

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30年度 総括研究報告書

研究代表者 菅野 伸彦

令和元（2019）年 5月

目次

研究者名簿	1
I. 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	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 —2011年1月～2017年12月の確定診断例・手術例集計結果—	12
伊藤一弥、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)	
菅野伸彦、安藤渉 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)	
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)	
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)	
伊藤浩 (旭川医科大学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)	
鉄永智紀 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 整形外科)	
加畑多文 (金沢大学医学部附属病院 リハビリテーション部)	
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)	
安井広彦 (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 (東京大学医学部附属病院 整形外科)	
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 (東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科)	
宮武和正 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体支持組織学講座 運動器外科学)	
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 整形外科学)	
関泰輔 (名古屋大学医学部附属病院 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 整形外科学)	
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)	
山本卓明 (福岡大学医学部 整形外科学)	

高橋大介 (北海道大学北海道大学病院 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 (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)
伊藤重治 (山形大学医学部 整形外科)
稲葉裕 (横浜市立大学医学部 整形外科)
仲宗根哲 (琉球大学医学部附属病院 整形外科)

2. 大腿骨頭壊死症の地域性の検討～全国疫学調査と国民生活基礎調査の比較 ----- 26
谷哲郎、安藤渉、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)
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)
伊藤一弥、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)
3. 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討 ----- 29
佐藤龍一、安藤渉、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)
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
伊藤一弥、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)
4. SLE におけるステロイド関連骨壊死発生頻度の推移 ----- 33
縄田健斗、中村順一、萩原茂生 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科)
5. 本邦での特発性大腿骨頭壊死症の手術における傾向 ----- 35
～特発性大腿骨頭壊死研究班による定点モニタリング調査～
金子慎哉、関泰輔、竹上靖彦 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)
伊藤一弥、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)
坂井孝司 (山口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)
6. 大腿骨頭壊死症に随伴する他部位の骨壊死の発生要因についての検討 ----- 39
定点モニタリングデータを用いて
竹上靖彦、関泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)
伊藤一弥、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)
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)
7. 当院での腎移植後大腿骨頭壊死症の近年の動向 ----- 41
林成樹、後藤毅、齊藤正純、石田雅史、山本浩基、上島圭一郎、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)
近藤享子、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)
8. 特発性大腿骨頭壊死症の鑑別診断 関節リウマチについて ----- 45
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)
安藤渉、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)

伊藤一弥、福島若葉 (大阪市立大学大学院医学系研究科 都市医学講座・公衆衛生学)
 加畑多文 (金沢大学医学部附属病院 リハビリテーション部)
 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)
 高橋大介 (北海道大学北海道大学病院 整形外科)
 佐々木幹 (山形大学医学部附属病院 リハビリテーション部)
 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)
 馬渡正明 (佐賀大学医学部 整形外科学)
 中村順一 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)
 加来信広 (大分大学大学院医学系研究科 整形外科学)
 帖佐悦男 (宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科学)

9. 特発性大腿骨頭壊死症 Stage 1 と診断された症例の特徴と経過 ----- 49

安藤渉、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)
 坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
 福島若葉 (大阪市立大学大学院医学系研究科 都市医学講座・公衆衛生学)
 高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

10. 特発性大腿骨頭壊死と鑑別を要する症例の検討 ----- 53

金子慎哉、関泰輔、竹上靖彦 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

11. 大腿骨頭壊死症に対する無料 Web サービスを用いた画像学習システムの構築 ----- 55

竹上靖彦、関泰輔、金子慎哉 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

12. 高用量ステロイド療法後に大腿骨頭骨端線の周囲にバンド像を認めた 1 例 ----- 57

山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、後藤毅、石田雅史、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)

13. 大腿骨頭壊死症との鑑別を要した急速破壊型股関節症の 1 例 ----- 60

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 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)

14. 痛みの原因を寛骨臼形成不全由来と判断し骨盤骨切り術を施行した Stage 3A 大腿骨頭壊死症の 1 例 ----- 63

畑中敬之、本村悟朗、藤井政徳、池村聡、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)

15. 大腿骨頸部骨折として治療された特発性大腿骨頭壊死症の 2 例 ----- 66

橋倉一彰、田中健之、田中栄 (東京大学大学院医学系研究科 整形外科学)

16. 平成 30 年度 特発性大腿骨頭壊死症に対する術前術後 QOL 評価 ----- 70

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 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
 関泰輔 (名古屋大学医学部附属病院 整形外科)

林申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科学)
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)

- 1 7. 前方壊死分界部の位置が骨頭圧潰進行に及ぼす影響 ----- 79
宇都宮健、本村悟朗、池村聡、山口亮介、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、徐明剣、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)
- 1 8. 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後の
骨 SPECT/CT 所見～壊死部の tracer uptake と術後経過との関連～ ----- 81
馬場省次、本村悟朗、池村聡、山口亮介、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 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)
- 1 9. 予防に向けた先進医療の現況 ----- 84
本村悟朗、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、池村聡、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)
山本卓明 (福岡大学医学部 整形外科学)
- 2 0. 大腿骨頭壊死症における圧潰進行予測 ----- 86
宇都宮健、本村悟朗、池村聡、山口亮介、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、徐明剣、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)
- 2 1. ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおける骨髄由来間葉系幹細胞の全身投与による予防 ----- 88
植田修右、市堰徹、土屋雅信、相馬大輔、兼氏歩、川原範夫
(金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学)
上田善道 (金沢医科大学 病理学Ⅱ)
- 2 2. ランソプラゾールによるステロイド関連大腿骨頭壊死症の発生予防試験の結果 ----- 90
小助川維摩、舘田健児、山下敏彦 (札幌医科大学 医学部 整形外科)
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)
岡崎俊一郎 (北海道大野記念病院 整形外科)
高橋裕樹、山本元久、鈴木知佐子 (札幌医科大学附属病院 免疫・リウマチ内科学)
向井正也 (市立札幌病院 リウマチ・免疫内科)
村上理絵子 (JR 札幌病院 リウマチ科)
- 2 3. 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 ----- 93
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)
- 2 4. 大腿骨頭後方回転骨切り術の 3D シミュレーション ----- 96
徐明剣、本村悟朗、池村聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)

25. 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	98
平成30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、近藤亨子、福島若葉、久保俊一（元班長）、岩本幸英（前班長）、菅野伸彦（班長）	
26. T2 マッピングを用いたステロイド大量療法症例における股関節軟骨変性の評価	110
萩原茂生、中村順一、瓦井裕也、菅野真彦、縄田健斗、吉野謙輔、紺野健太、葉佐俊 （千葉大学大学院医学研究院 整形外科学）	
27. 特発性大腿骨頭壊死症と小児大腿骨頭壊死症（ペルテス病）における共通点と相違点	112
山口亮介、本村悟朗、池村聡、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）	
28. 圧潰前の壊死域の骨密度は低下しているか？ CT Hounsfield 値を用いた propensity-matched study	116
馬場省次、本村悟朗、池村聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、河野紘一郎、徐明剣、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）	
29. 大腿骨頭壊死症における圧潰部の骨微細構造 -大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との比較 -	119
河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、徐明剣、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）	
30. 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム研究—成果と現況の報告	121
末次弘征、坂本悠磨、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） 山本卓明（福岡大学医学部 整形外科学） 池川志郎（理化学研究所 骨関節疾患研究チーム）	
31. 特発性大腿骨頭壊死症 診療ガイドライン策定の進捗状況	126
安藤渉、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） 坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科 整形外科学）	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	129

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班
平成30年度 研究者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	菅野伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学寄附講座	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	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	東京大学医学部附属病院 整形外科	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	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 兼 第一整形外科 部長
	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	福岡大学医学部 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	横浜市立大学医学部 整形外科学	教授
	加畑多文	金沢大学医学部附属病院 リハビリテーション部	准教授
	上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科 国際保健学領域	准教授
	神野哲也	東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科	非常勤講師
	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	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
	三島 初	筑波大学医学医療系 整形外科	准教授
	関 泰輔	名古屋大学医学部附属病院 整形外科	病院講師
	仲宗根哲	琉球大学医学部附属病院 整形外科	講師

	高橋大介 坂井孝司	北海道大学北海道大学病院 整形外科 山口大学大学院医学系研究科 整形外科学	講師 教授
研究協力者	石橋恭之 加来信広 西井 孝 高尾正樹 間島直彦 中村順一 林 申也 田中健之 大田陽一 市堰 徹 上島圭一郎 黒田 隆 中西亮介 穴戸孝明 伊藤重治 本村悟朗 安藤 涉 鉄永智紀 宮武和正 伊藤一弥 濱田英敏	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 大分大学大学院医学系研究科 整形外科学 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 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 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 千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 神戸大学大学院医学研究科 整形外科学 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 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 金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科学 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 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 昭和大学藤が丘病院 整形外科 東京医科大学医学部 整形外科学 山形大学医学部 整形外科学 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 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 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 整形外科 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体支持組織学講座 運動器外科学 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 大阪大学医学部附属病院 整形外科	教授 准教授 主任部長 講師 教授 講師 助教 助教 講師 臨床教授 准教授 助教 講師 准教授 助教 講師 寄附講座講師 助教 助教 助教 医員
事務局	安藤 涉	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 〒565 - 0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 T E L 06-6879-3271 F A X 06-6879-3272 e-mail onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp	寄附講座講師

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、stage 2以降の診断に現行の診断基準は、優れているが、壊死骨再生治療のためには無症状のstage 1の早期診断法を確立することが残された課題である。重症度分類のための病型、病期を踏まえたQOL評価研究のデータも蓄積されており、その結果からの総合的な重症度評価法の確立もONFH診療の標準化に必要である。そこで、平成29年度から本研究班では、重点研究課題を以下の4点においた。

・全国の定点モニタリングで、記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法を用いて喫煙を含めた最新の ONFH のリスク因子を分析する。

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

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

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

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

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

ONFH 診断基準を用いても、他の疾患が混入される問題で、画像診断項目のみでは、他疾患と鑑別不能で、骨生検による組織学的診断の必要性が再認識された。また、再生治療を成功させるには stage 1 における正確な診断が重要であり、MRI 診断 1 項目のみでの診断がどこまで可能か検討した。Stage 1 のうち、86%が診断項目 1 項目で ONFH stage1 と診断されていた。その中の両側性の ONFH について、反対側が ONFH であるかどうかの有無に関わらず、約半数が ONFH の確定診断に至らず、診断項目 1 項目のみでの ONFH の確定診断は信頼性が低いと考えられた。

ONFH 保存的治療症例は初診時に、手術加療例は術前に股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、包括的健康 QOL 尺度である SF-12(PCS: 身体的, MCS: 精神的, RCS: 役割/社会的)を用いて調査を行った。17施設の初診患者、手術前患者 合計 274 名から結果が得られた。QOLは病期の進行に伴い悪化していたが、特に stage 3A、stage 3B で大きく悪化していた。患者の年齢が若い方ほど股関節への不満が高く、また、手術後は 6 か月後に痛みと身体機能が改善し、術後 1 年でさらに身体機能が改善していた。多発性骨壊死合併や両側罹患例は、片側罹患例に比較して QOL スコアがより低いという仮説は実証できなかった。

以上の疫学研究、診断基準、QOL 評価の結果を踏まえ、診療ガイドラインを、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存治療、5. 手術治療:骨移植、細胞治療、6. 手術治療:骨切り術、7. 手術療法:人工股関節置換術の7つの章を決定し、そこで設定した 25 の clinical question (CQ)について、Pubmed 及び医中誌から各CQにおいて文献を選択し、エビデンスをもとに解説を作成し、要約・推奨を提案して、ガイドライン試案を作成し、日本整形外科学会、日本股関節学会においてパブリックコメントを収集し、ガイドラインの修正を行った。

