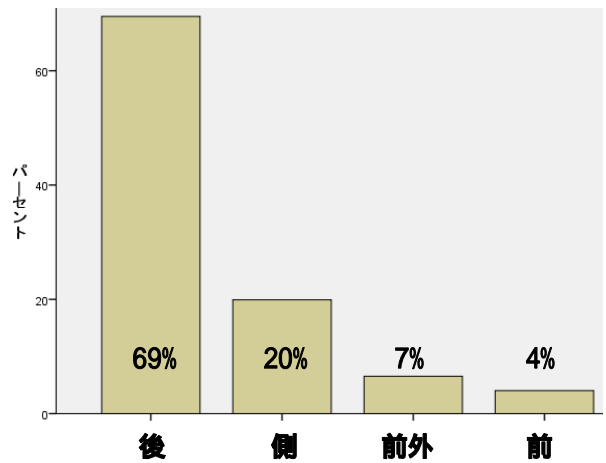


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THAが79%、BP17%(従来のBP9%、新世代のBP8%、外骨頭が金属のBP13%、外骨頭がアルミナのBP5%)、SR4%(全表面置換3%、骨頭表面置換が1%)であった(図4)。

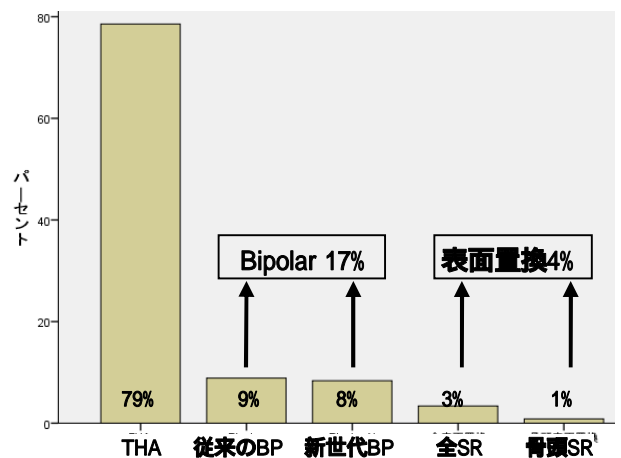
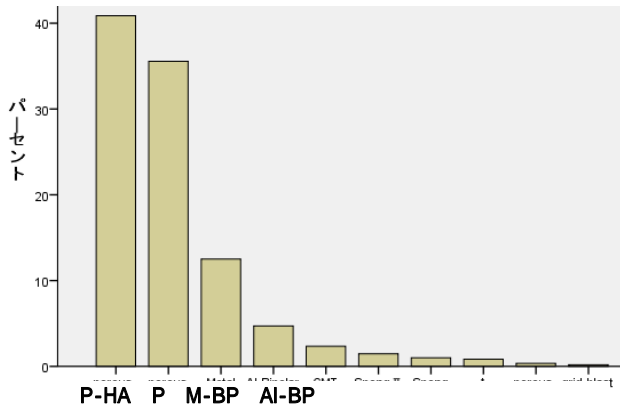


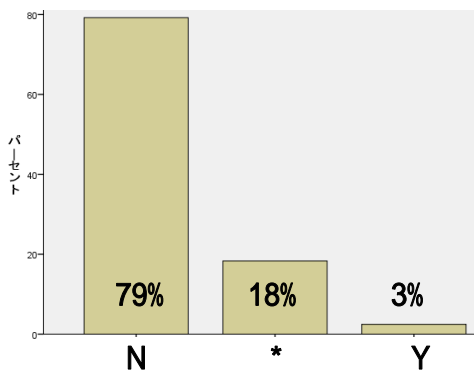
図4. 手術の種類: BPを従来のBPと新世代のBPに区別。

股臼部品は15社(上位3社はZimmer、Stryker、京セラ [JMM、Kobelcoを含む])、89機種が用いられていた。股臼部品外表面は頻度の高いものから、HA添加 porous coating 41%、porous coating 36%、金属BP 13%、アルミナBP 5%などであった(図5)。



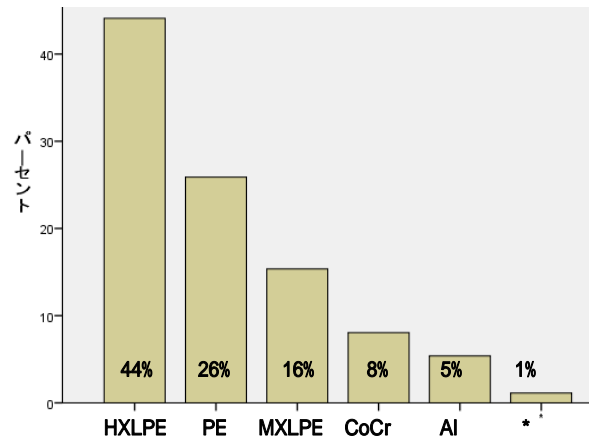
**図5.**股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から P-HA:HA 添加 porous coating 41%、P:porous coating 36%、M-PB:金属 BP 13%、AI-BP:アルミナ BP 5%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が 79%、セメント使用が 3%で、人工骨頭や骨頭表面置換で股臼部品の固定の必要がないものが 18%であった(図 6)。



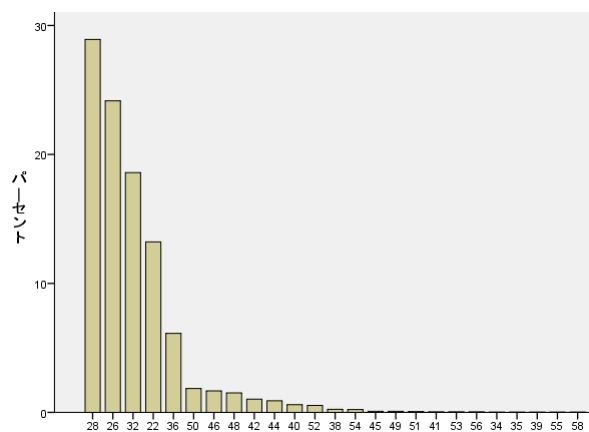
**図6.**股臼部品のセメント固定  
\*人工骨頭や骨頭表面置換で固定不要

股臼部品の摺動面の材質は頻度の多い順に、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)44%、PE(従来のポリエチレン)26%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)15%、CoCr8%、AI(アルミナ-アルミナ THA)5%、\*(骨頭 SR)1%であった(図 7)。



**図7.**股臼部品の摺動面の材質: グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)、PE(従来のポリエチレン)、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)、CoCr、AI(アルミナライナー)、\*(骨頭 SR)。

大腿骨コンポーネントは 17 社(上位 3 社は Zimmer、Stryker、京セラ [JMM、Kobelco を含む])、123 機種が用いられていた。人工骨頭径(BP は内骨頭)は、34mm 以上 15%、32mm19%、28mm29%、26mm24%、22mm13%であり以前と比べ径の大きな 32mm 以上や 28mm の骨頭の割合が高くなっていった(図 8)。



**図8.**人工骨頭径(BP は内骨頭): 左より 28mm29%、26mm24%、32mm19%、22mm13%、34mm 以上 15%。

人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr49%、アルミナ 20%、ジルコニア 16%、Delta 7%、AZ 3%、Oxinium 3%、ステンレス鋼 2%であった。(図 9)。新材料である Delta、AZ、Oxinium の使用が最近徐々に増加していた。

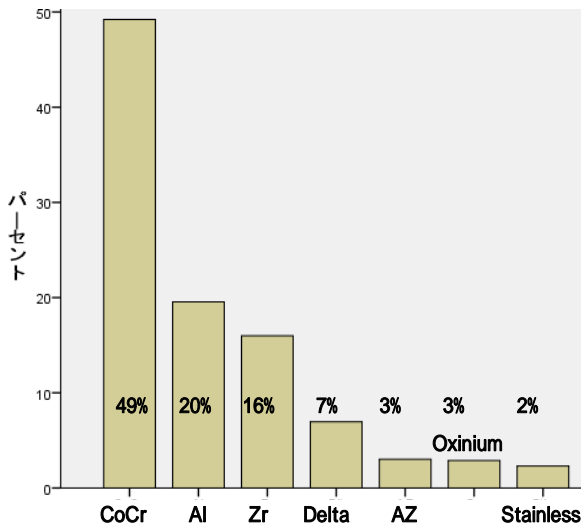


図9.人工骨頭 (BP は内骨頭)の材質

ステムの表面仕上げは HA 添加 porous coating41%、porous coating23%、bone-on-growth タイプ 12%、polished でないセメントステム 10%、polished のセメントステム 6%、HA-coating4%などであった (図 10)。

