

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の医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究

平成29年度総括研究報告書

研究代表者 菅野伸彦

平成30（2018）年5月

目次

研究者名簿	-----1
I . 総括研究報告	
特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び 患者のQOL向上に関する大規模多施設研究	-----3
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 . 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 2014年～2017年の集計結果	-----11
福島若葉、伊藤一弥 (大阪市立大学大学院医学系研究科公衆衛生学) 坂井孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学) 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 . 定点モニタリングシステムから得られる ONFH の臨床疫学像 : 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較	-----22
福島若葉、伊藤一弥 (大阪市立大学大学院医学系研究科公衆衛生学) 坂井孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学) 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)	
3 . 特発性大腿骨頭壊死症の鑑別診断関節リウマチは基礎疾患か?	-----29
坂井孝司、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科整形外科) 福島若葉 (大阪市立大学大学院医学系研究科公衆衛生学) 加畑多文 (金沢大学整形外科) 名越智 (札幌医科大学整形外科) 高橋大介 (北海道大学整形外科) 佐々木幹 (山形大学整形外科) 山崎琢磨 (広島大学整形外科)	
4 . 特発性大腿骨頭壊死症における MRIaxial 像所見の検討	-----32
池村聡、本村悟朗、福土純一、濱井敏、藤井政徳、中島康晴 (九州大学整形外科)	
5 . Pre-collapsestage における疼痛と MRI 所見の検討	-----34
畑中敬之、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、馬場省次、河野紘一郎、 中島康晴 (九州大学整形外科)	
6 . Visualanalogscale による大腿骨頭壊死患者の膝関節及び腰痛の特徴	-----37
大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦、大倉俊昭 (名古屋大学整形外科)	

- 7 . 圧潰後 1 年以上保存的に経過観察した大腿骨頭壊死症の臨床経過 -----39
 本村悟朗、久保祐介、河野紘一郎、池村聡、濱井敏、藤井政徳、福士純一、
 中島康晴（九州大学整形外科）
- 8 . 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭前方回転骨切り術の長期成績
 -Patient-reportedoutcomemeasures（PROMs）による関節温存患者の評価- ---42
 河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、
 濱井敏、藤井政徳、福士純一、中島康晴（九州大学整形外科）
- 9 . 特発性大腿骨頭壊死症に対する QOL 評価 -----45
 上杉裕子、林申也（神戸大学大学院保健学研究科、同医学研究科）
 関泰輔 （名古屋大学大学院整形外科）
 坂井孝司 （大阪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）
- 1 0 . 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 -----55
 秋山治彦（岐阜大学整形外科）
- 1 1 . SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症に対する
 濃縮自家骨髄血移植術の中期成績 -----59
 吉岡友和、菅谷久、都丸洋平、三島初
 （筑波大学医学医療系整形外科運動器再生医療学寄附講座）
- 1 2 . 大腿骨頭壊死症に対する転子間弯曲内反骨切り術後の
 前方壊死部の圧潰進行の検討 -----62
 久保祐介、本村悟朗、池村聡、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、
 中島康晴（九州大学整形外科）
- 1 3 . 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:2017 年 1 月の調査結果 -----64
 治療 サブグループ
 小林千益 （諏訪赤十字病院整形外科）
 大園健二 （尼崎中央病院整形外科）
 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）
 久保俊一 （京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学（整形外科））
 岩本幸英 （九州労災病院院長）
 福島若葉、近藤亨子（大阪市立大学大学院医学系研究科公衆衛生学）
- 1 4 . 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン策定にむけた取り組み現状報告 -----77
 坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科整形外科）
 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）

15 . 予防に向けた先進医療の現況	-----216
本村悟朗、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、池村聡、中島康晴（九州大学整形外科）	
山本卓明（福岡大学整形外科）	
16 . 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム研究 - 成果と現況の報告	-----218
末次弘征（九州大学整形外科	
理化学研究所統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム）	
坂本悠磨、中島康晴（九州大学整形外科）	
山本卓明（福岡大学整形外科）	
池川志郎（理化学研究所統合生命医科学研究センター骨関節疾患研究チーム）	
17 . ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis	
および necrosis に対する hemoxygenase-1 の抑制効果	-----222
山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、石田雅史、後藤毅、林成樹、池上徹、久保俊一	
（京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学（整形外科））	
18 . 特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイド値の検討	-----225
大倉俊昭、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介（名古屋大学整形外科）	
19 . 荷重負荷が圧潰骨頭に及ぼす力学的影響	-----227
宇都宮健、本村悟朗、久保祐介、池村聡（九州大学整形外科）	
下戸健	（福岡工業大学情報工学部情報システム工学科）
日垣秀彦	（九州産業大学生命科学部生命科学科）
中島康晴	（九州大学整形外科）
20 . 特発性大腿骨頭壊死症における圧潰後骨吸収の臨床的・画像的特徴	-----230
馬場省次、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、河野紘一郎、	
中島康晴（九州大学整形外科）	
21 . 骨形態計測を用いた大腿骨頭壊死領域の骨微細構造の評価	-----232
庄司剛士	（広島大学大学院人工関節・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）
山崎琢磨	（広島大学大学院人工関節・生体材料学）
澤幹也、太田悠貴、坂英樹、安達伸生（広島大学大学院整形外科）	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----235

特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究

区分	氏名	所属	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	寄附講座教授
研究分担者	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 整形外科学	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部 整形外科学	教授
	山本謙吾	東京医科大学医学部 整形外科学	主任教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学	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
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 展開医療科学講座 整形外科学	教授
	伊藤 浩	旭川医科大学大学院医学系研究科 整形外科学	教授
	高木理彰	山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科学	主任教授
	松田秀一	京都大学大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学	教授
	秋山治彦	岐阜大学大学院医学系研究科 医科学専攻 病態制御学 整形外科学	教授
	名越 智	札幌医科大学医学部 生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	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 都市医学講座・公衆衛生学	教授
	山本卓明	福岡大学大学院医学研究科 病態機能系専攻 整形外科学	教授
	中島康晴	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学	教授
	兼氏 歩	金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学	特任教授
	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
	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 外科系医学領域 整形外科学	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
神野哲也	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 医歯学系専攻 老化制御学講座 リハビリテーション医学	准教授	
山崎琢磨	広島大学大学院医歯薬保健学研究科 人工関節・生体材料学講座	寄附講座准教授	
三木秀宣	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 整形外科	医長	
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 整形外科学	講師	
仲宗根哲	琉球大学大学院医学研究科 医学専攻 整形外科学	講師	
坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 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 先進治療科学専攻 運動機能修復学講座 整形外科学	教授
	石橋恭之	弘前大学大学院医学研究科 医科学専攻 臨床講座 整形外科学	教授
	加来信広	大分大学大学院医学系研究科 整形外科学	准教授
	西井 孝	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 整形外科	主任部長
	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	寄附講座講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座	教授
	藤原一夫	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 運動器知能化システム開発講座	寄附講座准教授
	三島 初	筑波大学医学医療系整形外科	准教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科学	講師
	林 申也	神戸大学大学院医学研究科 整形外科学	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院 専門医学系部門 機能再生医学分野 整形外科学	講師
	大田陽一	大阪市立大学大学院医学研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学	講師
	市堰 徹	金沢医科大学医学部 臨床医学 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 整形外科学	准教授
	黒田 隆	京都大学大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学	助教
	中西亮介	昭和大学藤が丘病院 整形外科	講師
	宍戸孝明	東京医科大学医学部 整形外科学	准教授
	佐々木幹	山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科学	准教授
	本村悟朗	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学	講師
安藤 渉	独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 整形外科	副部長	
濱田英敏	大阪大学医学部附属病院 整形外科	医員	
事務局	坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 T E L 06-6879-3552 F A X 06-6879-3559 e-mail onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp	講師

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と

診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

菅野伸彦

(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

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

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

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

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

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

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

新の ONFH のリスク因子を分析する。

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

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

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

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

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

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

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

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

1. 研究の目的

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

2. 研究の必要性

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

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

3. 研究の特色・独創的な点

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

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

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

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

4. 研究計画

全体研究計画

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

4. ONFH 診療ガイドラインの策定と公表

本年度の研究手法を以下に記す。

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

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

2. ONFH 診断基準の検証と改訂

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

3. 重症度分類の確立

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

4. ONFH 診療ガイドラインの策定と公表

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

5. 本年度の成果の総括

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(3)大阪大学の坂井らは、関節リウマチ(RA)に

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

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

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

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

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

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

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

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

(10)岐阜大学の秋山らは、ONFH に対する bFGF

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

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

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

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

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

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

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

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

(15)九州大学の本村らは、ONFH発生予防の取り

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

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

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

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

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

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

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

(20)九州大学の馬場らは、stage3・4 の ONFH36 骨頭を対象に、マイクロ CT を用いて骨吸収の特徴を調査し、骨吸収の程度に関連する因子 (臨床項目) を検討した。骨頭体積に対する骨吸収体積の割合は平均 8.2% であり、骨頭の後方に比べ前方で有意に多かった。臨床項目との関連では、骨吸収体積は ONFH の stage と有意な相関を認め、ONFH の圧潰進行に圧潰後の骨吸収が関与している可能性が示唆された。

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

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

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 26 年 1 月～平成 29 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 器官制御外科学 整形外科学)
- 濱田 英敏 (大阪大学医学部附属病院 整形外科)
- 山田 晋 (秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻 機能展開医学系 整形外科学)
- 伊藤 浩 (旭川医科大学大学院医学系研究科 整形外科学)
- 間島 直彦 (愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座)
- 加来 信広 (大分大学大学院医学系研究科 整形外科学)
- 大田 陽一 (大阪市立大学大学院医学研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学)
- 藤原 一夫 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 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先進治療科学専攻 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 外科系医学領域 整形外科学)
- 兼氏 歩 (金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学)
- 市堰 徹 (金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科学)
- 安藤 涉 (独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 整形外科)
- 中島 康晴、本村 悟朗 (九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 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)
- 林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科学)
- 三木 秀宣 (独立行政法人国立病院機構 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 (札幌医科大学医学部 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 (東京医科大学医学部 整形外科学)

神野 哲也

(東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 医歯学系専攻
老化制御学講座 リハビリテーション医学)

尾崎 誠

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
展開医療科学講座 整形外科)

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 整形外科)

石橋 恭之

(弘前大学大学院医学研究科 医科学専攻 臨床講座 整形外科)

山崎 琢磨

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 人工関節・生体材料学講座)

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院 専門医学系部門 機能再生医学分野 整形外科)

須藤 啓広

(三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学)

帖佐 悦男

(宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科)

高木 理彰、佐々木 幹

(山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科)

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 医学専攻 整形外科)

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

新患症例の集計結果は以下の通りである。男性の割合は全期間で 58% であり、明らかな経年変化は認めなかった。男性では、30 歳代から 40 歳代に確定診断時年齢の集積が認められ、ステロイド全身投与歴を有するものは 49%、習慣飲酒歴を有するものは 68%、喫煙歴を有するものは 50% であった。一方、女性では、30 歳代から 60 歳代に確定診断時年齢が幅広く分布したが、平成 26 年以降 60 歳代が増加したことで、平成 26 年、27 年、29 年の集計では 30 歳代から 40 歳代と 60 歳代に 2 峰性を示した。また、女性でステロイド全身投与歴を有するものは 79%、習慣飲酒歴を有するものは 23%、喫煙歴を有するものは 20% であり、男女間で分布が異なった。確定診断時の病型は全期間で C-2 が 53% と最も多く、病期は 2 ~ 3A が 56% を占めた。なお、MRI における骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は 230 関節(18%) であった。また、当該 230 関節のうち 201 関節(87%) の病期が Stage1 であった。ステロイド全身投与の対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE) が最多であり、疾患の 21% を占めた。ONFH との鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド全身投与歴を持つ症例 473 例中の 9 例(2%) でステロイド投与対象疾患と報告されていた。移植歴については、骨髄移植の割合が 29/46 件(63%) と高く、本邦における骨髄移植の実施件数の増加を反映したものと考えられる。一方、腎移植歴を有する症例数は毎年減少した。男女とも喫煙歴を有するものの割合が増加傾向にあり、平成 26 年は全体で 25% であったのに対し、平成 29 年は 47% にまで上昇した。

手術症例の集計結果は以下の通りである。手術施行時の年齢は、男性では 40 歳代にピークが認められ、女性では 30 歳代から 60 歳代に幅広く分布した。なお、平成 29 年は男女とも 60 歳代から 70 歳代の割合が増加した。手術時の病型は全期間で C-2 が 65% と最も多く、病期は 3A ~ 4 が全体の 89% を占めた。術式は全期間で骨

切り術が 19%、人工関節置換が 71%を占め、明らかな経年変化は認めず、過去の集計結果とも類似していた。

疫学特性の経年変化についての所見をまとめると、新患症例ならびに手術症例における 60 歳代から 70 歳代の増加、移植歴の内訳の増減、喫煙歴を有する新患症例の割合の増加については、今後の継続的な観察と検討が必要である。その他の疫学特性については、明らかな経年変化は認めなかった。臨床的な所見として、MRI における骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は 230 関節(18%)であった。また、当該 230 関節のうち 201 関節(87%)の病期が Stage1 であった。また、ONFH との鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド全身投与歴を持つ症例 473 例中の 9 例(2%)でステロイド投与対象疾患と報告されていた。これら 2 点については、今後の詳細な検討が必要と思われる。

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

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^{1 6)}。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⁷⁾、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、全国疫学調査の二次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⁸⁾、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 26 年 1 月から平成 29 年 11 月に報告された症例について臨床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⁷⁾。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⁹⁾。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 の主要リスク因子である「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 29 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で、「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¹⁰⁾。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
信州大学医学部
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

(平成26年～29年)

3. 研究結果

平成26年1月から平成29年11月の期間に報告された新患・手術例(新患:869例 1413関節、手術:642例 698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(770例 1266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(591例 635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58%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3例あった。

表 A.1 性別分布

性別	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	770	244	200	180	146
男性	444 (58)	153 (63)	112 (56)	96 (53)	83 (57)
女性	323 (42)	91 (37)	87 (44)	82 (46)	63 (43)
不明	3 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)

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、女性の年齢分布は平成26年以降60歳代が増加したことで、平成26年、27年、29年の集計では30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。

表 A.2.1 男性 確定診断時の年齢分布

年齢	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	444	153	112	96	83
<20	3 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
20-29	46 (10)	12 (8)	18 (16)	9 (9)	7 (8)
30-39	106 (24)	43 (28)	25 (22)	19 (20)	19 (23)
40-49	128 (29)	43 (28)	28 (25)	38 (40)	19 (23)
50-59	74 (17)	29 (19)	13 (12)	10 (10)	22 (27)
60-69	63 (14)	19 (12)	19 (17)	16 (17)	9 (11)
70-79	17 (4)	6 (4)	4 (4)	1 (1)	6 (7)
80-89	6 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
不明	1 (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	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	323	91	87	82	63
<20	17 (5)	7 (8)	5 (6)	2 (2)	3 (5)
20-29	21 (7)	10 (11)	4 (5)	5 (6)	2 (3)
30-39	65 (20)	21 (23)	16 (18)	11 (13)	17 (27)
40-49	72 (22)	14 (15)	19 (22)	25 (30)	14 (22)
50-59	51 (16)	12 (13)	16 (18)	18 (22)	5 (8)
60-69	58 (18)	17 (19)	21 (24)	8 (10)	12 (19)
70-79	31 (10)	8 (9)	5 (6)	10 (12)	8 (13)
80-89	6 (2)	1 (1)	1 (1)	3 (4)	1 (2)
不明	2 (1)	1 (1)	0 (0)		1 (2)

3) 画像所見

全期間累計1266関節において、X線による骨頭圧潰が54%、帯状硬化像は74%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10%、MRIに

よる帯状低信号域は95%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。

なお、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって、確定診断にいたった関節が230/1266関節(18%)あった。

表 A.3 確定診断時の画像所見

	H26-H29 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)	H29 関節 (%)
N	1266	374	344	301	247
X線所見1*	685 (54)	211 (56)	168 (49)	146 (49)	160 (65)
X線所見2*	935 (74)	297 (79)	260 (76)	193 (64)	185 (75)
骨シンチグラム	122 (10)	29 (8)	20 (6)	26 (9)	47 (19)
MRI	1197 (95)	358 (96)	329 (96)	291 (97)	219 (89)
骨生検標本	12 (0.9)	2 (0.5)	4 (1)	0 (0)	6 (2)
MRIのみ	230 (18)	59 (16)	69 (20)	70 (23)	32 (13)

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56%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

	H26-H29 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)	H29 関節 (%)
N	1266	374	344	301	247
1	225 (18)	66 (18)	62 (18)	64 (21)	33 (13)
2	331 (26)	82 (22)	108 (31)	86 (29)	55 (22)
3A	380 (30)	103 (28)	97 (28)	93 (31)	87 (35)
3B	244 (19)	100 (27)	55 (16)	41 (14)	48 (19)
4	85 (7)	23 (6)	22 (6)	17 (6)	23 (9)
データ欠損	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)

5) 画像所見がMRIのみの関節における、確定診断時の病型・病期分類

MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって、確定診断にいたった関節230について、

診断時の病型および病期分類を集計した。病型は36%がC-1であった。その他A、BおよびC-2は20%前後であった。病期は201関節(87%)がStage1であった。

表 A.5.1 画像所見がMRIのみの関節における、確定診断時の病型分類

	H26-H29 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)	H29 関節 (%)
N	230	59	69	70	32
A	53 (23)	12 (20)	15 (22)	17 (24)	9 (28)
B	38 (17)	7 (12)	14 (20)	10 (14)	7 (22)
C-1	83 (36)	20 (34)	30 (43)	24 (34)	9 (28)
C-2	56 (24)	20 (34)	10 (14)	19 (27)	7 (22)

表 A.5.2 画像所見がMRIのみの関節における、確定診断時の病期分類

	H26-H29 関節 (%)	H26 関節 (%)	H27 関節 (%)	H28 関節 (%)	H29 関節 (%)
N	230	59	69	70	32
1	201 (87)	57 (97)	59 (86)	59 (84)	26 (81)
2	21 (9)	2 (3)	6 (9)	8 (11)	5 (16)
3A	6 (3)	0 (0)	3 (4)	3 (4)	0 (0)
3B	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	2 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (3)

6) 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79%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。なお、性別不明の3例は、すべてステロイド全身投与歴を有していた。

表 A.6.1 男性 ステロイド全身投与歴

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	444	153	112	96	83
投与歴なし	227 (51)	84 (55)	53 (47)	44 (46)	46 (55)
投与歴あり	216 (49)	69 (45)	58 (52)	52 (54)	37 (45)
データ欠損	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

表 A.6.2 女性ステロイド全身投与歴

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	323	91	87	82	63
投与歴なし	68 (21)	25 (27)	20 (23)	11 (13)	12 (19)
投与歴あり	255 (79)	66 (73)	67 (77)	71 (87)	51 (81)

7) ステロイド全身投与の対象疾患

ステロイド全身投与歴をもつ473例(性別不明の3例を含む)における、投与対象疾患の頻度を集計した(表 A.7)。SLEの頻度が最も高く97例(21%)であっ

た。ONFHとの鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド投与の対象疾患として報告された症例が9例(2%)であった。膠原病以外では、腫瘍性疾患(48例)、ネフローゼ症候群(28例)、喘息(26例) 皮膚疾患(23例)などが高頻度で認められた(表A.7)。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 ステロイド全身投与の対象疾患

	H26-H29 症例 (%)†	H26 症例 (%)†	H27 症例 (%)†	H28 症例 (%)†	H29 症例 (%)†
N	473	135	126	124	88
SLE	97 (21)	23 (17)	27 (21)	34 (27)	13 (15)
RA	9 (2)	2 (1)	2 (2)	1 (1)	4 (5)
多発性筋炎・皮膚筋炎	40 (8)	10 (7)	13 (10)	9 (7)	8 (9)
その他の膠原病	83 (18)	24 (18)	27 (21)	22 (18)	10 (11)
腫瘍性疾患	48 (10)	16 (12)	13 (10)	13 (10)	6 (7)
血小板減少性紫斑病	7 (1)	1 (1)	3 (2)	2 (2)	1 (1)
再生不良性貧血	6 (1)	4 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
その他の血液疾患*	22 (5)	9 (7)	6 (5)	4 (3)	3 (3)
喘息	26 (5)	4 (3)	5 (4)	11 (9)	6 (7)
COPD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺炎	12 (3)	5 (4)	3 (2)	1 (1)	3 (3)
その他の呼吸器疾患	13 (3)	4 (3)	2 (2)	5 (4)	2 (2)
肝炎	5 (1)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
炎症性腸疾患	9 (2)	2 (1)	0 (0)	3 (2)	4 (5)
ネフローゼ症候群	28 (6)	13 (10)	6 (5)	3 (2)	6 (7)
胃炎	15 (3)	5 (4)	4 (3)	4 (3)	2 (2)
その他の胃疾患	10 (2)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	2 (2)
皮膚疾患	23 (5)	7 (5)	6 (5)	5 (4)	5 (6)
眼疾患	15 (3)	3 (2)	2 (2)	4 (3)	6 (7)
耳疾患	11 (2)	6 (4)	4 (3)	1 (1)	0 (0)
顔面神経麻痺	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
その他	30 (6)	7 (5)	7 (6)	6 (5)	10 (11)
不明	2 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

*: 悪性腫瘍は除く; †: 複数回答可

8) 移植歴

移植歴があるものは期間累計 770 例中 46 例(6%)であった。移植歴がある 46 例中最も多かった臓器は骨髄で 29 例、また、その他の移植臓器として、腎臓 7 例、肝臓 6 例、末梢血幹細胞 1 例、臍帯血 1 例、心臓 1 例の報告があった。腎臓移植の例数は減少傾向を示し、平成 26 年 4 例に対して、平成 29 年は 0 例であった。

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

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	770	244	200	180	146
移植歴					
なし	721 (94)	230 (94)	189 (95)	164 (91)	138 (95)
あり	46 (6)	14 (6)	11 (6)	16 (9)	5 (3)
データ欠損	3 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
移植臓器					
腎臓	7 (15)	4 (29)	2 (18)	1 (6)	0 (0)
骨髄	29 (63)	8 (57)	6 (55)	11 (69)	4 (80)
肝臓	6 (13)	1 (7)	2 (18)	3 (19)	0 (0)
自己末梢血幹細胞	1 (2.2)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臍帯血移植	1 (2.2)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
心臓	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
データ欠損	1 (2.2)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)	1 (20)

移植臓器別割合(%)は、移植歴ありの症例に占める割合

9) 習慣飲酒歴

習慣飲酒歴を有するものは、男性で 68%であったのに対して、女性では 23%と低かった。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。

なお、飲酒歴の有無が不明のものについては「不明」として集計した。また、習慣飲酒歴の有無について、回答が得られていない症例については「データ欠損」として集計した。

表 A.9.1 男性 習慣飲酒歴

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	444	153	112	96	83
なし	137 (31)	54 (35)	35 (31)	34 (35)	14 (17)
あり	301 (68)	98 (64)	76 (68)	59 (61)	68 (82)
不明	2 (0.5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	4 (0.9)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	1 (1)

表 A.9.2 女性 習慣飲酒歴

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	323	91	87	82	63
なし	248 (77)	76 (84)	63 (72)	58 (71)	51 (81)
あり	73 (23)	15 (16)	22 (25)	24 (29)	12 (19)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	2 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)

習慣飲酒を「週1日以上、エタノール換算で週60g以上の飲酒」と定義すると、習慣飲酒歴を有するものは、男性で45%、女性では12%となった(「習慣飲酒」の定義にあたっての詳細は、本報告書の別稿「特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学像 - 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較 -」参照)。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、飲酒歴の有無が不明のものについては「不明」として集計した。また、旧書式で報告された症例については、飲酒頻度の情報が得られていない。当該旧書式で報告された症例を含め、飲酒頻度あるいは飲酒量データが欠損している症例については「データ欠損」として集計した。

表 A.9.3 男性 習慣飲酒歴

(≥ 1 日/週かつ ≥ 60 gEtOH/週)

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	444	153	112	96	83
なし	176 (40)	60 (39)	44 (39)	42 (44)	30 (36)
あり	201 (45)	52 (34)	58 (52)	46 (48)	45 (54)
不明	2 (0.5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	65 (15)	40 (26)	9 (8)	8 (8)	8 (10)

表 A.9.4 女性 習慣飲酒歴

(≥ 1 日/週かつ ≥ 60 gEtOH/週)

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	323	91	87	82	63
なし	270 (84)	79 (87)	70 (80)	66 (80)	55 (87)
あり	39 (12)	9 (10)	11 (13)	13 (16)	6 (10)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	14 (4)	3 (3)	6 (7)	3 (4)	2 (3)

10) 喫煙歴

喫煙歴を有するものは、男性の50%、女性の20%であった。男女とも喫煙歴を有するものの割合が増加傾向にあり、平成26年は全体で25%であったのに対し、平成29年は47%にまで上昇した。

なお、喫煙歴については、平成26年の調査票の書式改訂時に、調査項目に追加された。

表 A.10.1 男性 喫煙歴

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	444	153	112	96	83
喫煙歴					
喫煙歴なし	126 (28)	31 (20)	49 (44)	27 (28)	19 (23)
喫煙歴あり	223 (50)	50 (33)	54 (48)	64 (67)	55 (66)
不明	16 (4)	3 (2)	5 (4)	0 (0)	8 (10)
旧書式	69 (16)	69 (45)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	10 (2)	0 (0)	4 (4)	5 (5)	1 (1)

表 A.10.2 女性 喫煙歴

	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	323	91	87	82	63
喫煙歴					
喫煙歴なし	198 (61)	42 (46)	61 (70)	57 (70)	38 (60)
喫煙歴あり	63 (20)	10 (11)	18 (21)	22 (27)	13 (21)
不明	14 (4)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	10 (16)
旧書式	40 (12)	38 (42)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
データ欠損	8 (2)	0 (0)	4 (5)	2 (2)	2 (3)

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。

表 B.1 性別分布

性別	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	591	192	153	161	85
男性	329 (56)	112 (58)	87 (57)	79 (49)	51 (60)
女性	262 (44)	80 (42)	66 (43)	82 (51)	34 (40)

2) 手術施行時の年齢分布

手術施行時の年齢は、男性では40歳代にピークが認められ、女性では30歳代から60歳代に幅広く分布した。なお、平成29年は男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。

表 B.2.1 男性 手術施行時の年齢分布

年齢	H26-H29 症例 (%)	H26 症例 (%)	H27 症例 (%)	H28 症例 (%)	H29 症例 (%)
N	329	112	87	79	51
<20	4 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	0 (0)
20-29	38 (12)	11 (10)	13 (15)	9 (11)	5 (10)
30-39	56 (17)	17 (15)	14 (16)	18 (23)	7 (14)
40-49	87 (26)	37 (33)	22 (25)	21 (27)	7 (14)
50-59	63 (19)	24 (21)	14 (16)	13 (16)	12 (24)
60-69	52 (16)	18 (16)	10 (11)	13 (16)	11 (22)
70-79	21 (6)	3 (3)	8 (9)	2 (3)	8 (16)
80-89	5 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	0 (0)
不明	3 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (2)

表 B.2.2 女性 手術施行時の年齢分布

年齢	H26-H29	H26	H27	H28	H29
	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)	症例 (%)
N	262	80	66	82	34
<20	8 (3)	5 (6)	1 (2)	0 (0)	2 (6)
20-29	20 (8)	11 (14)	4 (6)	5 (6)	0 (0)
30-39	41 (16)	9 (11)	10 (15)	17 (21)	5 (15)
40-49	50 (19)	15 (19)	12 (18)	17 (21)	6 (18)
50-59	50 (19)	17 (21)	15 (23)	15 (18)	3 (9)
60-69	53 (20)	15 (19)	14 (21)	15 (18)	9 (26)
70-79	34 (13)	8 (10)	9 (14)	10 (12)	7 (21)
80-89	5 (2)	0 (0)	1 (2)	3 (4)	1 (3)
不明	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

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 が全体の 89%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

	H26-H29	H26	H27	H28	H29
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
N	635	208	168	168	91
A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B	11 (2)	6 (3)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
C-1	174 (27)	54 (26)	40 (24)	54 (32)	26 (29)
C-2	410 (65)	129 (62)	120 (71)	98 (58)	63 (69)
不明	20 (3)	10 (5)	1 (1)	9 (5)	0 (0)
判定不能	19 (3)	9 (4)	5 (3)	4 (2)	1 (1)
データ欠損	1 (0.2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

表 B.3.2 術直前の病期分類

	H26-H29	H26	H27	H28	H29
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
N	635	208	168	168	91
1	5 (1)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
2	38 (6)	16 (8)	8 (5)	13 (8)	1 (1)
3A	174 (27)	57 (27)	33 (20)	60 (36)	24 (26)
3B	210 (33)	65 (31)	62 (37)	46 (27)	37 (41)
4	183 (29)	53 (25)	59 (35)	44 (26)	27 (30)
不明	8 (1)	3 (1)	1 (1)	4 (2)	0 (0)
判定不能	16 (3)	10 (5)	4 (2)	1 (1)	1 (1)
データ欠損	1 (0.2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

4) 術式

人工関節置換術が 71%を占めた。骨切り術が 19%、人工骨頭置換が 7%、骨移植の報告は 1 例のみであった。

表 B.4 術式

	H26-H29	H26	H27	H28	H29
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
N	635	208	168	168	91
骨切り術	120 (19)	48 (23)	23 (14)	40 (24)	9 (10)
骨移植術	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
人工骨頭置換	46 (7)	12 (6)	20 (12)	11 (7)	3 (3)
人工関節置換	452 (71)	142 (68)	121 (72)	110 (65)	79 (87)
人工骨頭再置換	2 (0.3)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
人工関節再置換	10 (2)	5 (2)	3 (2)	2 (1)	0 (0)
その他	4 (0.6)	0 (0)	1 (1)	3 (2)	0 (0)

4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに平成 26 年 1 月から平成 29 年 11 月に報告された新患・手術症例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 年～24 年の報告症例の特性とほぼ一致していた¹⁰⁻¹⁸⁾。また、平成 25 年の中間報告とも整合した¹⁹⁾。

ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、男性で 49%であったのに対して、女性では 79%と高かった。ステロイド全身投与の対象疾患については、SLE などの膠原病が高頻度で認められた。なかでも SLE の頻度が最も高く、97 例(21%)であった。膠原病以外では、腫瘍性疾患、ネフローゼ症候群、喘息および皮膚疾患などが高頻度で認められた。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

習慣飲酒歴を有するものの割合についても、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。男性において高く 68%であったのに対して、女性では 23%であった。

以上に述べた 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 3 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、全体としてみると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、本報告の対象期間である平成 26 年以降は、女性の年齢分布は 60 歳代が増加したことで、平成 26 年、27 年、29 年の集計では 2 峰性を示し、30 歳代から 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²⁰⁻²⁶⁾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²⁷⁻³²⁾。一方、本邦における腎移植件数に変化は認められないものの³³⁾、本調査において腎移植歴を有する症例数は毎年減少しており、今後の継続的な観察が必要と考えられる。

3点目として、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は、男性の50%、女性の20%に喫煙歴があった。男女とも喫煙歴を有するものの割合が増加傾向にある。調査項目に加えたことにより、診療時の問診の機会が増えたことの影響も考えられるが、平成26年は全体で25%であったのに対し、平成29年は47%にまで上昇した。

加えて、下記の2点については、臨床的な特徴を認めた。ステロイド全身投与歴をもつもの473例において、ONFHとの鑑別が課題となっている関節リウマチが、ステロイド全身投与の対象疾患とした報告された症例は9例(2%)であった。2点目として、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は230関節(18%)であった。また、当該230関節のうち201関節(87%)の病期がStage1であった。今後の詳細な検討が必要と思われる。

手術症例の疫学特性(性別、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年～24年の報告症例の特性とほぼ一致していた¹⁰⁻¹⁸⁾。また、平成25年の中間報告とも整合した¹⁹⁾。

一方、手術時年齢については、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ていたが、平成29年に、男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。

5. 結論

ONFH 定点モニタリングシステムに平成26年1月から平成29年11月に報告された新患・手術症例について集計を行った。女性の新患症例における確定診断時の年齢分布が30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。また、手術時の年齢分布についても、平成29年に男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。新患症例で移植歴の内訳に増減が認められた。男女とも喫煙歴を有する新患症例の割合が増加傾向にあった。これらの点については、今後の継続的な観察と検討が必要である。その他の記

述疫学特性は平成9年～24年の報告からの変化は認めなかった。

臨床的な所見として、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は230関節(18%)であった。また、当該230関節のうち201関節(87%)の病期がStage1であった。また、ONFHとの鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド全身投与歴を持つ症例473例中の9例(2%)でステロイド投与対象疾患と報告されていた。これら2点については、今後の詳細な検討が必要と思われる。

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

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. 厚労省特定疾患骨・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) 国民衛生の動向 2010/2011 厚生指標増刊・第57巻第9号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 21) 国民衛生の動向 2011/2012 厚生指標増刊・第58巻第9号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 22) 国民衛生の動向 2012/2013 厚生指標増刊・第59巻第9号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 23) 国民衛生の動向 2013/2014 厚生指標増刊・第60巻第9号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 24) 国民衛生の動向 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 平成25年版 厚生労働白書 p. 350
- 30) 平成26年版 厚生労働白書 p. 431
- 31) 平成27年版 厚生労働白書 p. 447
- 32) 平成28年版 厚生労働白書 p. 431
- 33) 日本臓器移植ネットワーク 移植に関するデータ:
<http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/index.html>

特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学像

- 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較 -

福島若葉、伊藤一弥 (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)
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)

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の臨床疫学像を様々な疫学手法により明らかにしてきた。核をなす2手法は、全国疫学調査と定点モニタリングシステムである。各手法から得られる臨床疫学像は若干異なると思われることから、それぞれの特徴を把握しておくことは、情報の活用にあたり有用と考えた。本研究では、全国疫学調査と定点モニタリングシステムから得られたONFHの臨床疫学像を比較し考察した。

全国疫学調査から抽出した分析対象は、「2015年実施の全国疫学調査において、2014年(調査対象年)に調査対象診療科を受診し、かつ、2014年に確定診断された935症例」である。定点モニタリングシステムから抽出した分析対象は、「定点モニタリングシステムに新患として報告された症例のうち、2014年に確定診断された189症例」である。2群で有意差を認めた特性は、確定診断時年齢(「全国」のピークは60歳代、「定点」のピークは40歳代)、確定診断前の喫煙歴(「全国」32%、「定点」44%)、確定診断時の画像診断(「定点」で、「X線による骨頭内帯状硬化像の形成」「骨シンチグラムによる骨頭のcold in hot像」の割合が高い)、多発性骨壊死検索のための検査実施率(「定点」で高い)、確定診断時の病期(「全国」でStage 1およびStage 4の割合が高い)であった。なお、女性に限定した場合の確定診断時年齢は、「全国」「定点」ともに60歳代の割合が最も高かった。

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

1. 研究目的

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の臨床疫学像を様々な疫学手法により明らかにしてきた。核をなす2手法は、1995年以降10年毎に3回実施してきたONFH全国疫学調査^{1,4)}および1997年に開始されたONFH定点モニタリングシステムである^{5,6)}。

全国疫学調査の最大の長所は、全国の病院の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出する調査設計にある。すなわち、病床数が少ない病院の整形外科を受療する患者も含めてわが国におけるONFHの特性の概要を把握することができ、全国の患者数推

計も可能である。しかし、多くの労力と費用を要することから、頻繁な実施はできないという限界点がある。

定点モニタリングシステムは、ONFH調査研究班班員の所属施設を「定点」として該当症例の報告を依頼することから、ONFHの診断が確実であることが最大の長所である。また、全国疫学調査のような多大な労力・費用を要することなく、ONFHの特性を継続的に把握可能であり、長年のデータ蓄積により経年変化を評価することもできる⁶⁾。しかし、調査対象は特定大規模施設(研究班班員の所属施設)であるため、病床数が少ない病院の整形外科も調査対象に含める全国疫学調査と比較した場合、収集した情報に特有

の偏りが生じる懸念がある。

いずれの手法も長所および限界点を有しており、どちらが「正しい」というものではない。しかし、各手法から得られる臨床疫学像は若干異なると思われることから、それぞれの特徴を把握しておくことは、情報の活用にあたり有用と考えた。

本研究の目的は、全国疫学調査と定点モニタリングシステムから得られた ONFH の臨床疫学像を比較し、その違いについて考察することである。

2. 研究方法

1) 各調査から、以下の手順で比較検討を行う症例を抽出した。

a) 全国疫学調査

2015 年実施の ONFH 全国疫学調査のデータを使用した⁴⁾。当該調査の一次調査では、全国の病院の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2014 年 1 年間(調査対象年)の受療患者数について情報を得ている。二次調査では、一次調査で報告された ONFH 症例のうち、2012～2014 年(直近 3 年間)に確定診断された症例について報告を依頼した。二次調査の集計対象は、計 2,417 症例(確定診断年が 2012 年:665 症例、2013 年:817 症例、2014 年:935 症例)であった。今回の検討では、2014 年 1 年間に確定診断された症例を抽出した。すなわち、分析対象は「2015 年実施の全国疫学調査において、2014 年に調査対象診療科を受診し、かつ、2014 年に確定診断された 935 症例」である(図 1)。

b) 定点モニタリングシステム

ONFH 定点モニタリングシステムは 1997 年に開始された。ONFH 調査研究班の班員所属施設において新患症例および手術症例が発生した場合、調査票による報告を依頼している^{5,6)}。新患症例は「参加施設の整形外科で新規に ONFH と確定診断された症例、あるいは、ONFH と確定診断された後に参加施設の整形外科を初診した症例」であり、手術症例は、「参加施設の整形外科で、ONFH により手術を施行した症例」である。2017 年 11 月時点の登録数は、新患 5,052 症例、手術 4,047 症例であり、国際的にも最大規模のデータベースである。

本検討では、2017 年 11 月時点で新患データベー

スに登録された ONFH 症例から、2014 年に確定診断された 224 症例を抽出した。なお、2014 年 9 月に調査票書式を改訂したことから⁷⁾、34 症例は旧調査票で報告されていた。旧調査票は、2015 年実施の全国疫学調査・二次調査個人票と共通する調査項目が限られるため、これら 34 症例は除外した。さらに、性・年齢の情報に欠損があった 1 症例を除外した。最終的に、分析対象は「ONFH 定点モニタリングシステムに新患として報告された症例のうち、2014 年に確定診断された 189 症例」となった(図 1)。

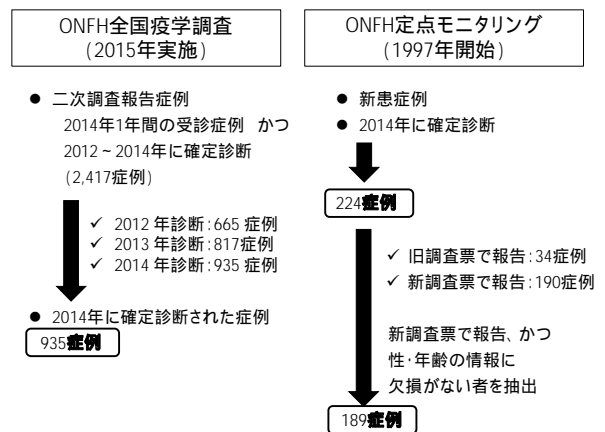


図 1. 分析対象設定フロー

2) 検討項目

2 調査で比較可能な項目として、性比、確定診断時の年齢、確定診断前の既往歴、確定診断時の画像所見、確定診断時の病期・病型分類、画像診断による大腿骨以外の骨壊死、について検討した。

3) 統計解析

本研究における「習慣飲酒歴あり」は、「週 1 日以上かつ週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者」と定義した。定義にあたっては、以下を参考にした。

わが国の国民健康栄養調査では、「飲酒習慣のある者」とは、週に 3 回以上飲酒し、飲酒日 1 日当たり 1 合以上を飲酒すると回答した者」と定義している⁸⁾。これは、「週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者」に相当する。

「週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者」には、「1 ヶ月に 1 回のみ、240g のアルコールを摂取する者」も該当する。しかし、飲酒

頻度から考えると、週1日未満の飲酒(例:月1~3回)は「習慣飲酒」とは考えにくい。従って、頻度の観点から、「週1日以上」という定義も加える。

データ解析にはSASを使用した。有意水準は5%とし、カイ2乗検定あるいは拡張マンテル検定(傾向性を検出)による有意差検定を行った。

(倫理面への配慮)

2015年実施の全国疫学調査については、大阪大学大学院医学系研究科(研究班の研究代表者所属施設)および大阪市立大学大学院医学研究科(疫学調査担当者所属施設)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については、大阪市立大学大学院医学研究科(情報のとりまとめ施設)および各参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

以下、全国疫学調査から抽出した症例を「全国」、定点モニタリングシステムから抽出した症例を「定点」と略して結果を述べる。

1) 性比

「全国」は1.4:1、「定点」は1.3:1であり、有意差は認めなかった。

2) 確定診断時の年齢

10歳毎の分布をみると(図2)、ピークは「全国」が60歳代、「定点」が40歳代であった。カイ2乗検定では有意差を認めなかったが、拡張マンテル検定では $P<0.01$ であった。すなわち、「全国」では高齢者の割合が高く、「定点」では若年者の割合が高い傾向を認めた。

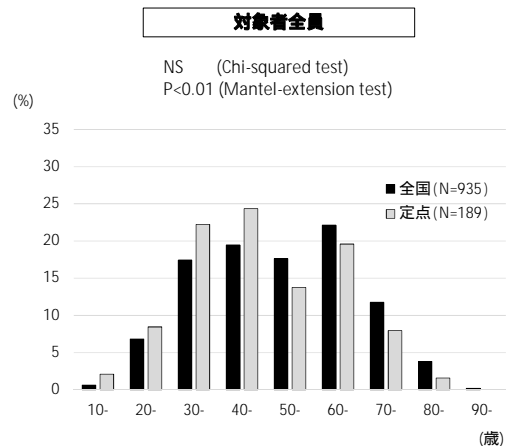
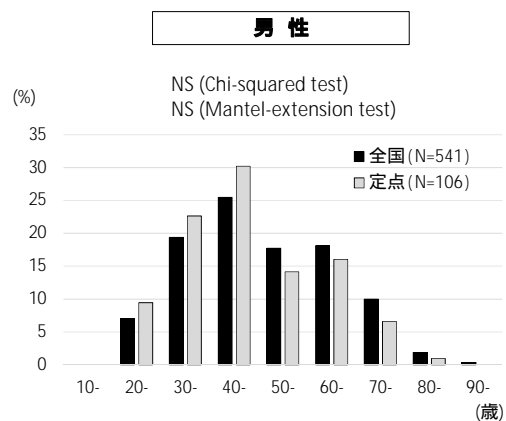


図2. 確定診断時の年齢分布

確定診断時の年齢分布を男女別にみると(図3)、男性では「全国」「定点」ともに40歳代にピークを認めた(カイ2乗検定、拡張マンテル検定ともに有意差なし)。女性では「全国」「定点」ともに60歳代にピークを認めたが、「定点」では30歳代にもピークを認め、2峰性であった(カイ2乗検定では有意差なし、拡張マンテル検定で $P<0.01$)。