1. 研究の目的

ONFH の疫学調査を継続し、記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法を用いて喫煙を含めた最新の ONFH のリスク因子を分析する。現行の診断基準では画像所見のみでは診断できない病期1での MRI 所見の特徴や自然経過から ONFH の病期1での診断基準の策定を行う。定点モニタリングにおける疫学的因子と QOL 評価デ

ータをもとに重症度分類の検証を行う。日本整形外科学会と連携し、ONFH 診療ガイドラインを策定する。

2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節機能障害により就労に支障をきたすなど労働経済的損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶこと

が多く、医療経済学的にも問題が大きい。10年ごと3回目の昨年度の全国疫学調査でも背景因子や好発年齢に変化が見られ、引き続き定点モニタリングによる新患患者の把握と病因解析が必要である。今後の壊死骨の再生治療成功のため、現行の診断基準をより早期診断可能なものに改良する必要がある。QOLを加味した重症度分類を整備し、診療システムを全国で標準化する必要がある。昨年度にONFH診療ガイドライン試案を策定したが、日本整形外科学会での議論とパブリックコメントを募って、日本整形外科学会としてのONFHガイドラインを策定する必要がある。

3. 研究の特色・独創的な点

1. 定点モニタリングシステムによる疫学像の把握：
世界に類を見ない大規模なONFH疫学調査を継続することにより、本症の疫学像の変化を把握し、病因解析と予防対策が検討できる。
2. 精度の高い診断基準の検証：
ONFH患者の診断基準の検証を継続し、鑑別が必要な他疾患の混入を減少する。Stage 1でのMRIのみによる精度の高い診断基準を策定すること。
3. 重症度分類の確立とQOL評価：
定点モニタリング登録時におけるQOL評価データの分析疫学的手法を用いて解析し、QOLを加味した重症度分類を確立し、診断基準に続けて重症度分類も日本整形外科学会の承認を得る。
4. ONFH診療ガイドラインの策定と検証
ONFH研究班で策定した診療ガイドライン試案を日本整形外科学会や関連学会と連携して議論を深め、パブリックコメントを募って最終修正をして日本整形外科学会ONFH診療ガイドラインとして公表する。

4. 研究計画

全体研究計画

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

本年度の研究手法を以下に記す。

1. 定点モニタリングシステムにおける疫学調査
全国の研究分担者とともに蓄積する疫学データの大量・確実な取得の体制を整え、これまで続けてきた世界最大のONFH新患症例データベースである定点モニタリングを継続して記述疫学特性の経年変化を解析する。3年間で多角的に患者像比較を行い、新たな有益な知見を得るため、初年度は、本年度に追加されたデータ分析を昨年度解析と比較する。ONFH関連要因(ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴、臓器移植歴、ステロイド全身投与の対象疾患)、確定診断時年齢、病期分類、病型分類を主に引き続き登録調査する。最近3か年の定点モニタリングの動向として、女性の確定診断時の年齢分布の変化、及び骨髄移植例の増加がみられており、経年的動向についても調査する。
2. ONFH診断基準の検証と改訂
現行の診断基準を検証し、stage 1での早期診断のためのMRI診断基準附則を設け、早期ONFH確定診断基準の可能性について調査する。病期1での片側罹患例、65歳以上例、ステロイド全身投与歴を有する症例での鑑別に着目して解析する。また鑑別疾患の混入状況を明らかにする。変形性股関節症、大腿骨頭軟骨下骨折、急速破壊型股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の症例との鑑別を重点的に行う。
3. 重症度分類の確立
定点モニタリングの登録データを基に、病期分類・病型分類ごとの、また多発性骨壊死例のQOLを調査し、重症度分類を確立する。
4. ONFH診療ガイドラインの策定と公表
英文・和文文献を基にこれまで進めてきたONFH診療ガイドライン試案は、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存治療、5. 手術治療：骨移植、細胞治療、6. 手術治療：骨切り術、7. 手術療法：人工股関節置換術の7章、25のclinical questionからなる。日本整形外科学会での議論とパブリックコメントを募って修正し公表する。

5. 本年度の成果の総括

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

(1) 大阪市立大学の伊藤らは、モニタリングシステムの中で、2011年1月から2017年12月において、期間中毎年報告があった13施設からの新患者症例928例1532関節及び11施設からの手術症例811例868関節についての検討項目における経年変化を、3年間隔の移動平均を用いて検討した。

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

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

以上の疫学特性の経年変化については今後の継続的な観察と検討が必要である。臨床的な所見として、Stage 1の症例については、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって確定診断にいたるものが、期間中一定して80%前後であった。これらの症例の約95%は、反対側にONFHをもつ症例であった。また、ステロイド全身投与歴が有るものでは反対側にONFHをもつものの割合が、期間中一定して70%前後であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2015 年 2 月-2017 年 4 月に手術が施行された 215 症例のうち、THA と大腿骨骨切り術患者を選択し、追跡不能例や重複例を除外して検討した。術前 183 例(男 108 例:女 75 例)で、THA 141 例(平均年齢 51.2 ± 14.2 歳):大腿骨骨切り術 42 例(平均年齢 34.1 ± 9.7 歳)、術後 6 ヶ月 139 例(THA 104 例:骨切り 35 例)、術後 1 年 140 例(106 例:34 例)、術後 2 年 75 例(56 例:19 例)より結果が得られた。THA 群、大腿骨骨切り術群とも術前から術後 2 年の経緯において QOL は改善していた。THA 群は術前から術後 6 カ月でほとんどの項目が有意に改善していたが、大腿骨骨切り術群は術後 1 年で有意に改善している項目が多く、その回復過程の違いが示された。

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

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

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

(19) 九州大学の本村らは、先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況についての報告を行った。2018 年 6 月時点で本先進医療を実施可能な医療機関は全国 5 施設で、追加医療機関 5 施設においては IRB 承認済みで厚労省への申請準備中であった。総登録症例数は 11 例であり、試験薬 3 剤の併用投与はこれまでのところ安全に施行されていた。

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

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

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

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

(23) 岐阜大学の秋山らは ONFH に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発について報告した。骨頭圧潰前の ONFH 患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することを目的とし、2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016 年度から 2018 年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。現在 2 年間の経過観察中である。

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

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

(25) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 32 施設の過去 22 年間(1996 年 1 月～2017 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,711 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ONFH の背景はステロイド剤使用が 59%、アルコール多飲が 27%、それら両者なしが 12%、両者ありが 2%で、ONFH の stage は 3 が 52%、4 が 46%であった。手術関連では、後側方進入法が 68%で、手術の種類としては THA が 81%、BP が 16%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 5.8 年(最長 22 年)で、術後脱臼は 4.2%(内、単回 40%、反復性 60%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.0%であり、その 89%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.1%、BP で 0.78%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重の 3 分位の第 1 分位(<54kg)と比べ、第 3 分位(≥65kg)では Odds 比が 1.81 と脱臼リスクが有意に高く、第 1～第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.04、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

感染を生じた 30 関節(0.53%)と耐用性が著しく悪く(11 年で 60%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA47 関節を除いた 5,634 関節での検討では、手術の種類が有意な危険因子となっていた。THA と比べ、新 BP はハザード比 0.42 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 4.27 と有意に耐用性が劣った。

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

壊死発生の影響を受けず、骨密度の低下とステロイド投与の影響を認めた。

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

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

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

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

(genome-wide association study: GWAS)を行い、疾患感受性領域として 12q24、20q12 を得た。現在、20q12における候補遺伝子について機能解析を施行中である。また、ステロイド関連 ONFH の疾患感受性遺伝子を同定すべく、ONFH 発生例・非発生例共に SLE 患者に限定して GWAS を行う予定である。

(31) 大阪大学の安藤らは ONFH 診療ガイドライン策定の進捗状況について報告した。ONFH 診療ガイドライン策定にむけ、1. 疫学、2. 病態、2. 診断、4. 保存療法、5. 手術治療:骨移植、細胞治療、6. 手術治療:骨切り術、7. 手術療法:人工股関節置換術の7つの章において設定した clinical question (CQ) について、Pubmed 及び医中誌から各 CQ において文献を選択し、エビデンスをもとに、各々の要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成した。平成 30 年 5 月第 91 回日本整形外科学会、平成 30 年 10 月第 45 回日本股関節学会においてパブリックコメントを収集し、ガイドラインの修正を行った。また各 CQ の推奨 Grade の合意率を集計した。

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

—2011年1月～2017年12月の確定診断例・手術例集計結果—

- 伊藤 一弥、福島 若葉
(大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学講座・公衆衛生学)
- 菅野 伸彦、安藤 涉 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
- 高尾 正樹、濱田 英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
- 坂井 孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
- 伊藤 浩 (旭川医科大学医学部 整形外科学)
- 間島 直彦 (愛媛大学大学院医学研究科 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)
- 鉄永 智紀
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 整形外科)
- 加畑 多文 (金沢大学医学部附属病院 リハビリテーション部)
- 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)
- 安井 広彦 (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 (東京大学医学部附属病院 整形外科)
- 田中 健之
(東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学)
- 山本 謙吾、宍戸 孝明 (東京医科大学医学部 整形外科学)
- 神野 哲也 (東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科)
- 宮武 和正
(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体支持組織学講座 運動器外科学)
- 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 整形外科学)
- 関 泰輔 (名古屋大学医学部附属病院 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 整形外科学)
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)
山本 卓明	(福岡大学医学部 整形外科学)
高橋 大介	(北海道大学北海道大学病院 整形外科)
湊藤 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 整形外科学)
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)
伊藤 重治	(山形大学医学部 整形外科学)
稲葉 裕	(横浜市立大学医学部 整形外科学)
仲宗根 哲	(琉球大学医学部附属病院 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1997年1月から2018年11月までに報告された新患症例5510例、手術症例は4495例のうち、2011年1月から2017年12月に確定診断を受けた新患症例は1719例2815関節、同期間の手術症例は1889例2059関節であった。本研究では新患症例の集計対象を、期間中毎年報告があった13施設からの報告例で、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928例1532関節に限定して、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、確定診断年毎の分布の経年変化を、3年間隔の移動平均を用いて検討した。また、手術例については、集計対象を、期間中毎年報告があった11施設からの報告例で、確定診断日から記入日までの期間が1年以内の手術症例811例868関節に限定して、性、年齢、術直前の病期、病型、術式、再手術および前回術式について、手術年毎の分布の経年変化を、3年間隔の移動平均を用いて検討した。なお、習慣飲酒(3日/週以上、1合以上)、喫煙歴については、2014年の調査票改定にともない必要な情報を収集できた2015年から2017年を集計の対象とした。

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

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

以上の疫学特性の経年変化については今後の継続的な観察と検討が必要である。臨床的な所見として、Stage 1 の症例については、MRI における骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)のみによって確定診断にいたるものが、期間中一定して80%前後であった。これらの症例の約95%は、反対側にONFHをもつ症例であった。また、ステロイド全身投与歴が有るものでは反対側にONFHをもつものの割合が、期間中一定して70%前後であった。

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

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、1997年(平成9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、2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例ならびに同期間の手術例について、確定診断年(手術年)ごとの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⁾。1997年6月に本システムを開始し、1997年年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。