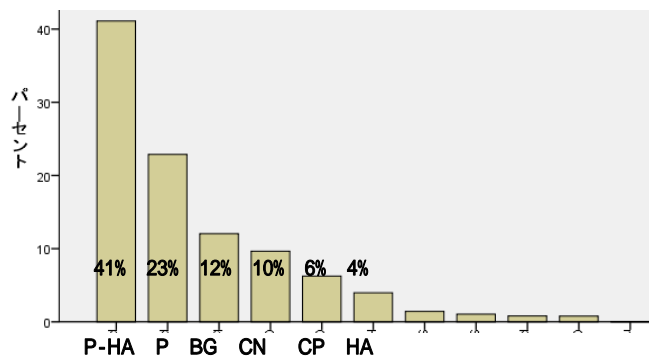


図10.ステム表面仕上げ: グラフは左から P-HA:HA 添加 porous coating41%、P:porous coating23%、BG:bone-on-growth タイプ 12%、CN:polished でないセメントステム 10%、CP:polished のセメントステム 6%、HA:HA-coating4%など。

ステムの固定でのセメントの使用は 17%で非使用が 83%であった(図 11)。

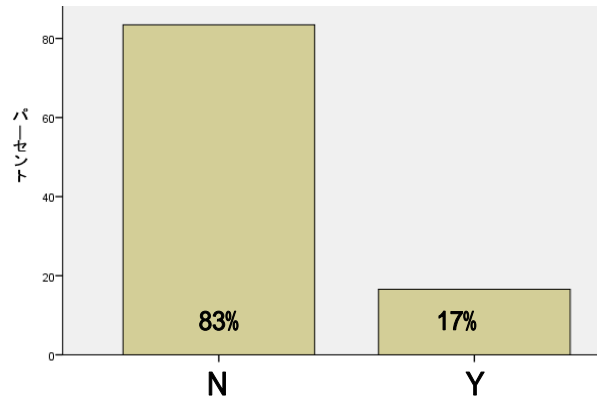


図 11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定: N:セメント非使用 83%、Y:セメント固定 17%。

**[術後経過]** 経過観察期間は平均 5.6 年(最長 20.1年)で、脱臼を 213 関節 4.3%に生じた(この内反復性脱臼が 125 関節 59%)。再手術を要する臨床的破綻を 193 関節 3.9%に生じ(表 3)、174 関節 3.2%(破綻 194 例中 90%)に再手術が行われていた。

表 3 . 臨床的破綻 194 関節の判定期理由(破綻内容)

破綻内容	関節数	備考
反復性脱臼	35	THA
感染	28	
Stem 周囲骨折	18	
Bipolar 近位移動	17	BP
Al liner breakage	14	ABS
Stem aseptic loosening	14	
Acetabular osteolysis	10	
PE liner wear breakage	8	
ARMD	7	MoM
Socket aseptic loosening	7	
Acetabular & femoral osteolysis	5	
SR の骨頭 aseptic loosening	5	SR
SR の頸部骨折	4	SR
骨頭 SR で疼痛	4	骨頭 SR
骨頭 SR 近位移動	4	骨頭 SR
Bipolar で疼痛	3	BP
Femoral osteolysis	3	
IP 臙 impingement	2	MoM
その他各 1	4	

備考はその破綻に多い手術

**[術後脱臼の危険因子]**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%)、経過観察期間が半年以上の全置換術3,829関節(THA3,670関節、全SR159関節)に絞って危険因子の検討を行った。多変量解析(multiple logistic regressONFH model)の結果、手術時年齢、体重(BMIでも同結果)、手術進入法、骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。年齢の4分位の第2分位(41-51歳)と比べ第1分位(<41歳)でOdds比1.58、第4分位(>60歳)でOdds比1.59とリスクが統計学的に有意に高かった。体重の3分位の第1分位(<54kg)と比べ第2分位(54kg以上65kg未満)と第3分位(65kg)はOdds比がそれぞれ1.54と2.14とリスクが有意に高かった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べOdds比2.94、側方進入法と比べOdds比2.86と脱臼の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。人工骨頭径32mm以上の大骨頭と比べ、28mm、26mm、22mm径のものは有意に脱臼のリスクが高く、Odds比はそれぞれ2.75、2.81、8.48と有意で、この間のトレンドも有意であった。THA群に絞ったsensitivity testでも同様の結果であった。さらに、耐用性不良のABSを除いたTHA群(3,627関節)でも同様の結果であった。

**[耐用性に関する危険因子]** 臨床的破綻(再手術を要する状態)を终点とした多変量生存率解析(Cox比例ハザードモデル)を、感染を生じた28関節(0.56%)を除いた4,967関節で検討を行った。その結果、臼蓋の機種が有意な危険因子となっていた(図12)。

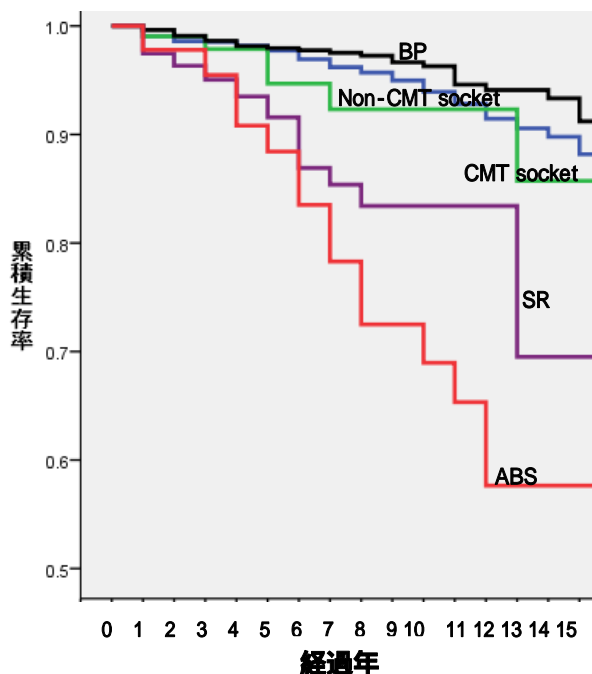


図12.臼蓋の機種による耐用性(生命表法:終点=臨床的破綻[要再手術])。ABSはその他のいずれと比べても有意に生存率が低かった(12年で58%)。CMT:cement。

ABSソケットを用いたセラミックオンセラミックTHAの耐用性は12年で58%と著しく悪く、現在は販売中止となっているため、これらも除いた4,921関節を対象として解析した。その結果、体重(BMIでも同結果)と手術の種類が有意な危険因子となっていた。体重で3分位に分けた第1分位(<54kg)と比べ第3分位(65kg)はハザード比が1.50と耐用性が有意に劣った。THAと比べ骨頭SRと全SRはハザード比がそれぞれ6.68、2.26と有意に耐用性が劣った。骨頭SRと全SRは、THAやBPに耐用性が有意に劣った。生命表法での検討でも、THAとBPと比べ全SRと骨頭SRは耐用性が劣った(図13)。BPを新世代のBPとその他のBPに分けて検討を行っても、全SRと骨頭SRは、THA、新世代のBP、その他のBPより有意に生存率が低かった(図14)。新BPはTHAと比べp=0.07、ハザード比0.49で、耐用性に優れている傾向があった。



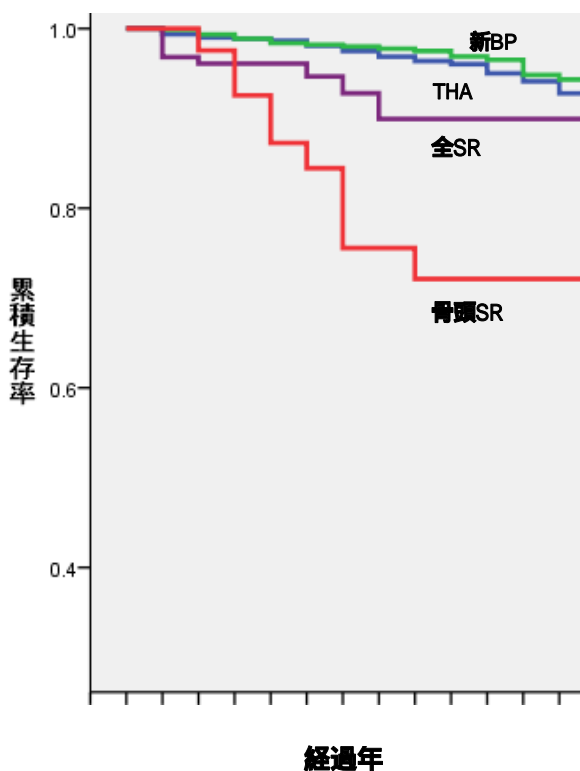


図 13.手術の種類による耐用性(生命表法:終点 = 臨床的破綻[要再手術]). BP や THA と比べ、全 SR と骨頭 SR は生存率が低かった。THA と BP 間には有意差はなかった。