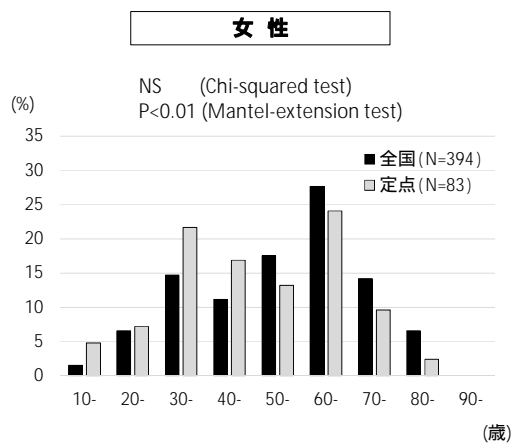


図 3. 確定診断時の年齢分布 (男女別)

3) 確定診断前の既往歴

ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴(週 1 日以上かつ週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者)、移植歴を有する者の割合は、「全国」と「定点」で有意差を認めなかった(図 4)。

喫煙歴を有する者の割合は、「全国」よりも「定点」で有意に高かった(32% vs. 44%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$) (図 4)。なお、喫煙歴が不明(欠損値)であった者の割合は、「全国」が 13%(120/935)、「定点」が 11%(21/189)であり、差を認めなかった。

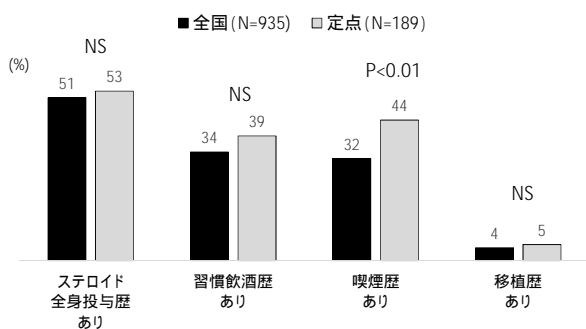


図 4. 確定診断前の既往歴

また、「ステロイド全身投与歴あり」の者についてみると、投与疾患のうち全身性エリテマトーデス(SLE)が占める割合は、「全国」が 18%、「定点」が 26%であり、有意差を認めなかった。

4) 確定診断時の画像所見

ONFH の診断基準を構成する画像所見 5 項目をみると(図 5)、「全国」と比べて、「定点」では、「X 線に

よる骨頭内帯状硬化像の形成」「骨シンチグラムによる骨頭の cold in hot 像」を認めた症例の割合が有意に高かった(それぞれ、75% vs. 82%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$; 6% vs. 10%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$)。その他の画像所見については、割合に有意差を認めなかった。

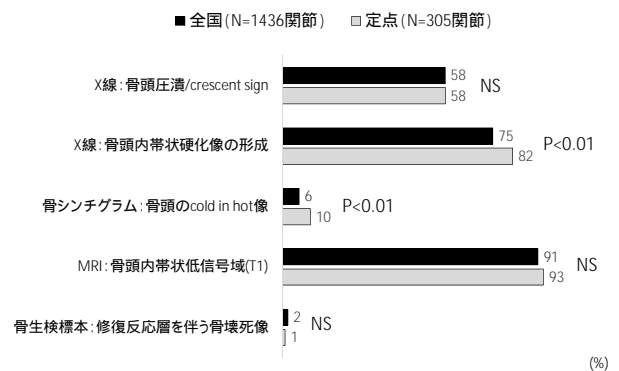


図 5. 確定診断時の画像所見

5) 確定診断時の病期・病型分類

病型(Type)分類の分布は、「全国」と「定点」で有意差を認めなかった(図 6)。病期(Stage)分類の分布には有意差を認め(カイ 2 乗検定で $P<0.01$)、「定点」と比べて、「全国」では、Stage 1 と Stage 4 の割合が高かった(図 6)。

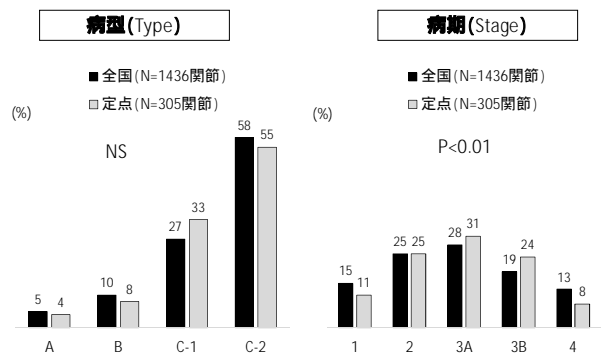


図 6. 確定診断時の病期・病型分類

6) 画像診断による大腿骨以外の骨壊死

「全国」では、「定点」と比べて、画像診断による「検査なし」あるいは「不明」の割合が有意に高かった(86% vs. 71%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$) (図 7)。

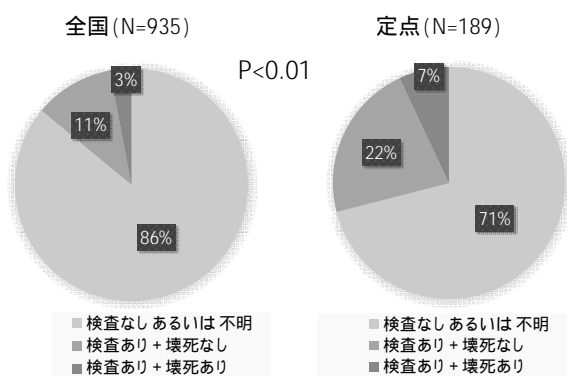


図 7. 画像診断による大腿骨以外の骨壊死

4. 考察

全国疫学調査と定点モニタリングシステムから得られた ONFH の臨床疫学像について、「2014 年の確定診断例」という条件を揃えた上で検討した。以下、検討項目のうち、主に有意差を認めた特性について考察する。

1) 確定診断時年齢

ONFH の好発年齢は 30 ~ 50 歳代であり、男女問わず、若年期と壮年期に多い疾患といわれてきた⁹⁾。対象者全員では、「全国」は 60 歳代にピークを認め、一方、「定点」は 40 歳代にピークを認め、分布が異なっていた。しかし女性に限ると、「全国」も「定点」も 60 歳代の割合が最も高かった。

対象者全員の結果からは、「全国」では、鑑別すべき疾患(高齢女性における変形性股関節症、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など)の紛れ込みがあるとも考えられる¹⁰⁻¹²⁾。しかし、女性に限った結果からは、高齢女性の ONFH が真に増えている可能性も否定できない。後者を説明する動向としては、昨年度の報告書でも述べた通り⁴⁾、2014 年 10 月 1 日時点のわが国の人口ピラミッドで 60 歳代女性の人数が 40 歳代とともに突出していること¹³⁾、ステロイド投与対象疾患として最も高い割合を占める SLE の発症年齢がやや高齢化しているとの記述があること¹⁴⁾、などが挙げられる。また、「定点」データの毎年の集計でも、平成 26 (2014) 年と平成 27 (2015) 年では、女性の年齢分布が 2 峰性を示し、30 ~ 40 歳代と 60 歳代にピークを認

めた¹⁵⁾。より明確な説明のためには、「定点」データによる継続的な観察に加え、個別の症例検討なども必要になるだろう。

2) 確定診断前の喫煙歴

「全国」に比べて、「定点」では喫煙歴を有する割合が高かった。「不明」の割合は 2 群で差がなかったものの、症例からの聞き取りの程度が異なることによる影響は否定できない。研究班でこれまで実施してきた症例・対照研究の結果から、喫煙による ONFH リスク上昇が一貫して報告されており¹⁶⁻¹⁸⁾、それを踏まえて、2014 年の定点モニタリングシステムの書式改訂時に「喫煙」を既往歴の項目として加えたという経緯がある⁷⁾。研究班の班員所属施設では、リスク因子としての喫煙に対する意識が高まり、診察時の問診でより詳細に聞き取る機会が増えたため、見かけ上、「喫煙歴あり」の割合が高くなったのかもしれない。

3) 確定診断時の画像診断、多発性骨壊死検索のための検査実施率

「定点」は、確定診断時の骨シンチ施行割合が高く、多発性骨壊死検索のための検査実施率も高かった。研究班班員所属施設のため、より慎重な診断と検索を行っている実態を反映していると考えられた。

4) 確定診断時の病期

「全国」では、Stage 1 および Stage 4 の割合が高かった。本来、ONFH は画像所見 5 項目のうち 2 項目を満たす場合に確定診断となるが、Stage 1 については、現実として MRI 所見 1 項目のみで確定診断されている症例が多いと考えられる。また、Stage 4 は関節症変化が出現している時期のため変形性股関節症との鑑別診断が難しいと思われる。すなわち、「定点」で報告された症例は、「全国」と比べて診断の精度が高いという点を反映していると思われる。

全体として、特性の差の多くは、定点モニタリングシステムに報告される ONFH 症例がより正確に診断されていることを反映していると考えられた。このような特徴は、定点モニタリングシステムの効率性もあわせると特筆すべきである。なお、効率性の程度を直近のデータから考察すると、以下のようなになる。定点モニタリングシステムに報告された新患症例のうち、

2014年に確定診断された ONFH 症例は224症例(図1)であった。2015年実施の全国疫学調査では、「2014年1年間(調査対象年)に診断された ONFH 症例」を新患と定義した場合、全国における推計新患数は2,100人であった⁴⁾。すなわち、定点モニタリングシステムの新患データベースは、全国における新患症例の約10%(224/2,100)をカバーしているといえる。

一方、女性における確定診断時年齢の分布など、これまでと異なる知見が両方の手法から得られる場合もあり、その説明にはより詳細な検討が必要と考えられた。いずれにしても、ONFHの臨床疫学像を適切に把握するためには、全国疫学調査や定点モニタリングシステムをはじめとする複数の疫学手法を用いて、総合的に評価することが重要である。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の臨床疫学像を明らかにするための主要な手法である全国疫学調査と定点モニタリングシステムについて、それぞれから得られた ONFH の臨床疫学像を比較し考察した。

2群で有意差を認めた特性は、確定診断時年齢、確定診断前の喫煙歴、確定診断時の画像診断、多発性骨壊死検索のための検査実施率、確定診断時の病期であった。特性の差の多くは、定点モニタリングシステムに報告される ONFH 症例がより正確に診断されていることを反映していると考えられた。一方、女性における確定診断時年齢の分布など、これまでとは異なる知見が両方の手法から得られる場合もあり、その説明のためには、より詳細な検討が必要と考えられた。ONFHの臨床疫学像を適切に把握するためには、全国疫学調査や定点モニタリングシステムをはじめとする複数の疫学手法を用いて、総合的に評価することが重要である。

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) 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.
- 2) 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, pp 51-58, 1997.
- 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: 2715-2724.
- 4) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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28年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NID/D00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告1)(2017年12月28日アクセス)
- 5) 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年度報告書, pp 175-177, 1999.
- 6) 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.

- 7) 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施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. pp. 32-37, 2015.
- 8) 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査報告, 第3部 生活習慣調査の結果, 第46表 飲酒習慣の状況 - 飲酒習慣の状況, 年齢階級別, 人数, 割合 - 全国補正值, 総数・男性・女性, 20歳以上.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h28-houkoku-06.pdf> (2017年12月28日アクセス)
- 9) 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> (2017年12月28日アクセス)
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 安藤渉, 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.

- 13) 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/> (2017年12月28日アクセス)
- 14) 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> (2017年12月28日アクセス)
- 15) 伊藤一弥, 福島若葉, 菅野伸彦, 高尾正樹, 坂井孝司, 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 1 月 ~ 平成 28 年 11 月の集計結果 . 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 28 年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告3) (2017年12月28日アクセス)
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.

特発性大腿骨頭壊死症の鑑別診断 関節リウマチは基礎疾患か？

坂井孝司 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 整形外科)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学系研究科 公衆衛生学)
加畑多文 (金沢大学 整形外科)
名越智 (札幌医科大学 整形外科)
高橋大介 (北海道大学 整形外科)
佐々木幹 (山形大学 整形外科)
山崎琢磨 (広島大学 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の鑑別疾患の一つに関節リウマチ(RA)が挙げられる。平成26年～28年度の定点モニタリングデータで、RAがステロイド投与の基礎疾患として記載されている頻度は、5例/362例(1.38%)であった。5例中3例は自己免疫疾患を、2例は間質性肺炎を合併し、RAのみの例はなかった。

1. 研究の背景と目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の鑑別疾患の一つに関節リウマチ(RA)が挙げられる。平成26年～28年度に施行した全国疫学調査¹⁾では、RAがステロイド投与の基礎疾患として記載されている頻度は59例/1321例(4.47%)であった。そもそもONFHの基礎疾患としてRAが併存しうるものなのかどうか、これまで詳細な報告はない。

平成26年～28年度の定点モニタリングデータを基に、RAがステロイド投与の基礎疾患として記載されている症例数、及びそれらの症例の特徴について調査した。

2. 研究方法

ONFH診断から報告までの期間を3年以内に限った場合の、平成26年～28年度の定点モニタリングデータを対象とした。RAがステロイド投与の基礎疾患として記載されている症例について、以下の項目について調査した: ONFH診断年月、発症年月、報告日、診断時年齢、性別、両・片側の別、病期、病型、確定診断項目、多発性骨壊死の有無、RA診断年、膠原病併存の有無及び診断年、間質性肺炎併存の有無及び診断年、ステロイド投与開始年、投与期間、一日最大投与量、パルス歴の有無、習慣性飲酒の有無、

喫煙歴の有無。

3. 研究結果

RAがステロイド投与の基礎疾患として記載されている症例は、5例/362例(1.38%)で、全例女性であった。5例についてのONFH診断年月、発症年月、報告日、診断時年齢、両・片側の別、病期、病型、確定診断項目を表1、表2に示す。なお、多発性骨壊死を呈した例はなかった。

5例中3例は自己免疫疾患を、2例は間質性肺炎を合併し、RAのみの例はなかった(表3)。ステロイド投与に関する結果を表4に示す。なお、習慣性飲酒や喫煙歴を有する例はなかった。

表1 ONFH診断・発症の時期

施設	ONFH 診断 年月	ONFH 発症 年月	ONFH 報告日	診断 時 年齢
金沢大	2014/1	2013/9	2014/1/6	73
札医大	2014/6	2013/5	2014/12/11	52
北大	2015/4	-	2015/6/8	72
広島大	2015/10	2015/3	2015/11/4	51
山形大	2016/4	2016/3	2016/8/16	60

表 2 ONFH の病期・病型・確定診断項目

施設	両片側	病期	病型	確定診断項目
金沢大	両側	右 3B 左 1	右 C2 左 C2	XP 帯状硬化 MRI
札医大	片側	左 4	左 C2	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI 病理
北大	両側	右 1 左 1	右 A 左 A	MRI
広島大	両側	右 2 左 3B	右 C1 左 C1	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI
山形大	両側	右 2 左 2	右 C1 左 C1	XP 帯状硬化 MRI

表 3 RA の診断時期と膠原病・間質性肺炎併存状況

施設	RA 診断 年	膠原病 診断年	間質性 肺炎 診断年	ステロイ ド投与 開始年
金沢大	1985	ネフローゼ	2014 あり	1985
札医大	1998	1998 シェー グレン 2006SLE	なし	1998
北大	1975	1975LE	なし	1975
広島大	2013	なし	あり	2013
山形大	2013	2013 多発 性筋炎・皮 膚筋炎	2013 あり	2013

表 4 ステロイド投与状況

施設	投与期間 (年)	一日最大 投与量(mg)	パルス歴
金沢大	22	?	あり
札医大	19	50	あり
北大	42	10	なし
広島大	2	30	なし
山形大	4	50	あり

考察

ONFH 診断から報告までの期間を 3 年以内に限った場合の、平成 26 年～28 年度の定点モニタリングにおいて、RA がステロイド投与の基礎疾患として記載されている症例は 5 例/362 例(1.38%)であった。5 例中 3 例は自己免疫疾患を、2 例は間質性肺炎を合併し、RA のみの例はなく、今回の調査では、RA が ONFH 例におけるステロイド投与の基礎疾患かどうか、明確には言えないという結果であった。

Lockshin らは RA の側からみた場合の、RA と自己免疫疾患の合併頻度は 30%で、一つの自己免疫疾患と合併する頻度は 26%、2 つ以上の自己免疫疾患と合併する頻度は 4%であったと報告している²⁾。また、Ramussen らは、シェーグレン症候群の患者の 18%は最初に RA と診断されていたと報告している³⁾。RA と自己免疫疾患との合併は決してまれではなく、RA よりも併存する自己免疫疾患が、ステロイド投与の基礎疾患として適切かもしれない例が多く存在する可能性を示唆している。定点モニタリングデータを基に、症例数を増やしてさらに調査を進める予定である。

4. 結論

平成 26 年～28 年度の定点モニタリングデータで、RA がステロイド投与の基礎疾患として記載されている頻度は、5 例/362 例(1.38%)であった。5 例中 3 例は自己免疫疾患を、2 例は間質性肺炎を合併し、RA のみの例はなかった。

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) 福島若葉ら 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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26-28年度総合研究報告書 PP16-39, 2017
- 2) Lockhin MD, et al. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med* 2015 2: doi: 10.1136/lupus-2015-000084.
- 3) Ramussen A, et al. Previous diagnosis of Sjogren's syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 55:1195-1201, 2016.

特発性大腿骨頭壊死症における MRI axial 像所見の検討

池村 聡、本村悟朗、福士純一、濱井 敏、藤井政徳、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の診断、壊死範囲同定には MRI が必須であり、両側同時に評価可能な coronal 像、axial 像が用いられることが多い。前後方向の壊死境界同定には axial 像が重要であるが、体軸を基準とした axial 像と頸部軸を基準とした axial 像では壊死境界に相違を認める。今回、両 axial 像で壊死境界の比較検討を行った。

2. 研究方法

2017 年 7 月～10 月までに体軸に平行な MRI axial 像(以下 Axial)と頸部軸に平行な MRI axial 像(以下 Oblique axial)両方施行した、特発性大腿骨頭壊死症例 10 例 16 股を対象とした。内訳は、男性 8 例 13 股、女性 2 例 3 股で、平均年齢 37 歳(21～54 歳)、ステロイド関連 5 例、アルコール関連 4 例、両方なしが 1 例であった。病期は、Stage 2: 3 股、3A: 10 股、3B: 3 股であり、病型は、Type B: 3 股、C1: 8 股、C2: 5 股であった。全例に X 線で帯状硬化像を認めた。

後方健全域測定(図 1)。Axial は骨頭中央もしくは上下 1 スライスの中で後方壊死部が最も広いスライスで評価、Oblique axial は頸部軸中央スライスで評価した。評価画像は T1: 5 股、脂肪抑制 T2: 2 股、造影 T1: 9 股であり、スライス厚は、3mm: 2 股、4mm: 10 股、5mm: 4 股であった。

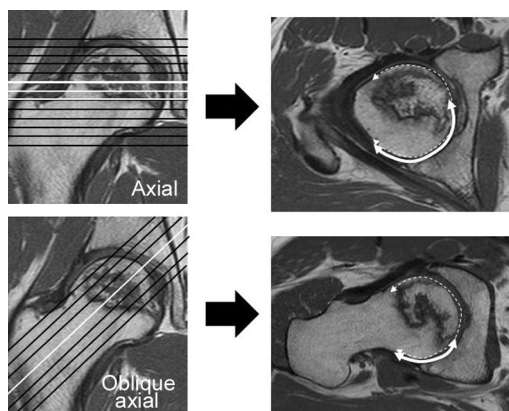


図 1. 後方健全域/骨頭前後径の比(%)で算出

3. 研究結果

後方健全域は、Axial 平均 51.1%(27.3～85.1%)、Oblique axial 平均 36.2%(22.1～79.2%)であり、16 股中 15 股(94%)で Axial に比し Oblique axial で後方健全域は減少していた(P = 0.0008, Wilcoxon signed-rank test)。

Oblique axial の後方壊死境界部と近似する Axial のスライスは、骨頭中央(or 上下 1 スライス)の 1 スライス上が 4 股、2 スライス上が 8 股、3 スライス上が 4 股であり、スライス厚を考慮すると、平均 8mm 近位のスライスが Oblique axial と近似していた。

4. 考察

本研究では、Axial での後方健常域は、Oblique axial で有意に低下するという結果であった。この相違は、骨壊死が骨頭上方から前方にかけて好発する事に起因すると考えられた。Oblique axial は頸部軸を基準としたスライスであるため、上方の壊死部も描出されるが、Axial での骨頭中央付近のスライスでは上方部は描出されないため、後上方の壊死部が評価出来ていない可能性が示唆された。

本研究対象は、平均年齢 37 歳と比較的若年であり、紹介元初診時の Axial 所見では 16 股中 15 股 (94%) が後方健常域 1/3 以上の前方回転骨切り術の適応¹⁾であり、骨切り術を考慮され紹介された可能性がある。しかし、当科で Oblique axial で再評価すると、適応症例は 16 股中 5 股 (31%) にまで減少していた。手術法決定の際には、Axial で後方健常域が広くても、Oblique axial で正確に評価する必要があり、また、Oblique axial 像の重要性が広く伝われば、複数回の MRI 撮影が不要となり、回転骨切りの適応のある症例では、手術までの時間短縮に繋がる可能性があると考えられた。

5. 結論

Axial と Oblique axial における後方壊死境界部の比較検討を行った結果、Axial (骨頭中央もしくは上下 1 スライス) での後方健常域は平均 51.1%、Oblique axial (頸部軸中央) の平均は 36.2% と有意差を認め、16 股中 15 股 (94%) で Axial に比し Oblique axial で後方健常域は減少していた。

前方回転骨切り術を考慮する場合、Axial で後方健常域が広くても、Oblique axial 像で詳細に評価する必要がありと考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Utsunomiya T, Nakashima Y. The Utility of Contrast-enhanced MR Imaging for Precise Assessment of Necrotic Area in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. 2017 Annual Meeting of the Orthopaedic

Research Society (March 19-22, 2017, San Diego, CA, USA).

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

Pre-collapse stage における疼痛とMRI 所見の検討

畑中敬之、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴（九州大学整形外科）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の Stage 分類は、単純 X 線像で評価される圧潰の有無によって pre-collapse stage と post-collapse stage に大別されるが、pre-collapse stage ONFH における疼痛の有無については詳細な検討がなされていない。今回、pre-collapse stage ONFH 121 股を対象として疼痛の有無を調査し MRI 所見との関連を検討したところ、疼痛ありは 47 股(38.8%)で MRI における骨髄浮腫像 (BME) と強い相関があった。BME は軟骨下骨折との関連が強く示唆されることから、BME の有無も Stage 分類を行う際の参考にすべきと考えられた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)における圧潰の有無は予後に大きく影響し、その判別は治療方針の決定に非常に重要である。現在用いられている ONFH の Stage 分類は、単純 X 線上の圧潰の有無によって pre-collapse stage と post-collapse stage に大別され、手術治療の適応・成績や自然経過の報告に多く用いられている。

近年、欧米を中心に pre-collapse stage ONFH を対象とした core decompression や細胞療法が盛んに行われており、圧潰発生を primary endpoint とした成績の報告が散見される。これらの報告の中には、対照群を含め、術前に疼痛を伴う症例と伴わない症例が混在しているものがあるが^{1,2)}、術前の疼痛の有無については詳細な検討はなされておらず、X 線では判別できない圧潰症例の混在が示唆される。

MRI は ONFH の確定診断や壊死領域の同定に有用でありよく用いられるが、骨髄浮腫像 (bone marrow edema: BME) や軟骨下骨折線陰影を呈することがあることが知られており、疼痛との関連も報告されている³⁾。しかしながら、X 線上の pre-collapse stage ONFH を対象として、疼痛と MRI 所見の関連を検討した報告は乏しい限りがない。

本研究の目的は pre-collapse stage ONFH 患者における疼痛の有無の割合を調査し、疼痛の有無

と MRI 所見の関連を明らかにすることである。

2. 研究方法

2010 年 1 月から 2016 年 3 月に 250 人(384 股)の ONFH 患者が当科を受診された中で、X 線上 pre-collapse stage ONFH と判別したのは 160 股であった。このうち、MRI 撮像時期が単純 X 線撮像から 1 か月間以上経過していた 39 股を除外した、121 股を本研究の対象とした。pre-collapse stage ONFH の定義は、単純 X 線の股関節正面像、側面像の 2 方向で 1) 球形を保つもの (同心円で確認)、2) crescent sign を認めないものと定義した。

疼痛の有無は股関節 JOA スコア⁴⁾で疼痛 30 点以下を疼痛ありと判定した。MRI 所見は、BME、関節液貯留、軟骨下骨折の有無を評価し、疼痛の有無と MRI 所見の関連を検討した。

3. 研究結果

121 股のうち疼痛ありは 47 股(38.8%)、疼痛なしは 74 股(61.2%)であった。

BME、関節液貯留、軟骨下骨折は疼痛ありではそれぞれ 42/47(89.3%)、38/47(80.8%)、16/47(34.0%)に認め、疼痛なしでは 0/74(0%)、21/74(28.4%)、0/74(0%)であった。疼痛の有無は BME、関節液貯留、軟骨下骨折と相関しており ($p < 0.001$)、BME が疼痛と最も相関のある因子であった (BME: $\kappa = 0.888$, 関節液貯留: $\kappa = 0.434$, 軟骨

下骨折: =0.254)。

なし

4. 考察

本研究では、X線上の pre-collapse stage ONFH 121 股において、47 股(38.8%)に疼痛を認めた。疼痛ありの 47 股のうち 42 股(89.3%)に MRI で BME を認めた。一方で疼痛がない症例では全例に BME を認めなかった。よって、X線上の pre-collapse stage は、疼痛と強い相関のある BME の有無で二分されることが明らかとなった。

BME は軟骨下骨折との強い相関が報告されている^{5,6)}。本研究においても BME を認めた全例で疼痛を認め軟骨下骨折の存在が示唆されたが、一方で MRI での軟骨下骨折の検出率は 34%と低かった。しかしながら、MRI は CT に比して軟骨下骨折の検出率が劣ることが報告されていることから⁷⁾、本研究における 34%の軟骨下骨折検出率も MRI による検出限界の可能性が考えられた。

単純 X 線で pre-collapse stage ONFH と分類し得る症例においても、BME を伴っている場合には、すでに軟骨下骨折が存在する可能性が考えられる。すでに軟骨下骨折を生じている症例も pre-collapse stage ONFH に含めてしまうことは、治療のみならず真に未圧潰である ONFH 骨頭の自然経過の判定にも致命的な影響を与えかねない。MRI は ONFH の診断・治療に日常的に用いられているものであることを考慮しても、Stage 分類を行う際には BME 所見の有無も参考にすべきと考えられる。

5. 結論

単純 X 線で判別した pre-collapse stage ONFH における疼痛の有無と MRI 所見(BME、関節液貯留、軟骨下骨折)との関連を調査した。Pre-collapse stage ONFH の 38.8%に疼痛を認め、疼痛は BME と強い相関があった。Stage 分類を行う際には、MRI での BME の所見の有無も参考にすべきと考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

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) Floerkemeier T, Thorey F, Daentzer D, Lerch M, Klages P, Windhagen H, von Lewinski G. Clinical and radiological outcome of the treatment of osteonecrosis of the femoral head using the osteonecrosis intervention implant. *Int Orthop*. 2011 Apr;35(4):489-95.
- 2) 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 Nov;49(5):1005-9.
- 3) Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jun;186(6):1761-70.
- 4) 井村慎一: 日本整形外科学会股関節機能判定基準. 日本整形外科学会誌, 69: 860-867, 1995.
- 5) 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.
- 6) Theruvath AJ, Sukerkar PA, Bao S, Rosenberg J, Luna-Fineman S, Kharbanda S, Daldrup-Link HE. Bone marrow oedema predicts bone collapse in paediatric and adolescent leukaemia patients with

corticosteroid-induced osteonecrosis. Eur Radiol. 2018 Jan;28(1):410-417.

- 7) Meier R, Kraus TM, Schaeffeler C, Torka S, Schlitter AM, Specht K, Haller B, Waldt S, Rechl H, Rummeny EJ, Woertler K. Bone marrow oedema on MR imaging indicates ARCO stage 3 disease in patients with AVN of the femoral head. Eur Radiol. 2014 Sep;24(9):2271-8.

Visual analog scale による大腿骨頭壊死患者の膝関節及び腰痛の特徴

大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦、大倉俊昭（名古屋大学医学部 整形外科）

1. 研究目的

大腿骨頭壊死(ONFH)の特徴として高頻度に両側の股関節を障害されることが挙げられる。また痛みに関しては股関節のみに限局せず、腰痛や膝関節痛など様々な症状を呈することも知られている。しかし、ONFH において骨頭の圧壊や対側股関節状態が関連痛にどのような影響を与えるか検討した報告は少ない。今回、ONFH 患者の初診時での Visual analog scale(VAS)を調査し、対側股関節の状態や骨頭の圧壊による関連痛の影響について検討した。

2. 研究方法

2014年4月から2017年10月までに当院に紹介した非外傷性 ONFH は 119 例であった。Inclusion criteria としては ONFH の分類 JMHLW(2011)を用いて MRI 又は Xp で診断を行った。その内、外傷性 ONFH の 5 例、過去に股関節の治療歴のある 3 例、データの不備がある 6 例は除外とした。最終的に 105 例 130 関節を対象とした。これらを歩行時に片側股関節痛を呈する 80 例 80 関節(Unilateral group) と両側股関節痛を呈する 25 例 50 関節(Bilateral group)に分けた。性別は Unilateral group は男性 42 例、女性 38 例、Bilateral group は男性 18 例、女性 7 例で平均年齢は Unilateral group 43.2 歳、Bilateral group 46.2 歳であった。患者背景では Bilateral group で有意に女性が多い結果であった。ONFH の関連因子、Stage 及び Type 分類などの他の項目では 2 群間に有意差は認めなかった。(表 1)

検討項目は股関節、膝関節及び腰椎の痛みの VAS とした。これらの項目に関して 1) Unilateral group と Bilateral group での比較、2) Stage 分類別での各検討項目の推移について調査を行った。Stage 分類別での各検討項目の推移は対側股関節の影響を除くため Unilateral group のみでの評価で行った。

統計学的解析に関しては 2 群間の比較に関しては

Mann-Whitney U test、圧壊に伴う傾向分析として Jonckheere-Terpstra trend test を使用し、それぞれ有意水準は 0.05 とした。

	Unilateral group (n=80)	Bilateral group (n=25)	P value
Number of patients	80	50	
Gender (male/female)	42/38	18/7	0.014
Age (years)	46.2±16.5	43.2±12.1	0.458
Type A/B/C1/C2	0/7/26/47	0/4/15/31	0.988
Stage 1+2/3A/3B/4	18/23/24/15	11/18/13/8	0.844
Etiology St/Al/ION	45/21/14	34/11/5	0.348

St: Steroid Al: Alcohol ION: Idiopathic Osteonecrosis

表 1: 患者背景

3. 研究結果

股関節及び膝関節の VAS に関しては両群間で有意差を認めなかった。一方で腰痛に関しては Unilateral group 9(0-76)に対して Bilateral group は 46(0-98)で有意に Bilateral group で不良であった ($p<0.01$) (表 2)。Stage 進行との各 VAS の関連性に関しては股関節痛及び膝関節痛は圧壊とともに悪化し、有意差を認めた。 ($p=0.037$, $p=0.048$) 一方で腰痛に関しては圧壊との関連性は認めなかった(表 3)。

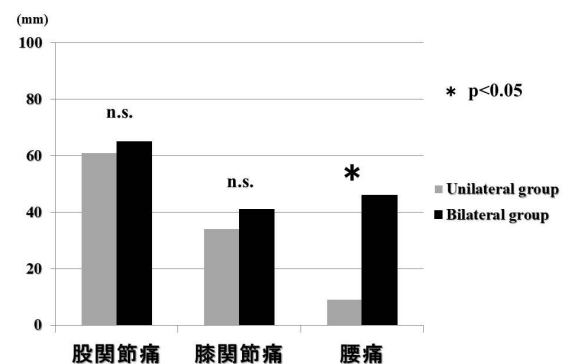


表 2: 片側及び両側股関節痛での VAS の比較

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

4. 考察

股関節疾患は股関節以外の部位にも関連痛を発生することが報告されており、過去の報告では膝関節 29-34%、腰椎は 17-21%と報告されている^{1,2)}。ONFH の関連痛について Nakamura らは膝関節 68%、腰椎 8%でその特徴として変形性股関節症と比較して膝関節痛が強く、腰痛は少ないと報告している³⁾。また Hauzeur らは ONFH の初診時の自覚症状について腰痛 49%、股関節痛 41%、膝関節痛 8%と報告している⁴⁾。本研究の結果の膝関節痛に関しては股関節痛と同様な痛みの傾向を示し、骨頭の圧壊とともに強くなることが明らかとなった。一方で腰椎の VAS に関しては両側股関節痛症例が片側症例と比較して有意に高かった。股関節疾患と腰痛の関連については股関節障害に伴う脊椎のアライメント変化が要因と考えられるが詳細なメカニズムについては不明である。しかし、このような ONFH に伴う関連痛の特性を知ることが日常診療において非常に有用と考えられた。

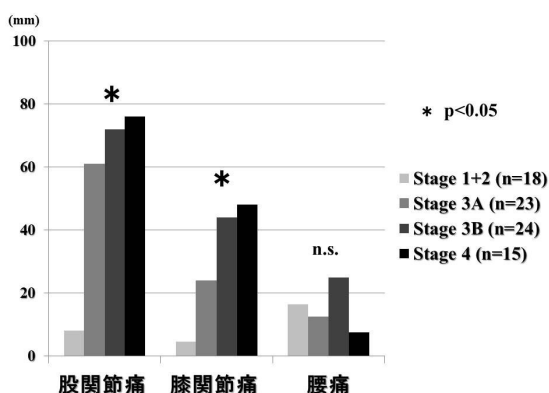


表 3: 骨頭の圧潰と VAS の推移

5. 結論

大腿骨頭壊死に伴う関連痛としては両股関節痛症例では腰痛が有意に強く、膝関節は股関節痛と同様に骨頭の圧壊とともに悪化する傾向を認めた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし(現在投稿中)
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

8. 参考文献

- 1) Nakamura J, Oinuma K, Ohtori S, Watanabe A, Shigemura T, Sasho T, Saito M, Suzuki M, Takahashi K, Kishida S. Distribution of hip pain in osteoarthritis patients secondary to developmental dysplasia of the hip. *Mod Rheumatol.* 2013 Jan;23(1):119-24.
- 2) Hsieh PH, Chang Y, Chen DW, Lee MS, Shih HN, Ueng SW. Pain distribution and response to total hip arthroplasty: a prospective observational study in 113 patients with end-stage hip disease. *J Orthop Sci.* 2012 May;17(3):213-8.
- 3) Nakamura J, Konno K, Orita S, Hagiwara S, Shigemura T, Nakajima T, Suzuki T, Akagi R, Ohtori S. Distribution of hip pain in patients with idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Mod Rheumatol.* 2017 May;27(3):503-507.
- 4) Hauzeur JP, Malaise M, de Maertelaer V. A prospective cohort study of the clinical presentation of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: spine and knee symptoms as clinical presentation of hip osteonecrosis. *Int Orthop.* 2016 Jul;40(7):1347-51.

圧潰後 1 年以上保存的に経過観察した大腿骨頭壊死症の臨床経過

本村悟朗、久保祐介、河野紘一郎、池村聡、濱井敏、藤井政徳、福士純一、中島康晴(九州大学 整形外科)

2010 年から 2015 年の間に当科を初診した大腿骨頭壊死症患者のうち、圧潰後一年以上保存的に経過観察し得たのは 35 患者(41 股)であった。2017 年 8 月末の調査時点までに、20 股(49%)は人工物置換手術を受け、5 年生存率は 50.4% (95%CI: 34.3-66.4)であった。一方、残りの 21 股では保存的経過観察が継続されていたが、14 股に stage の進行を認め、Oxford Hip Score は平均 31.5、SF-12 physical component summary は平均 31.6、UCLA activity score は平均 4.3 であった(回答率 84%)。

1. 研究目的

骨頭圧潰後の大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する保存的治療(経過観察)は圧潰進行や THA への移行を遅らせるものではないとの報告¹⁾はあるが、保存的治療に関する情報は少ない。本研究の目的は、圧潰後少なくとも 1 年以上保存的に経過観察された ONFH 症例のその後を調査し、保存的経過観察継続症例の PROMs (patient-reported outcome measures) を評価することである。

2. 研究方法

対象は、2010 年から 2015 年の間に当科を初診した ONFH 患者のうち、1 年以上保存的に経過観察された 22 名と、1 年以内に片側の手術を施行された症例の中で対側股関節を 1 年以上保存的に経過観察された 13 名、を合わせた 35 症例 41 関節である。男性 22 例、女性 13 例、初診時平均年齢は 47 歳(17-76 歳)、ステロイド関連 24 症例、アルコール関連 8 症例、狭義の特発性 3 症例であった。Type 分類は、B:1 関節、C1:24 関節、C2:16 関節、圧潰確認時の Stage 分類は、3A:33 関節、3B:8 関節であった。

臨床経過の調査は 2017 年 8 月末に行った。調査内容は、圧潰を最初に確認できる時期(単純 X 線 ± MRI)、調査時までの手術治療への移行の有無、最終経過観察時の Stage 分類(単純 X 線 2 方向)である。保存的経過観察継続症例には、SF-12²⁾・Oxford Hip Score³⁾・UCLA activity score⁴⁾のアンケート用紙を同時期に送付した。生存時間分析は手術治療への移

行をエンドポイントとして Kaplan-Meier 法で行った。

3. 研究結果

調査時までには 20 関節(49%)が手術治療へ移行していた。手術内容は、THA:16 関節、BHA:4 関節であった。また、手術は圧潰確認時から平均 26 ヶ月で行われていた。一方、残りの 21 関節(51%)では保存的治療が継続されていたが、このうち 14 関節(67%)で Stage の進行を認めていた。Kaplan-Meier 法による 5 年生存率は 50.4%(95%CI: 34.3-66.4)であった。

PROMs アンケートの回収率は 84%であった。SF-12 では、physical function や role physical のスコアが低い傾向にあり、physical component summary (PCS) は平均 31.6(国民標準値が 50.0)であった。Oxford Hip Score では、「通常時の痛み」「階段の上り」「跛行」の各項目でスコアが低い傾向にあり、平均合計スコアは 31.5 であった。UCLA activity score では全体の 63%が 4(定期的に軽作業を行っている)以下であった。

4. 考察

骨頭圧潰後の保存的治療に関して、平均 5 年の経過観察期間で 69%が手術に移行したという報告⁵⁾や、平均 16 ヶ月の経過観察期間で 68%が THA に移行したという報告¹⁾があり、一般的に圧潰後の ONFH に対する保存的治療は効果的ではないと考えられている。本研究においては、調査対象を保存的治療で少なくとも 1 年以上経過観察されていた症例に限定したた

め、手術へ移行した割合は49%と過去の報告に比べると低いものであったが、圧潰後のONFHに対する保存的治療の困難さを裏付ける結果であった。

一方、保存的治療を継続していた症例がどのような状況にあるのか、これまで詳細に検討した報告は乏しい限りであった。今回我々は、患者による評価ツールである3種類のPROMsを用いて、保存的治療継続症例のQOL・股関節機能・活動性を評価した。包括的なQOL評価ツールであるSF-12の各スコアからは身体的側面のQOLが低下傾向にあることが示唆され、股関節機能の評価に用いられるOxford Hip Scoreの結果からは股関節機能の低下傾向が示唆された。我々は以前に、ONFHに対する前方回転骨切り術とTHAの術前後のSF-36およびOxford Hip Scoreを調査し、それぞれの手術後にPCSとOxford Hip Scoreの平均スコアがそれぞれ有意に改善したことを報告した⁶⁾。これらの術後スコアと比べると、本研究で得られた保存的治療継続症例の各スコアはともに低く、保存的治療継続症例の身体的側面のQOLおよび股関節機能はONFHの術後患者よりも低い傾向にあることが示唆された。また、UCLA activity scoreの結果から、保存的治療継続症例の過半数でその活動性は低いものであることがうかがえ、身体的側面のQOLの低下や股関節機能の低下との関連が示唆された。

本研究結果から、骨頭圧潰後に保存的経過観察を1年以上継続している症例においても、身体的側面のQOL・股関節機能・活動性は平均的に満足できるものではないことが示唆された。これは、圧潰後のONFHに対する一年以上の保存的経過観察の結果を患者側から評価したものであり、ONFH患者が治療を選択する際に提供すべき情報である。

5. 結論

- 1) 圧潰後に少なくとも1年以上保存的に経過観察できたONFH症例においても、約半数は数年で手術治療を要していた。
- 2) 経過観察を継続していた症例の2/3で病期の進行を認め、QOLおよび股関節機能の平均は低く、過半数で活動性は低いものであった。
- 3) 本結果は、圧潰後のONFHに対する保存的治療の結果を患者側から評価したものであり、ONFH患者が治療を選択する際に提供すべき情報である。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Motomura G, Ikemura S, Baba S, Hamai S, Fukushima J, Nakashima Y. Clinical course of conservative follow-up more than one year after femoral head collapse in osteonecrosis. Annual ARCO meeting combined with DKOU 2017(October 24-25, 2017, Berlin, Germany).

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) Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA. Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. Clin Orthop Relat Res. 1986;207:209-15.
- 2) 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;34:220-33.
- 3) Uesugi Y, Makimoto K, Fujita K, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Validity and responsiveness of the Oxford hip score in a prospective study with Japanese total hip arthroplasty patients. J Orthop Sci. 2009;14:35-9.
- 4) Naal FD, Impellizzeri FM, von Eisenhart-Rothe R, Mannion AF, Leunig M. Reproducibility, validity, and responsiveness of the hip outcome score in patients with end-stage hip osteoarthritis. Arthritis Care Res.

2012;64:1770-5.

- 5) Churchill MA, Spencer JD. End-stage avascular necrosis of bone in renal transplant patients. The natural history. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:618-20.
- 6) 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. *Springerplus.* 2016;5:1880.