2014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。

2011年1月から2017年12月に確定診断された新患症例ならびに同期間の手術例のうち、新患症例については「確定診断日から調査票記入日」が3年以内の者、手術症例については抜釘施行症例を除外したうえ、「手術日から調査票記入日」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、「手術日から調査票記入日」の期間が1年以内の症例に限定した。

さらに、臨床疫学特性の経年変化への報告施設の増減の交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、経年変化への年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3年間隔の移動平均による平滑化を行った。

(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
福岡大学大学院医学研究科
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

(2011年から2017年)

3. 研究結果

2011年1月から2017年12月の期間に確定診断された新患症例は、1719例 2815関節、手術症例は

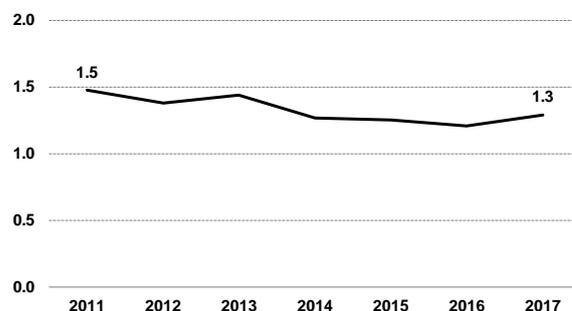
1889例 2059関節であった。同期間の症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例は1608例 2628関節、手術日から記入日までの期間が1年以内の手術症例は1694例 1838関節であった。毎年報告のあった13施設からの報告例に限定すると、新患症例は928例 1532関節であった。手術症例についても、毎年報告のあった11施設からの報告例に限定すると811例 868関節であった。以下、確定診断年別あるいは手術年別に集計した結果を述べる。

A. 新患症例の集計

1) 性別分布

男女比は2011年から2017年にかけて1.5から1.3を推移し、男性の割合が全期間で若干高く、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった(A.1)。なお、性別が不明のものが1例あった。以下、男女別集計からこの1例は除外した。

図 A.1 男女比



2) 確定診断時の年齢分布

2011年から2017年にかけて、男性の確定診断時の年齢分布は、30歳代から40歳代の頻度が高かったが、近年、40歳代への集積が顕著になった。(A.2.1)。女性では30歳代から60歳代までなだらかに分布していたが、近年、しだいに40歳未満の割合が減少した(A.2.2)。

図 A.2.1 男性 確定診断時の年齢分布

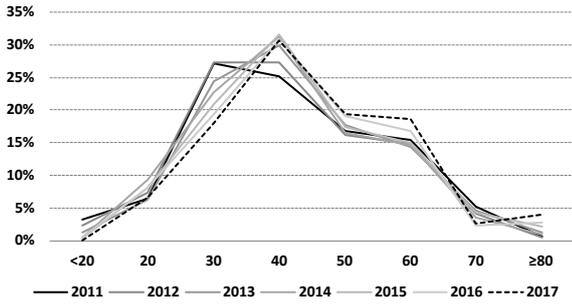
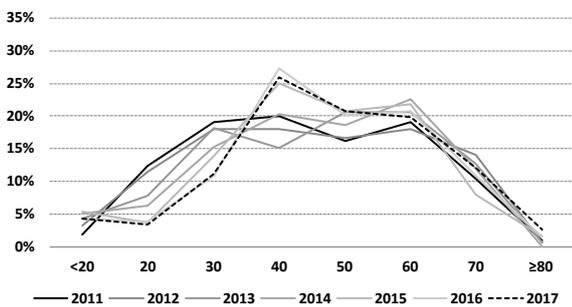


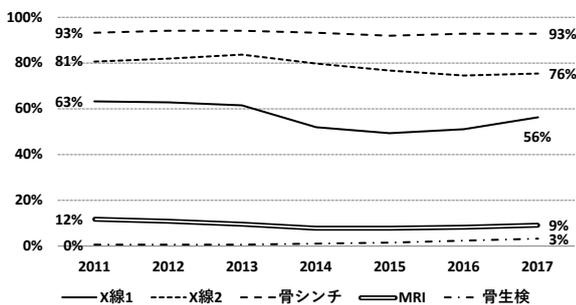
図 A.2.2 女性 確定診断時の年齢分布



3) 画像所見

確定診断時の画像所見の割合に、明らかな経年変化は認めなかった(A.3)。X線による骨頭圧潰が60%前後、帯状硬化像が80%前後、MRIによる帯状低信号域は93%前後、シンチグラムによる骨頭の cold in hot 像は10%前後を推移した。骨生検による骨壊死確認は3%未満であった。

図 A.3 確定診断時の画像所見



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 が最も多く、2011年に59%、2017年に51%であった(A.4.1)。病期は2から3Aがそれぞれ約30%を占めた(A.4.2)。病型・病期ともに集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

図 A.4.1 確定診断時の病型分類

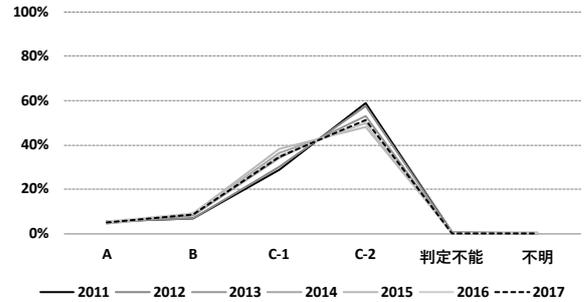
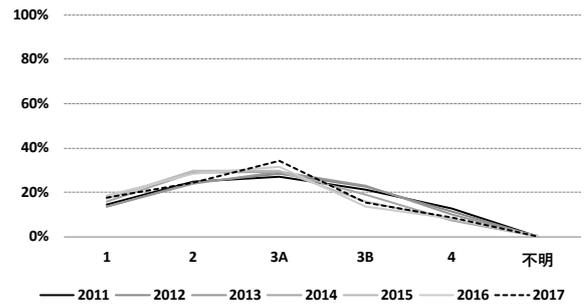


図 A.4.2 確定診断時の病期分類



5) 病期1の画像所見がMRIのみであった症例

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、病期1の80%前後(A.5.1)、このうち、反対側にも ONFH をもつ症例(両側例)は95%前後を推移した(A.5.2)。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

図 A.5.1 病期1の画像所見がMRIのみの症例

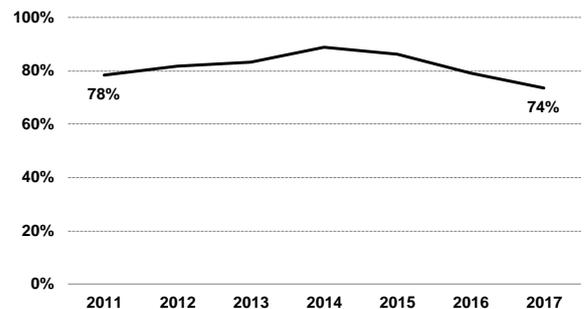
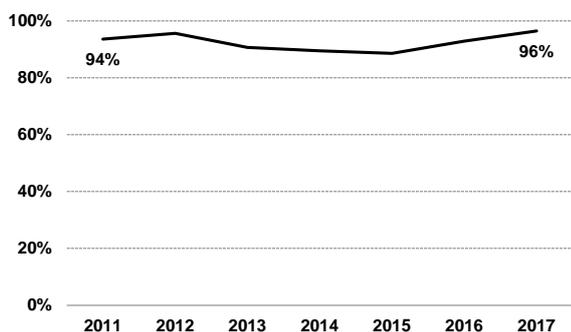


図 A.5.2 病期 1 の画像所見が MRI のみの症例における反対側 ONFH



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、2011 年から 2017 年にかけて、男性で 44%から 52%に、女性では 74%から 87%に増加傾向にあった(A.6.1)。ステロイド全身投与歴が有るものでは反対側に ONFH をもつものの割合が約 70%と、期間中一定して高かった。一方で、ステロイド投与歴を持たないものでは、56%から 40%に減少した(A.6.2)。

図 A.6.1 ステロイド全身投与歴

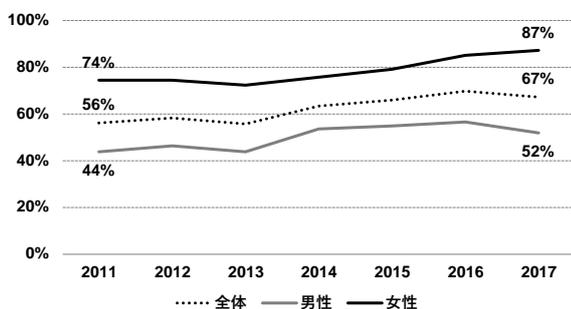
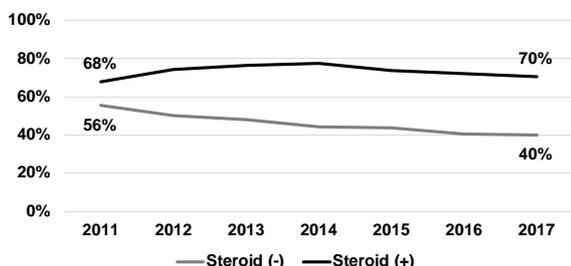


図 A.6.2 ステロイド全身投与歴と反対側 ONFH



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症例における、投与対象疾患の割合を集計した。2017 年において割合が高い上位 5 疾患を選択して、経年変化を図示した

(A.7.1, A.7.2)。ステロイド全身投与歴をもつ男性における、2017 年時点の投与対象疾患の割合は、皮膚疾患 14%、腫瘍性疾患 9%、ネフローゼ 9%、全身性エリテマトーデス(SLE) 8%、血液疾患 8%であった(A.7.1)。そのうち、皮膚疾患については 2011 年に 4%であったものが 2014 年以降に急激な増加を示した。ステロイド全身投与歴をもつ女性における、2017 年時点の投与対象疾患の割合は、SLE 26%、多発性筋炎 13%、喘息 8%、眼疾患 8%、腫瘍性疾患 6%の順であった。SLE は期間中 26%から 30%の間を推移した。多発性筋炎、喘息および眼疾患は 2011 年には 3%未満であったものが、2017 年には 8%に増加した(A.7.2)。

図 A.7.1 男性 ステロイド全身投与の対象疾患

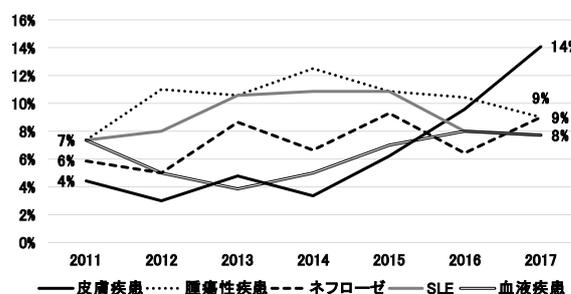
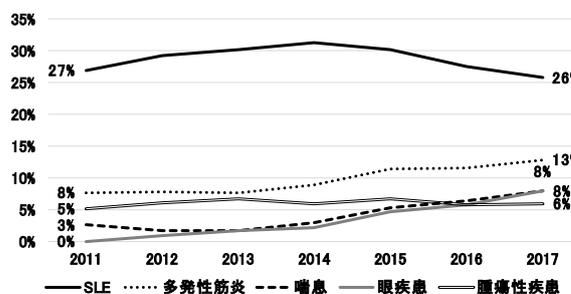