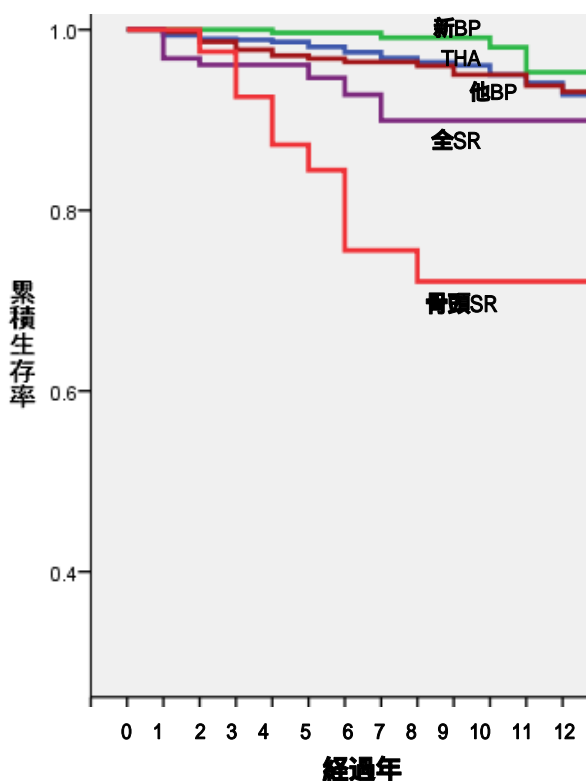


図 14.手術の種類による耐用性(生命表法:終点 = 臨

床的破綻[要再手術]). BP を新世代の BP(新 BP)とその他の BP(他 BP)に区別しても共に、全 SR と骨頭 SR と生存率の有意差があった。

#### 4.考察

本班研究によって、ONFH 調査研究班参加整形外科での ONFH に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。これは、北欧で行われている国家単位の人工関節登録監視システム<sup>1),2),3)</sup>と異なり、多施設共同研究である。北欧諸国は、人口も日本と比べはるかに少なく、社会保障制度用の個人番号で医療が管理されているため、国家単位の登録監視システムが可能である。それに比べ、人口が多く、個人番号を医療に用いることができない我国では、国家単位の登録監視システムを整備することは困難である。今回 ONFH 研究班で整備した ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムは、全国各地の代表的医療施設(表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査では、過去 20 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 4,995 関節を登録し、それらの術後経過も調べた。ONFH に対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。その結果、最近の ONFH に対する人工物置換術の実施状況とその問題点が明らかとなった。

患者背景としては、一般の THA の対象者(変形性股関節症が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均 51 歳と若く、性別で男性が過半数を占め、ONFH の背景としてステロイド全身投与が約 6 割を占め、アルコール多飲が 3 割近くを占める特徴が明らかとなった。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプラントや治療法をいち早く同定することは必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多だけに社会的意義も大きい。今回の調査では、ABS THA と骨頭 SR と全 SR の耐用性が有意に悪かった。

ONFH Stage については、骨頭圧潰はあるが股関節症に至っていない Stage 3 が 52%と最も多く、股関節症を生じた Stage 4 が 46%であった。このことは、骨頭圧潰後の疼痛の著しい時期に、人工物置換術を

要する患者が多いことを示しており、Stage 3 に対する治療法が問題となる。今回の検討結果では骨頭 SR の耐用性が劣った。ここ 20 年間で、インプラントの改良も進み、新世代の BP (細い[径が約 10mm] polished neck で外骨頭との oscillatONFH 角が 70 ° 前後以上)が使われるようになってきた。今回の検討では、新世代の BP の耐用性が良く、stage 3 で骨切り術などの骨頭温存治療ができない症例に対しては、骨頭 SR よりすぐれた治療法である。

手術関連項目は、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で MIS 23%、手術の種類で表面置換術 4%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 44%、CoCr8%、アルミナ 5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 46%など)。手術進入の方向では、後外側法が 69%を占めたが、外側法 20%、前外側法 7%、前方法 4%となっていた。手術の種類としては、ONFH Stage 3 が 52%の対象群にもかかわらず、THA が 79%と多く、BP が 17%と少なく、表面置換術が 4%であった。インプラントの機種に関しては、股臼部品は 15 社 89 機種、大腿骨部品は 17 社 123 機種が用いられていた。股臼部品の外表面とステムの表面仕上げは、HA 添加 porous coating と porous coating が過半数(それぞれ 77%、64%)を占め、股臼と大腿骨部品のセメント固定は少数派であった(それぞれ 3%、17%)。大腿骨部品の骨頭径は、28mm、26mm、22mm がそれぞれ 29%、24%、13%を占め、32mm 以上の大骨頭が 34%であった。股臼部品の摺動面の材質は、高度架橋ポリエチレン 44%、従来のポリエチレン 26%、中等度架橋ポリエチレン 15%、CoCr 8%、アルミナ 5%となっており、新素材の使用頻度が高かった。人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr49%、アルミナ 20%、ジルコニア 16%、Delta 7%、Oxinium 3%、AZ 3%、ステンレス鋼 2%で、セラミックが 46%を占めた。

術後経過は平均 5.6 年(最長 20.1 年)の観察で、脱臼を 4.3%に生じ、その 59%は反復性であった。再手術を要すると考えられる臨床的破綻が 194 関節 3.9%にあり、その 90%(174 関節)に再手術が行われていた。臨床的破綻の内容では、反復性脱臼 35 関節がトップで、THA に多い問題であった。BP 特有の問題としては、外骨頭の近位移動 17 関節、疼痛 3 関節があった。SR 特有の問題として大腿骨頸部骨折 4 関節と骨頭表面置換物のゆるみ 5 関節があった。

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、手術時年齢、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。年齢の 4 分位の第 2 分位(41-51 歳)と比べ第 1 分位(<41 歳)で Odds 比 1.58、第 4 分位( 62 歳)で Odds 比 1.59 とリスクが統計学的に有意に高かった。体重の 3 分位の第 1 分位(<54kg)と比べ第 2 分位(54kg 以上 65kg 未満)と第 3 分位( 65kg)は Odds 比がそれぞれ 1.54 と 2.14 とリスクが有意に高かった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 2.94、側方進入法と比べ Odds 比 2.86 と脱臼の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。

ONFH は股関節全置換術後脱臼に関し高リスクであることが知られている。Ortiguera らは matched-pair 解析で、変形性関節症(OA)より ONFH で脱臼率が高いことを示した<sup>4)</sup>。Berry らは、OA と比べた ONFH の脱臼の相対リスクを、1.9<sup>5)</sup>、1.6<sup>6)</sup>と報告している。

全置換後脱臼と手術進入法については、Masonis らが包括的文献的解析を行い、後側方進入法が外側進入法と比べ 6 倍の脱臼リスクであることを報告した<sup>7)</sup>。Berry らは、後側方進入法が前外側進入法と比べ脱臼の相対リスクが 2.3 であったと報告した<sup>6)</sup>。これらの報告は、OA に対する THA が大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFH に対する全置換術での検討である点がユニークである。本研究でも後側方進入法が高リスクであり、それと比べ前・前側方・側方進入法には有意な脱臼予防効果があった。

全置換術後脱臼と骨頭径に関しては、臨床的には 22mm ~ 32mm の間に脱臼率の有意差がないとの報告があった(Woo et al 1982; Hedlundh et al 1996)。Berry らは、32mm 径骨頭と比べた相対リスクが、22mm 径で 1.7、28mm 径で 1.3 であったと述べている<sup>6)</sup>。Harris らは、32mm より大きな大骨頭を推奨している。これらの報告は、OA が大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFH での検討である点がユニークである。本研究では、32mm 以上の大骨頭で脱臼予防効果を認めた。

THA の耐用性が ONFH で劣ることが知られている。Cornell らは OA と比べ ONFH は 4 倍の破綻率であったと述べている<sup>8)</sup>。スウェーデン、デンマーク、フィン

ランドのTHA登録制度での調査でも、ONFHでTHAの耐用性が劣ることが報告されている(Malchau et al 1993; Lucht 2000; Puolokka et al 2001)。ONFHで耐用性が劣る理由としては、比較的若く活動性が高い患者が多く、ポリエチレン摩耗、ソケットゆるみ、ソケット周囲骨融解などを生じやすいことが挙げられている。さらに、ステロイド使用やアルコール多飲による骨質不良も要因とされている。

臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多変量生存率解析は、感染を生じた28関節(0.56%)と耐用性が著しく悪く(12年で58%の生存率)すでに市販中止となったABS THA46関節を除いた4,921関節で検討した。その結果、体重と手術の種類が有意な危険因子となっていた。体重で3分位に分けた第1分位(<54kg)と比べ第3分位(65kg)はハザード比が1.50と耐用性が有意に劣った。THAと比べ骨頭SRと全SRはハザード比がそれぞれ6.68、2.26と有意に耐用性が劣った。骨頭SRと全SRは、THAやBPに耐用性が有意に劣った。BPを新世代のBPとその他のBPに分けて検討を行ったところ、新BPはTHAと比べ $p=0.07$ 、ハザード比0.49で、耐用性に優れている傾向があった。