大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭前方回転骨切り術の長期成績

-Patient-reported outcome measures (PROMs)による温存関節の評価-

河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、濱井敏、藤井政徳、福土純一、中島康晴
(九州大学 整形外科)

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

1. 研究目的

大腿骨頭前方回転骨切り術 (ARO)は、杉岡により報告された大腿骨頭壊死症 (ONFH)に対する関節温存術の一つであり、骨頭を前方に回転することで、後方健常部を荷重部へと移行する手術である¹⁾。AROは良好な臨床成績に加え、患者立脚型評価 (PROMs)で人工股関節置換術と同等の満足度が得られるとの報告がある²⁾³⁾。しかしながら、長期関節温存患者の患者満足度に影響する因子を術前・術後因子で検討した報告はない。

そこで我々は、ARO術後10年以上経過した関節温存症例のPROMsに影響する因子を調査した。

2. 研究方法

2000年1月～2007年12月の間にONFHに対してAROを施行した98患者112症例の中で、術後10年以上追跡可能かつ、関節温存された66患者76股のうち、最終観察時にX線・PROMsによる評価が可能であった48患者56股を対象とした。また、両側例はPROMsの評価のため症状の悪い側を採用することとし、48患者48股を解析した。術前因子として手術時年齢、性別、BMI、関連因子、術前Stage、Typeおよび対側手術歴の有無を評価し、術後因子として術後健常部占拠率、関節裂隙狭小化の有無および脚

長差を評価した。健常部占拠率は過去の報告と同様に臼蓋荷重部における骨頭健常部の割合で表し、脚長差は涙痕を基準に小転子下縁で評価した。関節裂隙狭小化は関節裂隙が1mm以上の狭小化した場合と定義した⁴⁾。最終観察時のPROMsはSF-12 (PCS, MCS), UCLA activity score, Oxford hip score (OHS)を用いて評価した。また、SF-12とOHSに影響を及ぼす術前・術後因子を重回帰分析 (stepwise法)を用いて評価した。

3. 研究結果

術前因子はそれぞれ、手術時年齢:39歳 (12-58歳)、性別:男性32例、女性16例、BMI:22.6kg/m² (15.3-35.1 kg/m²)、関連因子:ステロイド22例、アルコール18例、外傷5例、狭義3例、術前stage:3A 35例、3B 11例、4:2例、type:B 2例、C1 10例、C2 36例、対側手術歴の有無:有19例 (ARO 13例、CVO 3例、THA 3例)、無29例であった。術後因子は、健常部占拠率:56.6% (30.9-100%)、脚長差:8.7mm (0-40mm)、関節裂隙狭小化の有無:有21例、無27例であった。

最終観察時の各PROMsは、PCS 40.0 ± 14.1、MCS 51.5 ± 9.3、UCLA 5.2 ± 1.6、OHS 36.0 ± 9.2であった。

PCSに独立して影響を及ぼす因子は関節裂隙狭小化であった ($P<0.05$)。MCS に影響を及ぼす有意な因子は認めなかった。OHS に影響を及ぼす因子は関節裂隙狭小化とBMI であった ($P<0.01$, $P<0.05$)。

関節裂隙狭小化が重回帰分析で有意な因子であった PCS および OHS を関節裂隙狭小化の有無で2群に分類し比較すると、関節裂隙狭小化有群の PCS 33.7 ± 13.0 , OHS 30.9 ± 9.2 は関節裂隙狭小化無群の PCS 44.4 ± 13.3 , OHS 39.5 ± 7.2 と比して有意に低下していた。

4. 考察

ONFH に対する ARO 術後の長期温存関節症例の PROMs において、本研究では術後関節症性変化が PCS と OHS に最も影響を及ぼす因子であった。ARO 後の PROMs に関していくつかの報告がある。Seki らは術後平均観察期間 5.2 年の 41 患者において平均 PCS が 39.4 であったと報告しており³⁾、Mo tomura らは術後平均観察期間 24.6 年の 12 患者において平均 PCS が 38.7, OHS が 38.9 と報告しており⁵⁾、Kubo らは術後平均観察期間 2.5 年の 9 患者において平均 PCS が 44.5, OHS が 38.4 であったと報告している²⁾。本研究における関節裂隙狭小化無群の OHS 39.5, PCS 44.4 は過去の報告と同様の結果であった。一方で、関節裂隙狭小化有群の OHS, PCS は過去の報告より低値であった。このことから、術後関節症性変化は ARO 後の身体機能における患者満足度の低下をもたらす可能性が示唆された。

ARO 後の関節症性変化は、骨頭荷重部や回転移動した壊死部の圧潰進行による関節不安定性が原因とされており^{4) 6) 7)}、臨床的には、疼痛および可動域制限を引き起こし、しばしば人工関節置換が必要となる。本研究において、術後関節症性変化を認めた群で PCS および OHS の著明な低下を認めたことから、患者満足度の点からも術後関節症性変化は ARO 後の不良因子であると考えられた。

5. 結論

ARO 術後の長期関節温存患者の PCS および OHS において、関節裂隙狭小化が独立して影響を及ぼす因子であり、術後関節症性変化は身体機能における術後満足度の低下をもたらす可能性が示唆された。

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 Orthop Relat Res 1978 Jan-Feb;130:191-201.
- 2) Kubo Y, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Iwamoto Y. Patient-reported outcome measures of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. Springerplus 2016 Oct;5(1):1880
- 3) 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):116-21
- 4) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2012 Jul;17(4):390-396.

- 5) Motomura G, Yamamoto T, Suenaga K, Nakashima Y, Mawatari T, Ikemura S, Iwamoto Y. Lupus 2010 Jun 2010;19(7):860-865
- 6) Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. Progressive collapse of transposed necrotic area after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change. Arch Orthop Trauma Surg 2004 Mar;124(2):77-81
- 7) 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 2017 Apr;103(2):217-222

平成 29 年度 特発性大腿骨頭壊死症に対する 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)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は病状の進行に伴い関節に痛みが生じ患者の生活が障害されるが、その患者 QOL については十分に検討されていない。本研究では ONFH 患者の重症度分類(病型・病期)と QOL の関係、患者属性と QOL の関係、ステロイド投与歴や習慣性飲酒などの疾患関連因子と QOL の関係を明らかにすることを目的とした。

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

1. 研究の背景と目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)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り、病状の進行に伴い関節に痛みが生じ患者の生活が障害され、日本においては指定難病(原因不明で、生活面への長期にわたる支障がある疾患)¹⁾となっている。日本における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の男女比は 1.2～1.8:1 であり、男性に多い。また年齢は男性で 40～49 歳の割合が最も高く、女性では 30～39 歳の割合が最も高く²⁾、壮年期患者が多いという特徴がある。また ONFH の特徴としてステロイド投与歴患者が 51%を占め、習慣性飲酒のある患者が 31%を占めており、疾患に関連する因子として報告されている²⁾。

ONFH は単純 X 線検査と MRI により判断される壊死領域の大きさと位置に基づいた病型がその自然経過に重要であると言われている³⁻⁶⁾。重症度分類とし

て病型・病期に応じて、人工股関節全置換術(Total Hip Arthroplasty (THA))⁷⁾や大腿骨骨切り術⁸⁻¹⁰⁾、近年では再生医療¹¹⁾が行われている。

これまで ONFH 患者の生活の質(Quality of Life: QOL)に焦点を当てた研究は少なく、手術アウトカム評価の一部として用いられている報告はあるものの¹²⁻¹⁵⁾、下肢関節疾患の中でも罹患率の低い指定難病である ONFH については、その疾患数の希少性から十分な量的研究として検討されてこなかった。QOL とは、精神心理的、身体的、活動的、社会的事項からなる概念であり¹⁶⁾、ただ単に健康な状態であるというだけではなく、生活全体の満足度である¹⁷⁾。QOL は 1940 年代に悪性腫瘍患者に関する報告がされたことを始まりとし¹⁸⁾、その後生存率や身体機能の改善だけでなく、患者にとっての QOL を評価項目とすることの重要性が示されてきた。昨今、整形外科領域においては、歩行を障害する下肢関節疾患の患者 QOL

は重要な治療効果指標としてスタンダードとなっている¹⁹⁾。しかし、非手術例における ONFH 患者 QOL についての検討報告はなく、ONFH 患者に対する治療方針、手術的治療時期の決定のためには、その患者特性と QOL を明らかとすることが重要である。また、ONFH の重症度、関連因子による患者背景の違いが患者 QOL にどう影響しているかを明らかとすることも必要である。そこで本研究では、ONFH 患者の重症度分類(病型・病期)と QOL の関係、患者属性と QOL の関係、ステロイド投与歴や習慣性飲酒といった疾患関連因子と QOL との関係を明らかとすることを目的とした。

2. 研究方法

1) 調査方法と対象者

調査は 2015 年 2 月～2017 年 3 月に行い、対象選択基準は、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所属 17 施設を受診した ONFH 患者のうち、調査への説明ののち同意の得られた 16 歳以上で調査表に自己記入できる初診および手術前患者とした。外来受診時に、調査票を配布し自己記入後に回収した。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。データは匿名番号を付し、個人が特定されないようにして扱った。本研究は研究者所属倫理委員会・調査対象施設倫理委員会の承認を得て行った。

290 人より調査票を回収し、股関節に手術既往のある患者を除外し 274 人(有効回答 94.5%)を解析対象とした。性別は男 166 人(60.6%)、女 108 人(39.4%)と、男性が多く、平均年齢 47.1(SD ± 14.3)(17-84)歳、BMI23.0(SD ± 3.5)であった。ONFH は片側例 84 人、両側例 190 人と両側罹患者が多かった。初診患者 129 人、手術前患者 145 人であった。

JIC 分類⁴⁾に従って病型は Type A, Type B, Type C1, Type C2 の 4 つに分類し MRI 検査にて、病期は Stage 1, Stage 2, Stage 3A, Stage 3B, Stage 4 に分類し、単純レントゲン正面像にて評価した。罹患側あるいは手術側の病型は Type A:0 人, Type B:10 人, Type C1:87 人, Type C2:177 人, 病期は Stage 1:10 人, Stage 2:23 人, Stage 3A:118 人, Stage 3B:76 人,

Stage 4:47 人と、重症度の高い人が多かった。関連因子ではステロイド投与歴あり:126 人, 習慣性飲酒あり:77 人, 両方あり:57 人, 両方なし:14 人とステロイド投与歴患者が最も多かった。ステロイド投与歴患者で最も多かった基礎疾患は、SLE43 人, 多発性筋炎・皮膚筋炎 18 人, ネフローゼ症候群 12 人, 腫瘍性疾患 12 人であった。多発性骨壊死検査を行っていた 57 人中 26 人に股関節以外にも骨壊死があり(ステロイド投与歴あり:20, 習慣性飲酒歴あり:1, 両方あり:4, 両方なし:1), 多発性骨壊死患者はステロイド投与歴患者が多かった。喫煙はあり群 121 人, なし群 138 人であった。(表 1)

2) 調査票の構成

患者 QOL は疾患特異性と包括的尺度の両方を用いることが良いとされ²⁰⁾、本研究でも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)²¹⁾、Oxford Hip Score(OHS)²²⁻²⁴⁾を用い、包括的健康 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた²⁵⁾。

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、動作、メンタルの 3 項目の配点は 0-28 で得点が高い方がよく、痛みと動作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 0-100 の VAS で測定する。JHEQ は ONFH 患者を対象としての妥当性の検証もなされている^{26,27)}。解析にあたり、股関節の左右両方の得点が算出される JHEQ(痛み)、(動作)の罹患側の得点は、両側罹患例の場合は手術前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の得点を用いた。

OHS は 12 問からなる股関節の痛みと日常生活動作を評価する尺度である。0-48 の配点とし高い方が QOL が良い。

SF-12v2 は包括的健康関連 QOL 尺度である SF-36 のショートバージョンで、本研究では 8 つの下位尺度の因子構造に基づき、それぞれ重み付けされた後に計算される、身体的側面、精神的側面、役割/社会的側面を表すコンポーネントサマリー(PCCS: 身体的健康, MCS: 精神的健康, RCS: 役割/社会的健康)を用いた。国民標準値を 50 点とし、得点が高い方が QOL が良い。

3) 分析方法

これら患者 QOL 得点と疾患重症度(病型, 病期),

患者属性(年齢,性別,片側・両側罹患),疾患関連因子(ステロイド投与歴・習慣性飲酒)との関連を検討した。なお習慣性飲酒ありとは,厚生労働省「国民健康・栄養調査結果の概要」の定義である「週に3日以上飲酒し,飲酒日1日あたり1合以上を飲酒すると回答した者」とし,1合はアルコール20gとした²⁶⁾。

解析は記述統計と各群間の得点比較を行った。(Kruskal-Wallis, Wilcoxon 順位和検定(3群以上はHolm調整))。解析ソフトはSAS:JMP version 11.0, IBM:SPSS version 24 を用いて, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 研究結果

1) ONFH 患者の重症度分類(病型・病期)とQOLの関係

QOLは病型の大きさのTypeC1とC2で違いが見られ,病期ではStage2から圧潰後の3A,3Bと段階的に悪くなっていた。

病型はTypeC1よりTypeC2でJHEQ(痛み), JHEQ(動作), OHSの得点が有意に悪かった。(Wilcoxon 順位和検定, Holm調整)(表2) 病期では,股関節の不満は[stage1と3A,3B,4], [Stage2と3B]との間に有意差が認められ, JHEQ(痛み)は[Stage1と3A,3B,4], [Stage2と3A,3B,4], JHEQ(動作)は[Stage1と3B,4], [Stage2と3A,3B,4], [Stage3Aと3B,4]でJHEQ(メンタル)は[Stage1と3B], OHSは[Stage2と3B,4], SF-12;RCSで[Stage1と3B]に有意差が認められ, Stageの悪化に伴い得点が悪くなっていた。(表3) 以上のように, JHEQ痛み,動作は病型病期の違いを特に反映していた。(図1,2)

2) 患者属性とQOLの関係

Stage1と2を骨頭非圧潰群(N群)(33例), Stage3A,3B,4を骨頭圧潰群(C群)(241例)に分類し検討した。N群では男性において役割/社会的健康が,両側罹患例において精神的健康が悪かった。両群において,年齢が若い群の股関節への不満は高かった。

性別の検討では, N群で男性の方がSF-12役割/社会的健康(RCS)が有意に低かった。($p = 0.0350$) (表4) 年齢の検討では平均値である46歳以下群と47歳以上群として検定を行った。股関節の不満を表す「股関節の状態」は両群において,若年群が有意に不満であった。(N群; $p = 0.0341$, C群; $p = 0.0301$),

C群において,47歳以上群が動作,SF-12精神的健康(MCS)が有意に悪かった。($p = 0.0155$, 0.0478 : Wilcoxonの順位和検定)(表5)

片側,両側罹患の検討では,N群のみ,両側罹患例のSF-12精神的健康(MCS)が悪かった。(表6)

3)ステロイド投与歴や習慣性飲酒などの疾患関連因子とQOLの関係

N群において,QOL得点は習慣性飲酒患者がステロイド投与歴患者より悪かった。

患者属性はステロイド投与歴あり患者は男性51例,女性75例,平均年齢46.9(SD=16.0)歳で女性が多く,習慣性飲酒患者は男性66例,女性11例,平均年齢43.5(SD=11.8)歳で男性が多かった。両方あり患者は男性43例,女性14例,平均年齢50.9(SD=12.8)歳,両方なし患者は男性6例,女性8例,平均年齢53.5(SD=12.1)歳であった。N群では,習慣性飲酒患者の方が,ステロイド投与歴患者より得点の悪いものがあった。股関節の状態の不満を表す「股関節の不満」(ステロイド投与歴患者46.8,習慣性飲酒患者84.9; $p = 0.0022$, Wilcoxonの順位和検定), JHEQメンタル(16.2/8.0; $p = 0.0097$), OHS(36.8/24.1; $p = 0.0086$), SF-12(RCS)(45.6/29.1; $p = 0.0016$)であった。C群では有意差の認められたものはなかった。

4. 考察

ONFH患者の重症度分類(病型・病期)では病型が大きいほど,病期が進行するほどQOL得点が悪く,患者属性では,N群の男性の方が役割/社会的健康が悪く,両側罹患例の精神面の得点が悪かった。若年群は股関節への不満が高かった。重症度分類とQOLでは,関節の病型はTypeC1よりTypeC2でJHEQ(痛み),JHEQ(動作),OHSの得点が悪かった。病期では,病型よりも各群間での得点に有意差が認められたものが多かった。股関節の不満は[Stage1と3A,3B,4], [Stage2と3B]との間に有意差が認められ, JHEQ(痛み)は[Stage1と3A,3B,4], [Stage2と3A,3B,4], JHEQ(動作)は[Stage1と3B,4], [Stage2と3A,3B,4], [Stage3Aと3B,4]でJHEQ(メンタル)は[Stage1と3B], OHSは[Stage2と3B,4], SF-12;RCSで[Stage1と3B]に有意差が認められ, Stageの悪化に伴い得点が悪いことが示された。病期は骨頭の圧潰の有無及び段階を示すが,その段階に応じて重症度が反映されていることが考えられた。痛みではStage

2 / Stage 3A 間に有意差があり、動作では Stage2 / Stage 3A / Stage 3B と段階的に有意差が認められたことから、痛みの悪化と動作の悪化は同時進行ではなく、痛みは Stage 2 / Stage 3A 間で急激に悪化するが、動作は骨頭の圧潰に伴い徐々に低下することが考えられた。

先行研究では Stage3B が半数を占める 21 例の ONFH 患者に対する QOL 調査で、SF-36 の PCS27.8, MCS48.3 であった¹⁵⁾。SF-36 は SF-12v2 と比較が可能であるとされ、本研究結果の SF-12v2 は Stage3B で PCS22.0, MCS50.0 で同様の傾向であった。また大腿骨頭前方回転骨切り術(ARO)11 例と THA9 例を比較した QOL 研究では、術前 ONFH 患者における OHS は ARO 術前;29.1, THA 術前;21.9 で、SF-36 の PCS は ARO 術前;30.8, THA 術前;17.8, MCS は ARO 術前;48.0, THA 術前;48.6 と、術式による術前の身体状況の違いが示されていた¹³⁾。本研究では OHS は Stage3A; 27.2, Stage3B; 23.1 で、PCS は Stage3A;25.8, Stage3B;22.0, MCS は Stage 3A;52.0, Stage 3B; 50.0 であった。本研究対象者には ARO 予定, THA 予定が混在しているが、Stage における QOL の点数から、治療方針・手術時期を統合的に考える検討が必要である。

以上のように、病期の進行に伴い、患者 QOL は悪化するが、壮年期患者が社会的役割を果たしながら生活するためには、どの時期にどのような治療選択をするかは重要である。本研究結果は、病期の進行に伴う生活への支障の予測を患者に情報提供しながら、治療方針や手術時期の検討を行うための示唆となる。

患者属性と QOL の関係について、年齢では平均値である 46 歳以下群と 47 歳以上群の 2 群で検討とした。股関節の不満を表す「股関節の状態」は N 群・C 群の両群において、若年群が有意に不満で、C 群において 47 歳以上群が動作、SF-12 精神的健康 (MCS) が有意に悪かった。若年患者は社会的活動も活発であり、股関節症状により思うように活動できず不満足感が高まることが考えられた。年齢の高い群の身体機能や精神的健康が低かったことは、疾患の影響に加えて加齢に伴う影響もあることが考えられた。

片側、両側罹患では、N 群において両側例の SF-12 身体的健康 (MCS) が悪かった。N 群であること

から対象者は発症後間もないことが想定され、片側だけでなく両側に発生してしまったことに対する精神的苦痛が示されたのではと考察された。

これらの結果より、若年群には股関節障害による不満が高いことを踏まえて関わることで、圧潰に至っていない両側罹患例は疾患の発症に伴う精神的苦痛があることを理解し、今後の治療方針を示し安心を与えることの必要性が示唆された。

ステロイド投与歴や習慣性飲酒と QOL の関係について、本研究では、N 群において習慣性飲酒患者の方が、ステロイド投与歴患者より「股関節の不満」、JHEQ メンタル、OHS、SF-12:RCS が悪い結果であった。習慣性飲酒患者は男性が多く、ONFH 初期の段階にあっては、股関節による社会活動への影響がはじめ、不満が高まり、精神的、社会的 QOL も低かったことが考えられた。多量飲酒患者を対象とした SF-12 を用いた報告でも同様にメンタルヘルスが低いとされているが²⁹⁾、習慣性飲酒のある ONFH 患者にはメンタルヘルスも含めてのアセスメントをする必要性が示唆された。

ステロイド投与歴患者の QOL については、疾患として最も多い SLE 患者の QOL 報告はいくつか散見されるが、どれも身体機能は本対象者の方が関節疾患の影響のためか低く、精神的健康は本対象者の方が高かった^{30,31)}。本研究患者のステロイド投与にいたる原疾患は SLE だけではなく同一に検討できないため、ONFH 患者であるステロイド投与歴患者としての特性を見出す必要がある。

4) 研究の限界

対象者の重症度が高い傾向がみられ、非圧潰群である病期の Stage1,2 の例が少なかった。よって早期の Stage にある患者の検討ができなかったという限界があった。今後発症早期患者への調査が必要である。また、多発性骨壊死の診断のための検査がされていない患者が多く、多発性骨壊死による影響の十分な検討はできなかった。

5. 結論

- ・ 病型・病期の違いは患者 QOL に影響し、特に病期は患者の変化を段階的に捉えていることが示された。
- ・ 若年患者は股関節の状況を不満足に感じているものが多かった。

- ・ 非圧潰群(Stage1,2)の男性の役割/社会的健康は女性より悪かった。
- ・ 非圧潰群の両側罹患例の精神的健康は片側罹患例より悪かった。
- ・ 非圧潰群の習慣性飲酒患者の股関節の不満, JHEQ メンタル, OHS, 役割/社会的健康はステロイド投与歴患者より悪かった。
- ・ 圧潰群(Stage3A,3B,4)の47歳以上群は, 動作, 精神的健康が悪かった。

6. 研究発表

1. 論文発表

Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, Takahashi D, Sasaki K, Motomura G, Mashima N, Kabata T, Sudo A, Jinno T, Ando W, Nagoya S, Yamamoto K, Nakasone S, Ito H, Yamamoto T, Sugano N. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: A multicenter study. Int Orthop in press

2. 学会発表

- 1) 上杉裕子, 坂井孝司, 関泰輔, 林申也, 中村順一, 稲葉裕, 高橋大介, 佐々木幹, 本村悟朗, 間島直彦, 加畑多文, 須藤啓広, 神野哲也, 安藤渉, 名越智, 山本謙吾, 仲宗根哲, 伊藤浩, 山本卓明, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症患者の就業の実態とQOLの特徴. 第44回日本股関節学会, 東京, 2017・10・21
- 2) 坂井孝司, 上杉裕子, 関泰輔, 林申也, 中村順一, 稲葉裕, 高橋大介, 佐々木幹, 本村悟朗, 間島直彦, 加畑多文, 須藤啓広, 神野哲也, 安藤渉, 名越智, 山本謙吾, 仲宗根哲, 伊藤浩, 山本卓明, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の病期・病型分類とQOLの関係. 第44回日本股関節学会, 東京, 2017・10・20
- 3) 上杉裕子. 大腿骨頭壊死症患者の性別による患者特性-社会的役割と生活習慣-. 第37回日本看護科学学会学術集会 仙台, 2017・12・17
- 4) Sakai T, Uesugi Y, Seki T, Hayashi S, Sugano N. Quality of life assessment for patients with osteonecrosis of the femoral head -multicenter study-. ARCO 2017 Berlin, 2017.10.24

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) 難病情報センター
<http://www.nanByou.or.jp/entry/306>) 2017年8月23日
- 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(10): 2715-2724.
- 3) 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): 253-257.
- 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(5): 601-605.
- 5) 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.
- 6) Mont MA, Zywiol 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
- 7) LarBpaiBoonpong V, Turajane T, Sisayanarane T, Reliability and clinical outcomes of preoperative evaluations in modern total hip resurfacing and total hip

- arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Med Assoc Thai*. 2009 Dec; 92 Suppl 6: S120-127.
- 8) 関 泰輔, 長谷川 幸治. 【大腿骨頭壊死症- 関節温存手術とその限界-】 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の適応と限界. *Orthopaedics* 2011; 24 巻 8 号: 57-62.
 - 9) Vukasinovic Z, Spasovski D, Slavkovic N, Bascarevic Z, Zivkovic Z, Starcevic B. Chiari pelvic osteotomy in the treatment of adolescent hip disorders: possibilities, limitations and complications. *Int Orthop* 2011 Aug; 35(8):1203-1208.
 - 10) Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Yamaguchi R, 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*. 2015 Sep; 135(9):1257-1263.
 - 11) 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.
 - 12) 入江 徹, 高橋 大介, 浅野 毅, 井上 正弘, 安藤 亮, 紺野 拓也, 新井 隆太, 小野寺 智洋, 近藤 英司, 岩崎 倫政. 特発性大腿骨頭壊死症患者の THA 術後満足度は可動域に影響される JHEQ と JOA score を用いての検討. *日本整形外科学会誌*. 2015; 89 巻 2 号: S161.
 - 13) 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. *Springerplus*. 2016 Oct; 26; 5(1):1880. eCollection.
 - 14) 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. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000; 120(5-6): 252-254.
 - 15) 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.
 - 16) Schipper H. 癌治療における Quality of life. 癌と化学療法. 1990; 17, 716-725.
 - 17) 野村史朗, 第6章, がん治療とQOL, QOL 学を志す人のために, Quality of Life 研究会 (編).丸善プラネット株式会社, 2010; 東京.
 - 18) Karnofsky DA, Burchenal JH. Evaluation of chemotherapeutic agents. (ed by Macleod CM). ColumbiaUniversity Press. 1949; New York.
 - 19) Guidance on the routine collection of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) for the NHS in England. Department of Health. 2009/10.
[http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_092625.pdf]
 - 20) Ostendorf M, van Stel HF, Buskens E, Schrijvers AJ, Marting LN, Verbout AJ, Dhert WJ. Patient-reported outcome in total hip replacement. A comparison of five instruments of health status. *Journal of Bone and Joint surgery, Br*.2004; 86(6). 801-808.
 - 21) 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.

- 22) Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. The Journal of Bone & Joint Surgery [Br] 1996; 78-B:185-190.
- 23) Uesugi Y, Makimoto K, Fujita K, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Validity and responsiveness of the Oxford Hip Score in a prospective study with Japanese total hip arthroplasty patients. Journal of Orthopaedic Science.2009; 14: 35-39.
- 24) Murray DW, Fitzpatrick R, Rogers K, Pandit H, Beard DJ, Carr AJ, Dawson J. The use of the Oxford hip and knee scores. J Bone Joint Surg Br. 2007 Aug; 89(8):1010-1014.
- 25) 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.
- 26) 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・形態外科学整形外科), 長谷川 幸治. 股関節疾患評価質問票 (JHEQ)の信頼性と妥当性の解析, Hip Joint. 2014; 40: 49-52.
- 27) 竹上 靖彦(名古屋大学 大学院整形外科), 関 泰輔, 池内 一磨, 天野 貴文, 笠井 健広, 樋口 善俊, 小松 大悟, 長谷川 幸治. 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票 (JHEQ)を用いた偏心性寛骨臼回転骨切り術 (ERAO)の術前後の評価. Hip Joint.2015; 41: 163-166.
- 28) 厚生労働省 平成 26 年 国民健康・栄養調査結果の概要 p23
- 29) Peltzer K, Pengpid S. Alcohol use and health-related quality of life among hospital outpatients in South Africa. Alcohol and Alcoholism.2012; 47(3): 291-295.
- 30) Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, Muñoz-Ortego J, Padró-Blanch I, Maymó-Guarch J, Manresa Domínguez JM, Carbonell-Abelló J. Hand and wrist arthralgia

in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. Joint Bone Spine. 2013 Jul; 80(4):402-6.

- 31) Lilianna Kulczycka, Anna Sysa-Jędrzejowska, Ewa Robak. Quality of life and satisfaction with life in SLE patients—the importance of clinical manifestations. Clin Rheumatol. 2010; 29: 991-997.

図表

表 1 対象者の概要

n=274

		n	%
年齢	平均 (SD) 47.1(14.3) (17-84)		
BMI	平均 (SD) 23.0(3.5)		
性別	男	166	60.6
	女	108	39.4
ONFH	片側	84	30.7
	両側	190	69.3
初診		129	47.1
手術前		145	52.9
病型	TypeA	0	0.0
	TypeB	10	3.6
	TypeC1	87	31.8
	TypeC2	177	64.6
病期	Stage1	10	3.6
	Stage2	23	8.4
	Stage3A	118	43.1
	Stgage3B	76	27.7
	Stage4	47	17.2

関連要因	ステロイド投与歴のみ	126	46.0
	習慣性飲酒のみ	77	28.1
	両方あり	57	20.8
	両方なし	14	5.1
ステロイド投与歴患者の基礎疾患			
	SLE	43	23.5
	多発性筋炎・皮膚筋炎	18	9.8
	その他膠原病	34	18.6
多発性骨壊死検査あり			
	骨壊死あり	26	9.5
	骨壊死なし	30	10.9
	不明	1	0.4
喫煙	喫煙歴あり	121	44.2
	喫煙歴なし	138	50.4

表2 . 病型とQOL

Type n	B 10		C1 87		C2 174		Kruskal-Wallis p
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
JHEQ							
股関節の不満	65.0	31.2	73.7	27.5	82.3	22.5	0.0207
痛み ^{†1}	13.4	7.5	11.9	8.0	8.4	6.3	0.0008
動作 ^{†2}	12.4	8.6	10.6	8.0	6.3	6.3	<0.0001
メンタル	12.4	8.8	11.6	8.1	9.9	6.7	0.3735
OHS ^{†3}	28.0	13.6	29.4	10.9	25.1	10.5	0.0185
SF-12v2							
PCS	28.1	17.5	27.4	15.9	24.0	13.4	0.2450
MCS	46.9	9.0	52.6	10.6	51.0	9.5	0.1275
RCS	39.6	18.0	36.6	16.4	35.4	14.7	0.4400

* 股関節の不満のみ低い方がよい Wilcoxon 順位和検定(Holm の調整)

†1: TypeC1 と TypeC2; p=0.0009

†2: TypeC1 と TypeC2; p<0.0001

†3: TypeC1 と TypeC2; p=0.0048

表3 . 病期とQOL

Stage n	1 10		2 23		3A 118		3B 76		4 47		Kruskal-Wallis p
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
JHEQ											
股関節の不満 ^{†1}	40.1	32.3	62.5	32.9	79.4	23.0	85.7	20.8	82.9	19.1	<0.0001
痛み ^{†2}	19.2	10.4	15.9	7.6	10.1	7.1	7.4	5.2	7.7	5.4	<0.0001
動作 ^{†3}	17.3	10.5	13.7	6.2	8.9	7.6	5.3	5.4	5.1	5.2	<0.0001
メンタル ^{†4}	17.3	7.2	12.5	8.1	11.4	7.8	8.4	6.1	9.6	5.6	0.0032
OHS ^{†5}	34.2	15.0	33.3	10.8	27.2	11.0	23.1	9.9	25.8	8.9	0.0008
SF-12v2											
PCS	32.7	18.6	29.8	13.8	25.8	15.1	22.0	13.4	25.1	12.8	0.0700
MCS	54.8	13.5	46.9	9.6	52.0	10.3	50.0	9.3	52.9	8.4	0.1197
RCS ^{†6}	48.1	12.8	38.2	15.8	36.9	15.7	31.6	14.6	37.0	13.9	0.0049

* 股関節の不満のみ低い方がよい Wilcoxon 順位和検定(Holm の調整)

†1: Stage1 と Stage3A; p=0.0002, Stage1 と Stage3B; p<0.0001, Stage1 と Stage4; p=0.0001, Stage2 と Stage3B; 0.0070

†2: Stage1 と Stage3A; p=0.0082, Stage1 と Stage3B; p=0.0013, Stage1 と Stage4; p=0.0020, Stage2 と 3A; p=0.0012, Stage2 と 3B; p<0.0001, Stage2 と Stage4; p<0.0001

†3: Stage1 と Stage3B; p=0.0007, Stage1 と Stage4; p=0.0011, Stage2 と Stage3A; p=0.0025, Stage2 と Stage3B; p<0.0001, Stage2 と Stage4; p<0.0001; Stage3A と Stage3B; p=0.0018, Stage3A と Stage4; p=0.054

†4: Stage1 と Stage3B; p=0.0010

†5: Stage2 と Stage3B; p=0.0003, Stage2 と Stage4; 0.0042

†6: Stage1 と Stage3B; p=0.0017

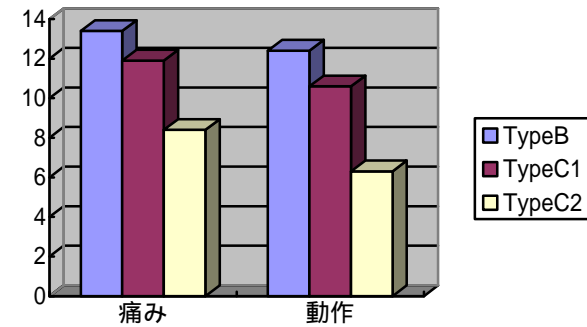


図1 . 病型とJHEQ痛み・動作

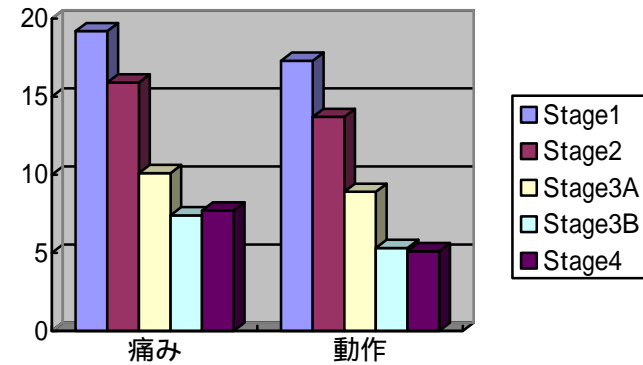


図2 . 病期とJHEQ痛み・動作

表4. グループ N/C の性別と QOL

n	グループN					グループC				
	男		女		p	男		女		p
	21	12	145	96						
平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D			
JHEQ										
股関節の不满	61.2	34.3	46.1	32.2	0.2296	82.9	20.3	80.9	23.5	0.7868
痛み	16.2	8.5	17.8	8.6	0.5689	9.0	6.1	8.3	6.7	0.2499
動作	14.1	7.2	15.8	8.7	0.6404	7.3	6.6	6.7	7.1	0.1884
メンタル	13.8	8.4	14.1	7.8	0.7505	10.4	6.9	9.6	7.3	0.3336
OHS										
	30.5	13.0	39.4	6.5	0.0804	26.1	10.0	24.9	11.1	0.3200
SF-12v2										
PCS	29.8	16.0	32.3	14.6	0.7632	25.4	14.2	23.0	14.1	0.2975
MCS	48.3	11.3	51.8	11.9	0.3894	51.8	10.5	51.1	8.2	0.6362
RCS	37.4	16.7	48.4	10.3	0.0350	35.4	15.1	34.9	15.1	0.6138
Wilcoxon 順位和検定										

表5. グループ N/C の年齢と QOL

n	グループN					グループC				
	46歳以下		47歳以上		p	46歳以下		47歳以上		p
	14	19	133	108						
平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D			
JHEQ										
股関節の不满	69.0	28.5	45.9	34.8	0.0341	85.6	16.9	77.8	25.8	0.0301
痛み	15.4	7.9	17.9	8.8	0.4318	8.8	5.9	8.6	6.9	0.3046
動作	16.2	7.0	13.7	8.2	0.3564	7.8	6.7	6.1	6.8	0.0155
メンタル	13.2	8.0	14.4	8.3	0.7036	10.6	6.9	9.4	7.2	0.1242
OHS										
	33.8	9.0	33.4	13.7	0.7732	26.3	9.8	24.9	11.1	0.2599
SF-12v2										
PCS	26.2	16.5	33.4	14.3	0.3222	24.9	13.7	23.9	14.8	0.5018
MCS	51.0	11.4	48.7	11.7	0.6985	52.7	10.0	50.2	9.1	0.0478
RCS	40.1	17.5	42.2	14.5	0.8973	35.5	14.0	34.9	16.6	0.7871
Wilcoxon 順位和検定										

表6. グループ N/C の両側罹患・片側罹患と QOL

n	グループN					グループC				
	片側		両側		p	片側		両側		p
	9	24	75	166						
平均	S D	平均	S D	平均	S D	平均	S D			
JHEQ										
股関節の不满	56.4	39.7	55.5	32.4	1.0000	80.9	21.1	82.7	21.9	0.1471
痛み	17.6	8.0	16.5	8.7	0.8325	8.7	6.7	8.8	6.2	0.6702
動作	16.6	7.6	14.0	7.8	0.4855	7.5	7.4	6.8	6.5	0.6731
メンタル	13.0	6.5	14.2	8.6	1.0000	10.4	7.0	10.0	7.1	0.7704
OHS										
	30.0	14.5	35.0	10.7	0.5018	26.2	10.3	25.4	10.5	0.6510
SF-12v2										
PCS	29.3	16.4	31.3	15.2	0.5263	26.5	14.4	23.6	14.1	0.1814
MCS	57.6	9.0	46.1	10.7	0.0128	51.0	9.0	51.8	9.9	0.4230
RCS	35.9	16.9	43.9	14.5	0.1894	33.4	14.5	36.0	15.4	0.3262
Wilcoxon 順位和検定										

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)

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、2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016 年度から 2018 年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。現在 2 年間の経過観察中である。また、コントロール対象として観察研究を実施し、現在登録データの解析を行っている。

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。以上より、岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において、医師主導治験を計画実施している。

2. 研究方法

2014 年度より医師主導治験に用いる治験薬を治験薬 GMP に準拠し製造する。医師主導治験の治験調整医師業務として治験計画届出・変更届出の作成、治験実施計画書等の作成、治験に必

要な各種手順書の作成し、さらに EDC システムの構築、運用を開始した。2016 年1月より症例登録を開始し、2016 年内に症例登録64例の登録を終了した。観察研究の実施計画書案の作成を行い、実施体制を整え、現在症例登録が終了し、解析を行う予定である。

3. 研究結果

2015 年度から、医師主導治験の準備として、治験調整医師、治験調整事務局が中心となり、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書の補遺、各種手順書、マニュアル等を作成した。また、効果安全性評価委員会、画像中央判定委員会について、委員の選定、手順書の準備等を進めた。なお、準備を進める上で、各治験実施医療機関の連携が必須であることから、2015 年 10 月にキックオフミーティングを実施するとともに、治験の準備を効率的に進めるために、会議等を開催した。

治験薬について、トラフェルミン（遺伝子組換え）（凍結乾燥品）及びゼラチン架橋体（凍結乾燥品）を治験薬 GMP に準拠して、国内 CMO において委託製造を行い、国内 CMO 及び治験薬提供者である科研製薬株式会社において、品質試験を実施した。医師主導治験に用いる治験薬を 100 セット用意することができた。また、治験薬投与に関して、調製方法、投与方法を確定することができた。

2015 年 11 月に岐阜大学医学部附属病院の治験審査委員会（IRB）において、審査を行い、承認を得た後、2015 年 12 月に治験計画届出を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出した。また、京都大学医学部附属病院においては、2015 年 12 月に IRB において、審査を行い、承認を得た後、2016 年 1 月に当施設を追加する治験計画変更届出を PMDA に提出した。

以上の手続き等を経て、国内 CRO による治験前のシステム監査が実施された後、2016 年 1 月より、岐阜大学医学部附属病院及び京都大学医学部附属病院の 2 施設において、症例の登録を開始した。

また、大阪大学医学部附属病院及び東京大学医学部附属病院においては、2015 年 12 月に各施設の IRB に申請を行い、承認を得た後、それ

ぞれの施設を追加する治験計画変更届出を 2016 年 2 月及び 3 月に PMDA に提出した。また、治験を実施するために、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターとともに、EDC システムの構築も行い、2016 年 1 月から運用を開始している。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。

医師主導治験の外部対照群のデータを取得するために実施する観察研究について、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターの支援の基、実施計画書案を作成し、2017 年 8 月末までに 271 例の症例登録が終了した。

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有り、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股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 decompression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る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

論文発表

なし

1. 学会発表
2. 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 山本倫生, 南角学, 宗和隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. 成長因子を用いた再生医療-特発性大腿骨頭壊死症に対する早期低侵襲治療-. 第90回日本整形外科学会学術総会. 2017.5.18-21, 仙台
3. 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一. rhFGF-2を用いた大腿骨頭壊死症に対する再生医療-臨床試験から治験へ-. 第3回日本骨免疫学会, 2017.6.27-29, 沖縄

4. Kuroda Y, Akiyama H, Matsuda S. Regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with osteonecrosis of the femoral head. The 25th Annual and Anniversary Meeting of the European Orthopaedic Research Society (EORS) 2017.9.13-15, Munich, Germany
 5. 黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 松田秀一, 田中健介, 田中栄, 瀧上伊織, 秋山治彦. 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過、骨頭圧潰率について. 第44回日本股関節学会, 2017.10.20-22, 東京
 6. 黒田隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 後藤公志, 秋山治彦, 松田秀一. rhFGF-2を用いた特発性大腿骨頭壊死症に対する低侵襲再生医療. 第44回日本股関節学会, 2017.10.20-22, 東京
- 黒田隆, 宗和隆, 後藤公志, 秋山治彦, 松田秀一. 大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療. 第32回日本整形外科学会基礎学術集会, 2017.10.26-27, 沖縄

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 Regeneration* 2016;36:4,
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)

SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症に対する

濃縮自家骨髄血移植術の中期成績

吉岡友和、菅谷 久(筑波大学 医学医療系 整形外科 運動器再生医療学寄附講座)
都丸洋平 (筑波大学大学院博士課程 人間総合科学研究科)
三島 初 (筑波大学 医学医療系 整形外科)

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

1. 研究目的

Systemic Lupus Erythematosus (以下、SLE)を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症 (Osteonecrosis of the Femoral Head, 以下 ONFH) に対する濃縮自家骨髄血移植術¹⁻⁸⁾ (Concentrated Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation, 以下 CABMAT)の骨頭温存手術としての有効性を検証すること。

2. 研究方法

当科で 2003 年から 2015 年の期間に CABMAT を実施した全ての ONFH 症例は 294 例 451 関節、そのうちステロイド関連 ONFH は 154 例 270 関節であった。このなかで SLE を背景とする ONFH は 65 例 115 関節であり、術後観察期間 2 年以上の 52 例 92 関節を対象とした。患者詳細は平均年齢 35.4 (±10.4) 歳、男性 8 例 16 関節、女性 44 例 76 関節 (片側例: 12 例、両側例: 32 例)、Body Mass Index (以下、BMI) 22.0 (±3.8)、術後観察期間は 5.0 (±3.1) 年、病型は Type A 3 関節、B 4 関節、C1 41 関節、C2 44 関節、病期は Stage 1 19 関節、2 23 関節、3A 39 関節、3B 9 関節、4 2 関節であった。評価項目は人工股関節全置換術 (Total Hip Arthroplasty, 以下 THA) への移行率、THA 移行の予測因子 (年齢、性別、BMI、ステロイドパルス治療の有無、術前病型、術前病期、左右、経過観察期間) をロジスティック解析統計解析した。

また、術前 Stage 1, 2 症例 (35 例 42 関節) における圧潰発生率と最終観察時の病期を評価した。

3. 研究結果

THA 移行率は 29% (平均移行時期 3.3 年、0.7-12.3 年)、予測因子は BMI (odds 比: 3.84、 $P < 0.001$)、性別 (odds 比: $9.482e^{-12}$ 、 p 値 0.001)、ステロイドパルスの有無 (odds 比: 71.8、 p 値 0.005)、最大ステロイド投与量 (p 値 0.006)、術前病型 (odds 比 (C2/C1): 24.3、 p 値 0.013)、経過観察期間(年)であった。術前 Stage 1, 2 症例の圧潰発生率は 60% (平均圧潰発生時期 2.0 年) で、最終観察時の病期は 3A 17% (7 関節)、3B 5% (2 関節)、4 12% (5 関節)、THA となった患者は 26% (11 関節) であった。

4. 考察

SLE を背景としたステロイド関連 ONFH に対する CABMAT の骨頭温存効果について検証した。THA 移行率は術後 5.0 年の平均経過観察期間で 29% であった。しかしながら、THA 移行の判断基準は股関節痛、それに伴う機能障害、画像上の関節症変化、社会的背景など多因子が複雑に関連するため真の骨頭温存効果を検証するための hard outcome とはならない。また、他の骨頭温存手術や自然経過例の THA 移行率との比較で有効性を検証する必要がある

が、本研究は単群試験であり、先行研究でも SLE を背景としたステロイド関連 ONFH のみでの THA 移行率に関するデータはなく、本結果の臨床的意義を明確に評価することは難しい。

THA 移行予測因子は術前病型と BMI、性別、ステロイドパルスの有無、最大ステロイド投与量、術前病型、経過観察期間(年)であり、壊死範囲と股関節にかかる力学的ストレスが大きいことが THA 移行と関連していた。本術式は濃縮骨髄血に含まれる間葉系幹細胞、骨・血管前駆細胞、成長因子を骨壊死部に移植する手術であり、osteogenesis と osteoinduction 効果^{9, 10)}を期待しているが、今回の結果から、壊死範囲が大きく BMI が高値の症例に対しては力学的強度を高めるための何らかの工夫が必要と考えられた。2016 年 2 月から第 3 種再生医療として本治療を再開したが、その中では低出力超音波パルス¹¹⁾またはテリパラチド¹²⁾を術後併用する介入プロトコールとし、この課題が解決可能か現在、検証中である。

術前 Stage 1, 2 症例の圧潰発生率は 60% であり、骨頭温存手術としての真の効果は骨頭圧潰防止効果(圧潰非発生率)40%と考えられる。骨頭圧潰後に病期が 3A までにとどまった 7 関節(17%)を骨頭圧潰が抑制されたと定義した場合、骨頭圧潰防止・抑制効果は 57%となるが、これらの結果の意義も前述した理由から評価が難しい。

現状、倫理的側面から無治療またはドリリングのみの手術を対照群とした比較検証試験の実施は困難であり、今後は、他施設での自然経過例(SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症)を年齢層、性別、病型、病期でマッチングさせ骨頭の圧潰発生または進行をエンドポイントとし比較検証する予定である。

5. 結論

SLE を背景としたステロイド関連大腿骨頭壊死症(52 例 92 関節)に対する濃縮自家骨髄血移植術の術後 5.0 年における治療成績は THA 移行率 29%、その予測因子は BMI、性別、ステロイドパルスの有無、最大ステロイド投与量、術前病型、経過観察期間(年)であった。術前 Stage 1, 2 患者の圧潰発生率は 60% であり、真の骨頭温存効果は 40%、3A までにとどまった症例を含む骨頭圧潰防止・抑制効果は 57% であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Ochiai N, Yamazaki M, Mishima H. Mid-term results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head with systemic lupus erythematosus. 2017 October, ARCO Annual meeting, Berlin

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) Sakai S, Mishima H, Ishii T, Akaogi H, Yoshioka T, Uemura T, Ochiai N. Concentration of bone marrow aspirate for osteogenic repair using simple centrifugal methods. Acta Orthop. 2008 Jun; 79(3):445-8.
- 2) Yoshioka T, Mishima H, Akaogi H, Sakai S, Li M, Ochiai N. Concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation treatment for corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. Int Orthop. 2011 Jun; 35(6):823-9.
- 3) Yoshioka T, Mishima H, Akaogi H, Sakai S, Ochiai N. Clinical use of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation (CABMAT) for osteonecrosis of the femoral head and bone non-union. Advances in Medicine and Biology 48, 2012: 273-88. Nova Science Publishers.
- 4) 吉岡友和、三島 初、赤荻博、菅谷 久、青戸

- 克哉、和田大志、山崎正志. 大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術の実際. 別冊整形外科 66、南江堂：92-97、2014
- 5) 吉岡友和、三島初、菅谷久、山崎正志. 大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術. オルソタイムズ、メディカルレビュー社、9(3):3、2015
- 6) 吉岡友和、三島初、菅谷久、赤荻博、青戸克哉、山崎正志. 大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術 日本における細胞移植医療の現状と課題. 別冊整形外科 68、南江堂：17-23、2015
- 7) Hyodo K, Yoshioka T, Sugaya H, Akaogi H, Aoto K, Wada H, Shimizu Y, Yamazaki M, Mishima H. Predicting risk factors of total hip arthroplasty conversion after concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective review of 213 hips at a mean follow-up of 5 years. *J Hip Surg.* 2017(1) 7-13.
- 8) Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H. Hip preserving surgery with concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: retrospective review of clinical and radiological outcomes at 6 years postoperatively. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Jul 6;18(1):292.
- 9) Sugaya H, Mishima H, Gao R, Kaul SC, Wadhwa R, Aoto K, Li M, Yoshioka T, Ogawa T, Ochiai N, Yamazaki M. Fate of bone marrow mesenchymal stromal cells following autologous transplantation in a rabbit model of osteonecrosis. *Cytotherapy.* 2016Feb;18(2):198-204.
- 10) Kato T, Khanh VC, Sato K, Takeuchi K, Carolina E, Yamashita T, Sugaya H, Yoshioka T, Mishima H, Ohneda O. SDF-1 improves wound healing ability of glucocorticoid-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Nov 18;493(2):1010-1017.
- 11) Mishima H, Sugaya H, Yoshioka T, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Ochiai N. The safety and efficacy of combined autologous concentrated bone marrow grafting and low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016 Apr;26(3):293-8.
- 12) Makihara T, Yoshioka T, Sugaya H, Aoto K, Wada H, Uemura K, Tanaka K, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H. Feasibility and Efficacy of Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation Combined with Human Parathyroid Hormone 1-34 Administration to Treat Osteonecrosis in a Rabbit Model. *Bone Marrow Res.* 2017:2484689.