図 A.7.2 女性 ステロイド全身投与の対象疾患



8) 移植歴

2011 年から 2017 年にかけて、移植歴がある症例の割合は 2%から 6%に増加した(A.8.1)。また、移植歴ありの症例に占める移植臓器の割合は、造血幹細胞移植(骨髄移植、抹消血幹細胞移植、臍帯血移植等を含む)の割合が 40%から 80%にまで増加した。腎臓移植の割合は 10%から 20%の間を推移した(A.8.2)。

図 A.8.1 移植歴

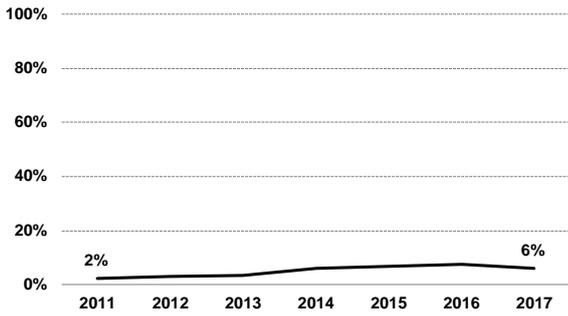
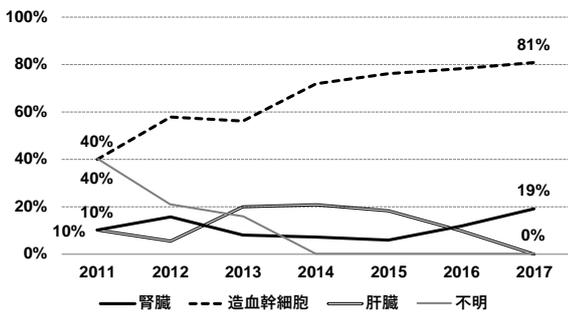


図 A.8.2 移植歴ありの症例における移植臓器



9) 習慣飲酒歴

調査票に「習慣飲酒歴あり」と報告された症例は、男性の 2011 年から 2014 年には約 60%であったが、2015 年以降 2017 年にかけて 70%まで増加した。女性では 20%前後を推移した(A.9.1)。

さらに、習慣飲酒の定義を「週 3 日以上、かつ 1 回の飲酒量が 1 合(エタノール換算値 20g)以上」と定義した場合の分布を検討した。集計期間は飲酒頻度を調査項目に追加した 2014 年改定版の調査票を用いた症例のみで構成される 2015 年から 2017 年に限定した。男性では 2015 年以降 2017 年にかけて 35%から 43%に増加した。一方、女性では約 9%から 8%を推移した(A.9.2)。

図 A.9.1 習慣飲酒歴

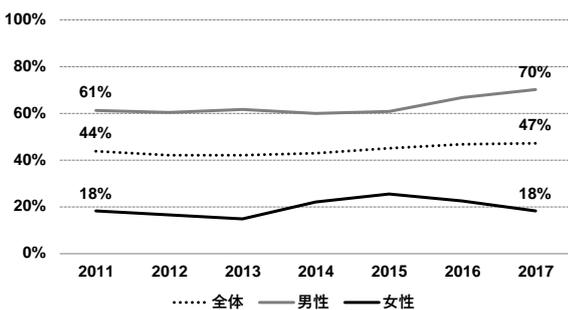
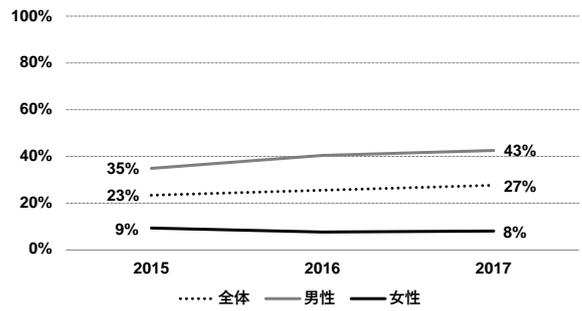


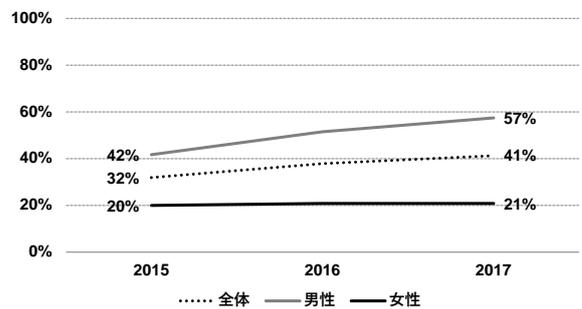
図 A.9.2 習慣飲酒歴(3日/週以上 かつ 1合以上)



10) 喫煙歴

習慣喫煙歴を有する症例の割合を、当該項目を調査項目に追加した 2014 年改定版の調査票を用いた症例のみで構成される 2015 年から 2017 年に限定して集計した(A.10)。2015 年から 2017 年にかけて、習慣喫煙歴を有するものは、男性において 42%から 57%に増加した。一方、女性では約 20%と一定の値で推移した。

図 A.10 喫煙歴

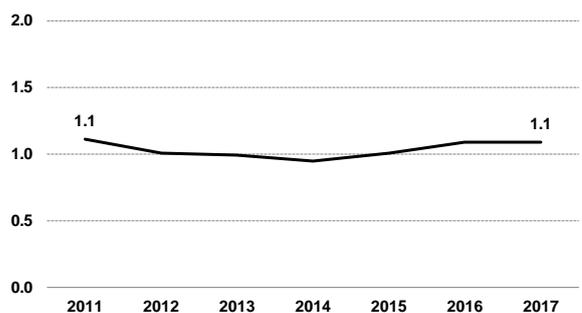


B. 手術症例の集計

1) 性別分布

男女比は全期間でほぼ 1.1 であった(B.1)。

図 B.1 男女比



2) 手術時の年齢分布

2011年から2017年にかけて、手術時の年齢は、男性では40歳代に集積が認められ(B.2.1)、女性では30歳代と60歳代に二峰性をもった集積を認めたが、近年、30歳代から60歳代までの割合が高いならかな分布に変化した(B.2.2)。

図 B.2.1 男性 手術時の年齢分布

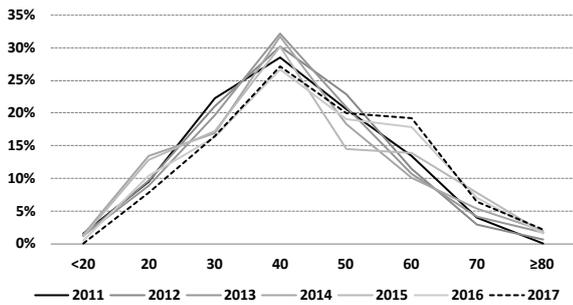
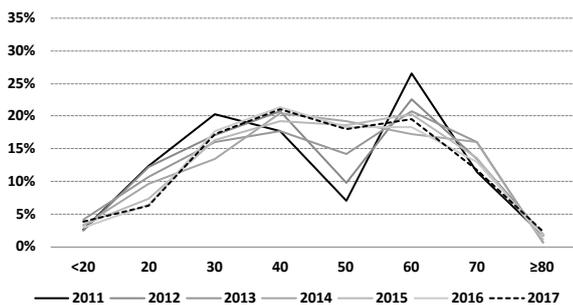


図 B.2.2 女性 手術時の年齢分布



3) 術直前の病型・病期分類

手術時の病型はC-2が最も多かったものの、2011年に74%、2017年に58%に減少した。一方でC-1が19%から35%に増加した。病期は3Aから4がそれぞれ約30%程度を占めた。ただし、3Aが34%から33%に増加し、4が38%から32%に減少した(B.3.2)。

図 B.3.1 術直前の病型分類

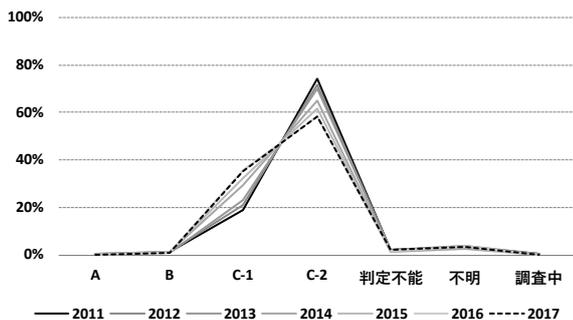
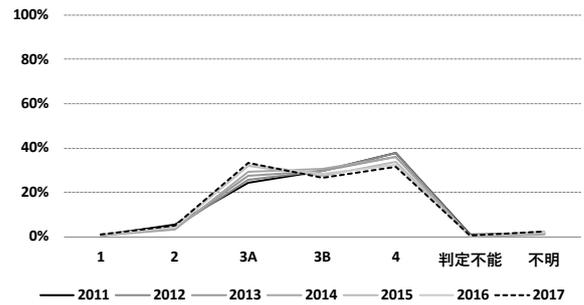


図 B.3.2 術直前の病期分類



4) 術式

人工関節置換術(THA)が約80%を占め、明らかな経年変化は認めなかった(B.4.1)。再手術の割合は、約10%から6%に減少した(B.4.2)。再手術症例における、前回術式では前方回転骨切りがもっとも多く、約30%から60%の間を推移した。一方で人工骨頭置換術(BHA)は28%から11%に減少した(B.4.3)。

図 B.4.1 術式

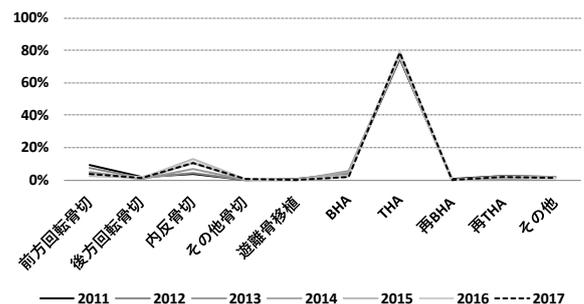


図 B.4.2 再手術

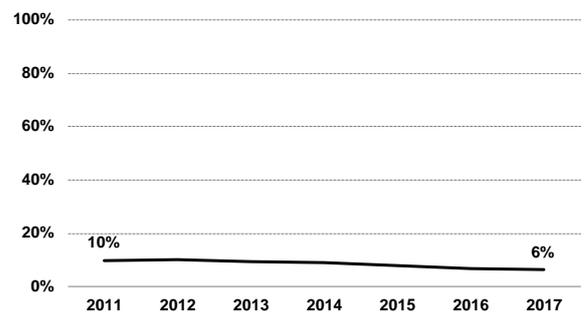
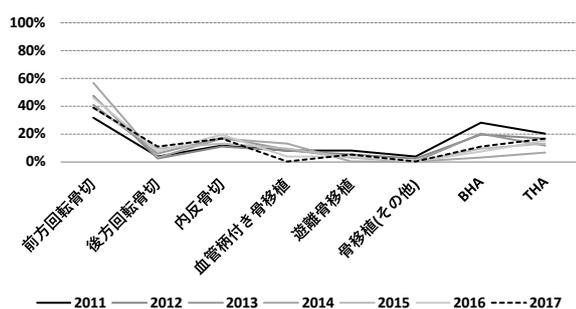


図 B.4.3 前手術 術式



4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに 2011 年 1 月から 2017 年 12 月に確定診断された新患症例ならびに同期間の手術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、1997 から 2012 年の報告症例の特性とほぼ一致していた¹⁰⁻¹⁸⁾。また、2013 年の中間報告とも整合した¹⁹⁾。