これまでのSRとTHAの比較では、同等の耐用性(Pollard et al 2006; Stulberg et al 2008)、耐用性は同等であるが機能的にはSRの方がよかった(Vail et al 2007)などの報告がある。これらの報告は、OAが大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFHでの検討である点がユニークである。今回の調査では骨頭SRと全SRがTHAやBPより耐用性が劣った。図13,14の生存率曲線を見るに、骨頭SRは経時的に生存率が低下している所以他の手術と比べ耐用性が悪いと結論して良いと思われる。しかし、全SRは術後7年以降、生存曲線が水平となっており、頸部骨折や骨頭部品を生じやすい術後数年の時期を乗り越えると耐用性が良い可能性もある。全SRはBPやTHAとの間には有意差はあるものの、除痛効果にすぐれ日常動作の制限が少なく脱臼率が低い利点もある。また、最近、金属対金属の組み合わせに対し英国で注意喚起がなされた。今回の対象ではARMDによる破綻は7関節あり、今後も注意を要する。全SRに際しては、これらのことを説明の上行うことが薦められる。

今回同定した危険因子を回避することでONFHに

対する人工物置換術の脱臼率の低下と耐用性の向上が期待される。

## 5. 結論

本研究によって、ONFH調査研究班参加整形外科でのONFHに対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査で、過去20年間に行われたONFHに対する初回人工物置換術4,995関節の情報が得られ、最近のONFHに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。

ONFHに対する人工物置換術は、一般のTHAの対象者(OAが大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均51歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与例が約6割を占め、アルコール多飲が約3割を占めた。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関してハイリスク群である。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法でMIS 23%、手術の種類で表面置換術4%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン44%、中等度架橋ポリエチレン15%、CoCr 8%、アルミナ5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック46%など)。

平均5.1年(最長20.1年)の術後経過観察で、脱臼(4.3%)と再手術を要する臨床的破綻(3.9%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。脱臼に関し、年齢で4分位した第1と第2分位がリスクが高く、体重で3分位した第2、第3分位と重くなるほどリスクが高く、後側方進入法が危険因子となっており、径32mm以上の大骨頭を用いることが脱臼予防上有用であることが明らかとなった。

臨床的破綻(要再手術)については、感染例と著しく耐用性が悪いABS THAを除いて解析を行った。体重で3分位した第1分位(<54kg)と比べ第3分位(65kg)は耐用性が劣った。骨頭SRと全SRがTHAやBPと比べて耐用性が劣った。骨頭SRの耐用性は経時的に低下した。全SRは除痛効果にすぐれ日常動作の制限が少なく脱臼率が低い利点もある。最近、金属対金属の組み合わせに対し英国で注意喚起が

なされた。全 SR に際しては、これらのことを十分説明することが薦められる。

今回同定した危険因子に関して注意をはらうことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。

ONFH に対する人工物置換術に関するこれまでの報告の対象数と比べ、本研究ははるかに多い症例数を検討した。THA の脱臼や耐用性の危険因子に関する報告や、SR と THA の比較に関するこれまでの報告は、OA が大部分を占める対象での検討であった。今回の調査は、ONFH に限った検討である点がユニークである。

本調査結果は、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群である ONFH 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視を行っていく予定である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

小林千益、松本忠美、大園健二、久保俊一、岩本幸英、菅野伸彦:特発性大腿骨頭壊死 (ONFH) に対する Bipolar 人工骨頭置換術: ONFH 調査研究班の多施設共同研究より. 第 46 回日本人工関節学会. パネルディスカッション 4: Bipolar 人工骨頭の現状と課題, 大阪市, 2/26-27, 2016.

小林千益、松本忠美、大園健二、菅野伸彦、久保俊一、岩本幸英:特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 研究班所属整形外科での ONFH に対する人工物置換術の登録監視システム: 平成 25 年度の調査結果. 第 41 回日本股関節学会. パネルディスカッション 2: 大腿骨頭壊死症の治療法の進歩, 東京都, 10/31-11/1, 2014.

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Malchau H, et al: The Swedish total hip replacement register. J Bone Joint Surg 84-A: 2-20, 2002
- 2) Havelin LI, et al: The Norwegian arthroplasty register: 11 years and 73,000 arthroplasties. Acta Orthop Scand 71:337-353, 2000
- 3) Puolakka TJS, et al: The Finnish arthroplasty register: report of the hip register. Acta Orthop Scand 72: 433-441, 2001
- 4) Ortiqera CJ et al: total hip arthroplasty for osteonecrosis: matched-pair analysis of 188 hips with long-term follow-up. J Arthroplasty 14(1): 21-28, 1999
- 5) Berry DJ et al: The cumulative long-term risk of dislocation after primary Charnley total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 86A: 9-14, 2004
- 6) Berry DJ et al Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after primary total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 87A: 2456-2463, 2005
- 7) Masonis JL, Bourne RB: Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty dislocation. Clin Orthop 405: 46-53, 2002
- 8) Cornell CN et al: Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. Orthop Clin North Am 16(4): 757-769, 1985

# 特発性大腿骨頭壊死症に対する 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

秋山治彦

(岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学)

本研究の最終目標は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することである。本研究では、2015年度中に治験薬の製造、医師主導治験の準備を終了したため、2016年度から2018年度にかけて医師主導治験を実施し、2016年11月末で症例リクルートを終了した。2018年までの2年間経過観察を行う予定である。

### 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の一部が血流の一時的途絶により阻血性、無腐性壊死に陥り、壊死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす疾患である。ステロイド大量投与、アルコール多飲等により発生することが多いが、これらの因子による骨壊死の病因は明確になっていない。本邦の患者数は約 10,000 人(新規罹患約 3,000 人/年)と希少疾患に該当する。治療法は、基本的に、免荷歩行等が中心であり、患者の 70%以上が特別な治療を行うことなく、骨頭圧潰をきたし、その多くが人工股関節置換術を施行される。しかし、本置換術は、極めて侵襲の大きい手術であること、本疾患の好発年齢(30~50歳代)を踏まえ、人工関節の再置換等も必要とされることから、本置換術の適応には慎重でなければならないこと、手術後の血栓・塞栓症予防等の合併症治療も考慮する必要があること等の問題点もある。

本疾患は、壊死部が極めて限局している症例を除いて自然治癒は期待できず、経過観察は長期間に及ぶことが知られている。さらに、骨頭の圧潰のため本疾患患者の多くで最終的に施行される人工股関節置換術や将来の再置換術の医療費は高額であること等から、医療経済学的に問題が大きい。また、本疾患は、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させることから労働経済学的にも大きな損失となる等の問題点がある。

現在、骨頭の圧潰を防ぎ、人工股関節置換術等を回避する治療法は皆無である。本疾患の骨頭圧潰を阻止する新たな治療法として、血管新生及び誘導能を有し、さらに骨

芽細胞に分化しうる骨髄間葉系幹細胞の増殖を促す成長因子である本薬を骨頭内に投与する低侵襲手術を開発する必要性は極めて高い。この新規治療法は、基材としてゼラチン架橋体を用いて、本薬を骨頭壊死部に直接投与し骨再生を誘導する点が特色・独創的な点であり、国内外ともに本薬のゼラチン製剤を用いた治療法の開発に関する報告はない。また、京都大学で本薬を用いて実施した臨床研究において、有効性が示唆されている。

### 2. 研究方法

本年度は2015年度に構築した EDC システムの運用を開始し、2016年1月より症例登録を開始する。2016年内に症例登録64例の登録を終了する予定とする。

### 3. 研究結果

2016年1月より岐阜大学、京都大学、大阪大学、東京大学において、順次症例登録を開始した。2016年11月末までに65症例の登録が完了し、新規症例登録を終了とした。毎月1回の Web 会議を開催し、治験の実施状況の確認、問題点の検討、実施計画書の変更などを行った。また、メールにて各大学間での情報共有を逐次的に実施した。

### 4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の圧潰および最終的には続発性変形性股関節症を引き起こし、股関節の疼痛および機能障害を呈する疾患である。我が国では特定疾患に指定されている原因不明の疾患で、ステロイド治療後、アルコール多飲による骨髄脂肪塞栓、骨髄内圧上昇、血管内皮細胞機能障害が病因と言わ