大腿骨頭壊死症に対する転子間彎曲内反骨切り術後の

前方壊死部の圧潰進行の検討

久保祐介、本村悟朗、池村聡、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴（九州大学 整形外科）

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

1. 研究目的

転子間彎曲内反骨切り術(CVO)は西尾らによって報告された大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する関節温存術の一つであり、近位骨片を内反することにより外側の健常部を内側移動させる手術である¹⁾。CVOにおいて、術後健常部占拠率が重要な術後予後因子と考えられており、骨頭荷重部の圧潰進行予防には33.6%、術後関節症性変化を予防するには41.9%以上確保することが必要であるとされている²⁾。しかしながら、これらの術後変化はX線正面像のみで評価されており、側面像での評価は加味されていない。

我々は非圧潰ONFHの自然経過において、分界部が内側に位置する症例であっても、壊死部が前方に局在するものは前方壊死部の圧潰進行をきたすことを以前に報告した³⁾。このことから、CVO後においても前方壊死部が圧潰する症例が存在するのではないかと言説を立て、術後健常部占拠率が34%以上確保されたCVO症例における術後の前方壊死部の圧潰進行を評価し、その影響因子を調査した。

2. 研究方法

2000年1月～2012年12月の間にONFHに対してCVOを施行した38患者44症例の中で、術後合併症をきたした4症例（感染：1例、偽関節：1例、骨折：2例）、術後健常部占拠率が34%より小さい3症

例、およびMRI頸部軸像が撮像されていない6症例を除外した27患者31症例（男性：13患者、女性：14患者、手術時平均年齢34歳：14～55歳）を対象とした。術後平均観察期間は10.5年であった。臨床項目として、年齢、性別、BMI、関連因子、術前JOAスコア、術前Stage、Type、および観察期間を評価した。前方分界部の位置はMRI頸部軸像中央スライスを用いた前方壊死角（分界部前方端と骨頭中心を結ぶ線と頸部軸中央線とのなす角）で定義した³⁾。前方壊死部の圧潰進行幅は術直後および経過観察時のX線側面像で計測し、2mm以上きたしたものを前方壊死部圧潰群（圧潰群）、きたさなかったものを非圧潰進行群（非圧潰群）と定義した⁴⁾。

3. 研究結果

前方壊死部の圧潰進行（圧潰群）は平均25.6ヵ月（2～43）で5例（16%）に認めた。圧潰群の平均術後JOAスコア（ 66.4 ± 22.6 ）は非圧潰群（ 91.2 ± 5.3 ）と比して有意に低値であった（ $p < 0.001$ ）。単変量解析では、圧潰群の前方壊死角（ $102.6 \pm 11.1^\circ$ ）は非圧潰群（ $74.4 \pm 13.6^\circ$ ）と比して有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。多変量解析では、前方壊死角が前方壊死部の圧潰進行に独立して影響を及ぼす因子であった（オッズ比：1.18、95%信頼区間：1.07-1.43、 $p < 0.05$ ）。ROC曲線を用いたカットオフ値は89°（感

度:100%、特異度:85%)であった。前方壊死部の圧潰進行をエンドポイントとした Kaplan-Meier 生存曲線では、生存率が前方壊死角 89° の症例で 95.7% であるのに対し、前方壊死角 90° の症例で 50.0% と有意に低値であった (ロジック検定: $p < 0.01$)。

症例提示: 47 歳女性、右 ONFH に対して CVO 施行。術前 Stage 3A、Type C1。前方壊死角=109°。術後 2 年の X 線側面像で前方壊死部の圧潰進行を認めるが、正面像では術直後と比して明らかな変化は認めなかった。術後 6 年では X 線側面像で前方壊死部の圧潰増悪を認め、正面および側面像で関節症性変化を認めた。

4. 考察

本研究において、CVO 後の前方壊死部の圧潰進行を 5 例(16%)に認め、多変量解析で前方壊死角(カットオフ値=89°)が独立した影響因子であった。したがって、34%以上の術後健常部占拠率が得られる症例でも、壊死部が前方に局在する(前方壊死角が大きい)症例は CVO 後に前方壊死部の圧潰進行をきたす可能性が考えられた。

また、Zhao らは CVO 後の関節症性変化の危険因子として 41.9%以下の術後健常部占拠率を報告しているが²⁾、X 線正面像のみで評価していることから関節症性変化の詳細な原因は明らかではない。本研究において、前方壊死部の圧潰進行をきたした症例の多くは、前方壊死部の圧潰出現を X 線側面像で認めた時点では正面像での術後変化はなく、圧潰が進行した後に関節症性変化が正面像で顕在化する経過をたどった。このことから、前方壊死部の圧潰進行の評価は X 線正面像のみでは難しく、CVO 術後の関節症性変化に前方壊死部の圧潰進行が関与している可能性が示唆された。

5. 結論

CVO 術後の前方壊死部の圧潰進行を 5 例(16%)に認め、前方壊死角は独立した影響因子であった。術後健常部占拠率が 34%以上確保されていても、壊死部が前方に局在する症例は前方壊死部の圧潰進行のリスクがあり、関節症性変化をきたす原因となる可能性が示唆された。

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) Nishio A, Sugioka Y. A new technique of the varus osteotomy at the upper end of the femur. *Orthop Trauma* 1971;20:381-386
- 2) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. 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 Jun;92(6):781-786
- 3) Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Fukushi J, Hamai S, Nakashima Y. The impact of anterior necrotic lesion on the femoral head collapse. Association Research Circulation Osseous (ARCO) annual meeting (10.24-25, 2017, Berlin, Germany)
- 4) 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.* 2017 Apr;103(2):217-222

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 29 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、久保俊一(元班長)、岩本幸英(前班長)、菅野伸彦(班長)

[ION 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(ION)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、ION 調査研究班としてION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、ION 調査研究班参加整形外科 32 施設の過去 20 年間(1996 年 1 月～2016 年 12 月)に行われたIONに対する初回人工物置換術 5,372 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 58%、アルコール多飲が 27%、それら両者なしが 12%、両者ありが 2%で、ION の病期は 3 が 52%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 68%で、手術の種類としては THA が 80%、BP が 16%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 5.7 年(最長 20.1 年)で、術後脱臼は 4.3%(内、単回 42%、反復性 58%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.0%であり、その 85%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

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

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

[これまでの報告との比較]ION 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、ION 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IONに対する初回人工物置換術 5,372 関節の情報が得られ、最近のION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。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ION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	患者背景	患者背景
A)症例番号:	「 症例番号 」と「 各施設内患者 ID 番号 」の 対照表 は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
B)両側人工物置換術例の 対側の症例番号 :	1996年1月以降の 初回人工物置換術のみ 対象。 エクセル表の第A列の 症例番号 を記入, 両側例でない場合は「N」 このエクセル表に記載した患者数(人数)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)ION背景:	Steroid, Alcohol, Both, None(狭義のION), ?(不明)	半角入力
H)ION 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 以前の手術 :	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	
K)手術の種類:	できるだけ記入例をコピー & ペーストで記入, Bipolarは新世代 Bipolar-N を区別して記入。 Bipolar-N = 細い(径が約10mm)polished neckでoscillation角が70°前後以上(従来のBipolarは50°前後)	
L)股臼コンポーネントの 会社名 :	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 機種 :	機種・ 表面加工等 , Bipolarではその世代が分かる様に詳しく記入。	
N)股臼側摺動面の 材質 :	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有無:	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 会社名 :	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 機種 :	機種・ 表面加工等 が分かる様に詳しく記入。	
R)大腿側セメント使用の有無:	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 材質 :	Bipolarは内骨頭, 材質を記入	
術後経過	術後経過	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):	臨床的に再手術を要する と判断する状態。 N, Yを入力	半角入力
X)判定日:	臨床的破綻Yの場合のみ 記載。 年は西暦4桁で	半角入力
Y)判定理由(破綻内容):	臨床的破綻Yの場合のみ 破綻内容を記載 特に 破綻した部品 が分かる様に「 部品内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	半角入力
Z)再手術の 施行の有無 :	Y, Nを入力	半角入力
AA)再手術 施行日 :	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 内容 :	置換した部品が分かる様に「 部品内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。 conversion=部品の種類の変更, revision=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 施行Nの理由 :	臨床的破綻Y で 再手術施行N 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、加藤琢磨
札幌医科大学:	名越 智、岡崎俊一郎
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、萩原茂生
東京大学:	金子泰三、田中健之、田中 栄
東医歯大:	神野哲也、宮武和正、高田亮平、平尾昌之
東京医大:	山本謙吾、宍戸孝明、正岡利紀、立岩俊之、石田常仁
横浜市立大学:	稲葉 裕、小林直実、久保田聡
昭和大藤が丘:	渡辺 実、小林愛宙、石川 翼、田邊智絵、[温美 敬]
信州大学:	[小林千益、堀内博志、小平博之]
金沢大学:	加畑多文、榎野良知
金沢医科大学:	兼氏 歩、市堰 徹、福井清数
名古屋大学:	関 泰輔、竹内靖彦
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:	三木秀宣、黒田泰生、中原恵麻
関西労災病院:	大園健二、安藤 涉
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:	本村悟朗、池村 聡、園田和彦、久保祐介、畑中敬之、宇都宮 健、 馬場省次
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(ION)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、oscillation 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 oscillation 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、ION 調査研究班として ION 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

ION 調査研究班として ION 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、ION 調査研究班所属整形外科で行った ION 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。ION 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 ION 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 ION に対して行った初回人工物置換術は 5,372 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(28～120kg)で、BMI は平均 23(12～42)であった。ION 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)、ION 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。

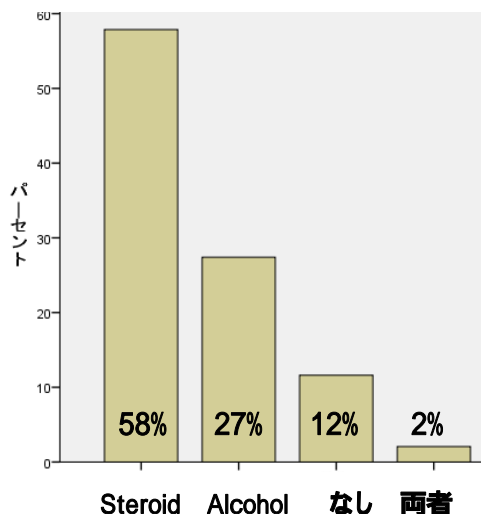


図1. ION の背景

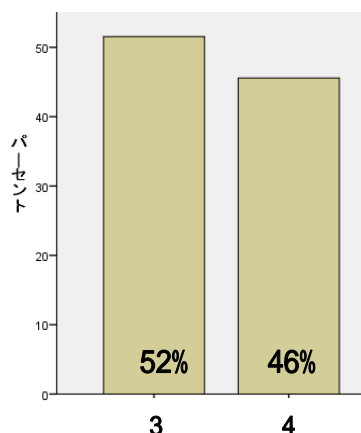


図2. ION の病期 Stage

[手術関連] 手術の進入法は、進入方向で分類すると後方が68%、側方が20%、前外側が7%、前方が5%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 surgery)が23%であった。

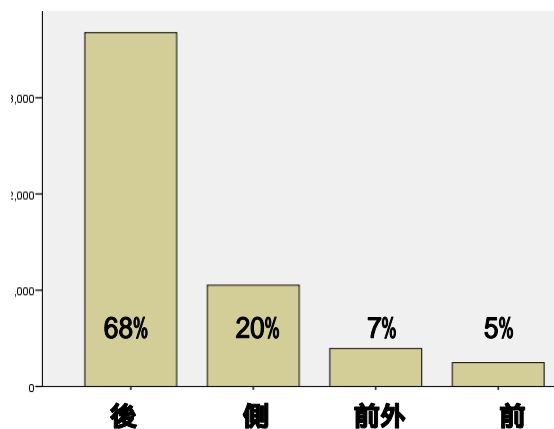


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THA が80%、BP16%(従来のBP12%、新世代のBP4%、外骨頭が金属のBP12%、外骨頭がアルミナのBP4%)、SR4%(全表面置換3%、骨頭表面置換が1%)であった(図4)。

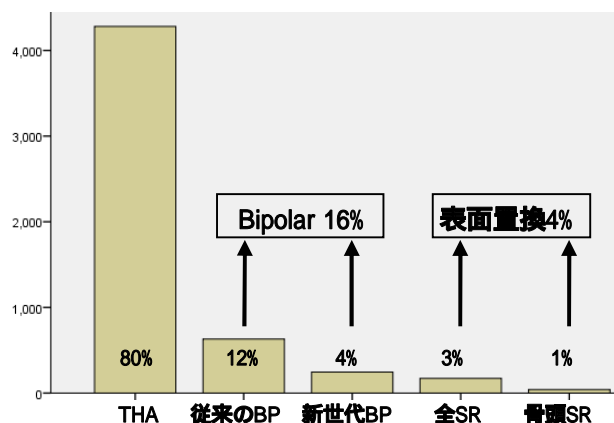


図4. 手術の種類: BP を従来のBPと新世代のBPに区別。

股臼部品は17社(上位3社はZimmer、Stryker、京セラ [JMM、Kobelcoを含む])、79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 12%、アルミナBP 5%などであった(図5)。

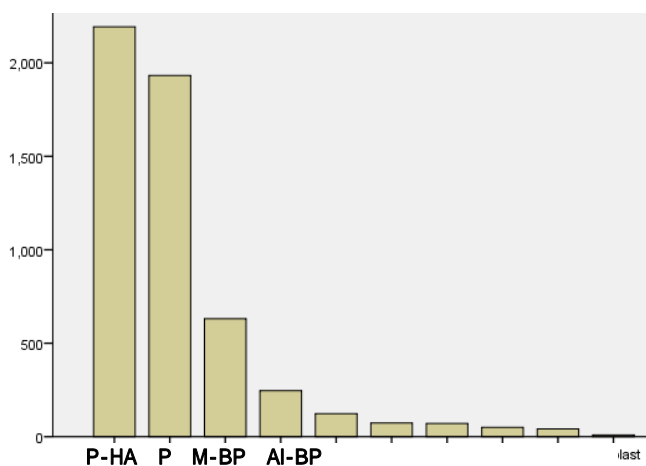


図5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から P-HA:HA 添加 porous coating 41%、P:porous coating 36%、M-PB:金属BP 12%、Al-BP:アルミナBP 5%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が85%、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12%であった(図6)。

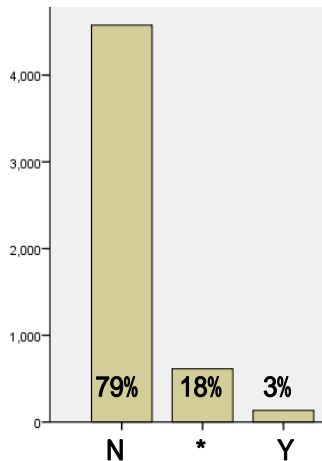


図6.股臼部品のセメント固定

*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)43%、PE(従来のポリエチレン)27%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)16%、CoCr8%、Al(アルミナ-アルミナTHA)5%、*(骨頭SR)1%であった(図7)。

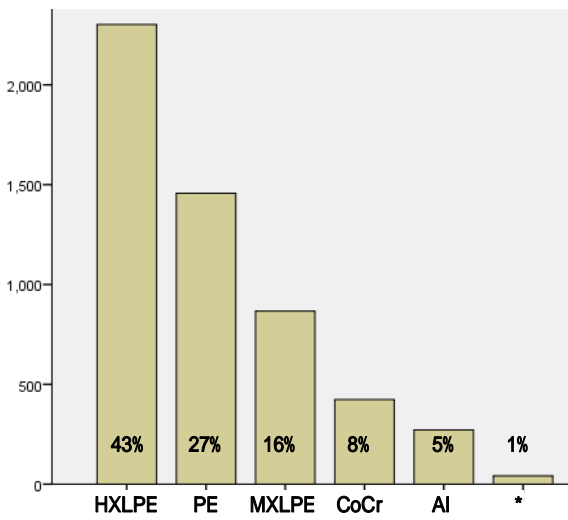


図7.股臼部品の摺動面の材質: グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)、PE(従来のポリエチレン)、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)、CoCr、Al(アルミナライナー)、*(骨頭SR)。

大腿骨コンポーネントは21社(上位3社はZimmer、京セラ [JMM, Kobelco を含む])、Stryker、125機種が用いられていた。人工骨頭径(BPは内骨頭)は、32mm以上37%、28mm28%、26mm23%、22mm12%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)。

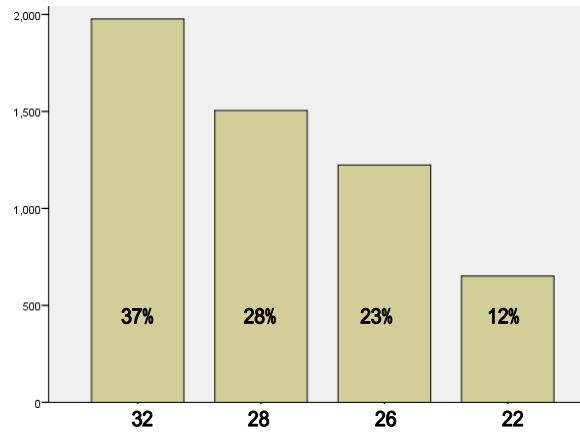


図8.人工骨頭径(BPは内骨頭): 左より32mm以上、28mm、26mm、22mm。

人工骨頭(BPは内骨頭)の材質は、CoCr47%、アルミナ20%、ジルコニア15%、Delta9%、AZ4%、Oxinium4%、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。

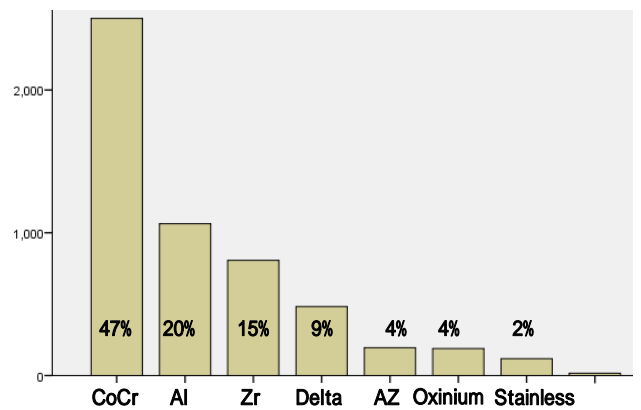


図9.人工骨頭 (BPは内骨頭)の材質

ステムの表面仕上はHA添加porous coating41%、porous coating23%、bone-on-growthタイプ13%、polishedでないセメントステム9%、polishedのセメントステム6%、HA-coating4%などであった(図10)。

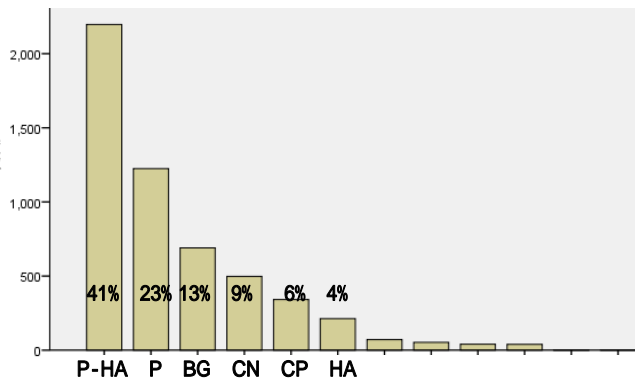


図10.ステム表面仕上げ: グラフは左から P-HA:HA 添加 porous coating41%、P:porous coating23%、BG:bone-on-growth タイプ 13%、CN:polished でないセメントステム 9%、CP:polished のセメントステム 6%、HA:HA-coating4%など。

ステムの固定でのセメントの使用は 16%で非使用が 84%であった(図 11)。

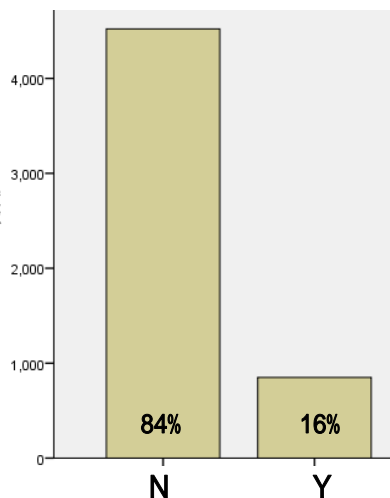


図 11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定: N:セメント非使用 84%、Y:セメント固定 16%。

[術後経過] 経過観察期間は平均 5.7 年(最長 20.8 年)で、脱臼を 232 関節 4.3%に生じた(この内反復性脱臼が 134 関節 58%)。再手術を要する臨床的破綻を 213 関節 4.0%に生じ(表 3)、189 関節 3.5%(破綻 213 例中 85%)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	36	THA
感染	31	

Osteolysis	25	THA
Stem 周囲骨折	19	
Bipolar 近位移動	16	BP
Al liner breakage	14	ABS
Stem aseptic loosening	14	
疼痛(BP5, 頭 SR4, THA2)	11	BP, 骨頭 SR
PE wear	8	THA
ARMD	7	MoM
Socket aseptic loosening	5	
骨頭 SR 近位移動	5	骨頭 SR
SR の骨頭 aseptic loosening	5	SR
SR の頸部骨折	4	SR
PE liner breakage	3	THA
IP 脛 impingement (THA, 全 SR)	2	MoM
Ceramic head breakage	2	
Stem 折損	2	
その他各	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 4,178 関節(THA4,012 関節、全 SR 166 関節)に絞って危険因子の検討を行った。多変量解析(multiple logistic regression model)の結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重の 3 分位の第 1 分位(< 54kg)と比べ、第 3 分位(65kg)では Odds 比が 1.91 と脱臼リスクが有意に高く、第 1~ 第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.02、側方進入法と比べ Odds 比 2.64 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

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 3.14、4.58、8.95 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(3,967 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)を終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 31 関節 (0.58%)を除いた 5,341 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)。

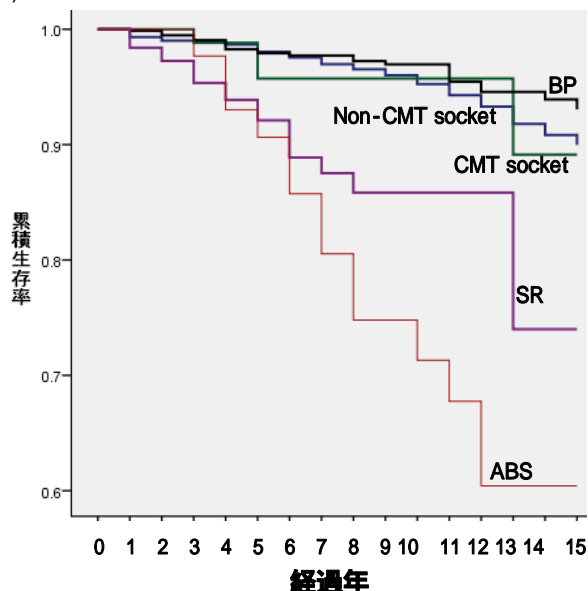


図 12.臼蓋の機種による耐用性(生命表法:終点 = 臨床的破綻[要再手術]). ABSはその他のいずれと比べても有意に生存率が低かった(11 年で 60%). CMT:cement.

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 11 年で 60%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 5,294 関節を対象として解析した。その結果、BMI と手術の種類とステムの表面仕上げが有意な危険因子となっていた。BMI(体重では有意で無し)で平均 2.27 未満と比べ平均以上はハザード比が 1.40 と耐用性が有意に劣った。THA と比べ骨頭 SR はハザード比 3.30 と有意に耐用性が劣った。ステム表面仕上げが porous coating (HA-coating があるものも無いものも含む) と比べ bone-on-growth 型はハザード比 1.96 と耐用性が劣った。単変量の生命表法での検討では、THA と BP と比べ全 SR と骨頭 SR は耐用性が劣った(図 13)。

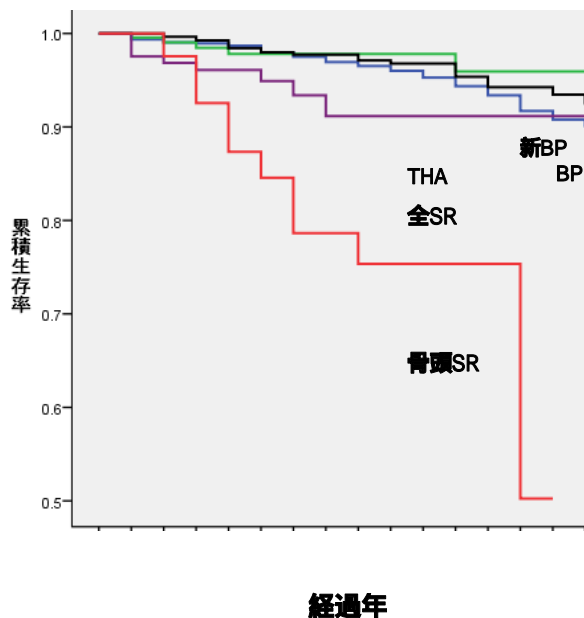


図 13.全 SR と骨頭 SR は生存率が低かった。前 3 者間には有意差はなかった。

ステムの表面仕上げが bone-on-growth 型のものの、破綻内容別頻度を表 4 に示すが、様々な機種が用いられていた。

表 4.臨床的破綻内容に占める bone-on-growth ステムの率

破綻内容	関節数	%
Stem 周囲骨折	6/19	32%
ARMD	2/7	29%
疼痛	3/11	27%
Osteolysis	4/25	16%
Stem aseptic loosening	2/14	14%
他 6 内容各 1 例	6/63	10%

考察

本班研究によって、ION 調査研究班参加整形外科での ION 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^{1),2),3)}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 ION 研究班で整備した ION 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 21 年間に行われた ION に対する初回人工物置換術 5,372 関節を登録し、それらの術後経過も調べた。ION 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 ION 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、ION 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し社会的意義も大きい。今回の調査では、ABS THA と骨頭 SR の耐用性が有意に悪かった。

ION 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 21 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 oscillation 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 43%、CoCr8%、アルミナ 5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 48%など)。手術進入の方向では、後側法が 68%を占めたが、外側法 20%、前側法 7%、前方法 5%となっていた。手術の種類としては、ION Stage 3 が 52%の対象群にもかかわらず、THA が 80%と多く、BP が 16%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 17 社 79 機種、大腿骨部品は 21 社 125 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%、54%)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%、16%)。大腿骨部品の骨頭径は、28mm、26mm、22mm がそれぞれ 28%、23%、12%を占め、32mm 以上の大骨頭が 37%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 43%、従来のポリエチレン 27%、中等度架橋ポリエチレン 16%、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、CoCr47%、アルミナ 20%、ジルコニア 15%、Delta 9%、AZ 4%、Oxinium 4%、ステンレス鋼 2%で、セラミックが 48%を占めた。

術 Oxinium 4%、Oxinium 4%、Oxinium 4%、Oxinium 4%、後経過は平均 5.7 年(最長 20.8 年)の観察で、脱臼を 4.3%に生じ、その 58%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 213 関節 4.0%にあり、その 85%(189 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 36 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 16 関節、疼痛 5 関節があった。SR 特有の問題として大腿骨頭部骨折 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、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重の 3 分位の第 1 分位(< 54kg)と比べ、第 3 分位(65kg)では Odds 比が 1.91 と脱臼リスクが有意に高く、第 1~第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.02、側方進入法と比べ Odds 比 2.64 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

ION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IONで脱臼率が高いことを示した⁴⁾。Berryらは、OAと比べたIONの脱臼の相対リスクを、1.9⁵⁾、1.6⁶⁾と報告している。

全置換術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⁷⁾。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⁶⁾。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、ION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⁶⁾。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、ION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IONで劣ることが知られている。CornellらはOAと比べIONは4倍の破綻率であったと述べている⁸⁾。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、ION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)。ION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31関節(0.58%)と耐用性が著しく悪く(11年で60%の生存率)すでに市販中止となったABS THA47関節を除いた5,294関節で検討した。その結果、BMIと手術の種類とステムの表面仕上げが有意な危険因子となっていた。BMIで平

均2.27未満と比べ平均以上はハザード比が1.40と耐用性が有意に劣った。THAと比べ骨頭SRはハザード比3.30と有意に耐用性が劣った。ステム表面仕上げがporous coating(HA-coatingがあるものも無いものも含む)と比べbone-on-growth型はハザード比1.96と耐用性が劣った。

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、ION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がTHAやBPより耐用性が劣った。図13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との間には単変量解析で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。表面仕上げがbone-on-growth型のステムは、様々な破綻内容(表4)で、様々な機種が用いられていたため、この表面仕上げ自体がリスクとなるとは結論できなかった。今後の検討を要する。

今回同定した危険因子を回避することでION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。

4. 結論

本研究によって、ION調査研究班参加整形外科でのION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21年間に行われたIONに対する初回人工物置換術5,372関節の情報が得られ、最近のION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。

ION 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 43%、中等度架橋ポリエチレン 16%、CoCr 8%、アルミナ 5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 48%など)。

平均 5.7 年(最長 20.8 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(4.0%)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、体重の 3 分位の第 1 分位と比べ第 3 分位のリスクが有意に高く、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。BMI で平均未満と比べ平均以上は耐用性が有意に劣った。THA と比べ骨頭 SR は有意に耐用性が劣った。ステム表面仕上げが porous coating (HA-coating があるものも無いものも含む) と比べ bone-on-growth 型は耐用性が劣った。

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。

ION 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、ION 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 ION 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。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
小林千益、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(ION)に対する人工物置換術の多施設共同調査:術後脱臼と再手術を防ぐには.第 44 回日本股関節学会.シンポジウム 1:特発性大腿骨頭壊死症に関する Basic Knowledge,東京都, 10/ 20, 2017.

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) 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) Ortiguera 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 診療ガイドライン策定にむけた取り組み

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、市堰 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、各々の要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成した。また平成29年8月からの班会議内での意見を募った。今後用語の統一と体裁を整え、パブリックコメントの募集を予定している。

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における要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成する。

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を作成した。また、治療の章では前文を設けた。

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、推奨度を作成し、平成29年度の試案として

まとめた(資料 診療ガイドライン参照)。用語の統一や記載方法についても統一を図った。

4. 考察

CQ26 個について、各々の要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成した。今後用語の統一と体裁を整え、パブリックコメントの募集を予定している。

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、各々の要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成した。

4. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

5. 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 11 月 27 日版)

特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会

委員長

菅野伸彦

- 1 章 疫学: 福島若葉、中村順一、坂本悠磨
2 章 病態: 兼氏 歩、加畑多文、市堰 徹、福井清数、楫野 良知
3 章 診断: 坂井孝司、関 泰輔、安藤 渉
4 章 保存治療: 上島圭一郎、溝川滋一、林 申也、石田雅史、斉藤正純、大田洋一
5 章 手術治療 細胞治療 骨移植: 山崎琢磨、黒田 隆、藤原一夫
6 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
7 章 手術治療 人工股関節置換術: 西井 孝、稲葉 裕、神野哲也、宍戸孝明、田中健之、高田亮平

1 章 疫学:

- 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
- 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
- CQ 1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生・発症に関する危険因子は
- CQ 1-4 特発性大腿骨頭壊死症に遺伝の影響はあるか

2 章 病態:

- CQ 2-1 特発性大腿骨頭壊死症の発生機序は
- CQ 2-2 特発性大腿骨頭壊死症の発生時期は
- 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
- CQ 2-4 多発性骨壊死の発生部位と頻度は

3 章 診断:

- CQ 3-1 特発性大腿骨頭壊死症の診断は
- CQ 3-2 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断は
- CQ 3-3 特発性大腿骨頭壊死症の重症度は
- CQ 3-4 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過は

4 章 保存治療:

- CQ 4 前文
- CQ 4-1 特発性大腿骨頭壊死症の圧潰進行予防に対する免荷・装具療法は有用か
- CQ 4-2 特発性大腿骨頭壊死症の圧潰進行予防に対する物理療法・高圧酸素療法は有用か
- CQ 4-3 特発性大腿骨頭壊死症の圧潰進行予防に対する薬物療法は有用か

5 章 手術治療 細胞治療 骨移植:

- CQ 5 前文
- CQ 5-1 大腿骨頭壊死症に対する core decompression は有用か
- CQ 5-2 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
- CQ 5-3 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
- CQ 5-4 特発性大腿骨頭壊死症に対する細胞療法は有用か

6 章 手術治療 骨切り術:

- CQ 6 前文
- CQ 6-1 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
- CQ 6-2 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

7 章 手術治療 人工股関節置換術:

- CQ 7 前文
- CQ 7-1 セメント非使用 THA は有用か
- CQ 7-2 セメント使用 THA は有用か
- CQ 7-3 人工骨頭挿入術は有用か
- CQ 7-4 表面置換型人工股関節全置換術は有用か
- CQ 7-5 若年者に対する人工関節置換術は有用か

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

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 1.2～2.1:1 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 歳の割合が高く、若年期から壮年期に好発する疾患である。女性でも若年期から壮年期に好発するものの、年齢分布は調査によってばらつきがあり、20～79 歳まで幅広く分布している。

●解説

ONFH の基本特性を明らかにするための疫学調査は、①全国調査、②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、③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、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、①および③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。

女性の年齢分布については、これまで、①および②による調査では 20～59 歳の割合が高く、③による調査では加えて 60～79 歳の割合も高い、という傾向を認めていた。しかし、①による直近の調査では 60～69 歳代の割合が最も高かった。女性の年齢分布に経年的な変化が生じているかについては、今後、各種データの分析を含めた検討が必要である。

●エビデンス

① 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 であった。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, 1978 ハンドサーチ追加分)【有病例】【EV level V】
- 日本整形外科学会認定の研修施設 1,721 施設(含:過去の研修施設であった 20 施設)のうち、調査への協力を得た 1,090 施設を対象に、1987 年 1 年間の初診患者 1,843 症例について検討した。男女比は 1.4:1 であった。(年齢分布については記載なし)(二ノ宮ら, 1989 ハンドサーチ追加分)【新規診断例】【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, 1996 ハンドサーチ追加分)【有病例】【EV level IV】
- 2005 年に実施の全国疫学調査は、厚生労働省「難病の疫学に関する研究班」との共同研究であり、当該研究班考案の調査マニュアルに基づいたものである(1995 年実施の全国疫学調査と同プロトコル)。全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2004 年(前年)1 年間の受療患者数を調査した。二次調査では、一次調査報告症例のうち誕生日が奇数の者(約半数)を抽出調査した。178 診療科から 1,502 症例が報告され、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】
- 2015 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、2005 年実施の全国疫学調査と同プロトコル)。全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2014 年(前年)1 年間の受療患者数を調査した。二次調査では、近年の患者像の分析に重点を置くため、一次調査報告症例のうち「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」を抽出調査した。275 診療科から 2,417 症例が報告され、男女比は 1.3:1 であった。確定診断時の年齢は、男性では 40～49 歳の割合が最も高く、女性では 60～69 歳の割合が最も高かった。このような傾向は、厚生労働省 ONFH 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。(福島ら, 2017 ハンドサーチ追加分)【有病例】【EV level IV】

② 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(男女別の年齢分布は記載なし)。(1999194095; 増田ら, 1984 ハンドサーチ追加分)【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。(25912097)【新規診断例】【EV level V】

③ 特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の情報をを使用した調査

- 鹿児島県で、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。女性で認められた 70～79 歳のピークについては、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。(2009175342)【有病例】【EV level V】
- 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、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】

※ No.9-12 は、1999194095(廣田ら)の元文献である。ただし、1999194095 の記述のみでは本CQに関する情報が得られないことから、ハンドサーチとして引用した。

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. 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.
12. 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.
13. 福島若葉, ほか. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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 28 年度総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告 1)

【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 5 件 = 採用数 9 件

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

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%)、2014年で人口10万人あたり18.2(0.0182%)である。年間発症率は、人口10万人あたり1.5~3.7(0.0015~0.0037%)である。ONFHのハイリスクである全身性エリテマトーデス(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15~38%、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。なお、腎移植患者におけるONFH発生率は近年低下している。

海外の状況を見ると、韓国の健康保険請求データベースによる有病率は人口10万人あたり28.91(0.0289%)、中国の地域住民における有病率は人口10万人あたり725.0(0.725%)であり、日本よりも高い。腎移植患者を対象に股関節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、移植後1年間の発生率は20%である。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)における発症率は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2014年にかけて増加傾向である。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されたものである。発生率は、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による定期的なONFHスクリーニングを施行した病院ベースの研究から推定されたものであり、病理組織学的な壊死発生に限ったものではない。また、MRIは単純X線と比べて早期の壊死(無症候性)を捉えることができるため、発生率は高くなる傾向に留意すべきである。

わが国の腎移植患者におけるONFH発生率は、同一施設で実施されたシリーズ研究(Kubo T, 1997; Shibatani M, 2008; Saito M, 2014)の結果からみると、近年低下しているようである。3研究の症例登録開始年は同じ(1988年)であるが、登録終了年が徐々に延長されている(1992年、1999年、2007年)。移植後12ヵ月間におけるONFH発生率は、それぞれ32%、25%、17%であった。すなわち、最近の腎移植患者を含めた検討で、より低い発生率を認めている。また、2005~2012年に腎移植患者を登録した研究におけるONFH発生率は1%であり、すべて移植後3ヵ月以内の診断