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 5 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、男性の確定診断時の年齢分布は、30 歳代から 40 歳代の頻度が高く、過去の報告とほぼ一致した傾向を示したものの、近年、40 歳代への集積が顕著となった。女性では、2011 年には 30 歳代から 60 歳代までなだらかに分布し、過去の報告とほぼ一致した傾向を示していたが、近年、しだいに 40 歳未満が減少した。なお、昨年度の報告では、報告年別に 2011 年から 2017 年の経年変化を検討した結果、今回の結果とは異なり、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。

女性の確定診断時の年齢分布における 40 歳未満の減少については、女性の ONFH 新患症例の約 80% がステロイド全身投与歴を有するものであること、ステロイド投与対象疾患のうち SLE は若年で発症する疾患であることから、女性の ONFH 新患症例における 40 歳未満の減少には、ステロイド全身投与例(特に SLE 患者)の 40 歳未満の減少が寄与していると期待された。しかし、これらの年齢分布を詳細に検討したところ、実際には、SLE に限らず 40 歳未満でステロイド投与疾患の診断を受けた症例が減少したことが、女性の ONFH 新患症例における 40 歳未満の減少に

大きく寄与したと考えられた。(【付録】参照)。なお、40 歳未満でステロイド投与疾患の診断を受ける症例において ONFH の発症が減少しているか否かについては、別途、ステロイド投与疾患患者を対象とした研究が必要である。

2 点目として、ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、男女ともに増加傾向にあった。2011 年から 2017 年にかけて、男性で 44% から 52% に、女性では 74% から 87% に増加した。ステロイド全身投与歴をもつ男性における、男性の投与対象疾患では、皮膚疾患の割合が 2011 年に 4% であったものが 2014 年以降に急激な増加を示した。女性における投与対象疾患では SLE が最も多く、期間中 26% から 30% の間を推移した。また、多発性筋炎、喘息および眼疾患は 2011 年には 3% 未満であったものが、2017 年には 8% に増加した。これらステロイド対象疾患の割合の変動については、今後も継続的な観察と検討が必要と考える。また、難病法に基づく臨床個人調査票データ等が利用可能な疾患については、必要に応じ、それら統計における疾病分布の推移と比較することが考えられる。

3 点目として、移植歴を有する症例において、骨髄移植を含む造血幹細胞移植の件数が増加傾向を示した。これは、本邦における移植件数の増加を反映したものと考えられる²⁰⁻²⁵⁾。

4 点目として、調査票に「習慣飲酒歴あり」と報告された症例は、男性の 2011 年から 2014 年には約 60% であったが、2015 年以降 2017 年にかけて 70% まで増加した。国民健康栄養調査における「習慣飲酒」の定義「週 3 日以上、かつ 1 回の飲酒量が 1 合(エタノール換算値 20g)以上」に該当する割合も、男性では 2015 年以降 2017 年にかけて 35% から 43% に増加した。2014 年 9 月の調査票書式改訂によって、調査項目に飲酒頻度を追加したことで、上記の国民健康栄養調査における「習慣飲酒」の定義を適用可能となった。習慣飲酒歴を有する症例の増加については、今後も継続的な観察と検討が必要と考える。また、必要に応じ、国民健康栄養調査等の統計における習慣飲酒歴をもつものの分布の推移と比較することが考えられる。

5 点目として、2014 年 9 月の調査票書式改訂によって、調査項目に追加した喫煙歴については、男性に増加傾向を認めた。2014 年は全体で 42% であった

のに対し、2017 年は 57%にまで増加した。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が、要因のひとつと考えられることから、今後の推移を観察する必要がある。また、必要に応じ、国民健康栄養調査等の統計における喫煙歴をもつものの分布の推移と比較することが考えられる。

加えて、下記の 2 点については、臨床的な特徴を認めた。1 点目として、病期 1 の症例については、MRI における骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)のみによって確定診断にいたるものが、2011 年から 2017 年の期間中に一定して 80%前後あった。これらの症例の約 95%が、反対側に ONFH をもつ症例であった。

2 点目として、ステロイド全身投与歴が有るものでは反対側に OFNH をもつものの割合が、期間中一定して 70%前後あった。

手術症例の疫学特性(性別、術式の分布)は、対象期間中の明らかな経年変化は認めず、1997 年から 2012 年の報告症例の特性とほぼ一致していた¹⁰⁻¹⁸⁾。また、2013 年の中間報告とも整合した¹⁹⁾。

手術時年齢については、男性では 40 歳代に集積する傾向に明らかな経年変化は認められなかったが、一方、女性では 2011 年には 30 歳代と 60 歳代に二峰性があったが、近年、しだいに 30 歳代から 60 歳代までの割合が高いなだらかな分布に変化した。なお、昨年度の報告では、報告年別に 2011 年から 2017 年の経年変化を検討した結果、今回の結果とは異なり 2017 年に男女とも 60 歳代から 70 歳代の割合が増加した。

手術時の病型は最も多い C-2 が 2011 年から 2017 年にかけて 74%から 58%に減少し、一方で C-1 が 19%から 35%に増加した。病期は 3A が 34%から 33%に増加し、4 が 38%から 32%に減少した。これらの分布の移動については、今後の継続的な観察と検討が必要である。

また、再手術の割合が、期間中、約 10%から 6%に減少傾向にあった。再手術症例における、前回術式では前方回転骨切りがもっとも多く、約 30%から 60%の間を推移した。一方で人工骨頭置換術は約 30%から 10%に減少した。

今回、臨床疫学特性の経年変化への報告施設の増減の交絡を除外するため、期間中に毎年報告のあった施設に限定した集計を実施した。また、経年変化への年毎の誤差変動の影響を抑えるため、3 年間

隔の移動平均による平滑化を行った。これにより、2011 年から 2017 年の経年変化を報告年別に集計した昨年度の報告とは異なる所見が得られた。より頑健な所見を得るために、今後もデータを集積し、集計方法の違いによる結果の差異について検討を重ねる必要がある。

5. 結論

ONFH 定点モニタリングシステムに 2011 年 1 月から 2017 年 12 月に確定診断された新患症例ならびに同期間の手術例について集計を行った。男性の新患症例における確定診断時の年齢分布は、40 歳代への集積が顕著となった。女性では 40 歳未満が減少した。また、手術時の年齢分布については、女性では 2011 年には 30 歳代と 60 歳代に二峰性があったが、近年、しだいに 30 歳代から 60 歳代までの割合が高いなだらかな分布に変化した。ステロイド全身投与歴をもつものの割合は、男女ともに増加傾向にあった。ステロイド投与対象疾患では皮膚疾患が、男性において、2011 年に 4%であったものが 2014 年以降に急激な増加を示した。移植歴を有する症例において、造血幹細胞移植の件数が増加傾向を示した。習慣飲酒歴、喫煙歴を有する男性新患症例の割合が増加傾向にあった。手術時の病型においては、最も多い C-2 が減少し、一方で C-1 が増加した。病期は 3A が増加し、4 が減少した。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。

臨床的な所見として、病期 1 の症例については、MRI における骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)のみによって確定診断にいたるものが、期間中一定して 80%前後あった。これらの症例の約 95%は、反対側に ONFH をもつ症例であった。2 点目として、ステロイド全身投与歴が有るものでは反対側に OFNH をもつものの割合が、期間中一定して 70%前後あった。

1997 年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、世界的にも貴重な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活用が必要と考える。また、より頑健な所見を得るために、集計方法の違いによる結果の差異について検討を重ねる必要がある。

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) 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)
 - 21) 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)
 - 22) 平成 25 年版 厚生労働白書 p. 350
 - 23) 平成 26 年版 厚生労働白書 p. 431
 - 24) 平成 27 年版 厚生労働白書 p. 447
 - 25) 平成 28 年版 厚生労働白書 p. 431

【付録】女性の確定診断時年齢分布の経年変化とその要因

ONFH 新患症例の確定診断時年齢の分布を、確定診断年ごとに集計した結果、女性では30歳代から60歳代に広く分布していたが、近年、40歳未満の割合が減少した。女性のONFH新患症例の約80%がステロイド全身投与歴を有するものであること[本文図A.6.1]、ステロイド投与対象疾患のうち全身性エリテマトーデス(SLE)は若年で発症する疾患であることから、女性のONFH新患症例における40歳未満の減少には、ステロイド全身投与例(特にSLE患者)の40歳未満の減少が寄与していると期待された。

そこで、女性のONFH確定診断時の年齢分布(40歳未満・以上・データ欠損)を、ステロイド全身投与の有無ならびに投与開始年齢(40歳未満・以上・データ欠損)の間で比較した。さらに、ステロイド全身投与例を投与対象疾患(SLE・SLE以外)で層化し、同様の比較を行った。なお、投与開始年齢は、投与対象疾患の確定診断時年齢で代替した。また、割合の計算は、各集計の対象者数に占める、各カテゴリの割合として計算した。例えば、ステロイド全身投与疾患診断年齢(40歳未満・以上・データ欠損)×ONFH確定診断時年齢(40歳未満・以上・データ欠損)の集計では、3×3の9カテゴリの総和が100%となるように計算した。ただし、データ欠損例の割合は集計結果には表示しなかった。

女性ONFH新患症例の約80%を占めるステロイド全身投与ありの症例で、ONFH確定診断時年齢が40歳未満のもの割合に減少が認められた(2011年30%⇒2017年18%) [図1]。ステロイド投与年齢に着目すると、ステロイド全身投与ありの女性ONFH新患症例に占める、投与開始年齢40歳未満かつONFH確定年齢40歳未満もの割合が経年的に減少した(38%⇒19%) [図2]。同様の傾向は、SLEであるか否かに関わらず認められた(SLE:52%⇒42%; SLE以外:33%⇒11%) [図3, 図4]。ただし、SLEの既往をもつものが女性ONFH新患に占める割合は22%と低いことから、女性ONFHの年齢分布に対する寄与は小さいと考えられた。

近年の女性の確定診断時の年齢分布における40歳未満の減少については、女性ONFH新患症例において、SLEに限らず40歳未満でステロイド投与疾

患の診断を受けた症例が減少したことが大きく寄与したと考えられた。40歳未満でステロイド投与を受けたものにおいてONFHの発症が減少しているか否かについては、別途、ステロイド投与疾患患者を対象とした研究が必要である。