れている。診断には単純レントゲンおよび MRI が用いられる。初期症状は軽度である事がほとんどであるが、大腿骨頭の圧潰をきたすと、疼痛の増強、歩行障害など症状は増悪する。海外では骨髄内圧を現すため Core decompression が実施されているものの、その効果は限定的であり、大腿骨頭圧潰に進行する症例も多い。我が国で実施されている関節温存手術として、大腿骨頭回転骨切り術、大腿骨内反骨切り術、血管柄付き骨移植術が行われているものの、侵襲は極めて大きく、また進行例には適応が無い。よって、一般的には人工股関節置換術が施行されているのが現状である。近年、骨髄単核球移植術など低侵襲手術も開発されているものの、未だ効果は限定的である。我々のグループは、家兔の特発性大腿骨頭壊死症モデルを作成し、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲルの壊死骨への単回注入が、壊死骨の再生を促し骨頭圧潰を抑制する事を報告した。本邦では、50%の患者がステロイド投与歴があり、両側罹患で広範囲の壊死が認められる事も多い。よってこれらの症例では、症状が明らかとなり病院に受診するまでに、または経過観察中に骨頭圧潰をきたす症例も少なくない。このような症例には、やむなく人工股関節置換術を実施しているのが現状である。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、骨壊死部に血管および骨芽細胞を誘導し、骨新生を期待する極めて低侵襲的な治療法であり、未だこのような方法で治療を試みた報告は無い。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、このような治療方法が無く経過観察しかし方の無い壊死範囲が広い患者、社会復帰を急ぐ必要の有り侵襲性の高い骨切り術を施行困難な患者、比較的若年者で人工関節置換術を施行された場合、将来再置換術が必要となる患者など、適応を広く設定できる大きな利点がある。近年、core decompressONFH と自家細胞移植を併用した治療法が報告されているものの、細胞を濃縮する装置が必要である事、臨床成績が安定しないことなどの問題があり、一般的な治療として普及していない。我々の臨床試験と報告された所家の試みを比較しても、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル注入療法は、組織的に壊死骨新生と臨書的に骨頭圧潰抑制を期待できる、極めて有望な低侵襲治療法である。本研究の経過観察期間は2年であり、有効性の判断により新規治療法の確立を目指す。

## 5. 結論

本研究である特発性大腿骨頭壊死症に対するbFGF含有ゼラチンハイドロゲルにより雨壊死骨再生治療の開発は順調に進行している。

## 6. 研究発表

### 1.論文発表

1. Yutaka Kuroda, Shuichi Matsuda and Haruhiko Akiyama. Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head. Inflammation and Regeneration 201636:4, DOI: 10.1186/s41232-016-0002-9
2. Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2016 Aug;40(8):1747-54. doi: 10.1007/s00264-015-3083-1.
3. 秋山 治彦, 菅野 伸彦, 山本 卓明  
特発性大腿骨頭壊死症の最新知見と展望  
Loco Cure 2189-4221)2 巻 2 号  
Page93-101 2016.05)
4. 黒田 隆 京都大学 大学院医学研究科整形外科学  
【特発性大腿骨頭壊死症をめぐる最近の展開】成長因子療法 Loco Cure 2189-4221)2 巻 2 号  
Page136-141 2016.05)
5. 黒田 隆, 秋山 治彦  
新しい医療技術 特発性大腿骨頭壊死に対する再生医療の取り組み. 整形・災害外科 0387-4095)59 巻1号 Page95-103 2016.01)
6. 黒田 隆, 猪原 登志子, 向井 久美, 浅田 隆太, 秋山 治彦, 松田 秀一. 患者まで届いている再生医療 特発性大腿骨頭壊死症に対するbFGF含有ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. 再生医療 1347-7919)15 巻 2 号  
Page160-166 2016.06)

## 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

8. **参考文献**

1. Yutaka Kuroda, Shuichi Matsuda and Haruhiko Akiyama, Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head. Inflammation and Regeneration201636:4,
2. Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2016 Aug;40 8):1747-54.
3. 秋山 治彦, 菅野 伸彦, 山本 卓明  
特発性大腿骨頭壊死症の最新知見と展望  
Loco Cure 2189-4221)2巻2号  
Page93-101 2016.05)
4. 黒田 隆. 特発性大腿骨頭壊死症をめぐる最近の展開成長因子療法. Loco Cure 2189-4221)2巻2号  
Page136-141 2016.05)

# 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  
菅野伸彦

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
(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、市塚 徹、福井清数、楫野 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、宍戸孝明、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、疫学的には発症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、楯野 良知  
3 章 診断： 坂井孝司、関 泰輔、安藤 涉  
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、宍戸孝明、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使用した調査、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ール)。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ヵ月(範囲:3～121ヵ月)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)。(33+472:47312208 Landmann J, 1987)【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ヵ月(範囲:3ヵ月～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ヵ月(範囲:3ヵ月～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, Kodera 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]、発症のみを含む報告は[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- 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との関与が示唆された[発症](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[発症](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、適量あ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[発症](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[発症](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, Kodera 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 発症例 (34 人) と ONFH 非発症例 (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 発症例 (20 人) と ONFH 非発症例 (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 を発症した症例 (35 例) と ONFH を発症しなかった症例 (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 発症例 (34 人) と ONFH 非発症例 (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<sup>1)2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>、静脈系還流障害説<sup>5)6)</sup>、脂肪塞栓説<sup>7)</sup>、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<sup>8)9)10)</sup>、骨髄内出血による出血性梗塞説<sup>11)</sup>、血管内血液凝固の亢進と線溶系異常によるという説<sup>12)</sup>、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<sup>13)14)15)</sup>、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<sup>16)17)18)</sup>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<sup>1)2)</sup>。
- ・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<sup>3-12)</sup>。
- ・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<sup>13-15)</sup>。
- ・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<sup>16-18)</sup>。

## 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 (6-ケト-PGF1)、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、アポリ蛋白 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)とリポ蛋白(a)[Lp(a)]のレベルは ONFH 群で高く、蛋白 C と蛋白 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 における蛋白 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:Sickel 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としたのは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を認めたとした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を認めたとした症例、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例と圧潰を認めたとした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とした。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%, Knee58%, Shoulder37%, Ankle13%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 disease161 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)SLE68 例中 8 例が骨壊死、そのうち 3 例が多発骨壊死。

14)Multicenter study

ION2484 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 Joint20, 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%(重み付け係数; 0.709) 1.5T MRIで82%(重み付け係数; 0.724)であった。検者内一致率は0.5T MRIで82%(重み付け係数; 0.780)、1.5T MRIで80%(重み付け係数; 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

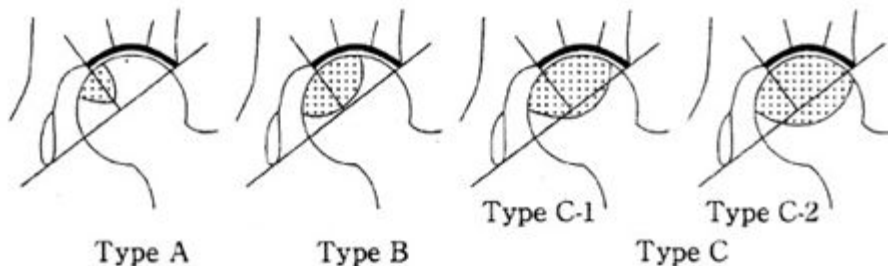
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

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: 白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 typeC1,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 typeA/B/C:16/4/6 関節であった。28 関節(52%)が圧潰し、病型は typeA/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 typeA/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、typeC2 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 中央冠冗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<sup>3</sup>、非圧潰:10.1 mm<sup>3</sup>、 $p=0.000$ )、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 typeB:2 関節、typeC: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。TypeC 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/orMRI 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 点の改善を認めしたが、1C では 12.0 点改悪した。(2A/2B)も同様に 9.6/2.6 点の改善を認めしたが、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)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)で有意差を認めしたが、(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°(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

<5cm<sup>3</sup>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で片側だけの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クリニカル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 MA<sup>1</sup>, 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  $41.8 \pm 9$  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  $\mu$ 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。

### サイエンティ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 <sup>3)</sup>	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への移行を終点とした関節生存率、HHS: Harris hip score、NA: not available、JOA: JOA スコア

**術後荷重部健全域占拠率は術後の成績に影響する重要な因子である。**

術後荷重部健全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全域が少なくとも3分の1は必要である。(表2)術後荷重部健全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)	荷重部健全域占拠率(%)
加畑ら <sup>5)</sup>	前方	46	10.1(5-16.8)	40(骨頭圧潰)
渥美ら <sup>6)</sup>	後方	68	8.7(5-20)	3分の1(骨頭圧潰と関節症進行)
Sugioka ら <sup>PM77)</sup>	前方	295	3~16	36(骨頭圧潰)
Sugioka ら <sup>PM85)</sup>	前方	128	2-9	36(骨頭圧潰)
Miyanishi et al <sup>3)</sup>	前方と後方	125	at least 10	34(骨頭圧潰)
Zhao et al <sup>4)</sup>	後方	51	11(5-20)	36.8(関節症進行)
Zhao ら <sup>医11)</sup>	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全域占拠率

**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 <sup>12)</sup>	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 <sup>1)</sup>	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 <sup>15)</sup>	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)<sup>17),18),19)</sup>。

著者	関節数	経過観察期間(年)	手術侵襲	術後成績
Kawasaki et al <sup>3)</sup>	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 <sup>3)</sup>	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 <sup>3)</sup>	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 ヶ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 ヶ月経過観察例)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%、Stage4 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った。

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, Kajiwara 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全域が 1/3 以下の症例が 41 関節認められた。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 線像健全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%、Ⅲ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。Type Ⅳの患者は