であった。なお、SLE 患者における ONFH 発生率については同様の研究シリーズ事例がなく、登録年に関する記載がない文献も見受けられる。個々の研究で ONFH 発生スクリーニング時期にばらつきもあることから、明らかな傾向を読み取ることはできない。

海外における ONFH の有病率はわが国よりも高いが、理由は明らかでない。また、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。

●エビデンス(国内)

① 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】
- 2015 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、2014 年(前年)1 年間の受療患者数は 23,100 人(95%信頼区間:20,800~25,300)と推定された。年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)と推定された。(福島ら, 2017 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、発症率を算出したところ、10 万人年あたり 1.54~3.66 の範囲であった(年間発症率に換算すると人口 10 万人あたり 1.54~3.66、すなわち 0.00154~0.00366%)。(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 年間発症率は人口 10 万人あたり 1.91(0.00191%)と推定された。(25036228 Ikeuchi K, 2015)【EV level V】

② 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 スクリーニングを前向きに施行した調査

SLE 患者

- ・ ステロイド治療中であり股関節 X 線に異常がない SLE 患者 60 例(14～57 歳)を対象に、登録後 6 ヶ月毎に股関節 X 線と MRI を撮影した(1986 年から登録開始、SLE 診断から登録までの期間:平均 6.5 年、範囲:9 ヶ月～18 年)。初回(登録後 6 ヶ月)の撮像で 15%(9/60)に ONFH を認めた。(Sugano N, 1994 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 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】 ※本論文には膝関節の壊死も含まれていたため、ONFH をアウトカム指標として発生率を再計算した。
- ・ 1986 年～2007 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 1 年の時点で股関節 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、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】 ※本論文には膝関節の壊死も含まれていたため、ONFH をアウトカム指標として発生率を再計算した。
- ・ 1994 年～1997 年に SLE 患者 45 例を登録し、ステロイド治療開始後 3 ヶ月およびその後は 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%)は治療開始後 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】
- ・ SLE 患者 72 例(13～66 歳)を対象に、ステロイド治療開始後 1、3、6、12 ヶ月の時点で股関節 MRI を撮影した(登録年に関する記載なし)。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 77 例について、治療開始後前、治療開始後 6 ヶ月、最終診断時に股関節 X 線と MRI を撮影した(登録年に関する記載なし)。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 発生率は、移植後 6～9 週で 15%(6/41)、移植後 12～16 週で 24%(10/41)、移植後

12ヵ月で32%(13/41)であり、以後は 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】

- 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。移植後12ヵ月間のONFH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。移植後12ヵ月間のONFH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ヵ月の各時点で股関節MRIを撮影した。ONFHの発生率は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】

●エビデンス(国外)

① 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(0.0289%)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% (218/30,030、人口10万人あたりに換算すると725.0)であった。(26521779 Zhao DW, 2015)【EV level IV】

② 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スクリーニングを前向きに施行した調査

- 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ヵ月以内、および以後は4ヵ月毎に、股関節MRIを撮影した。生存分析の結果、移植後1年間におけるONFH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。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】

- ③ 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。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。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 (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。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 の有無を確認した。ONFH と診断されたのは 5.3% (29/546) であった (全例、股関節 X 線で診断)。腎移植施行～ONFH 診断までの期間は平均 22 ヶ月 (範囲: 3～121 ヶ月) であった。(3906865 Haajanen J, 1985)【EV level IV】
- 米国で、1967 年～1984 年に腎移植を施行し、移植後 2 年以上追跡できた 270 症例について、ONFH の診断有無を確認した。ONFH と診断されたのは 6% (16/100) であった (15 症例は股関節 X 線で、1 症例は骨シンチグラムで診断)。【EV level IV】(33+472:47312208 Landmann J, 1987)
- 米国で、過去に腎移植を施行した患者のうち、股関節 MRI 撮影に同意した 100 症例 (同意取得時年齢 18 歳以上) について、ONFH の有無を評価した。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。ONFH と診断されたのは 7.6% (10/132)であった。腎移植施行～ONFH 診断までの期間は平均 65 ヶ月(範囲:3 ヶ月～15 年)であった。(8058956 Mulliken BD, 1994)【EV level IV】
- 米国で 1965 年～1988 年に腎移植を施行した 651 症例の診療記録を後ろ向きに調査した。1977 年～1988 年の期間に、10%(65/651)に人工関節置換術が施行されており、全例 ONFH であった。移植から症状出現までの期間は平均 17.5 ヶ月(範囲:3 ヶ月～7 年)であった。(8119021 Murzic WJ, 1994)【EV level IV】
- 米国で 1975 年 1 月～1994 年 1 月に腎移植を施行した 1,197 症例の診療記録を後ろ向きに調査した。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。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。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。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。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 ヶ月(範囲:21～52 ヶ月)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。平均追跡期間は 51.58 ヶ月(範囲:24～84 ヶ月)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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 22830295 Kunyakhom 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.
14. 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.
15. 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.
16. 3906865 Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J, Slatis P. Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1985;19(3):221-6.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 8119021 Murzic WJ, McCollum DE. Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(299):212-9.
21. 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.
22. 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.
23. 9838337 Han D, Kim S, Chang J, Kim S. Avascular necrosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30(7):3034-5.
24. 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.
25. 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
26. 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.
27. 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】

28. 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.
29. 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.
30. 福島若葉, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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 28 年度総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告 1)

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

【検索式】

- PubMed
"Femur Head Necrosis"[Majr] AND (prevalence OR incidence) Filters: Humans; English; Japanese

検索数 533 件 → 採用数 25 件 + ハンドサーチで追加 8 件 = 採用数 33 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 件は英文論文) + ハンドサーチで追加 2 件 = 採用数 4 件

CQ 1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生・発症に関する危険因子は

要約

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発生・発症に関する危険因子は、ステロイド全身投与(「内服歴なし」に対する「内服歴あり」のオッズ比:20.3)、飲酒(「飲酒歴なし」に対する「現在、毎日飲酒あり」のオッズ比:7.8~13.1)、喫煙(「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比:3.9~4.7)、若年(16歳以上を対象とした場合、10歳低下毎のオッズ比:1.5~2.1)、男性(「女性」に対する「男性」のオッズ比:1.6~2.7)、cytochrome P450 3A 活性低値(「9.5mL/kg/min 以上」に対する「9.5mL/kg/min 未満」のオッズ比:9.1)、全身性エリテマトーデス(SLE)あり(「SLE 以外の自己免疫疾患あり」に対する「SLE あり」のオッズ比:2.6)である。また、主要危険因子であるステロイドと飲酒について交互作用を評価した研究では、ONFH に対するステロイドの影響は極めて大きい一方、飲酒によるさらなるリスク増加を検出できなかった。

ステロイドの投与量と ONFH リスクに関する論拠は少ないが、SLE 患者を対象とした研究で総投与量、最高投与量、1 日平均投与量を評価した結果、有意かつ最も鮮明に関連したのは 1 日平均投与量であった(16.6 mg 未満に対する 16.6mg 以上のオッズ比:3.7)。また、腎移植患者を対象とした研究では、投与開始後 8 週間あるいは 2 週間のステロイド総投与量が、量反応関係を伴って有意に関連した。

飲酒量や喫煙量との関連については、ステロイド関連 ONFH を除外した症例・対照研究で最も鮮明な結果を認めている。ONFH に対して有意なリスク上昇を認めた量は、下記の通りである。

- ・ 週当たり飲酒量:320g^{*1} 以上のオッズ比 9.4(基準カテゴリー:現在飲酒なし)
^{*1} 日本酒換算で「2 合毎日」に相当
- ・ 累積飲酒量:3,200 drink-years^{*2} 以上のオッズ比 9.7(基準カテゴリー:飲酒歴なし)
^{*2} 日本酒換算で「毎日 2 合×10 年」に相当
- ・ 1 日喫煙量:20 本以上のオッズ比 2.6(基準カテゴリー:現在喫煙なし)
- ・ 累積喫煙量:10 pack-years^{*3} 以上のオッズ比 6.6(基準カテゴリー:喫煙歴なし)
^{*3} 「毎日 1 パック(20 本)×10 年」に相当

●解説

ONFH の発生・発症に関する因子の調査報告は 22 編あり、症例・対照研究(比較研究を含む)が 12 編、コホート研究が 10 編(うち前向き研究は 8 編)である。なお、無症候性 ONFH を対象とした研究は 11 編、症候性 ONFH を対象とした研究は 11 編である。ONFH の診断についても、単純 X 線像による研究が 9 編、MRI による研究が 13 編と、診断ツールに相違がみられる。壊死発生の段階では無症候性であること、単純 X 線像で壊死発生を捉えることは困難であることから、各調査

におけるアウトカム指標(発生のみ/発症のみ/発生と発症の両者)を正しく理解し、結果を解釈する必要がある。そのため、各エビデンスの末尾に、(1)ONFH 発生のみを対象としている報告には[発生]、(2)ONFH 発症のみを対象としている報告には[発症]、(3)ONFH 発生と発症の両者を対象としている報告には[発生+発症]、と付記した。なお、本 CQ で扱う「ONFH 発生」の多くはMRIで特定できる壊死発生であり、病理組織学的な壊死発生に限ったものではない。

ステロイド投与量とONFHリスクに関する論拠は少ない。特に総投与量や平均投与量に代表されるような「全投与期間中」の累積量については、ステロイド投与歴を長期にわたり把握し評価することの困難性を反映していると考えられる。

ONFHのリスクを有意に高める飲酒量として報告されている「週当たり320g以上」「累積で3,200 drink-years以上」については、要約で示した「相当例」のほかにも、種々の量・頻度・期間の組み合わせが考えられる。現時点では、飲酒の「量」「頻度」「期間」のうち、どの変数が最もONFHリスクを規定しているかを詳細に検討した報告はない。喫煙の累積量についても同様である。

飲酒と喫煙の影響は複数の症例・対照研究で検討されているが、症例からステロイド関連ONFHを除外した研究(3409564, 8465804, 8795956, 14768474)と、症例にステロイド関連ONFHを含めた研究(2014027688, 23450014)では、得られるリスク推定値が異なることに注意すべきである。ステロイド投与の存在下では、ONFHリスクが極めて大きくなるため、飲酒や喫煙などの生活習慣の影響を検出することが難しくなる。要約では、鮮明な関連を検出しえた前者の研究のうち、95%信頼区間からみて安定したリスク推定値を得ていると考えられる研究(3409564, 8465804)の結果を引用している。

なお、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、諸外国では報告が散見されるものの、わが国での報告はほとんどない。そのため、本ガイドラインのエビデンスには含めていない。

●エビデンス(国内)

① 症例・対照研究あるいは健常者との比較研究

- 1980～1985年に実施の多施設共同症例・対照研究では、ステロイド関連を除いたONFH 112症例と168対照について、飲酒と喫煙の影響を検討している。「飲酒歴なし」に対する「現在、時々飲酒あり」「現在、毎日飲酒あり」のオッズ比は5.1と7.8であり、いずれも有意であった。週当たりの飲酒量については、「現在飲酒なし」に対して、エタノール換算(【注】原文はml表記、本稿ではエタノールg表記に換算)で「320g未満」「320g以上800g未満」「800g以上」のオッズ比は3.3、9.8、17.9と有意に上昇し、量反応関係も有意であった。累積飲酒量(drink-years=週あたり飲酒量[g]×飲酒年数、【注】原文はml表記、本稿ではエタノールg

表記に換算)では、「飲酒歴なし」に対して「3,200 drink-years 未満」「3,200 drink-years 以上 8,000 drink-years 未満」「8,000 drink-years 以上」のオッズ比は 3.2、8.3、31.3 と有意に上昇し、量反応関係も有意であった。喫煙については、「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比は 3.9 と有意であった。また、「現在喫煙なし」に対する「1 日 20 本未満」「1 日 20 本以上」のオッズ比は、いずれも 3.0 と有意に上昇した。累積喫煙の効果は有意ではなかった。
[発症](3409564) 【EV level R-III】

- 1988～1990 年に実施の多施設共同症例・対照研究でも、ステロイド関連を除いた ONFH 118 症例と 236 対照について飲酒と喫煙の影響を検討している。先述の研究結果で示唆された関連をさらに確認するため、分析に用いた飲酒量・喫煙量のカテゴリー分類も先行研究を踏襲している。「飲酒歴なし」に対する「現在、時々飲酒あり」「現在、毎日飲酒あり」のオッズ比は、それぞれ 3.2 と 13.1 であり、有意に上昇した。週当たりの飲酒量については、「現在飲酒なし」に対して、エタノール換算で「320g 未満」「320g 以上 800g 未満」「800g 以上」のオッズ比は 2.8、9.4 (有意)、14.8 (有意) であり、量反応関係も有意であった。累積飲酒量 (drink-years = 週あたり飲酒量 [g] × 飲酒年数) では、「飲酒歴なし」に対して「3,200 drink-years 未満」「3,200 drink-years 以上 8,000 drink-years 未満」「8,000 drink-years 以上」のオッズ比は 2.2、9.7 (有意)、12.9 (有意) であり、量反応関係も有意であった。喫煙については、「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比は 4.7 と有意であった。また、「現在喫煙なし」に対する「1 日 20 本未満」「1 日 20 本以上」のオッズ比は 1.7 と 2.6 (後者のみ有意) であり、量反応関係も有意であった。累積喫煙量 (pack-years = 1 日喫煙パック数 [1 パック 20 本] × 喫煙年数) については、「喫煙歴なし」に対する「10 pack-years 未満」「10 pack-years 以上 20 pack-years 未満」「20 pack-years 以上」のオッズ比は 1.6、6.6 (有意)、6.5 (有意) であり、量反応関係も有意であった。 [発症](8465804) 【EV level R-III】
- 1988～1994 年に実施の多施設共同症例・対照研究でも、ステロイド関連を除いた ONFH 64 症例と 128 対照 (すべて男性) について飲酒と喫煙の影響を検討している。「飲酒歴なし + 断酒した」に対する「現在飲酒あり」のオッズ比は 27.1 と有意であった。1 日当たりの飲酒量については、「飲酒歴なし、あるいは 28ml 未満」に対して、「28ml 以上 56ml 未満」「56ml 以上 84 ml 未満」「84ml 以上」のオッズ比は 10.2、17.6、36.7 といずれも有意であり、量反応関係も有意であった。累積飲酒量 (drink-years = 1 日あたり飲酒量 [ml] × 飲酒年数) では、「飲酒歴なし、あるいは 10 drink-years 未満」に対して「10 drink-years 以上 20 drink-years 未満」「20 drink-years 以上 30 drink-years 未満」「30 drink-years 以上」のオッズ比は 1.6、6.9、45.9 (有意) であり、量反応関係も有意であった。喫煙は、ONFH と有意に関連しなかった。 [発症] (8795956 ハンドサーチ追加分) 【EV level R-III】
- 1994～2001 年に実施の症例・対照研究でも、ステロイド関連を除いた ONFH 43 症例と 86 対

照について飲酒と喫煙の影響を検討している。累積飲酒量 (drink-years: 週当たり飲酒量 [ml]/7/28ml×飲酒年数) では、1 drink-years 上昇毎のオッズ比が 1.016 と有意に上昇した。喫煙は、ONFH と有意に関連しなかった。[発症] (14768474 ハンドサーチ追加分) 【EV level R-III】

- 2002～2004 年に実施された多施設共同症例・対照研究では、ステロイド関連・アルコール関連にかかわらず登録した ONFH 73 症例と 250 対照について、「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を評価している。「経ロステロイド投与歴なし」に比べて、「投与歴あり」のオッズ比は 20.3 と有意に上昇した。[発症] (20358330 ハンドサーチ追加分) 【EV level R-III】

同研究では、喫煙の影響も詳細に検討している(分析対象:72 症例 244 対照)。「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比は 3.89 (P=0.007)、「喫煙歴なし+禁煙した」に対する「1 日 20 本以上喫煙」のオッズ比は 3.89 (P=0.022)、「喫煙歴なし」に対する「累積喫煙量 26 pack-years 以上」のオッズ比は 4.26 (P=0.015)、「喫煙歴なし」に対する「喫煙年数 29 年以上」のオッズ比は 3.11 (P=0.066) であった。禁煙後の年数と ONFH リスクの関連は有意ではなかった。また、これら喫煙と ONFH の関連は、「経ロステロイド内服歴を有しない者」ではより鮮明であったが、「経ロステロイド内服歴を有する者」では弱かった。[発症] (2014027688) 【EV level R-III】

同研究では、飲酒と ONFH の関連についても、「経ロステロイド内服歴を有しない者」ではより鮮明であり、「経ロステロイド内服歴を有する者」では弱いことを確認している(分析対象: 71 症例 244 対照)。さらに、ONFH リスクに対するステロイドと飲酒の交互作用を検討した結果「経ロステロイド内服歴なし/現在飲酒なし」の ONFH リスクを基準 (OR:1) とした場合、「経ロステロイド内服歴なし/現在飲酒あり」「経ロステロイド内服歴あり/現在飲酒なし」「両方あり」のオッズ比はそれぞれ 2.79、31.5、31.6 であり、経ロステロイド内服と飲酒の相加・相乗作用を検出できなかった (P for multiplicative interaction:0.19, Synergy index:0.95)。また、飲酒の効果がないと考えられる組み合わせ(経ロステロイド内服歴あり/現在飲酒なし)のオッズ比は非常に高かった (31.5)。すなわち、ONFH に対する経ロステロイド内服の影響は極めて大きい一方、飲酒によるさらなるリスク増加はわずかである可能性が示唆された。[発症] (23450014) 【EV level R-III】

- 1985～1993 年に実施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 (SLE) の確定診断後に ONFH と確定診断された 49 症例と、SLE と確定診断されているが ONFH なしと判定された 69 対照を分析している。ONFH と有意に関連した SLE の病態は、発熱あり (オッズ比:0.4)、ループス腎炎あり (オッズ比:2.6)、高血圧あり (オッズ比:3.6)、精神神経症状あり (オッズ比:3.4)、腎障害あり (オッズ比:2.7) であった。ステロイド投与量の分

析では、投与量を上位1/3と下位2/3に2分割して比較したところ、総投与量(28.4g未満 vs. 28.4g以上)は有意に関連せず、最高投与量(80mg未満 vs. 80mg以上)は境界域の有意差を示し、1日平均投与量は有意かつ最も鮮明に関連した(16.6 mg未満に対する16.6mg以上のオッズ比:3.7、P=0.01)。なお、パルス療法については、「なし」に対する「あり」のオッズ比は2.8、「なし」に対する「1回あり」のオッズ比は3.2であり、いずれも有意に上昇したが、「なし」に対する「2～5回あり」のオッズ比は1.2にとどまり、有意ではなかった。すなわち、個人におけるステロイド感受性の違いが ONFH 発症リスクに影響している可能性が示唆された。[発症](2002149803) 【EV level R-III】

- 2002～2006年に、ステロイド関連 ONFH 手術を施行した26症例と骨折・関節症などで手術を施行した75対照について、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、ONFH 症例の活性は対照に比べて低かった。CYP3A活性高値(9.5mL/kg/min以上)に対する活性低値(9.5mL/kg/min未満)の ONFH リスクは9.1倍と有意であった。[発症](17015057) 【EV level R-III】

② SLE 患者あるいは腎移植患者などを対象としたコホート研究

SLE 患者

- SLE66例のレントゲンと骨シンチの前向き研究では、ONFH発生リスク因子として、胃炎、薬剤性ループス、LE 細胞陽性関節リウマチ、間質性肺炎、血小板減少性紫斑病、高脂血症、GOT上昇、GPT上昇、ALP上昇、赤血球数、腎障害、ステロイド大量療法の関与が示唆された。[発症](1555361) 【EV level R-IV】
- 1986～2007年に初回ステロイド投与後1年以内にMRIを施行し、その後、MRIによる定期検査を少なくとも1年間施行できたSLE169例の前向き観察研究では、初回ステロイド投与時の年齢が高い者で、ONFHの発生リスクが有意に上昇した(「15歳未満」に対する「15歳以上」のオッズ比:10.3、P<0.0001)。[発症](20112393 ハンドサーチ追加) 【EV level R-II】 ※本論文の骨壊死には、膝関節の壊死も含まれている。
- 1986～1997年に初回ステロイド投与を受け、その後1年で骨壊死を生じなかったSLE106例を対象に、定期的にMRIを施行し10年間追跡した前向き観察研究では、新規の骨壊死発生は、SLE再燃あり群(「ステロイド増量により1日平均30mgを超えた者」と定義)にのみ認められ、SLE再燃なし群には認められなかった(131関節中6関節に骨壊死[4.6%] vs. 160関節中0関節に骨壊死[0%]、p=0.008)。[発症](20346232 ハンドサーチ追加) 【EV level R-II】 ※本論文の骨壊死には、膝関節の壊死も含まれている。

リウマチ性疾患

- 1986～2009年に初回ステロイド投与後1年以内にMRIを施行し、その後、MRIによる定期検査を少なくとも1年間施行できた自己免疫疾患337例の前向き観察研究では、骨壊死発生のリスク因子として、高年齢(「15歳未満」に対する「15歳以上」のオッズ比:13.2)、1日当たりのステロイド投与量(「40mg未満」に対する「40mg以上」のオッズ比:4.2)、SLE(「SLE以外の自己免疫疾患あり」に対する「SLEあり」のオッズ比:2.6)、男性(「女性」に対する「男性」のオッズ比:1.6)を認めた。[発生](21865285 ハンドサーチ追加分) 【EV level R-II】 ※本論文の骨壊死には、膝関節の壊死も含まれている。
- 自己免疫疾患を対象としたMRI前向き調査では、ONFH症例の線溶活性化のマーカーであるplasmin- α 2-plasmin inhibitor complex (PIC)レベルはステロイド投与後20日で高値を示した。[発生](10982687) 【EV level R-II】
- 自己免疫疾患58例の後向きMRI研究では、ONFH症例で肝酵素の上昇を認めなかった。[発生](22215042) 【EV level R-IV】

腎移植患者

- 1988～1999年に腎移植を受けた150例について、移植後1年まで定期的に股関節MRIを施行しONFHの発生を追跡した研究では、ONFHのリスク上昇と量反応関係を伴って有意に関連したのは移植後8週間のステロイド総投与量であった(1,400mg以下を基準とした場合、1,400-1,795 mg のオッズ比:5.6、1,795mg超のオッズ比:7.4)。移植後2週間、4週間、6週間の総投与量との関連は鮮明ではなかった。[発生](18839369) 【EV level R-II】
その後、同研究で腎移植症例の登録期間を2007年まで延長し、286症例を分析した検討では、移植後2週間のステロイド総投与量が量反応関係を伴って有意に関連した(520mg以下を基準とした場合、520超600mg以下のオッズ比:2.9、600mg超のオッズ比:4.9)。[発生](24786907 ハンドサーチ追加分) 【EV level R-II】

血液疾患

- 1981～1998年に血液疾患に対して骨髄移植を受けた16歳以上の日本人100例のMRI後向き研究では、リスク因子として、若年齢(10歳低下毎のオッズ比: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](11153979) 【EV level R-IV】

●エビデンス(国外)

SLE 患者

- 韓国における 1990～2012 年に実施された症例・対照研究では、SLE の確定診断後に症候性骨壊死を生じた 64 症例と骨壊死なしと判定された 64 対照を分析している。リスク因子として、クッシング症候群あり(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あり(オッズ比:2.6)を認めた。[発症](24335586) 【EV level R-III】※本論文の骨壊死には、膝関節と肩関節の壊死も含まれている。
- タイにおける 1992～2008 年に実施された症例・対照研究では、SLE の確定診断後に症候性 ONFH を生じた 20 症例と ONFH なしと判定された 20 対照を分析している。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あり(オッズ比:0.09)を認めた。[発症](20009970) 【EV level R-IV】
- 米国において関節症状のない SLE 66 例を MRI 評価したところ、ONFH 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](9415635) 【EV level R-II】

血液疾患

- 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 増加毎のオッズ比 1.03)、男性(「女性」に対する「男性」のオッズ比:2.7)、若年齢(1 歳上昇毎のオッズ比:0.961、10 歳低下毎に換算したオッズ比:1.5)を認めた。[発生](15955903) 【EV level R-II】

●文献

1. 3409564 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.
2. 8465804 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.
3. 2014027688 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.
4. 23450014 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.
5. 2002149803 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.
 6. 17015057 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.
 7. 1555361 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.
 8. 10982687 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.
 9. 22215042 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.
 10. 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;79:631-6.
 11. 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.
 12. 24335586 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.
 13. 20009970 Uea-areewongsa P, Chaiamnuy S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:345-9.
 14. 9415635 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.
15. 15955903 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.

【ハンドサーチ追加分】

16. 8795956 Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol.* 1996;6(1):37-43.
17. 14768474 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.
18. 20358330 Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y; Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. 2010;15:185-91.
19. 20112393 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.
20. 20346232 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.
21. 21865285 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.
22. 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* 85:266-70, 2014.

【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 12 件 + ハンドサーチで追加 6 件 = 採用数 18 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)

CQ 1-4 特発性大腿骨頭壊死症に遺伝の影響はあるか

要約

ONFH の発生には、ステロイド全身投与や飲酒などの主要危険因子だけでなく、個人の病気のなりやすさ(疾患感受性)も関連すると考えられている。即ち、ONFH は多因子遺伝病である可能性があり、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(オッズ比: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(オッズ比: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、国内多施設共同研究により ONFH 発生に関わる疾患感受性領域が同定された。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。

●解説

ONFH 発生に関して、双生児・同胞の罹患率を調べ、遺伝因子の寄与を検討した研究報告はないが、一卵性双生児の発生例や兄弟発生例の症例報告が散見される。中国の全国疫学調査では、非外傷性 ONFH のリスク因子として、その家族歴が挙げられている。また、骨系統疾患との鑑別に疑問の余地はあるが、inherited ONFH(単一遺伝子病)として、複数の家系が報告されている。臨床上でも、アルコールやステロイドなどの環境因子曝露者でも ONFH 非発生の症例は存在することから、個人の疾患感受性に差があることが容易に推測できる。以上より、ONFH は多因子遺伝病であることが示唆され、その発生に遺伝因子が関連していると考えられている。なお、COL2A1 や TRPV4 の遺伝子変異による単一遺伝子病としての ONFH が複数の家系で報告されている。しかしながら、両遺伝子はともに骨系統疾患関連遺伝子であり、骨系統疾患における骨端部の異常が ONFH と誤診されている可能性がある。

候補遺伝子解析では、ONFH 発生に関連する遺伝子を選択し、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を要するものがほとんどである。

GWAS 施行には大規模なサンプルが必要である。国内では多施設共同研究による GWAS が施行され、ONFH 発生に関わる疾患感受性領域が同定された。その領域における疾患感受性遺伝子、SNP の同定が待たれる。GWAS の報告は海外でも認めるが、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)

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

一卵性双生児の発生例や兄弟発生例の症例報告

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 の兄弟発生例の報告もある(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、ONFHに特徴的な病理所見である3層構造を明確に提示している報告はない。また、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が、ONFHと誤診されている可能性がある。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 発生例(26 人)と ONFH 非発生例(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)【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)【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 発症例(31 人)と ONFH 非発症例(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 ハンドサーチ追加分)【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 ハンドサーチ追加分)【EV level R-III】

酸化ストレス関連遺伝子

- 虚血性心疾患と関連すると考えられている遺伝子(eNOS G894T、eNOS T-786C、QDPR (rs3733570)、PTS(rs3819331)、NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T、Ho-1 A-413T) および酸化ストレス消去系酵素の遺伝子(SOD 1(rs2070424)、SOD 1(rs699473)、SOD 3(rs2284659))の多型を解析した。腎移植後に ONFH を発生した症例(35 例)と ONFH を発生

しなかった症例(123例)を対象に、上記遺伝子の多型頻度を比較した結果、有意差を認めなかった(2010112473 栗林ら、Hip Joint)【EV level R-III】

複数の遺伝子を組み合わせた分析

- 腎移植患者における ONFH 発症例(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】

全ゲノムレベルでの相関解析:GWAS

- 日本人の ONFH 患者 1602 例とコントロール 60,000 例を使用し、ONFH 発生に関する GWAS を行った。12q24.11-12 と 20q12 の 2 領域にゲノムワイドで有意な相関を認めた。12q24.11-12 領域内で最も相関の高い SNP は rs3858704 ($P = 2.97 \times 10^{-12}$)、20q12 領域内の最も相関の高い SNP は rs6028718 ($P = 7.05 \times 10^{-14}$)であった。(Sakamoto, 2017, Sci Rep)【EV level R-I】。
- 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. 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. 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. 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. 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. 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. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fujie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y, Ikegawa S. Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Sci Rep*. 2017 Nov 8;7(1):15035.
26. 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. 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.

【検索式】

- PubMed
 "Femur Head Necrosis"[Majr] AND (prevalence OR incidence) Filters: Humans; English; Japanese
 検索数 90 件 → 採用数 12 件+ハンドサーチで追加 13 件=採用数 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)

CQ2-1 特発性大腿骨頭壊死症の発生機序は

要約

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

●解説

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

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

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

ONFH 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。

●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、ONFH 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と結論されている。(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、ONFH 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-Ib).

- 3) 内側回旋動脈枝の選択的血管撮影を ONFH の 60 股関節について行った研究。すべての股関節で骨外の異常な上被膜動脈 (superior retinacular artery) が認められた。初期の骨頭壊死例では 16 関節中 14 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 22 関節中 17 関節で、ステロイド投与歴のある正常な股関節部の 22 関節中 20 関節で認められた。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) 骨外部位からの上被膜動脈の血液供給がそこなわれたこと。(2) Revascularization は、初期 ONFH 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).
- 4) Ficat Stage III の ONFH16 関節の摘出骨頭を評価した研究。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増加も壊死の軟骨下皮質または骨軟骨性接合部で観察されなかったが、リンパ球とプラズマ細胞の浸潤、線維形成と脂肪塞栓は壊死の海綿骨の reparative front にみられた。Reparative front ではプロスタグランジン E2 (PGE2)、6-ケト-プロスタグランジン F1 α (6-ケト-PGF1 α)、トロンボキサン B2 (TXB2)、ロイコトリエン B4 (LTB4) と LTC4 の有意の増加を明らかにした。最初に発生した壊死により増加したエイコサノイドは血管透過性を増加させることによって因子を悪化させ、それが骨髄浮腫と骨内圧の上昇を招き、新たな壊死を作るという可能性が示唆されている。(1499223, EV level C-II).
- 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 スライス骨頭の病理組織切片を作成し観察した研究。ステロイド投与群とステロイド非投与群とで上被膜動脈の管腔狭窄率に差はなかったが、上被膜静脈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、ONFH が誘発されるという仮説が考えられる。(9308542, EV level C-II).
- 6) 進行した ONFH12 例 14 骨頭を組織学的に検証した研究。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可能性がある。(7863777, EV level C-II).
- 7) 超早期の ONFH 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研究。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 患

者のうち、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).

- 9) 66例のステロイド関連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のそれらと比較を行った研究。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、大腿骨頭壊死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かもしれない。(22503166, EV level C-II).
- 10) ヒトの培養血管内皮細胞を用いた基礎研究。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、ONFH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例の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を病理組織学的に解析した研究。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ONFH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).
- 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ァイルの評価をおこなった研究。ONFH群、二次性大腿骨頭壊死群、対照群の群間での比較で、アポリポ蛋白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)とリポプロテイン(a)[Lp(a)]のレベルはONFH群で高く、プロテインCとプロテインS濃度は低かった。これらの指標のうち、ONFHの58.9%で、二次性大腿骨頭壊死の62.7%で、これらのパラメータのいずれかがより大きな異常値を示した。この研究では、ONFHにおけるプロテインC、タンパク質S、VWF、Lp(a)の異常値の潜在的関連を明白に示した。血栓性素因による血管内凝固が発生機序に関与している可能性がある。(ハンドサーチ, EV level C-II).
- 13) 40患者の摘出骨頭(大腿骨頭壊死症20例、変形性股関節症20例、4例:狭義の

ONFH7 例：ステロイド関連 ONFH3 例：アルコール関連 ONFH6 例：Sickel cell disease による大腿骨頭壊死) 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研究。eNOS と iNOS はどちらの群にも発現していたが、大腿骨頭壊死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、大腿骨頭壊死群で有意に染色濃度が高かった。変形性股関節症では DNA ladder pattern は検出されなかったが、大腿骨頭壊死では 20 骨頭中 15 骨頭で検出された。Ladder pattern が検出されなかったのは 5 例とも Sickel cell disease による大腿骨頭壊死だった。TUNEL 法では、変形性股関節症と Sickel cell disease では TUNEL 陽性細胞の出現はまれであったが、残りの 14 例の ONFH 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。特発性大腿骨頭壊死症の成因は necrosis というよりも NO を介した apoptosis である。(15568539, EV level C-II).

- 14) 58 の摘出骨頭の病理切片を TUNEL 法で評価した研究。TUNEL 陽性細胞の割合は、アルコール関連 ONFH とステロイド関連 ONFH で有意に外傷性大腿骨頭壊死と狭義の ONFH より高かった。アルコール関連 ONFH とステロイド関連 ONFH では apoptosis の関与が示唆された。(21119943, EV level C-II).
- 15) ONFH13 例の摘出骨頭の病理切片を TUNEL 法で染色して評価した研究。ステロイド関連 ONFH で TUNEL 陽性細胞が多かった。(10946902, EV level C-II).
- 16) 41 例の ONFH 患者 (11 例：狭義の ONFH、14 例：ステロイド関連 ONFH、16 例：アルコール関連 ONFH) 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 を調べた研究。ONFH の患者では狭義の ONFH でもアルコール関連でもステロイド関連でもいずれも bone marrow の activity は低下していた。bone marrow の activity の低下は ONFH 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).
- 17) 13 例の ONFH 患者と 8 患者の変形性股関節症患者 (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 ONFH 患者で有意に変形性股関節症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 ONFH 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).
- 18) 37 例の ONFH 患者 (12 例：狭義の ONFH、10 例：ステロイド関連 ONFH、15 例：アルコール関連 ONFH) と 10 例の変形性股関節症患者 (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 はアルコール関連 ONFH 患者で有意に低下していた。ステロイド関連 ONFH 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。ONFH 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)。

●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 intracapital 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 論文を選択

最終選択論文は 17 (ハンドサーチ 3 含む)

和文

((大股骨頭壊死/TH or 大股骨頭壊死/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 論文を選択

最終選択論文は 1

CQ 2-2 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の発生時期は未だ不明であるが、ステロイド関連では壊死の原因と思われる虚血のエピソードがステロイド投与から2か月以内に発生している可能性がある。アルコール関連や狭義の特発性大腿骨頭壊死症では、その時期は未だ明らかではない。

●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。大腿骨頸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、壊死は原因と思われ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

- ・ 大腿骨頸部骨折患者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) (EV level C-III)
- ・ 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) (EV level C-III)
- ・ 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) (EV level C-III)
- ・ 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) (EV level C-III)
- ・ 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) (EV level C-III)

●文献

- 1) 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.

- 2) 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.
- 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(9):1017-23.
- 4) 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.
- 5) Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR, Park YS, Kim H, Wang GJ. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. Clin Rheumatol. 2002 Aug;21(4):299-303.

検索条件

英文”

femur head necrosis”[Majr] AND (onset OR collapse) AND ”time factors”[mesh] Filters:

Humans; English; Japanese にて検索し 62 を選択

最終選択論文は 5 (ハンドサーチ 3 含む)

和文

((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (発症時期/AL or Onset/AL or オンセツト/AL or (虚脱/TH or Collapse/AL))) and (PT=会議録除く) にて検索し 99 を選択

最終選択論文は 0

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

要約

壊死域はほとんどの症例で変化しない。

●解説

特発性大腿骨頭壊死の壊死域は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。

●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おいて壊死範囲の拡大はなかったとするエビデンスが複数ある

3-10, 12-14)。

特発性大腿骨頭壊死症において壊死範囲の縮小を壊死発生後 1 年以内に限って認めたとするエビデンスが複数ある^{4, 6, 10, 13)}。

●エビデンス

1. 手術で摘出された連続 606 骨頭中、組織学的に壊死範囲の拡大を認めたのは 2 例 (0.3%) のみであった。(Yamamoto et al., JBJS-Br, 1999)
(PMID: 10204945 EL:C-II)
2. MRI にて double band pattern を認めた 3 例の報告。継時的画像で single band が double band になった症例、CT、MRI でははっきりとした double band を認めた症例、組織学的に壊死範囲拡大を確認した症例の 3 例。(Kim et al., CORR, 2002)
(PMID: 12579010 EL:II)
3. 10 年以上保存的に経過観察した 25 例、33 関節に MRI による追跡調査を実施。全例ステロイド性。ステロイド投与開始から MRI での評価開始までの期間は平均 7.1 年 (最低 1.7 年)。その結果、経過中に圧潰のなかった 10 例と圧潰を認めたが圧潰が止まった 14 例の計 24 例は 5 年以上にわたり修復反応はみられなかった (壊死サイズに変化がみられなかった)。(Takao et al., Clin Rheumatol, 2010)
(PMID: 20229363 EL:C-II)
4. 3D-MRI を用いて 25 例 31 関節を対象に壊死範囲について評価。その結果、3 関節に壊死範囲の縮小を認めた。その 3 例はすべてステロイド投与から 1 年未満での評価であった。ステロ

- イド開始から1年未満の早期病変は縮小しうる。(Takao et al., J Orthop Res, 2006)
(PMID:16705706 EL: C-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: C-II)
 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: C-II)
 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, 京都府立医大詩, 1995)
(1996074522 EL: C-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: C-II)
 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: C-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: C-II)
 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: C-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: C-II)

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: C-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: C-II)

●参考文献

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.

検索条件

英文

((femur head necrosis/pathology[Majr] OR femur head necrosis/physiopathology[Majr]) AND

("Disease Progression" OR size OR extension OR enlarge* OR recurrence)) Filters: Humans;

English; Japanese にて検索し、57 論文を選択

最終選択論文は 10(ハンドサーチ 5 含む)

和文

((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((病勢悪化/TH or 病勢悪化/AL) or サイズ/AL

or 大きさ/AL)) and (PT=会議録除く) にて検索し、103 論文を選択

最終選択論文は 4(ハンドサーチ 1 含む)

CQ2-4 多発性骨壊死の発生部位と頻度は

要約

特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死の部位別頻度は、膝関節、肩関節、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習慣性飲酒歴のある症例よりも多い。

●解説

本ガイドラインでの多発性骨壊死の定義は、特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）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。ONFHにおける多発性骨壊死の部位別頻度は、膝関節で64%～92%、肩関節で14～43%、足関節で7.5%～38%と報告され、膝関節、肩関節、足関節の順に多い。

また、ステロイド投与歴のある症例が習慣性飲酒歴のある症例よりも頻度が多く、両側発症例に多発性骨壊死が多い傾向がある¹⁾²⁾。診断に関しては、単純レントゲンだけでは困難で、スクリーニングとして骨シンチグラフィが補助として使用されることが多いが、その検出率は30-50%前後との報告が多い²⁾⁵⁾。確定診断にはMRIによる評価が必要とされる。

●エビデンス

1)ステロイド関連ONFH患者100症例に対するMRIを用いた多発骨壊死の検討を行った。20例が片側例であり、うち5例が多発性であった。80例が両側であり、うち58例が多発性であった。両側例で壊死範囲が大きいと多発する傾向があった。

多発例63例中58例(92%)が膝関節に、27例(43%)が肩関節に、24例(38%)が足関節に発生していた。評価は単純レントゲンよりもMRIが有効であった。(飯田ら,1994)
(EV level C-II)

2) ONFH45例(ステロイド関連40例、習慣性飲酒5例)の膝関節と肩関節を単純レントゲン、MRI、骨シンチグラフィで検討した。ステロイド関連の40例中27例(68%)で膝関節(25例が両側膝、2例が片側膝)に、11例(28%)で肩関節(両肩5例、片側肩6例)に多発性骨壊死が発生していた。両側ONFH患者では35例中27例(77%)に多発性骨壊死を認めた。MRIで検出された膝関節部骨壊死のうち単純レントゲンでは29%、骨シンチグラフィでは51%に描出された。MRIで検出された肩関節部骨壊死のうち単純レントゲンでは82%、骨シンチグラフィでは35%が描出された。(清水ら,1991) (EV level C-II)

3) ONFH24例中多発性骨壊死は13例(54%)、ステロイド関連のなかでは15例中8例(53%)、

非ステロイド関連のなかでは9例中5例(56%)であった。多発性骨壊死13例中膝関節には75%に、上腕骨近位部には15%に骨壊死が発生していた。MRIでの検出率を100%とした時の各種画像検査の検出率は、CTで68%、骨シンチグラフィーで50%、単純レントゲンで7%であった。(中西ら,1994)(EV level C-III)

4) ONFH147例中、多発性骨壊死例は11例7.5%であり、ステロイド関連が10例、習慣性飲酒が1例であった。多発性骨壊死の部位は、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関節であった。診断は、MRIの骨壊死検出率を100%とした時に、骨シンチグラフィーは大腿骨頭で81%、大腿骨顆部で46%、脛骨近位で18%、上腕骨頭で57%、全体で53%の検出率であり、単純レントゲンでは大腿骨頭で74%、大腿骨顆部41%、脛骨近位0%、上腕骨頭71%、全体で48%の検出率であった。(加畑ら,1998)(EV level C-II)

5) ONFH200例に対し、症状の有無にかかわらず膝関節、肩関節、足関節のMRI撮影をおこなった。多発性骨壊死は、107例(54%)に認めた。ステロイド関連は151例中92例(61%)、習慣性飲酒は36例中15例(42%)に認めたが、狭義の特発性13例には認めなかった。多発性骨壊死の発生部位は、膝関節が96例(48%)、肩関節が27例(14%)、足関節が15例(8%)であった。MRIでの診断をゴールドスタンダードとした場合、骨シンチグラフィーは膝関節で感度63%、特異度71%、肩関節で感度65%特異度81%であった。(坂井ら,2005)(EV level C-II)

6) 症状を有するONFH375例中87例(23%)に多発性骨壊死を認めた。87例中75例(86.2%)がステロイド関連、10例(11.5%)が習慣性飲酒、両者のものが2例存在した。発生部位とその頻度は、膝関節が81例22%、肩関節が21例6%、足関節が6例2%、手根骨が2例0.5%であった(坂井ら,2001)(EV level C-I b)

7) 1994年1月-12月の日本における全国疫学調査の結果の報告。ONFH2510例中多発性骨壊死は158例(6.3%)にみとめられた。多発性骨壊死の発生部位は、膝関節が63.9%、肩関節が25.8%、足関節が7.5%、手関節が1.6%であった。このうちステロイド関連のものが82.9%、習慣性飲酒のものが8.2%であった。判定には骨シンチグラフィーによるスクリーニングが重要である。(糸満ら,1997)(EV level C-I b)

8) 骨壊死を3か所以上に認めた例を「多発性」と定義したところ、MRIでONFHを認めた1056例中、32例(3%)が「多発性」であった。ステロイド関連が30例、凝固系異常が2例であった。「多発性」の32例は全例に股関節と膝関節に骨壊死を認めた。肩関節には32例中28例に、足関節には32例中8例に骨壊死を認めた。(LaPorte et al., 1998)(EV level C-I b)

9) 骨壊死 3 か所以上に認めた例を「多発性」と定義したところ、29 例中股関節 82%、膝関節 58%、肩関節 37%、足関節 13%に認めた。多発性骨壊死症 29 例のうち 48%に凝固系異常が存在し、そのうち FactorVIII異常を 24%、antiphospholipid antibody を 20%に認めた。(Gomez-Puerta et al., 2013) (EV level C-III)

10) 飲酒のため加療を要した患者 1157 例のうち、単純レントゲン及び骨シンチグラフィによる評価で 6.1%に多発性骨壊死を認めた。(Orlic et al, 1990) (EV level C-II)

11) 骨シンチグラフィもしくは MRI にて多発性骨壊死を評価した報告。
炎症性腸疾患患者の 161 例中 6 例に多発骨壊死が発生していた。ステロイド投与期間および投与量に関しては、42 週以上の 1 日 26mg 以上かつ一生における総投与量 7g 以上で多発性骨壊死が多かった。(Vakil et al., 1989) (EV level C-II)

12) SLE68 例中 8 例が骨壊死であり、そのうち 3 例が多発骨壊死であった。(Griffiths et al., 1979) (EV level C-IV)

13) ONFH131 例 (60 例が習慣性飲酒、71 例がステロイド関連) の報告。このうち膝にも骨壊死を認めた症例は習慣性飲酒で 18.3%、ステロイド関連で 54.9%であった。両側の ONFH で膝発生例が有意に高かった。(Shigemura et al., 2012) (EV level C-II)

●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 140-141,1997
- 8) LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford. Multifocal osteonecrosis.
J Rheumatol.25(10),1968-1974.1998.
- 9) 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.
- 10) Orlic D, Jovanovic S, Anticevic D, Zecevic
Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics.
Int Orthop14(4),383-386.1990.
- 11) Vakil N, Sparberg. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease.
Gastroenterology96(1),62-67,1989
- 12) Griffiths ID, Maini RN, Scott . Clinical and radiological features of osteonecrosis in
systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis38(5),413-422.1979.
- 13) 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). 51 (4), 701-6, 2012

検索条件

英文

osteonecrosis[Majr] AND multiple[tiab] AND (epidemiology[sh] OR prevalence OR incidence OR onset) Filters: Humans; English; Japanese にて 33 を選択

最終選択論文は 6

和文

(多発性骨頭壊死/AL) or (多発性/AL and (大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) にて 43 を選択

最終選択論文は 7

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(ONFH)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)寛骨臼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、健全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; 12355139; EV level C-Ib)。

腫瘍や色素性絨毛結節性滑膜炎などの腫瘍類似疾患は単純 X 線像のみで判断すると偽陽性として診断基準を満たすことがあるため、診断基準で除外項目として挙げられている。各種画像所見、血中アルカリファスファターゼ値やカルシウム値、腫瘍マーカーなどの血液生化学所見も参考になる。MRI で腫瘍周囲に骨髄浮腫を認めることもあるが、腫瘍自体も描出されるので比較的容易に除外診断できる。

多発性骨端異形成症や脊椎骨端異形成症などを含む骨端異形成症も同様に単純 X 線所見や MRI 所見で ONFH と類似の所見を認める場合があり注意を要する。骨端異形成症は、大腿骨頭の骨端部に種々の程度の骨化障害を生じる。骨化障害が高度の場合は低身長や特徴的な全身所見により診断は比較的容易であるが、骨化障害が軽度の場合は全身所見に乏しい。骨化障

害に伴う関節軟骨の肥厚のため、単純 X 線像における関節裂隙の開大や MRI 所見が除外するポイントとなる。

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るものの、X 線所見が正常であるので診断基準を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; 10463726; 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 人の整形外科医が 0.5T MRI と 1.5T MRI の股関節 MRI それぞれ 20 例を 4-5 週間の期間をあけて 2 回判定したところ、検者間一致率は 0.5T MRI で 85%(重み付け κ 係数; 0.709) 1.5T MRI で 82 %(重み付け κ 係数; 0.724) であった。検者内一致率は 0.5T MRI で 82%(重み付け κ 係数; 0.780) 、1.5T MRI で 80 %(重み付け κ 係数; 0.800)であった。0.5T MRI と 1.5T MRI で有意差はなく、JIC 診断基準病型分類は信頼性の高い評価法であることが示唆された。(Nakamura J, 2011; 21347801; EV level C-II)

(12355139; EV level C-Ib) 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 10463726; EV level R-III) 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 21347801; EV level C-II) 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.