図1 ス全身投与有無×ONFH診断年齢
対象：女性 398例

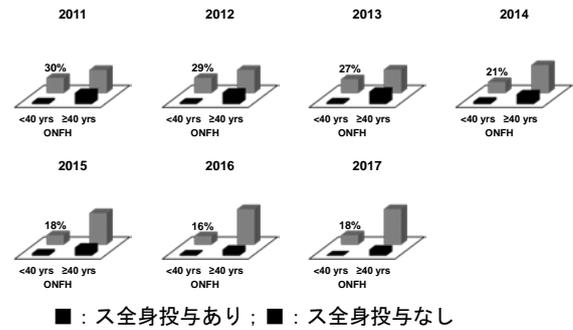


図2 ス疾患診断年齢×ONFH診断年齢
対象：女性 ス投与 313例

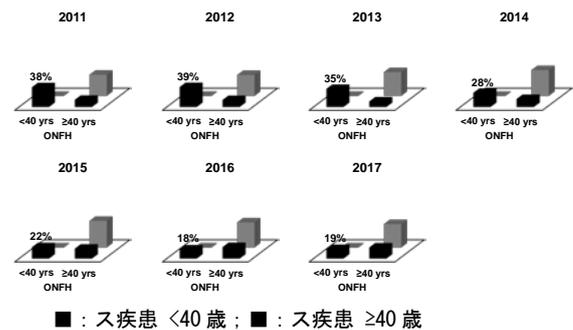


図3 SLE診断年齢×ONFH診断年齢
対象：女性 SLE 89例

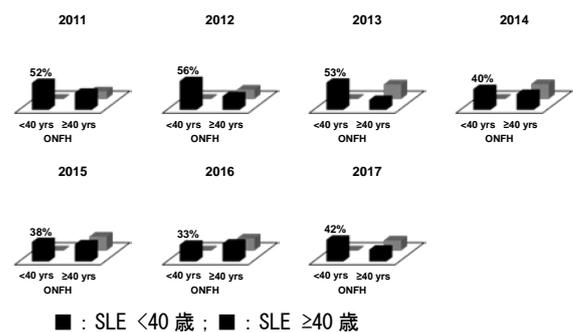
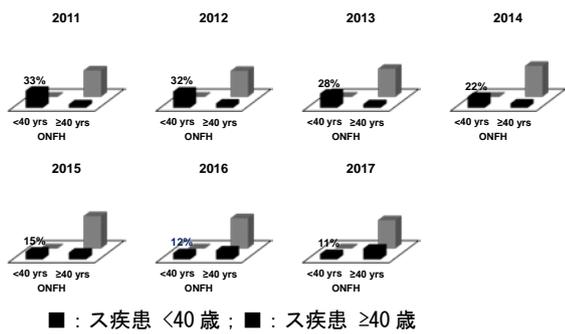


図 4 SLE 以外ス疾患診断年齢×ONFH 診断年齢
 対象：女性 SLE 以外ス投与 224 例



大腿骨頭壊死症の地域性の検討～全国疫学調査と国民生活基礎調査の比較

谷 哲郎、安藤 渉、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）
高尾正樹、濱田英敏（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）
坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科 整形外科）
伊藤一弥、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）

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は難病疾患であり、日本での ONFH の新規発生患者は 2100 人/年と報告され、発症の関連因子としてステロイド、アルコール、喫煙が報告されている。しかし ONFH 発症の原因は明らかになっておらず、疫学でも発症に地域偏在性があるかは不明である。地域差があるとするれば、地域偏在性を検索することでステロイド、アルコール、喫煙以外の因子の新たな関連因子の検討が可能であり、関連因子がどの程度関与しているかも検討することが可能である。今回の目的は全国疫学調査と国民生活基礎調査、国民健康栄養調査を用いて 1)ONFH 発症の地域偏在性を明らかにし、2)地域偏在性に関連する因子を検討することである。

2. 研究方法

2015 年に実施した ONFH 全国疫学調査 1)(調査対象年:2014 年)のデータを使用し、2014 年の ONFH 発症率を都道府県別に推定した。なお、「新患」は、「2014 年に ONFH で受療した患者のうち、2014年に ONFH と確定診断された症例」と定義した。また、推定発症率の計算は、調査への回答率が 60%以上の都道府県に限定した。

①「患者の居住地」に基づく、都道府県別 ONFH 発症率(2014 年):全国推計における ONFH 新患数 2,100 人 1)(2014 年の推計全国推計受療患者数 [23,100 人] に、一次調査と二次調査の情報から得られた新患割合 [0.09] を掛けたかけた推計値 1)をもとに、二次調査報告症例の居住地分布を用いて計算した。

②「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく、都道府県別 ONFH 発症率(2014 年):まず、一次調査の情報のみ使用し、都道府県別の推計 ONFH 受療患者数を算出した(「報告患者数/(抽出率×回答率)」を都道府県別に計算)。この数値に、新患割合(0.09、前述)を掛けて計算した。

外部データとして、調査対象年を対応させた(a)国民生活基礎調査による都道府県別の習慣飲酒率、(b)同調査による都道府県別の多量飲酒率、(c)喫煙率、(d)患者調査から得られた都道府県別の全身性エリテマトーデス(SLE)受療率を用い、Spearman の相関係数で都道府県別 ONFH 発症率との相関を評価した。①の発症率は(a) (b) (c)と比較し(ONFH 発症率は 20 歳以上で再計算)、②の発症率は(d)と比較した。習慣飲酒の定義は週 3 日以上飲酒かつ飲酒量 1 合以上、多量飲酒の定義は飲酒量 3 合以上、

喫煙の定義は1日20本以上と定義した。

3. 研究結果

ONFH 発症率(人口10万人あたり)は、都道府県間で最大約6~15倍の違いを認めた。「患者の居住地」でみると0.35-5.38人、「患者が受療する医療機関の所在地」でみると0.56-3.31人。「患者の居住地」「患者が受療する医療機関の所在地」のどちらでも、ONFH 発症率が相対的に高かった都道府県は、福岡県、宮崎県、佐賀県、山口県、島根県、石川県であり、視覚的には九州地方・中国地方に集積していた(表1、図1)。医療機関所在地別では居住地別と比較し都市圏にも多い傾向を認めた。都道府県別 ONFH 発症率と外部データの相関係数(p値)は、(a)習慣飲酒率との比較: -0.01 ($p=0.92$)、(b)多量飲酒との比較: -0.15 ($p=0.42$)、(c)喫煙率との比較: 0.35 ($p=0.07$)、(a)かつ(c)(習慣飲酒と喫煙の両方の保有率)との比較: 0.42 ($p=0.03$)、(b)かつ(c)(多量飲酒と喫煙の両方の保有率)との比較: 0.15 ($p=0.44$)であった。(d)SLE 受療率との比較では、 -0.09 ($p=0.62$)であった。

4. 考察

ONFH の発症の関連因子としてステロイド、アルコール、喫煙がある。今回、地域偏在性の有無と関連因子との相関をみた。関連因子単独での相関はなく、習慣飲酒と喫煙に有意な相関を認めたが、相関としては高くはなかった。その理由として、ステロイド関連 ONFH は全 ONFH の51%に当たるが SLE 患者はさらにその31%であるため²⁾、SLE の受療率が過小評価されている可能性があること、ONFH の発症率と SLE の受療率(有病率)を比較したため誤差が生じている可能性が考えられる。習慣飲酒、多量飲酒については、有意な相関は認められなかったが、喫煙率と組み合わせることによって相関を認めた。喫煙については Hirota³⁾らの報告でも、1日20本以上で ONFH の発症率は約2.5倍になることを示しており、今回の相関を裏付ける結果であった。今回アルコールについて相関は認めなかったが、これは男女での飲酒率が違うことが考えられるため、今後男女別の検討を行っていく必要がある。

5. 結論

ONFH 発症には地域偏在性がある可能性が示唆された。その偏在を説明する因子として、ONFH の主要リスク因子である習慣飲酒や喫煙などの影響を生態学的研究により評価したが、相関は高くなかった。

順位	都道府県	人口比(10万人当たり)	順位	都道府県	人口比(10万人当たり)
1	石川県	5.38	15	岐阜県	1.60
2	宮崎県	3.50	16	青森県	1.55
3	佐賀県	3.38	17	三重県	1.55
4	島根県	2.84	18	東京都	1.53
5	大分県	2.71	19	新潟県	1.48
6	長崎県	2.66	20	千葉県	1.40
7	沖縄県	2.59	21	兵庫県	1.31
8	福岡県	2.44	22	愛知県	1.16
9	山口県	2.30	23	福島県	1.14
10	神奈川県	2.18	24	長野県	1.12
11	茨城県	2.06	25	熊本県	1.07
12	山梨県	1.93	26	京都府	1.02
13	大阪府	1.83	27	群馬県	1.01
14	広島県	1.81	28	岩手県	0.35

表1 都道府県別(居住地別)ONFH 発症(10万人当たり)

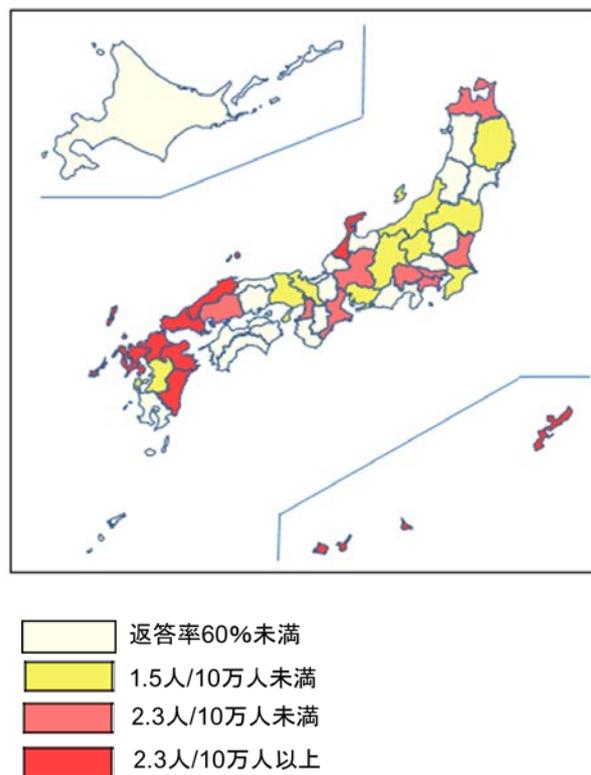


図1:居住地別 ONFH 発症率 分布表

順位	都道府県	人口比(10万人当たり)	順位	都道府県	人口比(10万人当たり)
1	福岡県	3.31	15	兵庫県	1.34
2	宮崎県	3.15	16	岐阜県	1.32
3	佐賀県	2.44	17	愛知県	1.30
4	東京都	2.26	18	京都府	1.28
5	山口県	2.23	19	青森県	0.99
6	島根県	2.08	20	大分県	0.96
7	茨城県	1.96	21	岩手県	0.89
8	石川県	1.96	22	山梨県	0.89
9	神奈川県	1.91	23	長野県	0.86
10	大阪府	1.68	24	福島県	0.85
11	長崎県	1.53	25	熊本県	0.72
12	広島県	1.52	26	群馬県	0.70
13	新潟県	1.50	27	沖縄県	0.59
14	千葉県	1.48	28	三重県	0.56

表 2 都道府県別(医療機関所在地別)ONFH 発症率 (10 万人当たり)

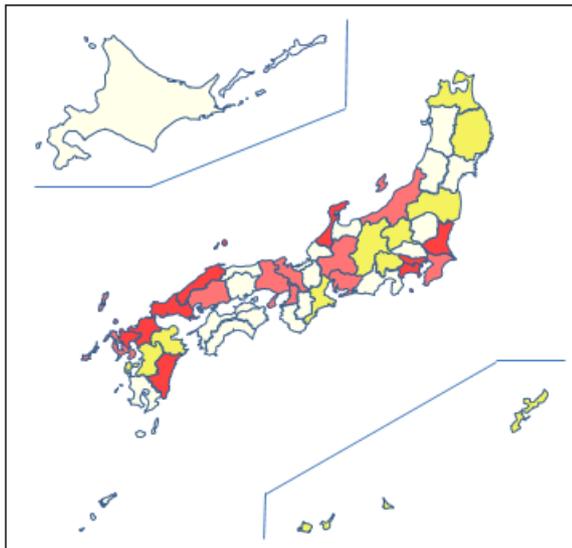


図 2: 医療機関別 ONFH 発症率 分布表

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) 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. 厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」平成 28 年度分担研究報告書.
- 2) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi Akiko, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res. 2010 468;2715-2724
- 3) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori Mitsuru, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Journal of epidemiology. 1993 137(5);530-538

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討

佐藤龍一、安藤 渉、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)
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
伊藤一弥、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)