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

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

Type Ⅰ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出来る。

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。

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常占拠率が 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. transtrochanteric 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常占拠率が 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. Motomura<sup>1</sup>, 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、QOL Score 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、QOL Score 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% 以上の荷重部健全部占拠率が術後 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% 以上の荷重部健全部占拠率が必要 . (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エンドポイント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 年で大腿骨頸部骨折 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 , 術後健全部占拠率は 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 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 ± 271g と 314 ± 112g) . 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 ±

249.5 分と  $724.7 \pm 486.1$  分), 総輸血量が多く ( $831.4 \pm 343.5$  ml と  $392.9 \pm 291.7$  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%, Stage3B 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, Kajiwara 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)<sup>1-4)</sup>が最多で、間葉系幹細胞培養(BMMSC)<sup>5)</sup>や多血小板血漿(PRP)<sup>6)</sup>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<sup>7-9)</sup>、本邦で骨穿孔術に FGF-2 を用いた治験<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。

### サイエンティ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 <sup>1)</sup>	CD/ BMMNC	BMMNC/ $9 \times 10^8$ /50ml
Wang/ 2010 <sup>2)</sup>	CD/ BMMNC	BMMNC/ $15.5 \times 10^8$ /44ml
Yamasaki/ 2010 <sup>3)</sup>	CD/ BMMNC/ HA	BMMNC/ $10 \times 10^8$ /40ml
Gangji/ 2011 <sup>4)</sup>	CD/ BMMNC	BMMNC/ $19 \times 10^8$ /50ml
Zhao/ 2012 <sup>5)</sup>	CD/ Cultured BMMSC	Cultured BMMSC/ $2 \times 10^6$ /2ml
Martin/ 2013 <sup>6)</sup>	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 <sup>7)</sup>	CD/Allo-NVFG/ rhBMP-2	rhBMP-2 (50mg)
Seyler/ 2008 <sup>8)</sup>	CD/NVBG/ rhBMP-7	rhBMP-7 (3.5mg)
Papanagiotou/ 2014 <sup>9)</sup>	CD/FBG/ rhBMP-7	rhBMP-7 (3.5mg)
Kuroda/ 2015 <sup>10)</sup>	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<sup>1-5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。細胞療法は臨床上期待される治療であり、壊死部で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<sup>7,8)</sup>。

### サイエンティ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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

・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<sup>4)</sup>。

・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<sup>5)</sup>。

・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<sup>6)</sup>。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 <sup>1)</sup>	CD/ BMMNC -	534	163 (30.5%)	S 19 SCD 31 I 28	39	13
Wang /2010 <sup>2)</sup>	CD/ BMMNC	50	11 (22%)	S 50 A 38 I 12	37.5	2.3
Martin /2013 <sup>3)</sup>	CD/BMMNC, PRP	73	16 (21.9%)	S 70 A 16 I 14	43	1.4
Yamasaki /2010 <sup>4)</sup>	CD/ BMMNC/HA	27	13 (43.3%)	S 73 A 20 I 7	41	2.4
Yamasaki /2010 <sup>4)</sup>	CD/HA	9	9 (100%)	S 22 A 44 I 33	49	2.4
Gangji /2011 <sup>5)</sup>	CD/ BMMNC	13	3 (23.1%)	S 85 A 8 I 8	42.2	5.0
Gangji /2011 <sup>5)</sup>	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<sup>1-5)</sup>あるいは腸骨<sup>6-8)</sup>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<sup>9-14)</sup>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 review<sup>13)</sup>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<sup>1)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5,6)</sup>。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<sup>7)</sup>。

### サイエンティ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。<sup>1-3)</sup>  
・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。<sup>4)</sup>  
・Ficat stage 1 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。<sup>5,6)</sup>

### 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カ月の術後成績を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カ月)、有症候例では13例がTHAに移行した(平均12.9カ月)。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±0.99か月、画像的成功率(未圧潰率):術後3年で86.84%)、Harris hip scoreは術前78.5±5.5点が術後1カ月で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。

### サイエンティフィックステートメント

- 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。<sup>1-7,9</sup>
- 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。<sup>2,3,5,7,8,10</sup>
- 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。<sup>6,11,12</sup>
- 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。<sup>1,2,4,6-9,11-14</sup> 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。<sup>14</sup>

## 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 $0.26 \pm 0.09$  mm、セメントレスTHA例で $0.19 \pm 0.11$  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、空気中 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 $0.05 \pm 0.02$  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(32mm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<sup>1</sup>。

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<sup>2</sup>、セメント充填手技によって成績が異なること<sup>3,4</sup>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<sup>1,5</sup>、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<sup>1,6</sup>、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。

### サイエンティ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)<sup>7</sup>。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<sup>8</sup>。

#### 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とした場合 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%<sup>3</sup>、15 年生存率はそれぞれ 88.5%、85.6%などと報告されている<sup>7</sup>。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<sup>7</sup>。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<sup>8</sup>。

#### 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<sup>4</sup>。

#### 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<sup>2</sup>。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<sup>8</sup>。

#### 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<sup>4</sup>。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 点と改善を認めたと、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と、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  $93.3 \pm 6.44\%$ 、 $84.1 \pm 6.3$ 、 $70.8 \pm 12.76$ 、 $93.0 \pm 1.91\%$  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  $10.8 \pm 2.5$ 、術後  $17.4 \pm 0.6$  (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. <sup>7)</sup>	122	15	MDS 17.4	第一世代	15 年 88.5% (89.8% <sup>*1</sup> )	15 年 ソケット 85.6%、 ステム 98.6%
Ritter et al. <sup>4)</sup>	144	4.8	HHS 44	第一 or 第二 世代	7 年 70.8 93.3% <sup>*2</sup>	N/A
Kim et al. <sup>8)</sup>	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. <sup>3)</sup>	24	7.7	N/A	第二世代	10 年 85.7%	N/A

Garino et al. <sup>2)</sup>	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, Helphinstine 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<sup>1-3</sup>。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<sup>2</sup>、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<sup>4</sup>。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<sup>3,5-7</sup>。

### サイエンティ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%<sup>3,8</sup>、15 年で 68.9% ~ 85.5%<sup>8,9</sup>、20 年以上で 62.0% ~ 79.0%<sup>5,7</sup> 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<sup>1-3</sup>。

- 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<sup>1-3,9</sup>と不良である<sup>5-8,10</sup>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<sup>4</sup>。

- 術後合併症

術後合併症として脱臼が 0% ~ 1.8%<sup>4,10</sup>、感染症は 3.8 ~ 5.3%<sup>3,9</sup>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<sup>3,5-7</sup>。

## 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  $92.6 \pm 8.9$  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ハイポウ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。

### サイエンティ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<sup>1-6,9</sup>。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<sup>7</sup>や大腿骨頸部骨折<sup>8,9</sup>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ける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。

### サイエンティフィックステートメント

- 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。<sup>1-3</sup>
- 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がある。<sup>4,5</sup>
- 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。<sup>6,7</sup>

### 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。(<sup>1</sup> 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。(<sup>2</sup> 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。(<sup>3</sup> 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.



研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
菅野伸彦	特発性大腿骨頭壊死症をめぐり最近の展開。疫学と世界の状況		Loco Cure 2	株式会社先端医学社	日本	2016	106-111
菅野伸彦	腎と透析診療指針2016。腎移植後の合併症、整形外科的合併症		腎と透析, 80	株式会社東京医学社	日本	2016	738-40
Sugano N	Osteonecrosis of the humeral head.	Koo KH, Mont MA, Jones LC	Osteonecrosis	Springer	Heidelberg, New York, Dordrecht, London, Springer	2014	389-394
Sugano N Ohzono K	Natural course and the JIC classification of osteonecrosis.	Koo KH, Mont MA, Jones	Osteonecrosis	Springer	Heidelberg, New York, Dordrecht, London, Springer,	2014	207-210
黒田隆 猪原登志子 向井久美 浅田隆太 秋山治彦 松田秀一	-患者まで届いている再生医療- 特発性大腿骨頭壊死症に対するbFGF含有ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療		再生医療 Vol. 15/No.2	メディカルレビュー社	日本	2016	40-46
秋山 治彦 菅野 伸彦 山本 卓明	特発性大腿骨頭壊死症の最新知見と展望		Loco Cure (2189-4221)2巻2号	株式会社先端医学社	日本	2016	93-101
黒田 隆	【特発性大腿骨頭壊死症をめぐり最近の展開】成長因子療法		Loco Cure (2189-4221)2巻2号	株式会社先端医学社	日本	2016	136-141
黒田 隆 秋山 治彦	新しい医療技術 特発性大腿骨頭壊死に対する再生医療の取り組み		整形・災害外科 (0387-4095)59巻1号		日本	2016	95-103
Fukushima W Hirota Y	Alcohol. In: Osteonecrosis. Koo KH, Jones LC, Mont MA, editors.			Springer		2014	95-99
山本 卓明 岩本幸英	特発性大腿骨頭壊死症をめぐり最近の展開 発生および発症予防に関する現況と展望		Loco Cure 2	株式会社先端医学社	日本	2016	32-37