【検索式】

- PubMed
"femur head necrosis/diagnosis[majr] AND (idiopathic OR nontraumatic OR avascular OR steroid OR steroids OR steroidal OR alcohol*) Filters: English; Japanese"

検索数 18 件 → 採用数 1 件 + ハンドサーチで追加 2 件 = 採用数 3 件

- 医中誌

(((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL))) and (((SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) or (診断/TI)))) and ((鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) or 診断基準/AL)) and (PT=会議録除く) 検索数 28 件 → 採用数 0 件

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(ONFH)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。

単純 X 線像で紛らわしい所見を呈する疾患や、MRI 所見にて大腿骨頭内にびまん性にT1強調像で低信号 T2 強調像の領域である、いわゆる骨髄浮腫を呈する可能性のある疾患との鑑別が必要となる。ONFH では必ずバンド像を伴って骨髄浮腫が認められることが、他の骨髄浮腫を呈する疾患との鑑別ポイントとなる。

鑑別診断

1) 変形性股関節症

二次性股関節症の一つの原因に ONFH が含まれているが、他の原因による股関節症との鑑別は必要である。変形性股関節症の単純 X 線像で、大腿骨頭の骨嚢胞が ONFH の帯状硬化像と誤って診断されることは比較的多い。MRI 所見で骨嚢胞の辺縁部が T1 強調像で低信号となるが、内部が T1 強調像で均一な低信号、T2 強調像で均一な高信号となり、ONFH とは異なる。骨シンチグラフィでは変形性股関節症においては cold in hot 像を呈さないことがポイントとなる。

2) 一過性大腿骨頭萎縮症

MRI で大腿骨頭から大腿骨頸部にかけての広い範囲に明らかな骨髄浮腫像を呈する点から、ONFH と鑑別しにくいことがある。一過性大腿骨頭萎縮症の病因と病態は十分には解明されていない。一過性大腿骨頭萎縮症では単純 X 線像で大腿骨頭のやや外側よりから大腿骨頸部にかけて骨萎縮像を認め、大腿骨頭の輪郭が不鮮明となる。MRI では骨髄浮腫像は認めるも、ONFH に典型的な帯状低信号域を認めない。また、骨シンチグラフィで cold in hot 像を呈さず、びまん性の著明な hot 像を呈する。治療は基本的に対症療法で、大腿骨頭の圧潰を生じやすい ONFH とは関節機能の予後が大きく異なるため、できるだけ早期に鑑別を行って正しい治療方針を決定することが重要である。

3) 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折

高齢女性に多く骨粗鬆症を基礎疾患とすることが多いが、若年者にも発生する。発症時には疼痛の程度に比べて単純 X 線像における所見に乏しい。MRI で大腿骨頭内に骨髄浮腫像を認め、関節軟骨下に T1 強調像で不規則な低信号域を呈するため、ONFH でみられる典型的な帯状低信号域との鑑別が必要である。ONFH で T1 強調像における帯状低信号域は通常末梢側に凸であるが、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の場合は低信号域が関節軟骨面に近接し、中枢側に凸ないし関節面に平行な形態をとることが多い。

4) 急速破壊型股関節症

明らかな誘因なく正常な股関節に疼痛が生じ、6-12ヶ月以内に関節の変性・破壊が進行する疾患であり、ONFH を含め、感染、関節リウマチなどの炎症性関節炎、Charcot 関節等との鑑別が必要である。単純 X 線像では、初期には関節裂隙の狭小化を認め、進行と共に骨頭の破壊像を認める。MRI では骨髄浮腫像は認めるも、ONFH に典型的な帯状低信号域を認めない。

●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、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折では関節面に凸型の不整なT1低信号域を認めた (Ikemura 2010; 20566783; 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習慣性飲酒がない女性であれば、まず大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折を念頭に置くべきである (Ikemura 2013; 23995552; EV level C-II)。

・69例のONFHもしくは一過性大腿骨頭萎縮症に対し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、一過性大腿骨頭萎縮症では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; 10429713; 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; 10701618; 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 2017; 27755641; EV level R-III)。

●文献

(20566783; EV level C-II) 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.

(23995552; EV level C-II) 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.

(10429713; EV level C-III) 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;10701618; EV level C-II) 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; 27755641; EV level R-III) 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. Orthopedics. 2017 Jan 1;40(1):e117-e123.

【検索式】

PubMed

"femur head necrosis/diagnosis[majr] AND (idiopathic OR nontraumatic OR avascular OR steroid OR steroids OR steroidal OR alcohol*) Filters: English; Japanese"

検索数 18 件 → 採用数 3 件 + ハンドサーチで追加 2 件 = 採用数 5 件

医中誌

((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (((SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) or (診断/TI)))) and ((鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) or 診断基準/AL)) and (PT=会議録除く) 検索数 28 件 → 採用数 0 件

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: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 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: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が寛骨臼縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が寛骨臼縁をこえるもの

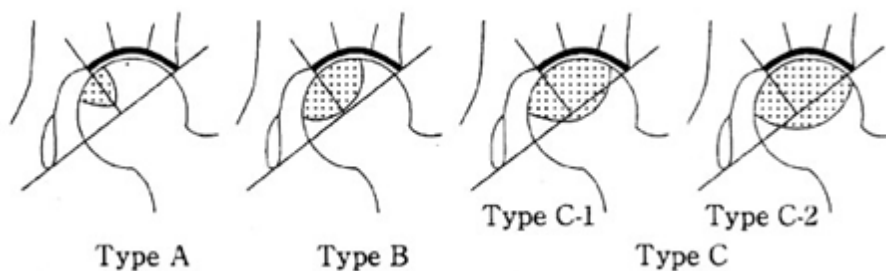
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X 線は股関節正面像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する

注 4) 寛骨臼荷重面の算定方法

寛骨臼縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直二等分線が寛骨臼と交差した点から外側を寛骨臼荷重面とする。



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; 12355139; EV level C-1a)。

国際的には病期分類については、Ficat and Arlet、Steinberg、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 分類、ARCO 分類、JIC 分類、Modified Kerboul 病型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。

病型分類として、Steinberg 分類では体積を計測するために特別なソフトウェアを必要とし評価に時間を要すること、また、modified Kerboul 分類では壊死域の関節面にかかる部分を計測するのかわ、スライスで最も大きい部分を計測するのかわあいまいな部分がある点に留意する必要がある。一方、JIC 分類は中央冠状断面での評価で簡便であり実用的である。

<Ficat and Arlet 病期分類> (Ficat 1985; 3155745; 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> (Steinberg 1995; 7822393; EV level C-Ia)

(病期分類)

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 I: 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 II: 骨頭内に嚢胞及び硬化像を認める。

Stage III: 軟骨下骨の陥没による crescent sign の出現

Stage IV: 大腿骨頭の扁平化

Stage V: 寛骨臼側の変化の有無を問わない関節裂隙の狭小化

Stage VI: 進行期退行性変化

(病型分類)

Stage I, II A: 壊死範囲 \leq 15% B: 壊死範囲 15-30% C: 壊死範囲 $>$ 30%

Stage III A: Crescent 長 \leq 15% B: Crescent 長 15-30% C: Crescent 長 $>$ 30%

Stage IV A: 圧潰範囲 \leq 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

<ARCO (Association Research Circulation Osseous) 病期分類> (ARCO 1992)

(病期分類)

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

(病型分類) (ARCO 1992)

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

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

Stage late 3 A: 圧潰範囲 \leq 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 正面像及び側面像における、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; **1578452**; 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; **1555357**; EV level C-II)。

・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; **8113255**; EV level R-III)。

●文献

(**12355139**; EV level 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.

(**3155745**; 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.

(**7822393**; EV level C-1a) 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.

(ハンドサーチ;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.

(1578452;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.

(1555357;EV level C-II) 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.

(ハンドサーチ; 8113255; EV level R-III) 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.

【検索式】

PubMed

"femur head necrosis/diagnosis[majr] AND (idiopathic OR nontraumatic OR avascular OR steroid OR steroids OR steroidal OR alcohol*) Filters: English; Japanese"

検索数 18 件 → 採用数 5 件 + ハンドサーチで追加 3 件 = 採用数 8 件

医中誌

((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (((SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) or (診断/TI)))) and ((鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL) or 診断基準/AL)) and (PT=会議録除く) 検索数 28 件 → 採用数 0 件

CQ 3-4 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過は

要約

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

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

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

●解説

特発性大腿骨頭壊死症の自然経過について、特発性大腿骨頭壊死症の進行を、病期 stage の進行とすると、壊死領域の大きさと局在 (size and location) が予後予測に重要である[Sugano]。MRI 中央冠状断像における壊死領域の大きさと荷重部での局在をもとにした厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班班会議病型分類 (type 分類) では、大腿骨頭圧潰率は、type A: 0%、type B: 0~50%、type C1: 13~26%、type C2: 50~86%と報告されている[Min, Nakamura,Zhao]。壊死部体積をもとにした Steinberg 分類では、THA 施行率は、grade A(15%未満): 7%、grade B (15-30%): 31%、grade C (15%以上): 33%と報告されている[Steinberg]。一方、MRI 中央冠状断像及び中央矢状断像での壊死部角度をもとにした modified Kerboul 分類では、cut off を $\leq 190^\circ$ 、 $191-239^\circ$ 、 $240^\circ \leq$ 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 SARS	7年	圧潰率 A:0%, B:2%, C1:26%, C2:80%

●エビデンス

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。(Hand search, Sugano N, Clin Orthop Relat Res 1994, R-V)

圧潰していない無症状の 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。(ID 8113255, Shimizu K, J Bone Joint Surg Am 1994, 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。(Hand search, Nishii T, Clin Orthop Relat Res 2002, 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 18327630, Min BW, Clin Orthop Relat Res 2008, R-V)

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。(ID 18310696, Nam KW, J Bone Joint Surg Am 2008,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、typeA 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。(Hand search, Nakamura J, Lupus 2010, R-IV)

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:21.4mm³, 非圧潰:10.1 mm³, $p=0.000$)、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。(ID 23412187, Zhao FC, Eur J Orthop Surg Traumatol 2013, 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。(Hand search, Mont MA, J Bone Joint Surg Am 2010, R-II)

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・習慣性飲酒あり: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 8444940, Takatori Y, J Bone Joint Surg Br 1993, 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がる (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 23340674, Kang JS, Int Orthop 2013, 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。(ID 9973986, Ito H, Clin Orthop Relat Res 1999, R-V)

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 I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 IIが外側支柱の一部に壊死が及んでいるもの、Type III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 I, II, III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 I, II, III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かと結論付けた。(Hand search, Sun W, Orthopedics 2014, R-III)

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 スコア、X線所見の進行程度、THAの有無について調査した。Harris Hip スコアは(1A/1B)でそれぞれ14.3/5.0点の改善を認めたが、1Cでは12.0点改悪した。(2A/2B)も同様に9.6/2.6点の改善を認めたが、2Cでは2.9点改悪した。

(Grade A/B/C)では(10.6点改善/3.3点改善/3.6点改悪)であった。Stage 1/2間でHarris Hip スコアに差はなかった。X線評価では、0-21点法(0が良い)で評価を行った。例:stage 1が2(gradeが変わらずで)となると3点悪くなると定義。(1A)はX線評価で不変であり、(1B/1C)は8.5/6.3点進行し、(1A/1B/1C間)で有意差を認めた(p=0.01)。(2A/2B/2C)で1.5/2.4/3.9点進行した(p=0.05)。Gradeでは(A-B、A-C間)で有意差を認めたが、(B-C間)に有意差はなかった。THAの有無は(1A/1B/1C)で0/25/50%、(2A/2B/2C)で9/33/31%で(Grade A/B/C)で7/31/33%であった。(A-B、A-C間)で有意差を認めた(p=0.048)。(Steinberg ME, Clin Orthop Relat Res. 1999, 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)。圧潰を终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 $\leq 190^\circ$ (4 関節)、 $191-239^\circ$ (8 関節)、 $240^\circ \leq$ (25 関節)と設定すると累積生存率は 100/50/0%であった。(Ha YC, J Bone Joint Surg Am. 2006, R-IV)

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, Nishii T, J Orthop Res 2002, R-V)

$< 5\text{cm}^3$ 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。(Hand search, Hernigou P, J Bone Joint Surg Am 2004, R-I)

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。(Hand search, Sugano N, Clin Orthop Relat Res 1997, 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。(ID 9415635, Aranow C, J Rheumatol 1997, R-V)

無症状の HIV 感染例 339 例に対し MRI スクリーニングを施行して初回 MRI で ONFH と診断されたのは 15 例 21 関節、17-31 か月あけて施行した 239 例(平均 43 歳、23-70 歳)中再 MRI で ONFH と診断されたのは 3 例 6 関節であった。症状を有する HIV 感染例 1330 例のうち、ONFH は 22 例 40 関節であった。無症状 HIV/ONFH 例 18 例のうち、9 例は両側例で、中央値 5.7 年の経過ではほとんどの症例は無症状か軽度の疼痛のみで、2 例 4 関節に THA が施行されていた。有症状 HIV/ONFH 例 22 例のうち、18 例は両側例で 7 例は多発性骨壊死例であった。中央値 26 か月の経過で 13 例に THA が施行されていた。無症状 HIV 例と有症状 HIV 例の比較では、有症状 HIV 例で壊死領域が大きい傾向が見られた。(Hand search, Morse CG, Clin Infect Dis 2007; 44: 739-748, R-IV)

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。(Hand search, Hernigou P, J Bone Joint Surg Am 2006, R-II)

●文献

Hand Search, 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

ID 8113255, 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

Hand search, 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

ID 18327630, 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

ID 18310696, 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

Hand search, 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

ID 23412187, 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

Hand search, 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

ID 8444940, 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

ID 23340674, 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

ID 9973986, Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 358: 149–157

Hand search, 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

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

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.

Hand search, 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

Hand search, 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

Hand search, 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

ID 9415635, 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

Hand search, 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

Hand search, 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

【検索式】

PubMed

femur head necrosis[majr] AND ("disease progression" OR "natural history" OR classification[sh]) AND (idiopathic OR nontraumatic OR avascular OR steroid OR steroids OR steroidal OR alcohol*) Filters: English; Japanese

118 →10 + hand search 10 = 20

医中誌

(((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((自然経過/TH or 自然経過/AL) and (PT=会議録除く) 検索数 72 件 → 採用数 0 件

CQ 4 保存治療

前文

特発性大腿骨頭壊死症に対する保存治療の目的は、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あげられるしかしながら、これまでのところわが国において保存治療に関する十分な症例数や長期の経過観察年数のある報告はなく、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ない。このため、わが国では保険適応がないが、海外では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。また、リハビリテーションとしての運動療法も保存治療のひとつにあげられる。現状では臨床例におけるエビデンスとなるような文献はなく、ひとつの CQ としてとりあげることはできなかった。

CQ 4-1 圧潰進行予防に対する免荷・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

ONFH 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(松葉杖やロフストランド)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。本章では鎌状赤血球症に続発した ONFH に対する保存治療の論文も含まれる。特発性ではないが、ONFH 発生後の自然経過を観察したという点で採択した。また、症例数、経過年数も採択基準よりも少なく、エビデンスレベルは高くはないが、わが国における免荷療法に対する唯一の報告として採用した論文もある。

●サイエンティフィックステートメント

- ONFH 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。
- ONFH 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)への移行を抑制する効果は期待できない。

●エビデンス

1. ONFH 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. ONFH36 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 ONFH121 関節を保存療法で平均 14 年経過みところ 75%の症例は疼痛が増悪し、手術療法が必要であった。

4. ONFH5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。

●文献

文献検索

英文 key word : (osteo)necrosis, femoral head (hip), crutch, or rest 22 文献 採択 3 文献
(ハンドサーチ 2 文献)

和文 key word : 大腿骨頭壊死 and 免荷 or 装具 69 文献 採択 1 文献

1. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip.
Mont MA¹, Carbone JJ, Fairbank AC. Clin Orthop Relat Res. 1996 Mar;(324):169-78.
Review ハンドサーチ
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
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 ハンドサーチ
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
ID: 2003121500

CQ 4-2 圧潰進行予防に対する物理療法・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体外衝撃波、電磁場刺激、高圧酸素療法では、疼痛の改善に効果が得られる可能性はある。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 1)

●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。体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

・ONFH 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. ONFH48 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. ONFH 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. ONFH66 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 I の ONFH12 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職業に復帰した。
5. 片側性の ONFH20 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。

●文献

文献検索

英文 key word :

Osteonecrosis (hip OR femoral) (conservative OR stimulation OR physical OR ultrasound OR electro OR wave)

112 文献 採択 5 文献
(ハンドサーチ 5 文献)

和文 key word :

大腿骨頭壊死 and 治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法

48 文献 採択 0 文献

1. Treatment for osteonecrosis of the hip : comparison of extracorporeal shockwave 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.
ハンドサーチ
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.
ハンドサーチ
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.
ハンドサーチ
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.
ハンドサーチ
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.
ハンドサーチ

CQ 4-3 大腿骨頭圧潰進行予防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ホスホネート製剤(アレンドロネート、ゾレドロネート)の投与による、長期的な骨頭圧潰の抑制効果は不明である。(Grade I)

●解説

ビスホスホネート製剤(アレンドロネート)の内服による骨頭圧潰抑制効果や疼痛増悪の抑制効果の報告がされているが、近年のアレンドロネートやゾレドロネートの投与を調査した 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。

その他の薬物療法に関しては、thrombophilia もしくは hypofibrinolysis に関連した ONFH に対する Enoxaparin による病期進行予防効果の報告があるが、本邦での疾患発生の病態背景が異なるためガイドライン推奨からは除外した。

●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) により大腿骨頭の圧潰が有意に抑制され、THA 施行率が有意に低下した。
- ・アレンドロネートの内服 (アレンドロネート 5mg/日を 1 年間) により圧潰及び関節症性変化のない大腿骨頭の圧潰発生率、及び股関節痛の増悪は有意に抑制された。
- ・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症の病期進行予防効果及び THA 施行率の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。

●エビデンス

・Steinberg Stage II or III 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 例を対象として、アレンドロネート使用群、と非使用群にランダム化した(study design: RCT)。アレンドロネート使用群はアレンドロネート 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群として、単純 X 線像、及び MRI 画像を比較検討した。アレンドロネート使用群は男性 15 例 23 関節、女性 5 例 6 関節、平均年齢 42.6 歳(22-65)であった。7 例はステロイド使用歴があった。非使用群は男性 15 例 18 関節、女性 5 例 7 関節、平均年齢 42.4 歳(20-64)であった。6 例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 IV, V 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、アレンドロネート使用群では 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アレンドロネート使用群では 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 II or III の非外傷性大腿骨頭壊死ではアレンドロネート使用群では早期の大腿骨頭の圧潰を抑制できる傾向にあった。(16203877 ; Level I b) (RCT)

・大腿骨頭の圧潰及び関節症性変化のない大腿骨頭壊死症の患者 25 例 36 関節を対象とした。アレンドロネート 5mg/日を内服した患者 16 例 (副作用で 2 例は除外) のうち最終 1 年間内服をおこなった 14 例 20 関節を対象とした。アレンドロネート内服していない患者 9 例 (妊娠のため 1 例は除外) のうち最終 8 例 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、アレンドロネート内服群 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、アレンドロネート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アレンドロネート内服によって圧潰を抑制できる可能性がある。(16462451 ; Level IV) (Prospective comparative study)

・大腿骨頭壊死症の患者 64 例のうち、45 例 61 関節 (14 例は変形性股関節症で手術となり、5 例は副作用の為除外) を対象とした。アレンドロネート 10mg/日内服、及びカルシウム 500mg /日、Vitamin D₃ 400IU/日の内服を行った。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 に至る時期までおこなった。最終的に 10 年フォローアップが可能な 40 例 53 関節を対象とした。平均年齢は 41.8±9 歳、男性 32 関節、女性:21 関節であった。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。THA に至った 7 関節のうち Ficat stage I : 15 関節中 1 関節 (7%)、stage II : 19 関節中 1 関節 (5%)、stage III : 19 関節中 5 関節 (26%) であった。Kaplan-Meier 法による 10 年生存率は stage III に比べて stage I、II で有意に高かった。また、stage I、II の圧潰率は 10 年で 29% (34 関節中 10 関節) であった。アレンドロネートの内服は大腿骨頭壊死症の治療の選択肢となりうる。(21256699 ; Level V) (Case series)

・非外傷性大腿骨頭壊死症の患者 64 例のうち、Steinberg Stage II C もしくは III C と診断された 52 例 65 関節を対象とした。アレンドロネート 70mg/週投与群とプラセボ投与群にランダム化し、単純 X 線像、MRI 像を用いて病期の進行等を比較した。アレンドロネート投与群では 32 関節中 4 関節が THA に至った。一方、プラセボ投与群では 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。単純 X 線評価による病期進行や MRI 像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。アレンドロネート投与による病期の進行予防及び THA 施行回避における効果は認められなかった。(22127729 ; Level I b) (RCT)

・30%の壊死領域をもつ Steinberg Stage-I もしくは II の大腿骨頭の圧潰のない 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 例において 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。(hand search 分 ; Level I b) (RCT)

●文献

文献検索

英文 key word :

Femoral Head and Osteonecrosis and Bisphosphonate or anticoagulant or statin or injection
enoxaparin 93 文献 採択 5
文献

(ハンドサーチ 1 文献)

和文 key word :

大腿骨頭壊死、and 保存療法 or 薬物療法 and 予防 or ビスホスホネート or
抗凝固 or 高脂血症治療薬 or テリパラチド

136 文献 採択 0 文献

1. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin J Bone Joint Surg Am 87(10):2155-9, 2005.
(16203877; Level I b) (RCT)
2. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa. Clin Orthop Relat Res. 443:273-9, 2006.
(16462451; Level IV) (Prospective comparative study)
3. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. Agarwala S, Shah J Arthroplasty 26(7):1128-34, 2011.
(21256699; Level V) (Case series)
4. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang. Arthritis Rheum
64(5):1572-8,2012.

(22127729; Level I b) (RCT)

第5章 手術治療 骨移植、細胞治療

前文

Core decompression の報告は 1970 年代に遡り、MRI 検査が一般的に用いられていなかった当時では、X 線検査および骨生検 (core biopsy) を用いて大腿骨頭壊死症 (ONFH) の診断がなされていた。ONFH 症例の骨頭では骨髄内圧が上昇するとの研究報告を受け、ONFH の発生および発症に骨髄内圧の上昇の関与が示唆された。このため、core decompression は骨頭内の減圧効果を有する手技として有用とされた。しかし、MRI 検査によって無症候性の ONFH を検出できるようになり、壊死の発生が骨髄内圧の上昇に関与しないことが示唆されるようになった。近年においても core decompression の臨床成績は、骨頭圧潰前の症例では良好とする報告があるが、自然経過を変えるほどの効果はないとする報告もあり、本法の有用性について一定の見解が得られていない。Core decompression に骨移植を併用する報告もあるが、その臨床成績は core decompression 単独の場合と同等であり、骨頭圧潰前の症例に対して有効とする報告はあるが、圧潰を来した症例に対する有効性は乏しく、長期予後を改善するものではないと考えられている。このため、わが国では ONFH の画像診断の難しい症例に対して core biopsy が行われることはあるが、治療を目的とした core decompression の有効性は疑問視されており、殆ど行われていないのが現状である。

骨壊死領域に対して血行を保った骨の移植を行うことにより同領域の血行再開や力学的補強を図ることを目的とした血管柄付き骨移植が、わが国でも手術治療の選択肢の一つとして行われてきた。本法においても骨頭圧潰前の症例には有効とする報告はあるが、圧潰を来した症例や広範囲壊死の症例は適応外とする報告も多い。術後合併症の発生率も比較的高く、本法の有用性についても一定の見解に至っていない。

近年では骨再生あるいは血管再生に有用な細胞を骨壊死領域に移植する細胞治療が報告され、骨壊死自体の修復を促す手法として注目されている。Core decompression との併用の有無に関わらず、細胞治療は良好な短期成績が報告されているが、対象症例の病態、骨壊死領域の病期あるいは病型が一定でなく、本手技の手術適応については未だ明確にされていない。わが国における ONFH の臨床研究では骨壊死の病期や病型の分類が整備されており、骨壊死の状態をより明確にした研究がなされている。細胞治療など今後の骨壊死治療に期待される術式の確立が望まれるが、わが国の臨床研究の利点を活かしてこそ、新たな術式の開発や明確な手術適応の確立が行えるものとする。

CQ 5-1 Core decompression は有用か

推奨

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

●サイエンティフィックステートメント

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

●エビデンス

・非外傷性 ONFH 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 スコア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 スコアと 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 IV)

・ONFH 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 V)

・無症候性のONFH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ONFHに対するcore decompressionの予後予測は難しい。(EV level IV)

・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 スコアは術前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 IV)

・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 スコアは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 IV)

・ONFH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 IV)

・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 II)

●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.

検索式

Pubmed: (((Femur Head Necrosis[Majr] AND ((Biopsy) AND ((core[tiab] OR cecompression[tiab]))))) AND humans[Mesh] 検索数: 22

医中誌: (((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((コア針生研/AL) or ((減圧/TH or 減圧/AL)))) and (PT=会議録除く) 検索数: 0

CQ 5-2 血管柄付き骨移植術は有用か

推奨

血管柄付き骨移植術の成績は報告により幅があるが、関節症性変化に至っていない病期であれば良好な臨床成績が60～94%の症例では期待できる。(Grade C)

●解説

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

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

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

●サイエンティフィックステートメント

- ・ONFH 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Ⅲまでの症例のうち60～94%に進行を認めなかった。
- ・腓骨移植に関する合併症として、骨採取部については母趾のかぎ爪変形、腓骨神経麻痺、感染等があり、移植部については転子下骨折、異所性骨化の発生がある。
- ・腸骨移植に関する合併症として、骨採取部については外側大腿皮神経損傷、皮膚切開部の知覚障害、局所の慢性疼痛等があり、発生頻度は重大なものが約2.4～8.6%、軽度のものが約10～20.6%と報告されている。

●エビデンス

- ・血管柄付き腓骨移植について Yoo ら¹⁾は ONFH 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。最終調査時にハリス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Ⅱでは59股中37股(62.7%)、ステージⅢ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 IV)

・血管柄付き腸骨移植について Zhao ら⁶⁾は平均 12.5 年(6-19 年)の経過観察期間で、自家海綿骨移植と外側大腿回旋動脈上行枝により栄養された腸骨移植の組み合わせにより 197 例(226 股)について検討しており 92%は臨床的に成功し、76%はX線学的に成功した。術後 Harris Hip スコアは、股関節の障害のない症例で改善しており、ステージⅡで 96%、ステージⅢで 90%、ステージⅣ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ⅡまたはⅢの ONFH に対し有用であることが示唆された。(EV Level IV)

・Baksi ら⁷⁾は 152 例(187 股)につき(うち外傷性 ONFH 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Ⅱでは 81.3%、ステージⅢ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Ⅰで 100%、ステージⅡで 92%、ステージⅢ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 IV)

・Gaskill ら⁹⁾は 946 例の ONFH 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 IV)

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

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

●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.

検索式

Pubmed: (("Femur Head Necrosis/surgery"[MAJR]) AND (((Vascular*) AND "Bone Transplantation"[MH])) OR "Bone Transplantation"[MH])) AND Treatment Outcome[MH]
検索数 26 編

医中誌: (((((((大股骨頭壊死/TH or 大股骨頭壊死/AL)) and (SH=外科的療法,移植)) and ((骨移植/TH or 骨移植/AL) or (血管柄付き骨移植/TH or 血管柄付き骨移植術/AL))) and (腓骨/AL or 腸骨/AL)) and (治療成績/TH)) and (PT=会議録除<)) 検索数 14 編

CQ 5-3 再生医療に用いられる細胞や成長因子は

要約

細胞治療として、骨髄単核球細胞が欧米を中心に多く用いられている。

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。

●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治療や成長因子を用いた治療方法が発展してきた。細胞治療としては骨髄単核球細胞移植(BMMNC)¹⁻⁴⁾が最多で、間葉系幹細胞培養(BMMSC)⁵⁾や多血小板血漿(PRP)⁶⁾を用いたものもある。

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

●サイエ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治療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。

●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(関連因子:ステロイド 19%, 鎌状赤血球症 31%, 特発性 28%)に対して、骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植(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なかった報告した¹⁾。
- Wang らは、ステージ2までの症例 50 例(関連因子:ステロイド 50%, アルコール 38%, 特発性 12%)に対して、同様に骨髄単核球細胞移植(BMMNC)を行い、平均 27 ヶ月の経過観察で 78%が骨頭圧潰を生じず、良好な成績であったと報告した²⁾。
- Yamasaki らは骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植(BMMNC)と HA(hydroxyapatite)を併用した群と骨穿孔術に HA(hydroxyapatite)のみを移植した群で細胞移植を行った群での骨頭圧潰率が低いことを報告した⁴⁾。
- Gangji らは骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植(BMMNC)を行った群と骨穿孔術のみを行った群で、細胞移植を行った群での骨頭圧潰率が低いことを報告した⁵⁾。
- Zhao らは、転子下から採取した骨髄単核球細胞移植(BMMNC)を2週間培養し、骨穿孔で採取した移植骨と併用して壊死部に移植すると、骨穿孔と骨移植のみを行った群よりもステージ進行が少なく、臨床スコアが改善し、MRI での壊死領域が縮小したと報告した⁵⁾。
- Martin らは、ステージ 2 までの 77 例中に対して、骨髄単核球細胞(BMMNC)と多血小板血漿(PRP)を移植し、評価できた 73 例(関連因子: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⁶⁾。
 ・Lieberman らは、他家腓骨移植術に rhBMP-2 を併用し、17 例(ステージ 2 が 16 例、ステージ 3 が 1 例)のうち 3 例のみがステージの進行を生じたと報告した⁷⁾。
 ・Seyler らは、骨移植に rhBMP-7 を併用し、39 例(ステージ 2 が 22 例、ステージ 3 が 17 例)のうち平均 24 ヶ月の観察期間でステージ 3 の 5 例で再手術を要したが、ステージ 2 は全例、再手術が不要であったと報告した⁸⁾。
 ・Papanagiotou らは、自家腓骨移植術に rhBMP-7 を併用し、7 例(ステージ 2 が 5 例、ステージ 3 が 2 例)のうち 2 例(ステージ 2, 3 それぞれ 1 例ずつ)で THA を施行したと報告した⁹⁾。
 ・Kuroda らは、ステージ 2 までの 10 例(タイプ C2 が 7 例、タイプ A, B, C1 が 1 例ずつ)で rhFGF-2 を含浸したゼラチンゲルを局所投与すると、1 例以外にステージの進行が起こらず、術後 1 年で臨床スコアが術前より改善したと報告した¹⁰⁾。

細胞治療の手術方法、用いられる細胞

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

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

成長因子の手術方法、用いられる成長因子

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

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.

検索式

Pubmed: ("Femur Head Necrosis/therapy"[MH]) AND ("Cell- and Tissue-Based Therapy"[MH]) 検索数 3 編 ハンドサーチによる追加 8 編

医中誌: (((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((細胞療法と組織療法/TH or 細胞療法と組織療法/AL) or (細胞移植/TH or 細胞療法/AL))) and (PT=会議録除く) 検索数 4 編

CQ 5-4 細胞治療や成長因子を含めた再生医療は有用か

推奨

細胞治療は骨頭圧潰前の症例に対して、良好な短期成績が報告されている(Grade C)。

●解説

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

関連因子にステロイドを有する患者では骨髓液中の骨髓間葉系幹細胞の骨形成能が減少しているとの報告がある⁶⁾。細胞療法は臨床上期待される治療であり、壊死部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^{7,8)}。

●サイエンティフィックステートメント

細胞治療は主に骨頭圧潰前の症例に対して行われており、細胞治療の有無で二群間比較を行ったスタディーでは細胞治療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(関連因子: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なかったと報告した¹⁾。ハリスヒップスコアは術前 70 点から術後 13 年で 80 点に改善し、壊死部の体積が減少した。THA へのコンバージョンは術後 13 年で 17.6%であった。

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

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

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

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

・Houdekらはステロイドを関連因子とした患者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)ともステロイドを関連因子とした患者で優位に減少していたと報告した⁶⁾。幹細胞分化に関しては Adipogenic differentiation(脂肪細胞分化)と Chondrogenic differentiation(軟骨細胞分化)に差はなかったが、Osteogenic differentiation(骨細胞分化)はステロイドを背景因子とした患者で優位に減少しており、骨形成能が低下していることを示した。

・Papakostidisらは、骨穿孔のみの対照群と細胞治療群を比較した7つのRCTスタディーのレビューで細胞治療は関節温存やTHAを減少させるであろうが、細胞の役割を明確にするさらなる研究が必要であると結論付けた⁷⁾。

・Lauらは、細胞治療の前臨床データと臨床データをレビューし、普及には関節温存を向上させるだけでなく、投与量と質の最適化についてのさらなる研究が必要であると結論づけた⁸⁾。

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

CD=core decompression; BMMNC=bone marrow mononuclear cell; HA=hydroxyapatite;

PRP=plate rich plasma; S=Steroid; SCD=sickle cell disease; A=alcohol; I=idiopathic

●文献

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

検索式

Pubmed: ("Femur Head Necrosis/therapy"[MH]) AND ("Cell- and Tissue-Based Therapy"[MH]) 検索数 3 編 ハンドサーチによる追加 5 編

医中誌: (((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((細胞療法と組織療法/TH or 細胞療法と組織療法/AL) or (細胞移植/TH or 細胞療法/AL))) and (PT=会議録除く) 検索数 4 編

CG6 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

前文

本症に対する骨切り術を発案し、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。大腿骨側の骨切り術については多くのエビデンスが構築されている。その一方、骨盤側骨切り術に関しては、今回のガイドラインの目安である 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。大腿骨側の骨切り術の適応として、一般的には以下が考えられている。

適応：

- ・ 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術：術後の単純レントゲンにおいて、寛骨臼荷重部に対して大腿骨頭の健常部がどの程度獲得できているのか（術後健常部占拠率：図 1）が 34%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

- ・ 大腿骨頭回転骨切り術 (transtrochanteric rotational osteotomy:TRO)：術後健常部占拠率が前方回転 (transtrochanteric anterior rotational osteotomy:ARO) は 34%以上、後方回転 (transtrochanteric posterior rotational osteotomy:PRO) では 37%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

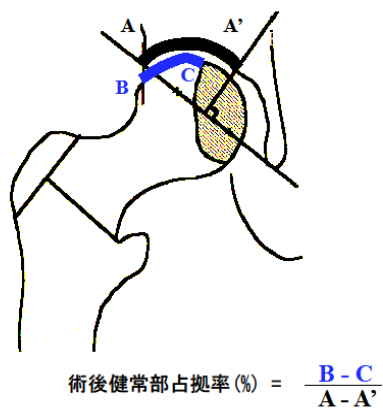
Zhao G, et al. Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years. J Orthop Science 18: 277-283, 2013

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

抛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。

図 1：術後健全部占抛率



CQ6-1 大腿骨内反骨切り術は有用か

推奨

大腿骨内反骨切り術は大腿骨頭外側に十分な健全域を有す大腿骨頭壊死症の症状緩和及び病期進行の予防に有用である。(推奨 Grade C)

●解説

大腿骨の内反骨切り術には、楔状内反骨切り術や本邦で考案された転子間彎曲内反骨切り術があり、本邦では主に転子間彎曲内反骨切り術が行われている。この術式は転子部で彎曲した骨切りを行い、中枢骨片を内反方向に移動することによって大腿骨頭の内反位を得る術式である。大腿骨頭壊死症の中で、大腿骨頭外側に健全域を有し、外転位 X 線前後像でその大腿骨頭外側の健全域が寛骨臼荷重部に移動し、寛骨臼荷重部の 34%以上を占めるものが適応となる。展開に際して筋肉の剥離や切離がほとんどなく、大腿骨頭回転骨切り術よりも手術侵襲が少ないことから、大腿骨頭外側に健全域がある症例に対して骨切り術を検討する際には第一選択肢となる。

●サイエンティフィックステートメント

①術後健全域が寛骨臼荷重面の外側 1/3 以上見込める症例に対する大腿骨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

②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。

●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、大腿骨頭の上外側に健常域が残存し、術後壊死域が寛骨臼荷重面の内側 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。

●文献

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.