本研究は特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 新規患者の臨床個人調査票 (臨個票) における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検討することで臨個票の有用性を評価した。両調査の性別・年齢の分布は一致していたが、要因分布には乖離を認め、両調査のサンプリングバイアスが影響したと考えられた。ONFHの疫学研究は定点モニタリングに加えて、本研究で使用した両調査も用いた多角的な検討が必要と考えられた。

1. 研究目的

本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の疫学調査には、定点モニタリング、全国疫学調査、臨床個人調査票(臨個票)がある。定点モニタリングは毎年、難病疫学研究班所属施設を対象に調査・分析され、所属班員が疾患診断を行っていることから診断信頼性は高いと考えられている。全国疫学調査と臨個票は全国規模での調査であり、全国疫学調査は難病疫学研究班主導で2004年と2014年と10年毎に調査分析されている一方、臨個票は指定難病新規申請及び更新申請時に毎年調査がされている。両調査は全国規模の調査である点、及び難病疫学研究班所属施設以外の施設も含まれている点で共通している。両調査は、全国疫学調査が全国の整形外科から無作為抽出された施設の患者を対象としている点や、臨個票が難病受給者のみを対象としている点で異なっている。臨個票について、これまで全国規模での分析はなされておらず、臨個票から得られる全国規模での疫学像が、全国疫学調査で得られる疫学像に一致するかは不明であった。本研究の目的はONFH新規患者の臨個票における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検討することで臨個票の有用性を評価することである。

2. 研究方法

平成24-26年までに新規発症したONFH患者を対象とした。対象患者は臨個票3601名、全国疫学調査2450名で、全国疫学著調査は二次調査票を使用して分析調査した。両調査において性別分布、年齢分布、発症要因の分布を調査した。発症要因は、「ステロイド関連」、「アルコール関連」、「両方あり」、「両方なし」の4つの要因の分布を調査した。

要因分析方法として、以下の5つの分析を行った;

分析(A): 集計されたデータを分析した。

分析(B): 集計されたデータでは、アルコール飲酒歴をもってアルコール関連とされていたので、より厳格にするため、アルコール関連の定義を「1日2合以上」¹⁾とし、再度集計分析した。「ステロイド関連」については臨個票における投薬量の記載が不十分であったため、要因修正を行わなかった。要因修正により臨個票において、「アルコール関連」が8%減少し、「両方なし」が8%増加した(表1)。

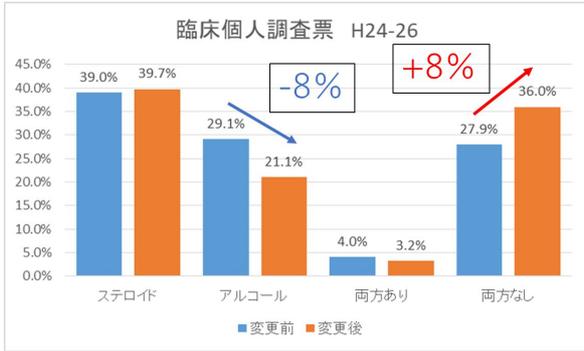


表 1: 臨床個人調査票 要因修正

分析(C): 全国疫学調査の難病受給申請ありの患者と臨個票で分析を行った。平成 24-26 年の全国疫学調査では「難病受給申請あり」の患者が 1608 名 (65.6%)であった。

分析(D): 全国疫学調査と臨個票を全国疫学調査における難病受給申請率で補正した人数で分析を行った。全国疫学調査の難病受給申請率は、

$$\text{難病受給申請率}(\%) = \frac{\text{全国疫学 難病受給申請あり}}{\text{全国疫学 申請あり} + \text{なし}}$$

という計算式で各年代・各要因において算出し、

臨個票補正值

$$= \text{臨個票集計値} \div \text{全国疫学 難病受給申請率}$$

と定義した。臨個票補正前後の分布は表 2 で示すとおりである。

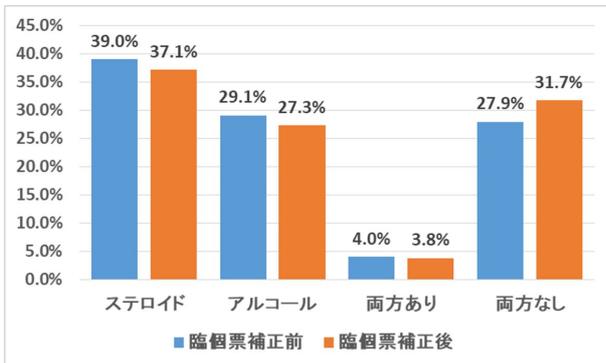


表 2: 臨個票要因分布 補正前後

分析(E): 平成 26 年のみの単年度の分析を行った。

各分析において、統計学的調査は SPSS を使用して $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 研究結果

平成 24 - 26 年における両調査の男女比は共に 1.3 で有意差を認めなかった(表 3)。

	χ^2 検定		性比
	男性	女性	
平成24~26年 臨個票	2031 (56.5%)	1559 (43.4%)	1.30
平成24~26年 全国疫学調査	1371 (56.0%)	1079 (44.0%)	1.27

N.S.

単位 (症例)

※臨個票は年齢不明の11例を除外

表 3: 男女分布

年齢分布は全国疫学調査で 40 代と 60 代にピークを認め、臨個票では 60 代の一峰性のピークだった。男女別に分析を行うと、両調査ともに男性 40 代、女性 60 代に一峰性のピークを示す結果となった(表 4)。

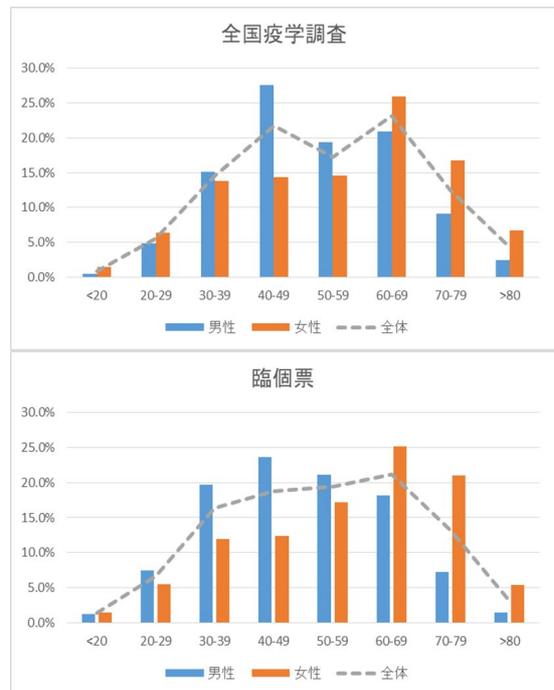


表 4: 年齢分布

要因分析(A)および(C)において、ステロイド関連とアルコール関連の分布が両調査で統計学的有意差を認めず、それぞれステロイド関連: 約 40%(39-41.6%)、アルコール関連: 約 30%(29.1-30.8%)だった。また、分析(E)ではステロイド関連のみ両調査で統計学的有意差を認めなかった。一方で、アルコール関連の低語

を修正した分析(B)と臨床個人調査票の補正を行った分析(D)では両調査の要因すべてで乖離を認めた(表 5-9)。

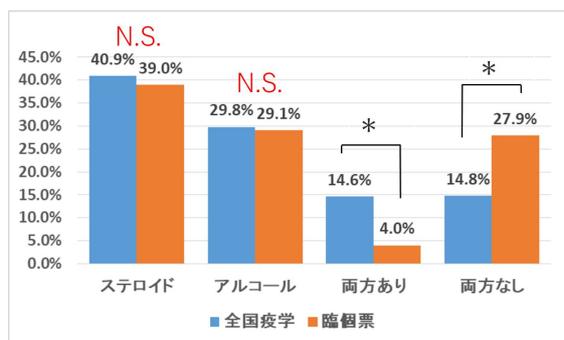


表 5: 要因分析(A)

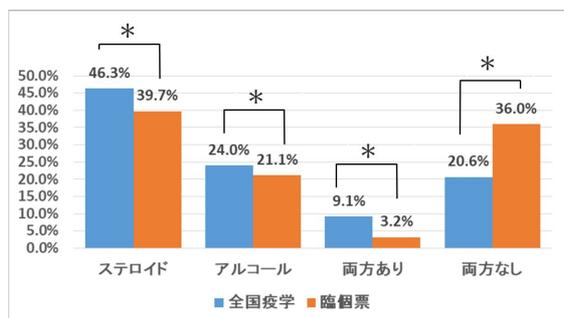


表 5: 要因分析(B)

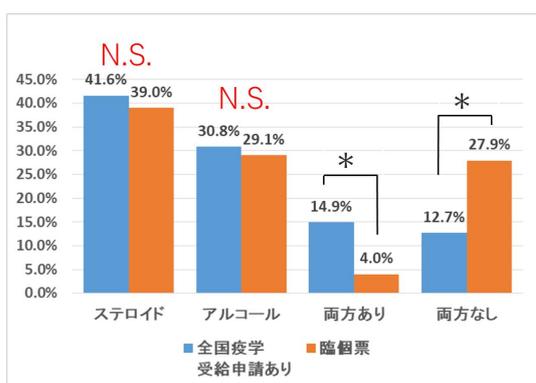


表 6: 要因分析(C)

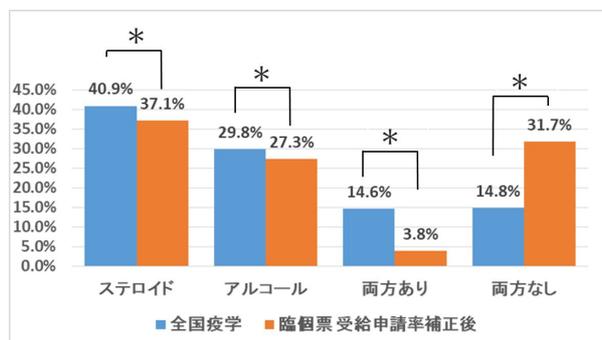


表 7: 要因分析(D)

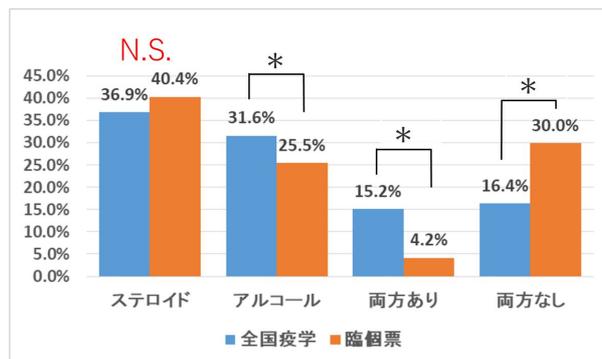


表 8: 要因分析(E)

4. 考察

臨個票は難病受給者申請ありの患者のみが集計され、全国疫学調査は全国規模ではあるが層化無作為抽出で選ばれた患者が集計されているといったサンプリングバイアスが存在する。本研究において、年齢分布は男性 40 代、女性 60 代で一峰性のピークを認め、両調査において結果は一致していた。一方、「ステロイド関連」と「アルコール関連」では両調査において同程度の分布を示したのに対し、「両方あり」、「両方なし」については分布特性が異なった。

そこで、今回、分布の乖離に影響すると考えられる要因を修正して調査を行った。しかし、要因の一致は認められず、集計時にできるサンプリングバイアスが集計結果の乖離に関係する可能性は示唆された。