山本 卓明	脆弱性骨折	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針 第7版	株式会社 医学書院	日本	2016	58-59
山本 卓明	特発性骨壊死	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針 第7版	株式会社 医学書院	日本	2016	168-169
山本 卓明	特発性大腿骨頭壊死症	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針 第7版	株式会社 医学書院	日本	2016	722-724
山本 卓明	トピックス：大腿骨頭 軟骨下脆弱性骨折	土屋弘行 紺野慎一 田中康仁 田中栄 松田秀一	今日の整形外 科治療指針 第7版	株式会社 医学書院	日本	2016	731
久保田 聡 稲葉 裕 小林直実 池 裕之 手塚太郎 川村正樹 井上登美夫 齋藤知行	特集 整形外科領域に 生かすPET . 18F-Fluori de PETによる大腿骨頭 壊死症の予後予測		関節外科 34 (6)	株式会社 メジカル ビュー社	日本	2015	578-584

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abe H Sakai T Ogawa T Takao M Nishii T Nakamura N Sugano N	Characteristics of bone turnover markers in rapidly destructive coxopathy.	J Bone Miner Metab.		[Epub a head of print]	2016
Takahashi S Fukushima W Yamamoto T Iwamoto Y Kubo T Sugano N Hirota Y	Temporal Trends in Charact eristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011	A Hospital-Based Senti nel Monitoring System in Japan. J Epidemiol	Jun 5;25 (6)	437-44	2015

Abe H Sakai T Ando W Takao M Nishii T Nakamura N Hamasaki T Yoshikawa H Sugano N	Synovial joint fluid cytokine levels in hip disease.	Rheumatology (Oxford)	Jan;53(1)	165-72	2014
Fujita S Arai Y Honjo K Nakagawa S Kubo T	A Case of Spontaneous Osteonecrosis of the Knee with Early and Simultaneous Involvement of the Medial Femoral Condyle and Medial Tibial Plateau.	Case Rep Orthop		2574975	2016
Kubo T Ueshima K Saito M Ishida M Arai Y Fujiwara H	Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan.	J Orthop Sci.	Jul;21(4)	407-13	2016
Saito M Ueshima K Ishida M Hayashi S Ikegami A Oda R Taniguchi D Fujiwara H Kubo T	Alcohol-associated osteonecrosis of the femoral head with subsequent development in the contralateral hip: A report of two cases.	J Orthop Sci.	21(6)	870-874	2016
Hayashi S Fujioka M Ikoma K Saito M Ueshima K Ishida M, Kuribayashi M, Ikegami A Mazda O Kubo T	Evaluation of femoral perfusion in a rabbit model of steroid-induced osteonecrosis by dynamic contrast-enhanced MRI with a high magnetic field MRI system.	J Magn Reson Imaging	41	935-940	2015
Ikegami A, Ueshima K Saito M Ikoma K Fujioka M Hayashi S Ishida M Fujiwara H Mazda O Kubo T	Femoral perfusion after pulsed electromagnetic field stimulation in a steroid-induced osteonecrosis model.	Bioelectromagnetics	36	349-357	2015

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	85	266-270	2014
高辻謙太 齊藤正純 上島圭一郎 石田雅史 山田 学 久保俊一	片側の特発性大腿骨頭壊死症の術後2年で対側に新規に骨壊死をきたした1例	中部整災誌	58	35-40	2015
佐々木幹 高窪祐弥 伊藤重治 石井政次 川路博之 門馬亮介 竹内隆二 高木理彰	特発性大腿骨頭壊死症におけるCTによる壊死領域の評価と骨頭圧潰の関連	Hip joint	42(2)	905-908	2016
佐々木幹 高窪祐弥 伊藤重治 石井政次 川路博之 門馬亮介 竹内隆二 高木理彰	特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨前方回転骨切り術後の圧潰進行例の検討	Hip joint	42(2)	1092-1095	2016
Kuroda Y Asada R So K Yonezawa A, Nankaku M Mukai K Ito-Ihara T Tada H Yamamoto M Murayama M Morita S Tabata Y Yokode M Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H	A pilot study of regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with precollapse osteonecrosis of the femoral head.	Int Orthop	40(8)	1747-54	2016
Kuroda Y Matsuda S Akiyama H	Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head.	Inflamm.	Regener	36:4	2016

Kuroda Y So K Goto K Matsuda S	Extremely early stage osteonecrosis of the femoral head in a patient with hip pain secondary systemic steroid pulse therapy for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.	Int J Surg Case Rep	Jun	15;25:97-101	2016
Okazaki S Nagoya S Shimizu J Takahashi N Mizuo K Hyodoh H Tateda K Kosukegawa I Watanabe S Yamashita T	Superior Retinacular Artery Did Not Occlude in a Rat Model of the Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head.	Open Journal of Orthopedics	6	144-149	2016
		Published Online	June	<a href="http://www.scirp.org/journal/ojo">http://www.scirp.org/journal/ojo</a> <a href="http://dx.doi.org/10.4236/ojo.2016.66022">http://dx.doi.org/10.4236/ojo.2016.66022</a>	2016
Okazaki S Nagoya S, Matsumoto H, Mizuo K Shimizu Watanabe S Inoue H and Yamashita T	TLR4 stimulation and corticosteroid interactively induce osteonecrosis of the femoral head in rat.	J Orthop Res	Feb;34	342-5.	2016
		doi: 10.1002/jor.23008. Epub	Aug 19.		2015
Okazaki S Nagoya S Matsumoto H Mizuo K Sasaki M Watanabe S Yamashita T Inoue H	Development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head requires toll-like receptor 7 and 9 stimulations and is boosted by repression on nuclear factor kappa B in rats.	Laboratory investigation	95	92-99	2015

高橋信行 岡崎俊一郎 名越智 清水淳也 加谷光規 佐々木幹 館田健児 小助川維摩 大西史師 山下敏彦	移植後の特発性大腿骨頭壊死症の発生と免疫抑制剤	Hip Joint	42	161-163.	2016
鈴木大輔 名越 智 佐々木幹人ほか	大腿骨頭回転骨切り術における大腿骨頭の回転シミュレーション	Hip Joint	41	138-141	2015
岡崎俊一郎 名越 智 佐々木幹人 渡邊 智 井上裕匡 山下敏彦	大腿骨頭壊死症の発生と転写制御因子活性	東日本整災会誌	26	44-47	2014
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	25(6)	437-44	2015
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	85(3)	266-70	2014
Iwasaki K Yamamoto T Motomura G Karasuyama K Sonoda K Kubo Y Iwamoto Y	Common site of subchondral insufficiency fracture of the femoral head based on three-dimensional magnetic resonance imaging.	Skeletal Radiol	45(1)	105-113	2016

Yamamoto T Motomura G Karasuyama K Nakashima Y Doi T Iwamoto Y	Results of the Sugioka transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis: Frequency and role of a defect of the quadratus femoris muscle in osteonecrosis progression	Orthop Traumatol Surg Res	102	387-390	2016
Sonoda K Yamamoto T Motomura G Karasuyama K Kubo Y Iwamoto Y	Fat-suppressed T2-weighted MRI appearance of subchondral insufficiency fracture of the femoral head.	Skeletal Radiology	45	1515-1521	2016
Hatanaka H Yamamoto T Motomura G Sonoda K Iwamoto Y	Histopathologic findings of spontaneous osteonecrosis of the knee at an early stage: a case report.	Skeletal Radiology	45(5)	713-716	2016
Utsunomiya T Yamamoto T Motomura G Hamai S Iwamoto Y	The clinicopathologic findings of a subchondral insufficiency fracture of the femoral head in a male patient: a case report.	Skeletal Radiology	45	1425-1429	2016
Sakamoto Y Yamamoto T Kajino Y Kabata T Tsuchiya H Miyake N Iwamoto Y Matsumoto N Ikegawa S	Screening of the COL2A1 mutation in idiopathic osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Res	DOI	10.1002/jor.23300	2016
Kubo Y Yamamoto T Motomura G Karasuyama K Sonoda K Iwamoto Y	Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study.	Springer Plus	5:1880	DOI:10.1186/s40064-016-3576-4	2016
Nakashima Y Yamamoto T Fukushi JI Motomura G Hamai S Kohno Y Iwamoto Y	Transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head after unstable slipped capital femoral epiphysis: 10-year clinical results.	J Orthop Sci	(in press)		2016
Kubo Y Motomura G Ikemura S Sonoda K Yamamoto T Nakashima Y	Factors influencing progressive collapse of the transposed necrotic lesion after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	Orthop Traumatol Surg Res	(in press)		2016