検索式と文献数

Pubmed

検索式 : femur head necrosis/surgery[majr] AND Osteotomy[mesh] AND varus[tiab]

Filters: English; Japanese

文献数 : 80 編 (最終選択 3 編にハンドサーチ 2 編を加え計 5 編)

医中誌

検索式 : (((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (SH=外科的療法)) and ((骨切り術/TH or 骨切り術/AL)) and (内反/AL)) and (PT=会議録除く)

文件数 : 160 編 (最終選択なし)

CQ6-2 大腿骨頭回転骨切り術(前方・後方)は有用か？

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用である。(推奨 Grade C)

●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、壊死範囲を最荷重部から逃し、健全域を荷重部に移動させる。同時に内反も可能で、荷重部健全域の増加と求心性を得る。中年期までの TypeC2 を含む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、正確な壊死範囲の評価のもと、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

① 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 スコア(HHS))は80点以上であり、骨頭の圧潰を終点とした生存率は73.3-94%、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77%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 ¹⁾	ARO : 131 PRO : 51	14 (10- 23) 10.1 (1.2-20)	PRO : JOA 84	ARO : 82.4	NA	85.2 (14 年)
Biswal et al ²⁾	ARO ; 54 PRO : 6	7.0(1.5-13)	HHS 80.1	73.3	NA	84(11年)
助崎ら ³⁾	ARO ; 57	10-20	NA	94	末期へ進行:86	77
Atsumi	PRO ; 46	5	優と良:	78	74	93.5

ら ⁴⁾			70%		
-----------------	--	--	-----	--	--

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 スコア、NA : not available、JOA : JOA スコア

② 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、寛骨臼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 ⁵⁾	ARO	46	10. 1 (5- 16. 8)	40(骨頭圧潰)
渥美ら ⁶⁾	PRO	68	8. 7 (5- 20)	3分の1(骨頭圧潰と関節症進行)
Sugioka ら ^{PM7 7)}	ARO	295	3~16	36(骨頭圧潰)
Miyanishi et al ⁸⁾	ARO と PRO	125	at least 10	34(骨頭圧潰)
Zhao et al ⁹⁾	PRO	51	11 (5- 20)	36. 8(関節症進行)
Zhao et al ¹⁰⁾	ARO	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

③ 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 ¹¹⁾	37. 7 (21-58) ¹¹⁾	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 ¹²⁾	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 ³⁾	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

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

著者	関節数	経過観察期間（年）	手術侵襲	術後成績
Kawasaki et al ¹³⁾	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 ¹⁴⁾	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 ¹⁵⁾	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

⑤ 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 ¹⁶⁾	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 ¹⁷⁾	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 ¹⁸⁾	TRO41	5.2	43.7	SF-36	PCS スコア： 手術なしと比較して TRO (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

- 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のは 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った。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. EV level IV)
- 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. EV level IV)
- 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 10-20 年の報告。手術時年齢 42 歳 (21-70)。骨頭の圧壊は 3 関節 5.3%に生じ、Type C に多く術後健常部占拠率は 40%以下の症例であった。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、術前の病期すなわち圧壊進行度が影響していた。人工股関節置換術に移行したものが 12 関節 21%、10 年以上の関節温存率は 44 関節 77%であった。(助崎ら, ID 2010179537. EV level IV)
- 大腿骨頭後方回転骨切り術施行した ON 患者 46 股関節、平均 5 年の報告。大腿骨頭前方回転骨切り術適応とならない後方健常域が 1/3 以下の症例が 41 関節認められた。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 線像健常部占拠率は術前平均 7%が術後平均 69%になった。再圧壊は 36 関節 78%で予防されたが、関節裂隙狭小化の

進行が12関節26%で認められた。そのうち9関節が再圧壊を認め、3関節で人工物に置換した。優・良の臨床成績は32関節70%の症例で、FicatのⅡ期の2例100%、Ⅲ期30関節中の23関節77%、Ⅳ期の14の股関節部のうちの7関節50%であった。1関節がBHA, 3関節でTHAを施行した。後方回転角度が150度以下の33関節中3関節12%で、150度以上の13関節中7関節54%で、再圧壊を生じた。後方回転の範囲は、150度に限られる。大腿骨頭後方回転骨切り術は、若年者の広範囲骨頭壊死に伴う関節変性の進行を遅らせる。

(Atsumi et al, ID 10613226. EV level IV)

- 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. EV level IV)
- 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. EV level IV)
- 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 et al, ID 1555330. EV level IV)
- 大腿骨頭回転骨切り術を行った 125 関節の検討. 経過観察期間 13.8 年. 術後 10 年時点で 28 関節 (平均 39.7 歳) が圧潰. 97 関節 (平均 40.3 歳) が圧潰なし. 術後 34%以上の荷重部健常部占拠率が術後 10 年での圧潰進行の予測因子. (Miyanishi et al, ID 10855873. EV level IV)
- 大腿骨頭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. EV level IV)

- 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、術後健全率はJSN群よりも非JSN群で有意に高かった。術後健全率はARO後の関節腔狭小化の進行を決定する因子の一つであり、関節腔狭小化の予防には、約40%以上の術後健全率が推奨される。(Zhao et al, ID 22580866. EV level IV)
- 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. EV level IV)
- 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. EV level IV)
- ONFH 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 施行した群の方は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. EV level IV)
- 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 スコアに有意差なし. 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. EV level IV)
- 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±486.1 分), 総輸血量が多く (831.4±343.5ml と 392.9±291.7ml), 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. EV level IV)

チ. EV level IV)

- 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 スコアは、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 スコア 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。(Kubo Y et al, SpringerPlus 2016 ハンドサーチ. EV level IV)
- 術後の QOL 改善に関する THA と 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 スコアが術前平均 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 スコアが術前平均 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。(Nakai T et al, Arch Orthop Trauma Surg, 2000 ハンドサーチ. EV level IV)
- 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。(Seki T et al, J Orthop Sci. 2016 ハンドサーチ. EV level IV)

●文献

- 1)山本 卓明, 杉岡 洋一, 細川 哲ほか:【大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術】大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術. 骨・関節・靭帯 2005;18:1075-1081
- 2) Biswal S, Hazra S, Yun HH et al : Shon WY. Transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in young adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 ;467:1529-37.
- 3) 助崎 文雄, 宮岡 英世, 中村 正則ほか: 特発性大腿骨頭壊死症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; 21:25-32
- 4) Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S et al : Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119: 388-93
- 5)加畑 多文, 三崎 智範, 富田 勝郎ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に対する杉岡式大腿骨頭回転骨切り術の治療成績. *Hip Joint* 2004 ;30:399-402
- 6)渥美 敬, 柁原 俊久, 平沼 泰成ほか: 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大腿骨頭後方回転骨切り術の5~20年成績. *Hip Joint* 2007;33:9-13
- 7) 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
- 8) Miyanishi K, Noguchi Y, Yamamoto T et al : Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 ;82:512-6.
- 9) Zhao G, Yamamoto T, Motomura 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 Sci.* 2013 ;18:277-83.
- 10) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S et al : Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2012; 17(4): 390-396
- 11)徳永 裕彦, 松矢 浩暉, 上田 祐輔ほか: 若年者の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治療成績. 日本関節病学会誌 2010;29:201-206
- 12)山崎 啓一郎, 山崎 琢磨, 森 亮ほか: 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

- 13)Kawasaki M, Hasegawa Y, Sakano S et al : Total hip arthroplasty after failed transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 2005 ;20:574-9.
- 14)Park KS, Tumin M, Peni I et al : Conversion total hip arthroplasty after previous transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 2014 ;29:813-6.
- 15)Lee YK, Ha YC, Kim KC et al : Total hip arthroplasty after previous transtrochanteric anterior rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis.*J Arthroplasty*. 2009;24:1205-9.
- 16)Kubo Y, Yamamoto T, Motomura G et al : Patient- reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. *SpringerPlus* 2016;26:1880
- 17)Nakai T, Masuhara K, Matsui M et al : Therapeutic effect of transtrochanteric rotational osteotomy and hip arthroplasty on quality of life of patients with osteonecrosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120: 252-4
- 18)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. *J Orthop Sci* 13:116–121

● 検索式

・ Pubmed

“femur head necrosis/surgery” [majr] AND Osteotomy[mesh] AND rotat*[tiab] Filters: English; Japanese

検索数 88 件→採用数 6 件+ハンドリサーチで追加 6 件=採用数 12 件

・ 医中誌

(((((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and (SH=外科的療法)) and ((骨切り術/TH or 骨切り術/AL)) and (回転/ti)) and (PT=会議録除く)) and ((治療成績/TH or 治療成績/AL)

検索数 73 件→採用数 6 件

● 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

CQ 7 人工股関節置換術

前文

特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節置換術には、人工骨頭挿入術と人工股関節全置換術 (THA) があり、人工骨頭挿入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表面置換型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股関節置換術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股関節置換術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股関節置換術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股関節置換術では、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 THA 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

近年のセメント非使用 THA の長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、有用な治療法である。(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 例以上で術後経過観察期間 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 の結論を導くため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使用 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 (習慣飲酒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。^{1-7,9}
- 摺動部に従来型ポリエチレンを使用した THA の主な成績不良要因は摩耗とインプラント周囲骨溶解である。^{2,3,5,7,8,10}
- セラミック対セラミックおよび高度架橋ポリエチレン摺動部を使用した THA の術後 8-11 年での経過観察では、インプラント周囲骨溶解は認められなかった。^{6,11,12}
- 術後脱臼の発生頻度は 1-5%、深部感染の発生頻度は 0-5% であった。^{1,2,4,6-9,11-14} 変形性股関節症例に比べ、大腿骨頭壊死症では術後 1 年以内の脱臼発生頻度が有意に高いとする

中等度のエビデンスがある。¹⁴

●エビデンス

1. 大腿骨頭壊死症を有する腎移植患者に対し、1995年7月から2006年12月にセメント非使用金属対金属 THA (Metasul, 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月にセメント非使用 ウェ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月にセメント非使用 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月にセメント使用 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非使用 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、セメント非使用 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非使用ソケット(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システム(Elite または Elite-Plus, DePuy 社)と対側にセメントレスシステム(Profile, DePuy 社)を使用し、46 例では片側例手術でセメントレスシステム(Profile, DePuy 社)を使用した。ポリエチレン年摩耗率はハイブリッド THA 施行例で 0.26 ± 0.09 mm、セメント非使用 THA 例で 0.19 ± 0.11 mm であった。ステム再置換、ソケット再置換をエンドポイントとした術後 18 年の生存率はそれぞれハイブリッド THA 例で 98%, 83%、セメント非使用 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非使用 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 システム(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システムを用いたセメント非使用 THA を施行した 45 例 58 関節における平均追跡期間 11.1 年(10-13)の臨床成績を検討した。Harris-Galante II ソケットと HG Multilock (Zimmer 社)を使用し、空气中 γ 線で滅菌されたポリエチレンを用いた。20 関節(34.5%)で再置換術を施行し、うち 19 関節はポリエチレン摩耗と寛骨臼側の広範な骨溶解に対するソケット側のみの再置換術であった。脱臼は 1 関節に発生したが、感染発症はなかった。ソケット再置換、ステム再置換をエンドポイントとした術後 10 年の生存率はそれぞれ 70.1%, 95.8%であった。(EV Level IV)
8. 大腿骨頭壊死症に対し、1993 年 7 月から 1995 年 12 月にアナトミック型システムを用いたセメント非使用 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 システムを使用し、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。ソケットのゆる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 年にセメント非使用 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 of 再置換をそれぞれ 9 関節、3 関節で施行し、摩耗のためポリエチレンライナーの置換を 2 関節でおこなった。深部感染、脱臼をどちらも 2 関節に発生した。ソケット再置換、ステム再置換をエンドポイントとした術後 15 年の生存率はそれぞれ 85%、80%であった。(EV Level IV)

10. 大腿骨頭壊死症に対し、1982 年 6 月から 1999 年 12 月にセメント非使用 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 月にセメント非使用 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 0.05 ± 0.02 mm であった。インプラントゆるみや X 線および CT で骨溶解を示した症例はなかった。脱臼が 1 関節 (1%)に発生した。再置換をエンドポイントとした術後 8 年の生存率は 100%であった。(EV Level IV)
12. 大腿骨頭壊死症に対し、1998 年 9 月から 2001 年 8 月にセメント非使用セラミック対セラミック 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、セメント非使用固定はソケット側で 80%、ステム側で 83%であった。THA で再置換術を要する臨床的破綻は 113 関節 (3.3%)に認められ、主な原因は反復性脱臼 (27 関節)、感染 (16 関節)であった。術後脱臼は 5.4%に発生し、手術時若年齢 (41 歳未満)または高年齢 (61 歳以上)、高体重、後側方進入法、小骨頭径 (32 mm 未満)で脱臼リスクが有意に高かった。(EV Level IV)
14. 米国の 2007 年-2011 年の PearlDiver Patient Record Database を用いて変形性股関節症 (45,002 関節)または大腿骨頭壊死症 (8,429 関節)に対する THA の術後成績を比較した。

インプラント固定法は記載されていなかった。大腿骨頭壊死症例では変形性股関節症例に比して、術後 1 年以内のインプラントゆるみや骨溶解などの機械的合併症(65 歳未満: 5.5% vs 3.7%, 65 歳以上: 7.4% vs 5.5%)および脱臼(65 歳未満: 2.1% vs 1.4%, 65 歳以上: 3.5% vs 2.4%)の発生率は有意に高値であった。大腿骨頭壊死症例と変形性股関節症例の、術後1年以内の深部感染発生率(65 歳未満: 3.3% vs 3.2%, 65 歳以上: 4.9% vs 4.3%)で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

文献検索式

- Pubmed

((("femur head necrosis"[Majr]) AND "Arthroplasty, Replacement, Hip"[Majr]) AND ("Bone Cements"[Mesh] OR cementless OR uncement* OR "without cement"))

文献数 122 編

- 医中誌

(((((大腿骨頭壊死/MTH) and (SH=外科的療法)) and ((骨セメント/TH or セメントレス人工関節/TH) and (股関節置換術/TH))) and (PT=会議録除く)) and (治療成績/TH))

文献数 71 編

- ハンドサーチ

文献数 2 編

CQ7-2 セメント使用 THA は有用か

推奨

セメント使用 THA 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)

●解説

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

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

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

●サイエ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）⁷。Harris Hip Score による評価においては、術後平均 17 年で 96～97 点であった⁸。

2. 再置換、X線学的弛みをエンドポイントとした生存率

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

3. セメント充填手技の影響

改良されたセメント充填手技の使用は、ONFH に対する THA においても重要である。術後平均 3.7～6.2 年において、第一世代および第二世代セメント充填方式で行ったうちのそれぞれ 28%、13%が、経過観察中に再置換術を要し、世代間で有意差を認めた⁴。

4. セメント非使用 THA との比較

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

5. 他疾患との比較

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

●エビデンス

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

ケットの12年生存率は90%以上でほぼ同等であった。(EV Level IV)

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

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

4. 1972年～1990年にセメント使用THAを施行したONFH144関節(アルコール関連26関節、ステロイド関連39関節、特発性79関節)、OA236関節に関する検討。平均追跡期間は3.7～6.2年であった。術後Harris pain scoreの評価に疾患による有意差を認めなかった。再置換率はアルコール関連3.85%、ステロイド関連20.51%、特発性12.66%、OA6.36%であった。単純X線上の弛みもしくは再置換をエンドポイントとした5年生存率はそれぞれ93.3±6.44%、84.1±6.3、70.8±12.76、93.0±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2593人3277関節を含む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%、セメント非使用28%で、90年以降はセメント

使用 0%、hybrid 方式 9%、89%がセメント非使用であった。本 review の再置換率は各国の THA レジストリにおける他疾患のそれと同等であった。また、予後不良因子に該当する患者は全 ONFH 患者のうち 18%に満たなかった。ONFH およびその患者背景の THA 術後成績への影響は少ないと考えられた。(EV level Ia)

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

8. ONFH に対する THA148 関節 (hybrid 方式 50 関節、セメント非使用 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%、セメント非使用群の 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)、セメント非使用群が 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 とも正の相関を認めた。(EV level IV)

表 1

著者	症例数 (関節)	平均観 察期間 (年)	最終時臨 床成績 (点)	セメント 詳細	関節生存率 再置換	関節生存率 弛みの出現
Nich et al. ⁷⁾	122	15	MDS 17.4	第一世代	15 年 88.5% (89.8%*1)	15 年 ソケット 85.6%、 ステム 98.6%
Ritter et al. ⁴⁾	144	4.8	HHS 44	第一 or 第 二世代	7 年 70.8~93.3%*2	N/A
Kim et al. ⁸⁾	148 (hybrid 50+セメ	17.3	WOMAC 96	第三世代	ステム 98%、ソ ケ ッ ト 83%(hybrid	N/A

	ント非 使用 98)				群)・85% (セメ ント非使用群)	
Kantor et al. 3)	24	7.7	N/A	第二世代	10年 85.7%	N/A
Garino et al. 2)	123	4.6	HHS 92	第三世代	N/A	N/A

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

*1 弛みに対する再置換をエンドポイントとした場合。

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

●文献

1. 小林 千益ら. 特発性大腿骨頭壊死症 (ION)研究班所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登録監視システム. 平成 27 年度調査結果
2. Garino JP, Steinberg ME. Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: a 2- to 10-year follow-up. Clin Orthop Relat Res (334): 108, 1997
3. Kantor SG, Huo MH, Huk OL, Salvati EA. Cemented total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. A 6-year minimum follow-up study of second-generation cement techniques. J Arthroplasty 11(3): 267, 1996
4. Ritter MA, 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, Zywiell 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

CQ7-3 人工骨頭挿入術は有用か

推奨

StageⅢ以下の症例に対するバイポーラー型人工骨頭挿入術(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、術後の臀部痛や鼠径部痛、outer headの移動などが起こることがある(Grade C)。

●解説

現在使用されている人工骨頭はバイポーラー型が一般的であるため、本稿では主に特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する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stageⅢ以下の症例であると考えられる¹⁻³⁾。stageⅣにBHAを使用した症例や寛骨臼側をリーミングした症例では臨床成績は不良であると報告されており²⁾、適正な適応症例の選択と寛骨臼側を温存する手術手技を厳守することが重要である。機種に関しては1990年前半までの従来型のインプラントを使用した症例では早期にosteolysisや骨頭の移動などを認め成績が不良であったが、1996年頃より使用されている新世代のインプラントは、ネックが約10mm径と細くポリッシュされており、oscillation角も70度前後以上と改良されているため、最近の症例では臨床成績が向上してきていると考えられる⁴⁾。BHAは脱臼対策や寛骨臼側の骨温存の面では有用性が高いと考えられる一方で、BHAの特異的な術後合併症として臀部痛や鼠径痛、outer headの移動などが報告されており経過観察する上で注意を要する^{3,5-7)}。

●サイエンティフィックステートメント

① インプラント生存率

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

② BHAの適応

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

③ THAとBHAの成績の比較

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

④ 術後合併症

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

●エビデンス.

- 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 II・III 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 IV 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)
- 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。寛骨臼軟骨に問題がある症例や寛骨臼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。寛骨臼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あった。stage III 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。(EV level IV)
- ONFH の Stage IIIA または IIIB 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 スコアは術前平均 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 III 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)
- ONFH 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 ONFH 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 III が 51%、IV 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)

- Ficat stage III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 osteolysis 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)
- Ficat stage III の ONFH 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 III の ONFH に対しては BHA より THA がよい治療方法である。(EV level IV)
- 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 スコアは術前 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)
- 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 スコアは 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)
- 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。セメント使用 THA 53 関節、セメント非使用 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。Stage II, IIIで検討すると THA 41 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 II,III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)

- ONFH 47 関節、外傷性大腿骨頭壊死症 10 関節に対する BHA の術後臨床成績(JOA score) は 92.6 ± 8.9 点で概ね良好であった。X 線学上の主要な異常所見は outer head migration 8.8%(5 関節)、outer head 内反化 12.3%(7 関節)、ステム内反化 15.8%(9 関節)、ステム沈下 10.5%(6 関節)、破損 1 関節がみられた。(EV level IV)

●文献

- 1) 東 努、加来信広、津村 弘:【骨壊死 最新の診断と治療】 大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術後 5 年以上の寛骨臼側変化. 別冊整形外科 2005. 48. 182-186
- 2) 兼氏 歩、松本 忠美: 大腿骨頭壊死症-その診断から治療まで 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭、人工股関節置換術 MB Orthopaedics 2001 14 (7)47-53
- 3) 本村 悟朗、山本 卓明、中島 康晴: 特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar 型人工骨頭置換術の成績不良因子の検証. Hip Joint. 2012. 38. 17-19
- 4) 小林千益、松本忠美、大園健二、他: 特発性大腿骨頭壊死症(ION)研究班所属整形外科でのIONに対する人工物置換術の登録監視システム -平成 27 年度調査結果 -、厚生労働省科学研究班助成金 難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016, 63-75
- 5) Hwang KT, Kim YH, Kim YS, Choi. , Is bipolar hemiarthroplasty a reliable option for Ficat stage III osteonecrosis of the femoral head? 15- to 24-year follow-up study. Arch Orthop Trauma Surg. 2012. 132(12) 1789-1796
- 6) Lee SB, Sugano N, Nakata K, Matsui M, Ohzono K. Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2004 Jul;(424) 161-165
- 7) Ito H, Matsuno T, Kaneda. Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. Clin Orthop Relat Res. 2000 (374) 201-211
- 8) 高尾 正樹、菅野信彦、西井孝 他:【骨壊死 最新の診断と治療】大腿骨頭壊死症に対するバ

イポーラ型人工骨頭置換術の長期成績 2005 48 178-181

9) 小林 千益、久保 俊一、高岡 邦夫: 大腿骨頭壊死症 -疫学・病態から治療まで- 人工骨頭および人工股関節置換術の適応. Clinical Calcium. 2007. 17. 939-946

10) 藤野 健、藤野 健、金 潤澤、金 潤澤、進藤 裕幸 他 : 大腿頭壊死に対する 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

CQ7-4 表面置換型 THA は有用か

推奨

表面置換型 THA の短期から中期成績は概ね良好であるが、長期成績の報告はなく、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、などの特徴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。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) 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高い傾向があり、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、偽腫瘍に代表される生体反応⁹、手術後に起こる大腿骨頸部骨折など手術手技に起因する問題などもあり、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^{1,7}。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⁸や大腿骨頸部骨折^{7,9}などの報告もある。

●エビデンス

- ① 2007 年から 2008 年に表面置換型人工股関節置換を行った 30 関節を術後 5 年に評価した。評価項目は臨床評価としてハリスヒップスコアと UCLA スコアを、X 線学的評価として、Acetabular inclination angle・Stem-shaft angle・Component-lateral cortex ratio とした。ハリスヒップスコアは術前 47.8 から術後 94.25 に、UCLA スコアは 3.7 から 7.55 と、ともに有意に改善していた ($p<0.05$)。一方で、X 線学的検討項目におい

ては、術直後と術後 5 年とで有意な変化はなく安定していた。また術後 5 年で再置換を要した症例は無かった。大腿骨頭壊死に対する表面置換型人工股関節置換は、厳格に適応を選べば有用な治療法である。(Pyda M et al. EV-level IV)

- 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。(Kabata T et al. EV-level IV)
- 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。(Sayeed SA et al. EV-level III)
- 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。(Bose VC et al. EV level IV)
- 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と比較した。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。(Amstutz HC et al. EV level III)

- 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。(Revell MP et al. EV-level III)
- ⑦ 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。(小林千益 他、EV level IV)
- ⑧ 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。(Yang J et al. EV level IV)
- ⑨ 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。(Steffen RT et al. EV level IV)
- ⑩ 偽腫瘍を生じた表面置換型人工股関節18関節についての調査。大腿骨頭壊死症が対象ではなく変形性股関節症の症例が対象だが、表面置換型人工股関節置換術においては、インピンジメント(衝突)などの要因により、偽腫瘍の発生が懸念される。(Grammatopoulos G et al. EV level IV)

●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 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ー平成 27 年度調査結果ー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
- ⑧ 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
- ⑨ 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
- ⑩ Grammatopoulos G, Pandit H, Oxford Hip and Knee Group et al. The relationship between head-neck ratio and pseudotumour formation in metal-on-metal resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92 (11): 1527-34

検索式

・ Pubmed

("femur head necrosis" [majr]) AND resurfac*[tiab]

検索数 93 件 → 採用数 8 件

・ 医中誌

(((大腿骨頭壊死/TH or 大腿骨頭壊死/AL)) and ((股関節置換術/TH or 股関節置換/AL)) and ((人工股関節/TH or 人工股関節/AL)) and (表面/AL)) and (PT=会議録除く)

検索数 51 件 → 採用数 0 件

・ ハンドサーチ 2 件 (文献⑦・⑩)

CQ7-5 若年者に対する人工股関節置換術は有用か

推奨

若年者に対する人工股関節置換術は、中期成績は良好でありおおむね有用な治療法の一つであるが、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。また採用可能な論文が少ないため、鎌状赤血球症などの血液疾患を基礎疾患に有する症例を含む研究も対象とした。

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 年未満の短期から中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。¹⁻³
- 人工骨頭置換術および femoral surface replacement の成績は不良であり、若年者にはその適応を十分に考慮する必要がある^{4,5}。
- 鎌状赤血球症などの血液疾患を基礎疾患に有する場合は合併症の発生率が高くなり、インプラント生存率が低下する可能性がある^{6,7}。

●エビデンス

- 30 歳未満 (16~29 歳, 平均 25.6 歳) の若年者大腿骨頭壊死症に施行した第 3 世代の ceramic-on-ceramic THA の成績を調査した。対象は 56 関節であり、平均経過観察期間は 7.7 年 (6.0-8.5)、使用機種としてカップは 47 関節に Securefit (Stryker 社)、9 関節に Durloc (DePuy 社) を使用した。ステムは 34 関節に Accolade (Stryker 社)、18 関節に Wagner Cone (Zimmer 社)、4 関節に CLS (Zimmer 社) を使用し

た。臨床成績として Harris Hip スコア (HHS) は術前 52.9 点から最終調査時 98.2 点に、WOMAC は術前 95.2 点から 25.2 点に有意に改善した。脱臼、インプラントの破損、感染、静脈血栓塞栓症、神経麻痺などの合併症はなく、95%が復職することができた。(1 EV Level IV)

- 49 歳未満の大腿骨頭壊死症に対し、alumina-on-alumina THA を施行した 71 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 39.1 歳 (18~51 歳)、平均経過観察期間は 7.1 年 (6~7 年) であった。全例 PLASMACUP SC および BiCONTACT (Aesculap 社) を使用し、摺動面には BIOLOX forte (CeramtTec 社) を用いた alumina-on-alumina であった。HHS は術前 56.8 点から最終調査時平均 97.0 点に有意に改善した。13 例 14 関節で squeaking を認めたが、ゆるみや再置換、脱臼、セラミックの破損は認めなかった。(2 EV Level IV)
- 30 歳未満の大腿骨頭壊死症に対し THA を施行し 10 年以上経過観察可能であった 4 例 6 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 25 歳 (21~29 歳)、平均経過観察期間は 12.9 年 (10.9~17.9 年) であった。全例カップに Trident、ステムに Super Secur-fit (Stryker 社) が使用され、摺動面は 5 例が metal-on-polyethylene (4 例は highly cross-linked polyethylene、1 例は conventional polyethylene)、1 例が ceramic-on-ceramic (BIOLOX forte) が使用されていた。経過観察中 conventional polyethylene を用いた症例に対し、術後 8 年の時点でライナー交換による再置換を施行した。生存例における日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA スコア) は術前平均 73 点から最終調査時 93 点と有意に改善した。(3 EV Level V)
- 51 歳以下の大腿骨頭壊死症患者に対し、Conserve(Wright Medical 社)を用いて施行した femoral surface replacement の成績を調査した。対象は 37 関節、手術時平均年齢は 36 歳 (18~51 歳)、平均経過観察期間は 33 ヶ月であった。再置換もしくは HHS pain スコア 20 点以下を術後成績不良と定義したところ、24 関節が成績不良であり、そのうち 15 関節が再置換を要し、9 関節は HHS pain スコアが 20 点以下であった。(4EV 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。システムは全例セメント Ceraver タイプシステム (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.

検索式

- PubMed
("Femur Head Necrosis/surgery"[majr] AND "hip prosthesis"[mesh]) Filters:
birth-40 years 68件 → 採用4件
- 医中誌
(((大腿骨頭壊死/TH) and (SH=外科的療法)) and (股関節置換術/TH) and 治療成績/TH) and (PT=会議録除く and CK=小児(6~12),青年期(13~18),成人(19~44)) and (後向き研究/TH or 追跡研究/TH) 49件 → 採用

予防に向けた先進医療の現況

本村悟朗、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、池村聡、中島康晴（九州大学 整形外科）
山本卓明（福岡大学 整形外科）

先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況について、以下の報告を行った。H29 年 7 月に先行医療機関における 5 例目の投薬が終了したため、規定に則って本先進医療の継続可否に関する審議を厚生省先進医療技術審査部会に依頼し、同年 9 月に継続が許可された。これをもって、本先進医療の実施医療機関を全国 10 施設に拡大することが可能となり、追加医療機関における倫理申請等の手続きを開始した。総登録症例数は同年 11 月時点で 7 例である。

1. 先進医療の概要

先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」（H26 年 8 月 1 日に認可）は、初回ステロイド治療開始と同時に以下に述べる試験薬 3 剤を 90 日間併用投与することによる大腿骨頭壊死症発生抑制効果を検証する臨床研究である。試験薬は、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩：プラビックス®）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム：リパロ® またはリパロ OD®）、およびビタミン E（トコフェロール酢酸エステル：ユベラ®）の 3 剤で、大腿骨頭壊死発生の評価は治療開始 180 日後に MRI により行う。

2. 先進医療制度下での本試験の流れ

まず、規定により先行医療機関（慶應大学病院、九州大学病院、京都大学病院、千葉大学病院、北海道大学病院）において 5 例の症例登録を行う必要がある。5 例目の投薬が終了した後に、全 5 例に関する安全性情報レポート等を厚生省の先進医療技術審査部会へ提出し、本先進医療の継続可否が審議される。継続が可となれば、協力医療機関（新潟大学医歯学総合病院、埼玉医科大学総合医療センター、順天堂大学医学部附属順天堂医院、産業医科大学病院、佐賀大学医学部附属病院）を追加し、全国 10 施設での試験実施が可能となる。その後は 50 症例の観察が終了した時点で中間解析を行い、13 例未満の壊死発生であれば継続となり、150 症例の観察が終了した

時点で試験終了となる。

3. 進行状況

H28 年度までに先行医療機関において 4 例の試験が終了しており、H29 年 4 月に 5 例目が登録された。同年 7 月に 5 例目の投薬が終了したことを受け、先進医療技術審査部会での審議を依頼した結果、同年 9 月に本先進医療継続の許可が下りた。これをもって、追加協力医療機関 5 施設での試験実施に向けた手続きを開始した（各施設における倫理審査委員会での承認等。追加協力医療機関における症例登録は、厚生労働大臣による告示をもって可能となる）。なお、先行医療機関における症例登録はこの間も継続して行われており、同年 9 月に 7 例目の登録が行われた。

4. 今後の展望

次の目標は 50 症例の登録である。先進医療下で行っている本研究の症例登録基準は厳しく、対象症例のリクルートが一番の難点であるが、今後は実施医療機関が 10 施設に拡大することから、症例登録の加速が期待される。

5. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本村悟朗 池村聡 中島康晴 山本卓明：三剤併用による骨壊死予防の試み、整形・災害外科 2017;60:1369-1372.

- 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

特発性大腿骨頭壊死症のゲノム研究—成果と現況の報告

末次弘征 坂本悠磨 中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)
山本卓明 (福岡大学医学部 整形外科)
池川志郎 (理化学研究所 骨関節疾患研究チーム)

特発性大腿骨頭壊死症(osteonecrosis of femoral head: ONFH)の発生には、ステロイド全身投与や飲酒などの主要関連因子だけではなく、個人の病気のなり易さ(疾患感受性)を規定する遺伝因子も関連すると考えられている。我々は、全ゲノム相関解析(genome-wide association study: GWAS)を行い、疾患感受性候補遺伝子として *LINC01370* を同定した。現在、その遺伝子機能解析を施行中である。また、ステロイド関連 ONFH の疾患感受性遺伝子を同定すべく、ONFH 発生例・非発生例共に SLE 患者に限定して検体を収集し、GWAS を行う予定である。

1. はじめに

本研究の目的は、ONFH の疾患感受性遺伝子を同定し、その機能を解析することによってバイオマーカー及び予防法・治療法の開発に繋げることである。我々は ONFH 患者 1,602 例の DNA を用いて GWAS を行い、有意水準を超える SNP ($p \leq 5.0 \times 10^{-8}$) を 2 つの領域(12q24 と 20q12)に同定した。12q24 の領域に関しては、過去の文献では飲酒習慣との関連が報告されている領域であり、誘因別の層別化解析を行うとアルコール関連 ONFH のみで有意な相関を認めため、飲酒耐用能を介して ONFH の発生に関与している可能性が示唆された。20q12 の領域において、その疾患感受性領域内にある遺伝子は、*LINC01370* のみであった (figure 1)。*LINC01370* は lncRNA (long non-coding RNA) の一種である。lncRNA はタンパク質をコードしない RNA であり、他の遺伝子(群)の発現調節に関与する可能性が示唆されている。インフォマティクス解析によって *LINC01370* は肝臓特異的に発現しており (figure 2)、pathway 解析では脂質代謝異常及び脂肪細胞分化に関連していることが推測された (figure 3)。この結果は、これまで提唱されてきた ONFH の病態の仮説と矛盾しない。よって我々は *LINC01370* を疾患感受性候補遺伝子と考え、機能解析を行った。

2. *LINC01370* のインフォマティクス解析

有意水準を超える SNP は *LINC01370* からは 100kb 程離れた位置に存在しており、*LINC01370* の発現調節に関連していると考えられる。有意水準を満たす SNP のうち、 p 値が 5×10^{-10} 以下の SNP は本症と特に相関が強いと考えられる。その中でも *LINC01370* の発現に関連している可能性がある SNP を eQTL (expression quantitative trait loci) 解析により絞り込んだ (figure 4)。eQTL 解析における $p \leq 0.05$ の SNP は、アレル間での *LINC01370* の発現量に有意差が存在する SNP である。*LINC01370* は肝臓特異的に発現していることから、肝臓での enhancer 活性を調べたところ、rs6028703 のみが肝臓で enhancer としての活性を持つという結果であった。また、rs6028703 はリスクアレル(コントロール群より患者群において頻度が高いアレル)において活性が高いという結果であった (figure 5)。この結果から、rs6028703 が *LINC01370* の発現を調節している可能性、もしくは rs6028703 と連鎖不平衡にある SNP が *LINC01370* の発現を調節している可能性が考えられた。

3. *LINC01370* の in vitro 解析

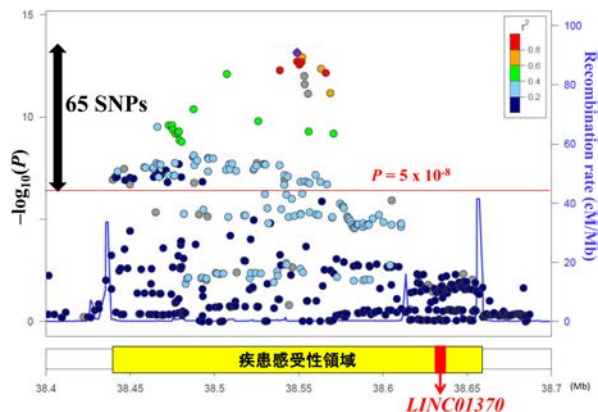
実際に rs6028703 が *LINC01370* の発現を調節しているか否かを、in vitro にて解析を行った。肝細胞株 Huh-7 を用いて luciferase assay を行い、リスクアレル

とノンリスクアレル間での活性の差を検討した。
rs6028703 のリスクアレルとノンリスクアレルの周辺配列を加えた oligomer をそれぞれ作成し、*LINC01370* の promoter 領域とともに luciferase 酵素を発現する遺伝子が入った vector に別々に組み込んだ。各々の vector を Huh-7 に transfection し、24 時間後に luciferase 酵素の発現量の差、即ちリスクアレルとノンリスクアレルの enhancer 活性の差を観察した。結果は、リスクアレルで有意に活性が高かった (figure 6)。
rs6028703 は実際に *LINC01370* の発現を調整していると考えられた。

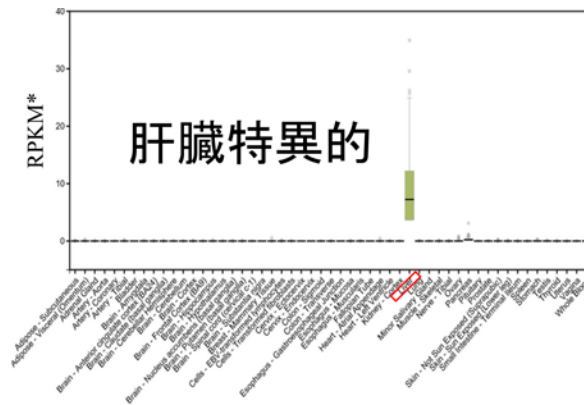
4. 結論

以上の結果より、rs6028703 はリスクアレルにおいて *LINC01370* の発現量を増加させる可能性があると考えられる。前述の通り *LINC01370* は他の遺伝子の発現を調節していると考えられているため、その発現量が変わることで、他の遺伝子の発現に影響を及ぼしている可能性がある。

(figure 1)



(figure 2)



(figure 3)

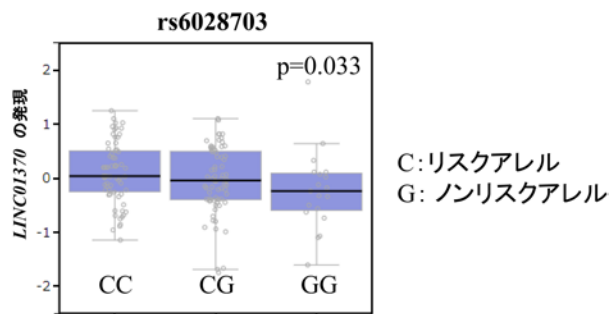
Top3 term and pathway	Enrichment P value		
	Nominal	BH	Bonf
Gene ontology (Biological process)			
1 Cellular lipid metabolic process	4.4 x 10 ⁻⁷	2.0 x 10 ⁻⁵	2.8 x 10 ⁻⁴
2 Translational initiation	1.8 x 10 ⁻⁵	3.0 x 10 ⁻⁴	0.011
3 Fatty acid beta-oxidation	2.1 x 10 ⁻⁵	3.1 x 10 ⁻⁴	0.013
KEGG pathway			
1 Fatty acid metabolism	1.3 x 10 ⁻⁶	1.2 x 10 ⁻⁴	1.2 x 10 ⁻⁴
2 PPAR signaling pathway	1.6 x 10 ⁻⁵	7.0 x 10 ⁻⁴	0.001
3 Ribosome	5.1 x 10 ⁻⁵	0.001	0.004

BH: Benjamini & Hochberg correction, Bonf: Bonferroni correction.