Ohtsuru T Yamamoto T Murata Y Morita Y Munakata Y Kato Y	Bilateral subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with living renal transplantation: A report of two cases.	J Orthop Sci	(in press)		2016
Karasuyama K Yamamoto T Motomura G Sonoda K Kubo Y Iwamoto Y	The role of sclerotic changes in the starting mechanisms of collapse: A histomorphometric and FEM study on osteonecrosis of the femoral head.	Bone	81	644-648	2015
Sonoda K Yamamoto T Motomura G Nakashima Y Iwamoto Y	Outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for posttraumatic osteonecrosis of the femoral head with a mean follow-up of 12.3 years.	Arch Orthop Trauma Surg	135	1257-1263	2015
Takahashi S Fukushima W Yamamoto T Iwamoto Y Kubo T Sugano N Hirota Y	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	25(6)	437-444	2015
Sonoda K Yamamoto T Motomura G Yamaguchi R Karasuyama K Iwamoto Y	Contralateral osteonecrosis of the femoral head newly developed after increasing the dose of corticosteroids.	J Orthop Sci	20(4)	772-775	2015
Lee Y Motomura G Yamamoto T Nakashima Y Ohishi M Hamai S Iura K Iwamoto Y	Rapidly destructive arthroses of the hip joint in a young adult with systemic lupus erythematosus.	Rheumatol Int	35(10)	1753-1757	2015
Kubo Y Yamamoto T Motomura G Tsukamoto N Karasuyama K Sonoda K Hatanaka H Utsunomiya T Iwamoto Y	MRI-detected bone marrow changes within 3 weeks after initiation of high-dose corticosteroid therapy - A possible change preceding the subsequent appearance of low-intensity band in femoral head osteonecrosis-.	Rheumatol Int	35	1909-1912	2015
Sonoda K Yamamoto T Motomura G Hamai S Karasuyama K Kubo Y Iwamoto Y	Bilateral corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head detected at a 6-week interval.	SpringerPlus	4	662	2015



				DOI 10.1186/s40064-015-1458-9	
Yamamoto T Iwamoto Y	Proximal femoral osteotomy: Transtrochanteric rotational osteotomy for the treatment of osteonecrosis THE HIP: Preservation, Replacement, and Revision, Cashman J, Goyal N, Parvizi J. (eds)	Data trace publishing company, Maryland, USA,	Volume 1	chapter 49, 1-10	2015
Yamamoto T Karasuyama K Iwasaki K Doi T Iwamoto Y	Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in male.	Arch Orthop Trauma Surg	134(9)	1199-1203	2014
Yamaguchi R Yamamoto T Motomura G Ikemura S Iwasaki K Zhao G Doi T Iwamoto Y	Bone and cartilage metabolism markers in synovial fluid of the hip joint with secondary osteoarthritis.	Rheumatology	53	2191-2195	2014
Motomura G Yamamoto T Abe K Nakashima Y Ohishi M Hamai S Doi T Honda H Iwamoto Y	Scintigraphic assessments of reparative process in osteonecrosis of the femoral head using SPECT/CT with Tc-99m hydroxymethylen diphosphate.	Nucl Med Commun	35(10)	1047-1051	2014
Ikemura S Yamamoto T Motomura G Yamaguchi R Zhao G Iwasaki K Iwamoto Y	Cytochrome P4503A activity affects the gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.	Int J Exp Pathol	95(2)	147-152	2014
Nakashima Y Hirata M Akiyama M Itokawa T Yamamoto T Motomura G Ohishi M Hamai S Iwamoto Y	Combined anteversion technique reduced the dislocation in cementless total hip arthroplasty.	Int Orthop	38(1)	27-32	2014

Kohno Y Nakashima Y Kitano T Nakamura T Takamura K Akiyama M Hara D Yamamoto T Motomura G Ohishi M Mamai S Iwamoto Y	Subclinical bilateral involvement of the hip in patients with slipped capital femoral epiphysis – a multicenter study.	Int Orthop	37(12)	2331-2336	2014
Hamai S Nakashima Y Akiyama M Kuwashima U Yamamoto T Motomura G Ohishi M Iwamoto Y	Ischio-pubic stress fracture after peri-acetabular osteotomy in patients with hip dysplasia.	Int Orthop	28(10)	2051-2056	2014
Hamada T Yamamoto T Shida J Inokuchi A Arizono T	Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in a patient with alkaptonuria.	Skeletal Radiol	43(6)	827-830	2014
Sonoda K Yamamoto T Motomura G Kido H Iwamoto Y	Subchondral insufficiency fracture of the femoral head after internal fixation for femoral neck fracture: histopathological investigation.	Skeletal Radiol	43(8)	1151-1153	2014
Karasuyama K Yamamoto T Motomura G Nakashima Y Saakmoto A Yamaguchi R Iwamoto Y	Osteonecrosis of the femoral head with collapsed medial lesion.	Clin Med Insights Case Rep	7	103-106	2014
Iida K Hamai S Yamamoto T Nakashima Y Motomura G Ohishi M Karasuyama K Iwamoto Y	Subchondral fracture of the femoral head after acetabular fracture.	J Med Case Rep	8	447	2014
S.Ueda T.Ichiseki Y.Ueda A.Kaneuji N.Kawahara T.Matsumoto	The timing of glucocorticoid-induced osteocytic cell necrosis under hypoxia.	Int J Clin Exp Pathol	9(7)	7470-7475	2016
K.Fukui A.Kaneuji T.Matsumoto	Arthroscopic correction for concomitant cam impingement in a patient with idiopathic osteonecrosis of the femoral head : A case report.	Int J Surg Case Rep	19	154-158	2016

K.Fukui A.Kaneuji T.Matsumoto	Occult fracture of the femoral neck associated with extensive osteonecrosis of the femoral head: A case report.	Int J Surg Case Rep	14	136-40	2015
Fukui K Kaneuji A Fukushima M Matsumoto T	Inversion of the acetabular labrum triggers rapidly destructive osteoarthritis of the hip: Representative case report and proposed etiology.	J Arthroplasty	29	2468-2472	2014
K.Fukui A.Kaneuji M.Fukushima T.Matsumoto	Imaging and histopathological evaluation of a cystlike formation in subchondral insufficiency fracture of the femoral head: A case report and literature review.	Int J Surg Case Rep	5	324-329	2014
Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y, Matsuno T, Ito H, Kishida S, Nakamura J, Nakamura Y, Kishiya M, Yasunaga Y, Yamasaki T, Takahashi D, Asano T, Komiyama S, Ishidou Y, Arishima Y, Kabata T, Matsumoto T, Kaneuji A, Ohzono K, Ito man M, Nishiyama T, Fujishiro T, Higuchi F, Okawa T, Fujioka M, Ueshima K, Motomura G, Sudo A, Chosa E, Osaki M, Hasegawa Y, Endo N, Tokunaga K, Kaku N, Nishii T, Sakai T, Takao M, Takao K, Nakamura H, Iwaki H, Miki H, Hotokebuchi T, Mawatari M, Ni nomiya S, Taneda H, Nagoya S, Kodaira H, Atsumi T, Kobayashi S, Tanaka S, Ito H, Yamamoto K, Jinno T, Koga D, Takagi M, Sasaki K, Inaba Y, Kobayashi N	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.	25(6)	437-44	2015

Kubota S Inaba Y Kobayashi N Tateishi U Ike H Inoue T Saito T	Prediction of femoral head collapse in osteonecrosis using 18F-fluoride positron emission tomography.	Nucl Med Commun	36(6)	596-603	2015
島貫景都 堀井健志 橋本典之 渡邊孝治 高田宗知 高木知治 安竹秀俊 加畑多文	両側大腿骨頸部骨折を生じた特発性大腿骨頭壊死症の1例	臨床整形外科	50(3)	283-286	2015
Okura T Hasegawa Y Morita D Osawa Y Ishiguro N	What factors predict the failure of curved intertrochanteric varus osteotomy for the osteonecrosis of the femoral head?	Arch Orthop Trauma Surg	Dec;136(12)	1647-1655	2016
Takegami Y Komatsu D Seki T Ishiguro N Hasegawa Y	Total hip arthroplasty after failed curved intertrochanteric varus osteotomy for avascular necrosis of the femoral head.	Nagoya J Med Sci	Feb;78(1)	89-97	2016
Ikeuchi K Hasegawa Y Seki T Takegami Y Amano T et al.	Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan.	Mod Rheumatol	Mar;25(2)	278-81	2015
関泰輔 竹上靖彦 天野貴文 小松大悟 樋口善俊ら	特発性大腿骨頭壊死症に対するJHEQ評価	Hip Joint	42巻	78-82	2016
天野貴文 長谷川幸治 関泰輔 池内一磨 竹上靖彦ら	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	45巻	783-874	2015
石原 昌人 仲宗根 哲 山内 貴敬 金谷 文則	特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術の臨床成績	Hip Joint	42	164-167	2016
仲宗根 哲 石原 昌人 山内 貴敬 金谷 文則	3D-MRIを用いた大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術シミュレーション-クモの巣グラフを用いた三次元術前計画-	Hip Joint	42	147-151	2016