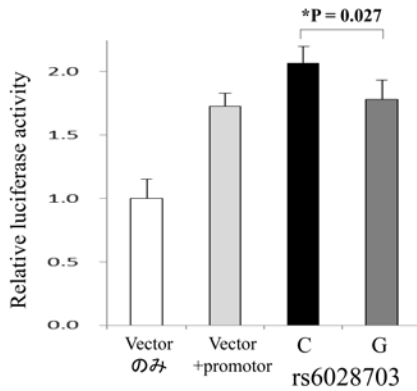
(figure 4)

dbSNP	GWAS p value	e-QTL p value	Enhancer histone mark
rs2224539	5.57 x 10 ⁻¹⁴	0.0025	
rs2145943	2.32 x 10 ⁻¹³	0.0033	
rs6028703	4.00 x 10 ⁻¹³	0.033	14 tissues(include liver)
rs10211813	2.20 x 10 ⁻¹¹	0.024	
rs12625145	8.90 x 10 ⁻¹¹	0.019	11 tissues(not include liver)
rs2208649	2.83 x 10 ⁻¹⁰	0.0026	
rs62212405	3.53 x 10 ⁻¹⁰	0.0024	muscle

(figure 5)



(figure 6)



5. ステロイド関連 ONFH の GWAS

ステロイド関連 ONFH は基礎疾患が多岐に渡り、その遺伝的背景の違いが GWAS の結果に影響している可能性がある。従って、基礎疾患として最も多い SLE に限定して GWAS を行うことで、遺伝的背景に左右されずにステロイド関連 ONFH の疾患感受性遺伝子を探索する。既に SLE で ONFH 発生患者 441 例、SLE で ONFH 非発生患者 401 例を用いて GWAS の予備解析を行い、p 値が 10^{-6} ~ 10^{-7} 位の有望な SNP を複数同定している。試算の結果、GWAS で有意な相関を得るためには、SLE 患者 300 例 (ONFH 発生群・非発生群あわせて) の検体が追加が必要であると考えている。

6. 謝辞

最後になりましたが、研究に御協力頂いている先生方には、この場を借りて深くお礼を申し上げます。

7. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) なし

8. 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

9. 参考文献

- 1) Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fjie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y, ; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y, Ikegawa S. Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Sci Rep.* 2017 Nov 8;7(1):15035.
- 2) Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jingushi Y, Noguchi Y, Iwamoto Y. Bone Marrow Fat Cell Enlargement and a Rise in Intraosseous Pressure in Steroid-treated Rabbits With Osteonecrosis. *Bone.* 2002 Jan ; 30 (1) : 185-190
- 3) Kuroda T, Tanabe N, Wakamatsu A, Takai C, Sato H, Nakatsue T, Wada Y, Nakano M, Narita I. High Triglyceride is a risk factor for silent osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2015 Dec ; 34 (12) : 2071-2077
- 4) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y. Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study comparing high and low alcohol doses. *Int J Exp Pathol.* 2011 Aug ; 92 (4) : 290-295
- 5) 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) : 385-390
- 6) Yang X, Lu X, Wang L, Chen S, Li J, Cao

J, Chen J, Hao Y, Li Y, Zhao L, Li H, Liu D, Wang L, Lu F, Shen C, Yu L, Wu X, Zhao Q, Ji X, Guo D, Peng X, Huang J, Gu D. Common variants at 12q24 are associated with drinking behavior in Han Chinese. *Am J Clin Nutr* 2013 Mar; 97(3): 545-551

ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis および necrosis に対する heme oxygenase-1 の抑制効果

山本浩基, 齊藤正純, 上島圭一郎, 石田雅史, 後藤 毅, 林 成樹, 池上 徹, 久保俊一
(京都府立医科大学大学院医学系研究科 運動器機能再生外科学)

ステロイドと低酸素は骨細胞死を誘導することが知られている。Hemin により誘導される HO-1 (heme oxygenase-1)は、細胞保護効果を有する。本研究では、培養マウス骨細胞に hemin を添加し HO-1 の遺伝子と蛋白の発現を確認した。さらに、メチルプレドニゾロン (1 μ M) と低酸素 (1%) により誘導される細胞死が、hemin 投与によって有意に減少することを確認した。ステロイドと低酸素による骨細胞死に対する hemin の抑制効果は、HO-1 を介することが示唆された。

1. 研究目的

過去の研究では、ステロイドと低酸素によって骨細胞の apoptosis と necrosis が促進されることが報告されている¹⁾。これらの細胞死がステロイド関連大腿骨頭壊死症の発生に關与している可能性がある。Hemin によって誘導される HO-1 (heme oxygenase-1) は低酸素下で誘導されるストレス応答蛋白の一つであり、抗酸化抗炎症作用をもち細胞保護効果を有する^{2, 3, 4)}。本研究では、ステロイド投与と低酸素による骨細胞死に対する HO-1 の抑制効果を評価した。

2. 研究方法

細胞は培養マウス骨細胞(MLO-Y4)を用いた。HO-1 誘導剤として hemin を、HO-1 阻害剤として亜鉛プロトポルフィリン IV を用いた。

MLO-Y4 を、1)20%酸素環境下、2)20%酸素環境下で hemin 10 μ M 添加、の 2 群に分けた。2 群を各条件で 18 時間培養した後、HO-1 の遺伝子発現を real time RT-PCR で、蛋白発現を Western blotting 法を用いて 2 群間で比較した。統計学的には Student T 検定を用い危険率 5 % 未満を有意差ありとした。

MLO-Y4 を、1)control 群: 20%酸素環境下、2)DH 群: 1%酸素環境下でデキサメサゾン 1 μ M 添加、

3)DH-h 群: hemin 10 μ M 添加後、1%酸素環境下でデキサメサゾン 1 μ M 添加、4)DH-h-PP 群: hemin および HO-1 阻害剤添加後、1%酸素環境下でデキサメサゾン 1 μ M 添加、の 4 群に分けた。4 群を各条件で 24 時間培養した後、Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit を用いてフローサイトメトリーを行い、1well あたりの総細胞数に対する apoptosis と necrosis の割合を測定し 4 群間で比較した。統計学的には Tukey-Kramer 多重比較検定を用い危険率 5 % 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

hemin 投与群では、非投与群よりも MLO-Y4 細胞の HO-1 の遺伝子発現が有意に増加した(図 1a)。さらに、hemin 投与群では、非投与群よりも MLO-Y4 細胞の HO-1 の蛋白発現量が増加した(図 1b)。

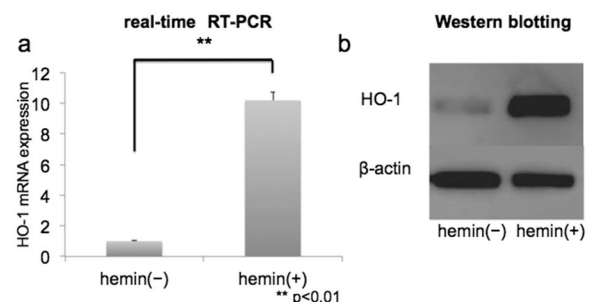


図 1 hemin 添加による HO-1 の遺伝子・蛋白発現

control 群 (control 群; apoptosis: 4.63%, necrosis: 4.28%) と比べ、ステロイドと低酸素による骨細胞死(DH 群; apoptosis: 14.94%, necrosis: 7.56%)は有意に増加した。hemin 投与によって細胞死が DH 群と比べて有意に減少した(DH-h 群; apoptosis: 11.93%, necrosis: 3.02%)。HO-1 阻害剤によって、細胞死抑制効果が減弱し DH 群と有意差が無くなった(DH-h-PP 群; apoptosis: 15.08%, necrosis: 5.90%)。(図 2)

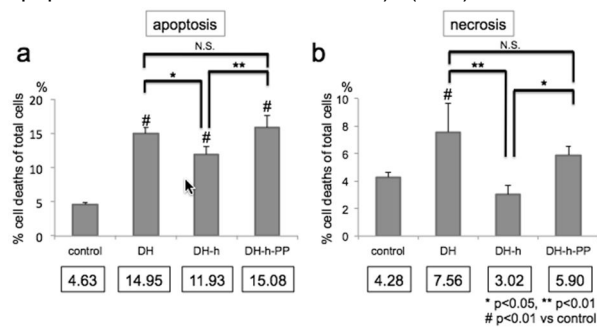


図 2 ステロイド投与と低酸素による MLO-Y4 の apoptosis と necrosis に対する HO-1 の効果の検討

4. 考察

本研究では、hemin によって MLO-Y4 で HO-1 が誘導されることを確認した。ステロイドと低酸素による細胞死が hemin 投与によって有意に減少し、HO-1 阻害剤によって、その効果が減弱した。このことから、hemin による細胞死抑制効果は HO-1 を介していることが示唆された。

ステロイドは、ROS (Reactive Oxygen Species) 産生を促進し、caspase を活性化して細胞死を誘導することが報告されている⁵⁾。低酸素環境では、細胞内の ATP 産生の低下、ROS 産生の増加、DNA・RNA の損傷、caspase の活性化によって細胞死が生じることが知られている⁶⁾。HO-1 は、鉄イオン²⁾、ビリルビン³⁾と CO⁴⁾の産生を促進することで、抗酸化・抗炎症作用を発揮し細胞保護効果をもたらす。Hemin 投与によって虚血性心疾患などの組織障害が軽減することが知られており⁷⁾、hemin が骨の阻血病変であるステロイド関連大腿骨頭壊死症の組織障害も軽減する可能性がある。

5. 結論

本研究では、ステロイド投与と低酸素により誘導される骨細胞死に対し、hemin によって誘導される HO-1 の細胞死抑制効果の評価した。Hemin の細胞死抑制効果は HO-1 の誘導を介することが示唆された。H

O-1 の誘導が阻血性疾患であるステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防に応用できる可能性があると考えた。

6. 研究発表

- 論文発表
なし
- 学会発表
 - 山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、石田雅史、後藤 毅、林 成樹、池上 徹、久保俊一:ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis および necrosis に対する Heme oxygenase-1 の抑制効果、第 44 回日本股関節学会学術集会.東京、2017.10.20
 - 山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、石田雅史、後藤 毅、林 成樹、池上 徹、久保俊一:ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis および necrosis に対する heme oxygenase-1 の抑制効果、第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会.沖縄、2017.10.26

7. 知的所有権の取得状況

- 特許の取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

8. 参考文献

- Ueda S, Ichiseki T, Yoshitomi Y, Yonekura H, Ueda Y, Kaneuji A, Matsumoto T. Osteocytic cell necrosis is caused by a combination of glucocorticoid-induced Dickkopf-1 and hypoxia. *Med Mol Morphol* 2015;48:69-75.
- Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM. Ferritin: a cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium. *J Biol Chem* 1992;267:18148-18153
- Idelman G, Smith DL, Zucker SD. Bilirubin inhibits the up-regulation of inducible nitric oxide synthase by scavenging reactive

oxygen species generated by the toll-like receptor 4-dependent activation of NADPH oxidase. *Redox Biol.* 2015 Aug;5:398-408

- 4) Ryter SW, Choi AM. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. *Transl Res.* 2016 Jan;167(1):7-34
- 5) Han D, Gao J, Gu X, Hengstler JG, Zhang L, Shahid M, Ali T, Han B. P21/Waf1/Cip1 depletion promotes dexamethasone-induced apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells by inhibiting the Nrf2/HO-1 pathway. *Arch Toxicol.* 2017 Sep 22.
- 6) Sandoel A, Hengartner MO. Apoptotic cell death under hypoxia. *Physiology (Bethesda).* 2014 May;29(3):168-176
- 7) Hangaishi M, Ishizaka N, Aizawa T, Kurihara Y, Taguchi J, Nagai R, Kimura S, Ohno M. Induction of heme oxygenase-1 can act protectively against cardiac ischemia/reperfusion in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Dec 20;279(2):582-588

特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイド値の検討

大倉俊昭、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

酸化ストレスは特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の病態と深く関与しており、In vivo では酸化ストレス単独で骨壊死が生じること、抗酸化剤であるビタミン E により骨壊死の発生が抑制されることが示されている^{1,2)}。カロテノイドは野菜や果物等に多く含まれる抗酸化栄養素であり、カロテノイド摂取が酸化ストレスに起因する生活習慣病の罹患リスクを低下させることが報告されているが³⁾、カロテノイドと ONFH の関連は明らかにされていない。

1. 研究目的

酸化ストレスにより ONFH 患者は健常者と比較し血清抗酸化栄養素値が低いと推定される。本研究の目的は ONFH 患者の抗酸化栄養素の血清値を健常者と比較することである。

2. 研究方法

2013年8月から12月に当院外来を受診した ONFH 患者 39 例を ON 群とした(平均罹病期間 12.0 ± 8.7 年)。健常者として 2012 年 8 月の北海道八雲町住民健診の健診者 557 名を用い、股関節疾患、サプリメントの使用、内分泌代謝疾患、癌の既往のある者を除外し、ONFH 患者と年齢、性別、喫煙・飲酒有無をマッチさせ 1:2 で抽出した 78 例を健常群とした。血清抗酸化栄養素の測定項目はビタミン E として トコフェロール、カロテノイドとしてゼアキサンチン/ルテイン、クリプトキサンチン、リコペン、カロテン、カロテンを測定し、これらの総和を総カロテノイドと定義した。両群の血清抗酸化栄養素を HPLC 法で測定し比較検討した。また、サブグループ解析として喫煙者および飲酒者における比較検討を行った。さらに ON 群において全身ステロイド投与歴の有無で血清総カロテノイドおよび トコフェロールを比較検討した。

3. 研究結果

血清総カロテノイド値は ON 群で 2.36 ± 1.26 μmol/l、健常群で 3.79 ± 2.36 μmol/l であり、ON 群で有意に低値であった($p < 0.001$)。カロテノイドのうちゼアキサンチン/ルテイン、リコペン、カロテンは ON 群で有意に低値であった($p < 0.001$)。トコフェロールは ON 群で 26.37 ± 6.90 μmol/l、健常群で 26.24 ± 6.28 μmol/l であり、両群間に差を認めなかった($p = 0.920$)。(表 1)

また、喫煙者および飲酒者におけるサブグループ解析でも血清総カロテノイド値およびゼアキサンチン/ルテイン、リコペン、カロテンは ON 群で健常群より有意に低値であり、トコフェロールは差を認めなかった。(表 2、3)

ON 群においてステロイド投与者およびステロイド非投与者の血清総カロテノイドは 2.56 ± 1.32 μmol/l、2.12 ± 1.17 μmol/l ($p = 0.254$)、トコフェロールは 26.41 ± 7.14 μmol/l、26.31 ± 6.82 μmol/l ($p = 0.965$) であり、ステロイド投与による差はなかった。

ON 群においてステロイド投与者およびステロイド非投与者の血清総カロテノイドは 2.56 ± 1.32 μmol/l、2.12 ± 1.17 μmol/l ($p = 0.254$)、トコフェロールは 26.41 ± 7.14 μmol/l、26.31 ± 6.82 μmol/l ($p = 0.965$) であり、ステロイド投与による差はなかった。

表 1. 血清抗酸化栄養素値の比較

Parameter (μmol/l)	ON 群 (n = 39)	健常群 (n = 78)	p value
トコフェロール	26.37 (6.90)	26.24 (6.28)	0.920
ゼアキサンチン/ルテイン	0.96 (0.43)	1.42 (0.88)	<0.001*
クリプトキサンチン	0.24 (0.30)	0.27 (0.32)	0.630
リコペン	0.41 (0.35)	0.69 (0.41)	<0.001*
カロテン	0.23 (0.33)	0.27 (0.25)	0.467
カロテン	0.52 (0.51)	1.12 (1.26)	<0.001*

総カロテノイド	2.36 (1.26)	3.79 (2.36)	<0.001*
---------	----------------	----------------	---------

Values are shown as mean (SD).

* $p < 0.05$ with Student's *t*-test

表 2. 喫煙者におけるサブグループ解析

Parameter ($\mu\text{mol/l}$)	ON 群 ($n = 25$)	健常群 ($n = 50$)	p value
トコフェロール	27.93 (8.06)	25.33 (6.63)	0.141
ゼアキサンチン/ ルテイン	0.90 (0.44)	1.31 (0.92)	0.012*
クリプトキサン チン	0.19 (0.25)	0.20 (0.17)	0.809
リコペン	0.42 (0.37)	0.63 (0.39)	0.032*
カロテン	0.16 (0.13)	0.20 (0.15)	0.278
カロテン	0.35 (0.33)	0.66 (0.52)	0.003*
総カロテノイド	2.02 (1.01)	2.99 (1.39)	0.003*

Values are shown as mean (SD).

* $p < 0.05$ with Student's *t*-test

表 3. 飲酒者におけるサブグループ解析

Parameter ($\mu\text{mol/l}$)	ON 群 ($n = 30$)	健常群 ($n = 60$)	p value
トコフェロール	25.53 (6.33)	26.55 (6.67)	0.487
ゼアキサンチン/ ルテイン	0.93 (0.44)	1.40 (0.95)	0.002*
クリプトキサン チン	0.23 (0.29)	0.25 (0.34)	0.811
リコペン	0.37 (0.31)	0.64 (0.39)	0.001*
カロテン	0.21 (0.33)	0.24 (0.26)	0.600
カロテン	0.47 (0.50)	0.90 (0.94)	0.006*
総カロテノイド	2.21 (1.24)	3.44 (2.10)	<0.001*

Values are shown as mean (SD).

* $p < 0.05$ with Student's *t*-test

4. 考察

カロテノイドは酸化ストレスによる血管内皮機能障害に対して保護的に作用し、血清カロテノイド値が低い

ほど酸化ストレスに起因する疾病の罹患リスクが増加することが報告されている³⁾。ONFHも酸化ストレスによる血管内皮機能障害が一因であると考えられているが、これまで ONFH 患者の血清抗酸化栄養素値を測定した報告はない。本研究では ON 群のカロテノイド値は健常群より有意に低値であり、カロテノイドは ONFH の病態に関与している可能性が示唆された。本研究では ONFH 患者と健常者の集団背景が異なり、また ONFH 患者の罹病期間が長く ONFH 発生時の状態と異なる可能性が考えられ、今後より適切な症例及び対照集団を選択して評価することが望ましい。

5. 結論

ONFH 患者の血清カロテノイド値は健常者と比較して有意に低値であった。

6. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 大倉俊昭、関泰輔、池内一磨、竹上靖彦、天野貴文、石黒直樹、長谷川幸治：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、2014.10.9-10

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) Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami T, Fukui K, Matsumoto T. Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):2138-41.
- 2) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010 Feb;81(1):

154-60.

- 3) Saini RK, Nile SH, Park SW. Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. Food Res Int. 2015 Oct;76(3):735-50.

荷重負荷が圧潰骨頭に及ぼす力学的影響

宇都宮健、本村悟朗、久保祐介、池村聡、中島康晴 (九州大学整形外科)
下戸健 (福岡工業大学情報工学部情報システム工学科)
日垣秀彦 (九州産業大学生命科学部生命科学科)

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)では、いったん骨頭圧潰を生じると高率に関節症性変化を招き、この形態変化には力学的影響が関与すると考えられている¹⁾。ONFH に関する力学試験としては、摘出骨頭の小切片を用いた材料特性を評価した報告²⁾や、顕微鏡下に骨梁の硬度を評価した報告³⁾はあるが、骨頭全体を用いたものではなく、力学的負荷が圧潰骨頭に与える影響は検討されていない。

本研究の目的は、圧潰骨頭に力学的負荷が与える影響は Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭で異なるかどうかを明らかにすることである。

2. 研究方法

実験 1. Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭での比較

当科で人工物置換術を施行し摘出骨頭全体が評価可能であった男性のアルコール関連 ONFH 症例を対象とした。Stage 3A: 6 例 (平均年齢 52.0 歳、45 ~ 61 歳)、Stage 3B: 5 例 (平均年齢 50.1 歳、33 ~ 65 歳)であり、Type の内訳 (C1/C2)は、Stage 3A: 3/3、Stage 3B: 1/4 であった。標本は 4%パラホルムアルデヒドで固定されていた。

圧縮試験は万能試験機 (SHIMAZU 社製, EZ test EZ LX)を用いた。骨頭の遠位を骨セメントで完全拘

束し、試験機を壊死部直上に設置した。試験機を 0.5 mm/min の一定の速度で骨頭関節面から遠位に向けて鉛直方向に圧縮させ、荷重-変位の関係を経時的に記録した。終了条件は変位が 10 mm に達する 20 分後、または 20 分以内であっても荷重が 5000 N に達する場合とした。

荷重に対する変位の関係について、検討項目(1)として歩行中期の荷重に相当する荷重 1000 N⁶⁾における変位を、検討項目(2)として 3 mm の変位を生じるために必要な荷重について調査し、Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭で比較した。

統計学的検討は Wilcoxon 検定を行い、5%未満を有意水準とした。

3. 研究結果

実験 1. Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭での比較

荷重 1000 N における変位は、Stage 3A 骨頭で 1.8 ± 0.4 mm、Stage 3B 骨頭で 3.3 ± 1.0 mm であり、統計学的に有意差を認めた ($p = 0.044$)。3 mm の変位を生じるために必要な荷重は、Stage 3A 骨頭で 2175 ± 720 N、Stage 3B 骨頭で 890 ± 760 N であり、統計学的に有意差を認めた ($p = 0.044$)。

この結果は力学的負荷が与える影響は Stage 3B 骨頭の方が大きく、より小さな荷重で大きく変位したこと

を示しており、圧潰の程度が大きいほど関節面の不安定性が増大することが示唆された。この理由として μ CTでStage 3B 骨頭では5 骨頭中4 骨頭で軟骨下に幅広い間隙が存在したためである可能性が考えられた。

そこで、Stage 3B 骨頭において軟骨下の間隙を補填できれば関節面の不安定性を改善できるのではないかという仮説を立て、実験2を行った。

実験2. CPC 充填による力学的影響の検討

当科で人工物置換術を施行し摘出骨頭全体が評価可能であった男性のアルコール関連 ONFH 症例を対象とし、実験1とは異なるStage 3B の5 骨頭(平均年齢 53.0 歳、48 ~ 61 歳)を使用した。前方壊死部の瓣形成部を約5 mm 大に開窓し、圧潰部を拳上しCPCを充填した。圧縮試験前に施行した μ CTでCPC充填前に軟骨下領域において幅広い間隙を認めたが、CPC 充填後に間隙は補填されていた。

CPC 充填後、同様に骨頭圧縮試験を行い実験1のStage 3B 骨頭の結果と比較した。

実験2. 結果

荷重1000 Nにおける変位は、CPCを充填した骨頭で 1.7 ± 0.2 mm、Stage 3B 骨頭で 3.3 ± 1.0 mmであり、統計学的に有意差を認めた($p = 0.047$)。3 mmの変位を生じるために必要な荷重は、CPCを充填した骨頭で 2270 ± 410 N、Stage 3B 骨頭で 890 ± 760 Nであり、統計学的に有意差を認めた($p = 0.047$)。

4. 考察

本研究では、荷重1000 Nにおける変位はStage 3B 骨頭の方がStage 3A 骨頭より大きく、3 mmの変位を生じるために必要な荷重はStage 3B 骨頭の方がStage 3A 骨頭より小さかった。従って力学的負荷が与える影響はStage 3B 骨頭の方がStage 3A 骨頭より大きいことが示唆された。Stage 3B 骨頭の方が小さな荷重でより大きく変位したことから、圧潰の程度が大きいほど関節面の不安定性が増大する可能性が考えられた。

力学的負荷が与える影響はStage 3B 骨頭の方がStage 3A 骨頭より大きかった理由としては、Stage 3B 骨頭では軟骨下に幅広い間隙が存在したことによる可能性が考えられた。軟骨下の間隙にCPCを充填し

た場合、荷重-変位の関係はStage 3A 骨頭とほぼ同等の結果であった。従ってStage 3B 骨頭に対しCPCを充填することによって、関節面の不安定性が改善する可能性が示唆された。

CPC 充填の臨床応用としてAROの際、移動した壊死部の骨欠損部にCPCを充填する試みがなされている⁵⁾。AROでは術前圧潰幅が3 mm以上の場合、移動した壊死部の圧潰進行の危険因子であったことが報告⁴⁾されている。またARO術前に骨頭の球形が温存されている場合、術後成績は良好であったことが報告されている⁷⁾。本研究においてCPCを充填することで荷重-変位の関係はStage 3Aと同等の結果であったことから、AROの際、移動した壊死部にCPCを充填することによって関節面の不安定性が改善し圧潰進行を防ぐ効果が期待される。

5. 結論

ONFH 圧潰骨頭を用いた圧縮試験を行った。

圧潰の程度が大きいほど力学的負荷が圧潰骨頭に与える影響は大きかった。

Stage 3B 骨頭に対しCPCを充填することで関節面の不安定性が改善する可能性がある。

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) Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 1995 Mar;77(3):459-74.
- 2) Brown TD, Way ME, Ferguson AB Jr. Mechanical characteristics of bone in femoral

capital aseptic necrosis. Clin Orthop Relat Res. 1981 May;(156):240-7.

- 3) Wang C, Wang X, Xu XL, Yuan XL, Gou WL, Wang AY, Guo QY, Peng J, Lu SB. Bone microstructure and regional distribution of osteoblast and osteoclast activity in the osteonecrotic femoral head. PLoS One. 2014 May;6;9(5):e96361.
- 4) 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 2017 Apr; 103(2):217-222.
- 5) 久保祐介、本村悟朗、池村聡、中島康晴、山本卓明. 大腿骨頭回転骨切り術後の関節症性変化の進行防止に向けた試み 整・災外 2017; 60: 1401-1406.
- 6) Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, Duda GN. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. J Biomech. 2001 Jul;34:859-71.
- 7) Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. 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 Mar; 124(2):77-81.

特発性大腿骨頭壊死症における圧潰後骨吸収の臨床的・画像的特徴

馬場省次、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、河野紘一郎、中島康晴（九州大学 整形外科）

骨頭圧潰後の特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)では様々な程度の骨吸収が見られるが詳細は不明である。当院で人工物置換術を施行された stage3・4 の ONFH36 骨頭を対象に、マイクロ CT を用いて骨吸収の特徴を調査し、骨吸収の程度に関連する因子(臨床項目)を検討した。骨頭体積に対する骨吸収体積の割合は平均 8.2% であり、骨頭の後方に比べ前方で有意に多かった。臨床項目との関連では、骨吸収体積は ONFH の stage と有意な相関を認め、ONFH の圧潰進行に圧潰後の骨吸収が関与している可能性が示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)では骨頭圧潰後に様々な程度の骨吸収性変化が出現し、圧潰の進行に関与している可能性があるが、その詳細はよくわかっていない。今回 ONFH 患者の摘出骨頭を用いて圧潰後骨吸収の臨床的・画像的特徴を調査した。

2. 研究方法

2012 年 1 月から 2017 年 3 月までの間に ONFH に対して当院で人工股関節(または人工骨頭)置換術を施行され、摘出骨頭のマイクロ CT を撮像された 36 患者 36 骨頭(男性 17 例、女性 19 例、平均年齢 48.9 歳)を対象とした。

まず、骨頭のマイクロ CT の coronal 画像を、骨微細構造解析ソフトウェア(TRI/3D-BON, Ratoc System Engineering)を用いて Chiba らの方法¹⁾に準じて画像処理を行った。本研究では骨頭内の直径 1mm 以上のスペースを骨吸収領域と定義した。続いて、骨頭のマイクロ CT の coronal 像を前後方向に 7 分割し、それぞれのスライスで骨頭面積に対する骨吸収領域の面積の比を算出し、全てのスライスの骨頭面積の和に対する骨吸収領域の面積の和の比を骨吸収体積(%)と定義した。骨吸収の分布について骨頭の前(2スライス)・中央(3スライス)・後(2スライス)で評価し、骨吸収体積と臨床項目:手術時年齢、性別、ONFH の関連因子、ONFH の stage・type、combined necrotic angle²⁾、発症から手術までの期間との関連について統計学的に検討した。また、スライス毎の骨頭

圧潰(軟骨下骨折を含む)の有無と骨吸収体積との関連についても検討を行った。

3. 研究結果

骨吸収体積は平均 $8.2 \pm 6.4(1.3-31.2)\%$ と大きなばらつきを認め、発症から手術までの期間と有意な相関を認めなかった($P=0.84$)。骨吸収の分布に関しては、前方の骨吸収体積($11.9 \pm 12.7\%$)は後方($5.9 \pm 5.4\%$)に比べて有意に大きかった($p=0.021$)。また、骨吸収体積は stage と有意な相関($p<0.01$)を認め、stage の進行に伴い骨吸収体積が増加するという結果であった。一方、その他の臨床項目との関連は認めなかった。骨頭圧潰と骨吸収体積の関係については、骨頭圧潰のあるスライスでは骨吸収体積は有意に大きいという結果であった($p<0.01$)。また、圧潰のあるスライス同士の比較においても、骨吸収体積は後方よりも前方で有意に大きかった($p<0.01$)。

4. 考察

本研究では、stage のみが骨吸収体積に影響を及ぼす唯一の因子であった。また、発症からの期間と関連を認めなかったことから、stage の進行(3A 3B 4)につれて骨吸収体積は増加するが、圧潰後に経過した時間には影響されないことが示唆された。骨頭圧潰のあるスライスでは骨吸収体積が有意に大きかったことや、骨吸収抑制剤である bisphosphonate が ONFH の X 線所見の進行を抑制したという報告³⁾を考慮すると、圧潰後の骨吸収は圧潰の進行と関連し

ている可能性が考えられた。

また、本研究では、骨吸収体積は骨頭の前方で有意に大きいという結果であった。力学的負荷の影響について過去の報告では、骨頭の前方は臼蓋被覆の影響で、後方よりも力学的負荷が大きく⁴⁾、壊死域が前方にある場合は骨頭圧潰が生じやすい⁵⁾とされている。本研究の結果から、前方壊死部の圧潰進行には、力学的負荷に加えて骨吸収量が多いことも影響している可能性が示唆された。

5. 結論

ONFHにおける骨吸収は骨頭の前方および圧潰部で有意に多く、stageと有意な相関を認めた。本研究の結果から、ONFHの圧潰進行に圧潰後の骨吸収が関与している可能性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Shoji Baba, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Kazuhiko Sonoda, Yusuke Kubo, Takeshi Utsunomiya, Hiroyuki Hatanaka, Yasuharu Nakashima : Clinical and radiological factors associated with bone resorption in patients with osteonecrosis of the femoral head. Association research circulation osseous (ARCO) annual meeting, Berlin, Germany, 2017.10.24-27
- 2) 馬場省次 本村悟朗 池村聡 園田和彦 久保祐介 宇都宮健 畑中敬之 中島康晴:特発性大腿骨頭壊死症における圧潰後骨吸収の特徴、第32回日本整形外科学会基礎学術集会 沖縄、2017.10.26-27

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) Chiba K, Burghardt AJ, Osaki M, Majumdar S. Three-dimensional analysis of subchondral cysts in hip osteoarthritis; an ex vivo HR-pQCT study. *Bone*. 2014; Sep;66:140-145.
- 2) 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; 88 Suppl 3:35-40.
- 3) Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;4(3):352-359.
- 4) Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Kubo Y, et al. Common site of subchondral insufficiency fractures of the femoral head based on three-dimensional magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol*. 2016; 45(1):105-113.
- 5) 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(1):130-136.

骨形態計測を用いた大腿骨頭壊死領域の骨微細構造の評価

庄司剛士、山崎琢磨

泉聡太郎、澤幹也、大田悠貴、坂英樹、安達伸生

安永裕司

(広島大学大学院 人工関節・生体材料学)

(広島大学大学院 整形外科)

(広島県立障害者リハビリテーションセンター)

大腿骨頭壊死症患者の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法による骨微細構造評価を行った。対象は8症例8関節(男;3関節, 女;5関節, 平均年齢; 49.5歳)で、1症例で約1ヶ月間のテリパラチド投与歴があった。これらの症例を対象に、手術時摘出大腿骨頭の骨形態計測評価を行った。骨形態計測の結果から、壊死骨周辺領域では骨量、類骨、石灰化関連パラメータが高値であったが、吸収関連パラメータは低値であり、テリパラチドによる骨形成、骨吸収の亢進は認めなかった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発生には、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能異常、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されているが、その詳細な機序については完全には解明されていない。

近年、大腿骨頭における構造学的、生体力学的変化がONFHの発生、発症に関与するとする報告がなされ、ONFHの骨微細構造にも注目が集まっている¹⁾。

骨形態計測法は骨組織を非脱灰のまま直接的に解析する方法で、形成された骨組織が類骨か石灰化骨か、正常な層状構造か未熟構造かなど組織レベルでの質的な評価が可能である。また海綿骨の骨梁構造や組織量、皮質骨の形状などミクロからマクロまでの骨強度についての情報が得られる²⁾。

今回、ONFH患者の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法により骨微細構造を定量的に解析し、ONFHにおける臨床像と各パラメータとの関連を評価した。

2. 研究方法

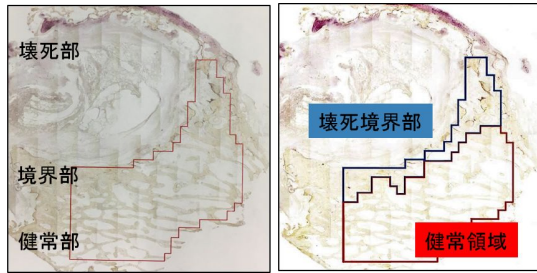
ONFH患者に対して手術を施行し、手術時に大腿骨頭の骨組織を摘出可能であった8症例8関節を対

象とした。症例の内訳は、男性3例3関節、女性5例5関節で、平均手術時年齢は49.5才(45~69才)、関連因子としてステロイド関連4関節、アルコール関連1関節、関連因子なし3関節であった。術前病型はtype C1;4関節, type C2;4関節, また術前病期はtype 3A;4関節, type 3B;4関節であった。(表1)なお、これらの症例のうち、1例(症例3)のみ術前1ヶ月前よりテリパラチドの皮下投与を各週で行った。

骨形態計測は、術前に骨の標識剤としてアクロマイシンV(250mg)4Vを1日投与、6日休薬、1日投与、6日休薬の間隔で投与し、骨組織の評価は新潟骨の科学研究所に解析を依頼した。関心領域(ROI)は壊死境界部~健全部とし、症例に応じて壊死境界部と健全領域に細分化し評価を行った。(図1)(表2)以上より、大腿骨頭壊死周辺領域の各パラメータの特徴、またONFH患者特性との関連について評価した。なお、各パラメータの基準として腸骨の基準値を参考値とした。統計検定として、ピアソンの積率相関を使用し、 $p<0.05$ を有意水準とした。

【表1】対象症例

年齢	性別	誘因	Type分類	Stage分類	術式	
1	55	F	特発性(狭義)	3B	C2	BHA
2	42	F	ステロイド	3A	C1	VO
3	47	M	ステロイド	3A	C1	VO
4	69	M	特発性(狭義)	3B	C2	THA
5	46	M	ステロイド	3B	C2	BHA
6	47	F	特発性(狭義)	3A	C1	VO
7	45	F	ステロイド	3A	C1	VO
8	45	F	アルコール	3B	C2	BHA



【図 1】 関心領域の設定

【表 2】 計測項目

計測項目		計測項目	
骨量	骨量体積密度 BV/TV	骨吸収	浸食面 ES/BS
	骨梁幅 Tb.Th		破骨細胞面 Oc.S/BS
	骨梁単位壁幅 W.Th		繊維量 Fb.V/TV
類骨量	類骨量 OV/TV	石灰化	骨石灰化速度 MAR
	類骨量 OV/BV		標識面 s LS/BS
	類骨面 OS/BS		標識面 sdL/BS
	類骨幅 O.Th		骨石灰化面 MS/BS
	骨芽細胞面 Ob.S/BS		骨形成速度 BFR/BS
			骨形成速度 BFR/BV

3. 研究結果

各パラメータの平均計測値を示す(表 3, 4, 5)。壊死境界部～健全部まで含めた各パラメータの計測値は骨量関連、石灰化関連パラメータは基準値と比較し高値であったが、類骨・骨吸収パラメータは基準範囲内であった。また、壊死境界部と健全部の比較では、壊死境界部においては骨量・類骨関連パラメータ、また石灰化関連パラメータが高値であったが、骨吸収パラメータは低値であった。一方、テリパラチド使用例では、非使用群と比較し石灰化関連パラメータは高値であったが、類骨関連パラメータは低値であった。また骨組織標本では他の標本と比較し osteocyte が多く認められた。(図 2)

症例毎に各パラメータの比較を行ったが、病型 (Type C1 群 vs C2 群)、病期 (stage 3A 群 vs 3B 群)、関連因子 (狭義の ION vs ステロイド)それぞれの群

間で有意差を認めなかった。また、患者特性とパラメータの関連では、患者年齢と骨石灰化速度とのみ強い正の相関を認めた。(r ; 0.94, P=0.02)

【表 3】 壊死境界部～健全部の各パラメータの計測値

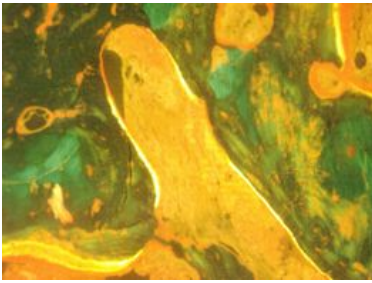
骨量	類骨量				吸収						
	骨量体積密度 BV/TV	骨梁幅 Tb.Th	骨梁単位壁幅 W.Th	類骨量 OV/TV	類骨量 OV/BV	類骨面 OS/BS	類骨幅 O.Th	骨芽細胞面 Ob.S/BS	浸食面 ES/BS	破骨細胞面 Oc.S/BS	繊維量 Fb.V/TV
単位	%	μm	μm	%	%	%	μm	%	%	%	%
基準値	18.7±7.6	122.7±7.3	41±3.2		2.8±0.7	23.1±9.8	9.8±2.1		4.0±1.3		0
平均	39.664	221.65	31.9025	0.884	2.47	29.694	6.766	9.2275	1.916	0.23	0.414
石灰化											
骨石灰化速度 MAR	1重標識面 s LS/BS	2重標識面 sdL/BS	骨石灰化面 MS/BS	骨形成速度 BFR/BS	骨形成速度 BFR/BV	骨梁単位活性化率 Ac.f					
単位	μm/day	%	%	%	mm ³ /mm ² /yr	%/yr	N/yr				
基準値	0.65±0.1			5.79±4.38	0.01±0.008	16.2±12.5	0.35				
平均	0.855	11.02	4.62	10.1325	0.032	26.135	1.035				

【表 4】 壊死境界部と健全部の計測値の比較

	骨量		類骨量				吸収				
	骨量体積密度 BV/TV	骨梁幅 Tb.Th	骨梁単位壁幅 W.Th	類骨量 OV/TV	類骨量 OV/BV	類骨面 OS/BS	類骨幅 O.Th	骨芽細胞面 Ob.S/BS	浸食面 ES/BS	破骨細胞面 Oc.S/BS	繊維量 Fb.V/TV
	%	μm	μm	%	%	%	μm	%	%	%	%
壊死境界部	44.48	294.36	34.45	2.4	5.34	58.6	12.96	35.75	3.37	0.65	2.97
健全領域	37.81	229.54	34.45	0.37	0.99	19.92	5.76	3.56	4.29	0.82	0.15
石灰化											
骨石灰化速度 MAR	標識面 s LS/BS	標識面 sdL/BS	骨石灰化面 MS/BS	骨形成速度 BFR/BS	骨形成速度 BFR/BV	骨梁単位活性化率 Ac.f					
単位	μm/day	%	%	%	mm ³ /mm ² /yr	%/yr	N/yr				
壊死境界部	1.23	17.06	16.8	25.32	0.113	77.03	1.08				
健全領域	0.86	3.94	2.57	4.54	0.014	12.41	0.41				

【表 5】 テリパラチド使用例における各計測値

	骨量		類骨量				吸収				
	骨量体積密度 BV/TV	骨梁幅 Tb.Th	骨梁単位壁幅 W.Th	類骨量 OV/TV	類骨量 OV/BV	類骨面 OS/BS	類骨幅 O.Th	骨芽細胞面 Ob.S/BS	浸食面 ES/BS	破骨細胞面 Oc.S/BS	繊維量 Fb.V/TV
単位	%	μm	μm	%	%	%	μm	%	%	%	%
非使用群	39.664	221.65	31.9025	0.884	2.47	29.694	6.766	9.2275	1.916	0.23	0.414
テリパラチド使用	47.62	270.6	33.39	0.44	0.93	26.64	5.16	0.35	2.56	nm	0
石灰化											
骨石灰化速度 MAR	標識面 s LS/BS	標識面 sdL/BS	骨石灰化面 MS/BS	骨形成速度 BFR/BS	骨形成速度 BFR/BV	骨梁単位活性化率 Ac.f					
単位	μm/day	%	%	%	mm ³ /mm ² /yr	%/yr	N/yr				
非使用群	0.855	11.02	4.62	10.1325	0.032	26.135	1.035				
テリパラチド使用	0.89	15.69	5.72	13.57	0.044	32.48	1.32				



【図 2】骨組織標本；テリパラチド使用例

4. 考察

ONFH の大腿骨頭における組織学的特徴として、壊死領域、修復層、健全部の 3 層構造をなしており、修復層には壊死骨梁の周囲を新生骨が取り巻く添加骨形成が認められる。この壊死領域と健全部の境界領域においては細胞性修復反応あるいは血管を豊富に含む肉芽組織や線維性修復反応が生じていると考えられており、骨芽細胞誘導による壊死骨梁への新生骨の添加や置換、破骨細胞による骨吸収反応などが生じている³⁾。これまで、骨頭圧潰の初期病態として、壊死部の骨髄・骨梁壊死による力学的強度の低下に伴う全体的な骨梁連続性の破断よりも、骨頭辺縁の修復層での旺盛な骨吸収反応が起点となった軟骨下骨折の発生と続発する修復反応の拡大が主要なメカニズムと考えられてきた⁴⁾。

しかし、今回の結果からは、大腿骨頭壊死境界部では骨量、石灰化関連パラメータが高値であった一方で骨吸収関連パラメータは低値であったことから、骨硬化性変化を呈していると考えられ、これまでの考え方とは異なる結果であった。Karasuyama⁵⁾らは修復過程の結果生じた骨硬化性変化が骨頭圧潰の起点となると述べており、我々の研究結果と同様の報告をしており、今後さらなる検討が必要と考えられる。これまで薬剤による骨頭壊死の発生予防、骨頭圧潰の報告が散見されるが、今回の結果が正しければ、Bisphosphonate 製剤の骨頭圧潰抑制効果は期待できないことになる。一方で、1 例ではあるがテリパラチドを使用した症例の検討においても、境界領域では石灰化関連パラメータが亢進しており、骨硬化性変化を惹起しているとも考えられるが、組織像では骨芽細胞の増殖も認めており、さらに症例数を増やし評価が必要であると考えられる。

大腿骨頭の力学強度には、骨密度のほか、骨特有の 3 次元構造特性が複雑に関わっていると考えられ、

ONFH における骨頭の圧潰、さらには発生機序にこれらの 3 次元的構造特性が関与していることがわかれば、新たな治療ターゲットになる可能性があると考えられる。

本検討の limitation として、骨動態には多様性が存在し、標本採取部位により異なった骨形態を呈する可能性があること、また症例数が少ないことなどあり、今後症例数を増やして検討を行う必要があると考えている。

5. 結論

ONFH 患者の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法により骨微細構造を評した。特発性大腿骨頭壊死症の壊死境界領域においては、骨形成反応が亢進、骨吸収反応は抑制されていることが示唆された。

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) Jian-xiong M. et al. Bone Microarchitecture and Biomechanics of the Necrotic Femoral Head. Scientific reports. 2017,7;13345
- 2) Ishii M, Fujimori S, Kaneko T, Kikuta J. Dynamic live imaging of bone: opening a new era 'bone histodynametry'. J Miner Metab, 2013, 31; 507-11.
- 3) 筒井秀樹ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の MRI 画像と組織像の比較検討. 整形外科と災害外科, 40(3);1269-1275, 1992.
- 4) 豊島洋一, 宮岡英世, 中村正則ほか: 大腿骨頭壊死症に対し回転骨切り術施行後の摘出骨頭病理学的検討. Hip Joint 3: 395-398, 2004.
- 5) Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Sonoda K, Kubo Y, Iwamoto Y. The role of sclerotic changes in the starting mechanism of collapse: A histomorphometric and FEM study on

the femoral head of osteonecrosis.

Bone.2015,81;644-648

研究成果の刊行に関する一覧表

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
黒田隆, 猪原 登志子 向井 久美, 浅田 隆 太, 秋山 治彦, 松田 秀一	ステロイド関連大腿骨頭壊 死症の予防と新しい治療 特発性大腿骨頭壊死に対す る成長因子を用いた再生医 療		整形・災害外科 第60巻11号	金原出版	日本	2017	1393-1399

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakahara E, Zhu W, Pezzotti G, Hamada H, Takao M, Sakai T, Sugano N	Raman spectroscopy reveals differences in molecular structure between human femoral heads affected by steroid-associated and alcohol-associated osteonecrosis.	Int Orthop	in press		2017
Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, Takahashi D, Sasaki K, Motomura G, Mashima N, Kabata T, Sudo A, Jinno T, Ando W, Nagoya S, Yamamoto K, Nakasone S, Ito H, Yamamoto T, Sugano N	Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: A multicenter study.	Int Orthop	in press		2017
Hamada H, Takao M, Sakai T, Sugano N	Subchondral fracture begins from the bone resorption area in osteonecrosis of the femoral head: a micro-CT study.	Int Orthop	in press		2017
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.	Jul;35(4)	412-418	2017

Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fujie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y	Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head				2017
Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y, Ikegawa S	Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head.	Sci Rep	Nov 8;7(1)	15035	2017
大西 興洋, 古川 龍平, 森原 徹, 南 昌孝, 藤原 浩芳, 久保 俊一	若年者の上腕骨頭壊死症に生じた肩関節内インピンジメントの1例	肩関節	41	633-636	2017
岡崎俊一郎, 名越 智	ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療. ランソプロゾールによる骨壊死の予防と治療の可能性	整災外	60	1379-1384	2017
Fukushima W	Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease.	Springer	in press		2017
福島 若葉	特発性大腿骨頭壊死症の疫学：ステロイド関連を中心に	整形・災害外科	60(11)	1355-1362	2017

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	35	768-774	2017
Sonoda K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Yamamoto T, Nakashima Y	Effects of intertrochanteric osteotomy plane and preoperative femoral anteversion on the postoperative morphology of the proximal femur in transtrochanteric anterior rotational osteotomy: 3D CT-based simulation study.	Orthop Traumatol Surg Res.	103(7)	1005-1010	2017
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Yamamoto T, Nakashima Y	Effect of collapse on the deformity of the femoral head-neck junction in osteonecrosis of the femoral head.	Arch Orthop Trauma Surg.	137(7)	933-938	2017
Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Hamai S, Fukushi JI, Nakashima Y	The Results of Total Hip Arthroplasty After Sugioka Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy for Osteonecrosis.	J Arthroplasty	32(9)	2768-2773	2017
Sonoda K, Motomura G, Kawanami S, Takayama Y, Honda H, Yamamoto T, Nakashima Y	Degeneration of articular cartilage in osteonecrosis of the femoral head begins at the necrotic region after collapse: a preliminary study using T1 rho MRI.	Skeletal Radiol	46(4)	463-467	2017
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.	103(2)	217-222	2017

Sonoda K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Yamamoto T, Nakashima Y.	Favorable Clinical and Radiographic Results of Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy for Collapsed Subchondral Insufficiency Fracture of the Femoral Head in Young Adults.	JBJS Open Access	2(1)	e0013	2017
久保 祐介, 本村 悟朗, 池村 聡, 中島 康晴, 山本 卓明	【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】 大腿骨頭回転骨切り術後の関節症性変化の進行防止に向けた試み	整形・災害外科	60(11)	1401-1406	2017
本村 悟朗, 池村 聡, 中島 康晴, 山本 卓明	【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】 三剤併用による骨壊死予防の試み	整形・災害外科	60(11)	1369-1372	2017
本村 悟朗, 園田 和彦, 池村 聡, 濱井 敏, 福土 純一, 中島 康晴	若年性大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折に対する骨切り術の可能性	日本関節病学会誌	36(2)	103-106	2017
山崎琢磨, 庄司剛士, 安達伸生, 石川正和, 安永裕司	特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植	整形・災害外科	60(11)	1385-91	2017
Yusuke Osawa, Taisuke Seki, Daigo Morita, Yasuhiko Takegami, Toshiaki Okura, Naoki Ishiguro	Total Hip Arthroplasty After Transtrochanteric Rotational Osteotomy for Osteonecrosis of the Femoral Head: A Mean 10-Year Follow-Up.	The Journal of Arthroplasty	32 (10)	3088-3092	2017
平良啓之, 仲宗根哲, 石原昌人, 親川知, 松田英敏, 東千夏, 神谷武志, 金谷文則	片側性大腿骨頭壊死症の発症 9 年後に反対側に生じた特発性大腿骨頭壊死症の 1 例	整形外科と災害外科	In press		2017