要因修正として、「アルコール関連」の修正を行った。ONFH 疫学研究における、「アルコール関連あり」とする飲酒量について、Hirota ら¹⁾「1 日 2 合以上」、Uesugi ら²⁾は、国民健康栄養調査で用いられている「1 日 1 合以上 + 週 3 日以上」、また、Yoon ら³⁾は、「週 400g(=15 合)以上 + 6 か月以上」としているなど、様々な定義が用いられている。本研究では、臨個票の平成 26 年(2014 年)までのフォーマットにおいて「飲酒頻度」の記載がないため、国民健康栄養調査の定

義は使用できなかった。また、臨個票には飲酒期間についての記載箇所はあるものの、欠落しているものが多く、本検討では飲酒期間の因子を含まない Hirota らの「1 日 2 合以上」という定義を採用した。しかし要因修正により、「アルコール関連」が減少し、「両方なし」が増加したため全体の分布のさらなる乖離が生じた。臨個票ではアルコール飲酒歴をもってアルコール関連と定義されている症例が多く、全国疫学調査と比し、修正量が多かったことがあげられ、注意深く解析する必要があると考えられた。

平成 27 年(2015 年)より使用されている臨個票の最新版では飲酒頻度の記載欄がある。今後、平成 27 年以降の臨個票を使用し、新たに国民生活基礎調査の定義を使用した調査を行っていく。

患者背景を一致させる目的で難病受給申請者のみでの解析も行った(分析(C))。分布は元データの解析を行った分析(A)と同じ結果となり、「両方あり」「両方なし」ともに乖離は補正できなかった。臨個票において、難病申請を行う患者に重症例が多く、軽症例が申請されていない背景があることが結果に影響すると考えられた。

5. 結論

今回、ONFH 新規患者の臨個票における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検討することで臨個票の有用性を評価した。両調査において性別分布、年齢分布について統計学的な差は認めなかった。ONFH の要因乖離の原因としてサンプリングバイアスが影響している可能性が考えられた。ONFH の要因解析において、現時点では両調査を使用して、多角的な検討を進めていく必要があると考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 佐藤龍一, 濱田英敏, 安藤渉, 高尾正樹, 伊藤一弥, 坂井孝司, 福島若葉, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討、平成 30 年度 第 1 回難病疫学班班会議. 大阪, 2018.6.15
 - 2) 佐藤龍一, 濱田英敏, 安藤渉, 高尾正樹, 伊

藤一弥, 坂井孝司, 福島若葉, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討、第 45 回日本股関節外科学会. 名古屋, 2018.10.27

- 3) 佐藤龍一, 濱田英敏, 安藤渉, 高尾正樹, 伊藤一弥, 坂井孝司, 福島若葉, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討、平成 30 年度 第 2 回難病疫学班班会議. 大阪, 2018.12.8

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) Hirota Y HT, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of Alcohol Intake, Cigarette Smoking, and Occupational Status with the Risk of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Am J Epidemiol.* 1993;137(5):530-8.
- 2) Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, et al. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. *Int Orthop.* 2018 Jul;42(7):1517-25.
- 3) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis. *J Arthroplasty.* 2018 Sep 22. Epub 2018/10/24.

SLE におけるステロイド関連骨壊死発生頻度の推移

縄田健斗、中村順一、萩原茂生（千葉大学大学院医学研究院 整形外科）

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

1. 研究目的

MRI retrospective study により当院 SLE 患者におけるステロイド関連骨壊死発生頻度の推移を調査すること。

2. 研究方法

対象は 1986 年から 2015 年の間に SLE と診断され入院後初回ステロイド大量投与が行われ、その後両股両膝の MRI が確認できた 185 名 740 関節。免疫抑制剤とステロイド投与の傾向及び、初回ステロイド治療時年齢、女性比率、入院時の臓器病変/補体値・抗 DNA 抗体値、治療開始後 3 ヶ月以内の抗凝固・抗高脂血症薬の使用頻度、および骨壊死の発生率を調査した。

3. 研究結果

シクロフォスファミド点滴静注(IVCY)の使用頻度は調査期間中に変わらない一方、CNI は 2000 年以降より導入され使用頻度が増加していた。2000 年前後で 2 群間比較を行ったところステロイド投与量は有意に減少(1 日最大投与量, 59.0 対 45.7mg/day; 体重換算量, 1.66 対 0.88mg/day/kg, $p < 0.001$)し、骨壊死発生頻度も有意に減少(41% 対 26.3%, $p < 0.001$)していた。その他の調査項目においては 2 群間で有意差を認めなかった。

4. 考察

腎移植において CNI 導入後ステロイド投与量は減少傾向で骨壊死発生頻度は有意に低下しているとの報告がある^{1,2}。本研究より SLE においても同様であることが明らかとなった。ミコフェノール酸モフェチル(MMF:セルセプト®)を含めた multi-target 療法³や、ヒドロキシクロロキン(HCQ: プラニケル®)など^{4,5}、今後も SLE 治療変遷に伴いステロイド投与量や骨壊死発生頻度は変化してくる可能性が考えられる。

5. 結論

SLE 患者におけるステロイド関連骨壊死の発生率は、カルシニューリン阻害剤導入後のステロイド投与の減少と関連して減少していた。

6. 研究発表

1. 論文発表

Kento Nawata, Junichi Nakamura, Kei Ikeda, Shunsuke Furuta, Hiroshi Nakajima, Seiji Ohtori et al. Transitional changes in the incidence of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients: focus on immunosuppressant agents and glucocorticoids. *Rheumatology* 2018; 57:844-849

2. 学会発表

- 1) 縄田健斗, 中村順一, 萩原茂生, 輪湖靖, 三浦道明, 瓦井裕也, 菅野真彦, 大鳥精司: 全

身性エリテマトーデス(SLE)におけるステロイド関連骨壊死発生頻度の推移と危険因子の検討、
第 91 回日本整形外科学会学術総会. 神戸、
2018.5.26

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Sakai T, Sugano N, Kokado Y et al. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. Clin Orthop Relat Res 2003; 415:163-70.
- 2) Takao M, Sakai T, Nishii T et al. Incidence and predictors of osteonecrosis among cyclosporin- or tacrolimus-treated renal allograft recipients. Rheumatol Int 2011; 31:165-70.
- 3) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res 2012; 64:797-808.
- 4) Bao H, Liu ZH, Xie HL et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multi-target therapy. J Am Soc Nephrol 2008; 19:2001-10.
- 5) Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2008; 67:195-205.

本邦での特発性大腿骨頭壊死症の手術における傾向

～特発性大腿骨頭壊死研究班による定点モニタリング調査～

金子慎哉、関 泰輔、竹上靖彦 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)
伊藤一弥、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)
坂井孝司 (山大学大学院医学系研究科 整形外科学)
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の研究班(研究班)による定点モニタリングシステムを用いたデータを用いて骨切り手術と人工股関節全置換術(THA)に関するONFHの手術数、病型分類、病期分類の経年的推移を明らかにした。経年的にONFHに対する骨切り手術は減少し、THAは増加している。また骨切り手術はType C2に施行される割合が減少し、THAはStage 3Aで施行される割合が増加し、Stage 4で減少している。

1. 研究目的

ONFHは自然経過ではしばしば関節症に進展し、疼痛やADL低下から手術療法を選択する¹⁾。手術療法は関節温存の骨切り手術、人工股関節置換術などがある。しかしその適応については様々な報告^{2)~5)}があり、いまだ議論がある。今までに長期的にONFHの手術に関してその傾向を詳細に調査した報告は少ない。そこで、ONFHにおける手術療法に関する経時的な変化を調査し、明らかにすることで現在の治療の傾向を把握することができると考えた。本研究の目的は、大腿骨頭壊死研究班(以下研究班)の定点モニタリングデータを用いて本邦におけるONFHに対する手術の傾向を調査することである。

2. 研究方法

研究班は1997年6月に研究班は複数の病院を起点とした定点モニタリングシステムを開始した。モニタリングシステムは進行中である。定点モニタリングデータから新診断基準策定⁶⁾後の2003年1月から満1年分のデータのある2017年12月までに手術が施行された患者を抽出した。患者3857人(4055股)が抽出された。データ欠損(57股)、抜釘術(158股)、ペルテス病を除外するために15歳以下(5股)を除外した⁷⁾。結果、3835股が対象となった。この期間の参加施設

は36施設であった

骨切り手術、THAにおいて手術数、病型分類、病期分類を検討した。2003年から2017年を5年ごとの3期に分けて経時的な変化を評価した。

3. 研究結果

2003年から2007年を1期(early)、2008年から2012年を2期(middle)、2013年から2017年を3期(late)とした。

ONFHに対する手術内訳では骨切り手術は1期/2期/3期において全手術中の割合が31.1%/22.0%/14.2%と徐々に減少を認めた。一方THAは43.5%/59.4%/74.1%と徐々に増加を認めた(図1)。

骨切り手術について1施設当たりの年間手術数は骨切り手術の報告があった施設のみを対象として各5年間の骨切り手術の総数をのべ施設数で除した。5.2(股/年)/5.1(股/年)/3.0(股/年)と1期から3期と減少を認めた(図2)。骨切り手術を施行した症例の術前の病型分類(Type)別ではType C1は37.6%/42.9%/62.1%と増加を認め、Type C2は60.0%/52.8%/33.9%と減少を認めた(図3)。同様に骨切り手術を施行した症例の術前の病期分類(Stage)別ではStage 3Aは51.2%/49.8%/53.4%であった。Stage

3B は 24.4%/32.6%/26.2%であった。Stage 4 は 2.4%/6.8%/3.1%であった。いずれも経年的変化は認めなかった(図 3)。

THA について 1 施設当たりの年間手術数は 5.6%/9.5%/9.3%と増加を認めた(図 4)。THA を施行した症例の術前の病型分類(Type)別では Type C1 は 15.4%/16.0%/23.0%であった。Type C2 は 84.0%/81.7%/76.1%であった。いずれも経年的変化は認めなかった(図 5)。同様に THA を施行した症例の術前の病気分類(Stage)別では Stage 3A は 14.2%/18.0%/23.7%と増加を認め、Stage 3B は 30.9%/27.3%/33.0%であった。Stage 4 は 49.1%/48.9%/39.9%と減少を認めた(図 5)。

4. 考察

本研究の結果では ONFH に対する全手術中の骨切り手術の割合は経時的に減少し、THA は増加している。Johnson らは米国において 1992 年から 2008 年までの調査で ONFH に対する全手術に対する割合では THA が 75%から 88%に増加し、関節温存手術は 25%から 12%に減少していると報告している⁸⁾。このことに関連して骨切り手術と THA の術前の病型分類や病期分類の傾向を考える。

骨切り手術は Type C1 に施行される例は増加し、C2 に施行される例は減少している。Zhao らは大腿骨転子間弯曲内反骨切り術では術前の壊死範囲が広いほど術後成績は劣ると報告している⁹⁾。また森田らは大腿骨頭回転骨切り術において Type B,C1 と比較し C2 は術後に THA となるリスクが高いと報告している¹⁰⁾。壊死範囲が広いほど術後成績が良くないことが知られるようになったため、骨切り手術の適応が小さくなった可能性がある。

THA は Stage 3A に施行される例が増加し、Stage 4 に施行する例が減少している。Johanson らは大腿骨頭壊死症に対する THA は以前と比較して成績は改善していると報告している¹¹⁾。このことから THA の予後は改善した結果、病期が進む前に THA を施行する傾向があるのかもしれない。以前は Stage 4 まで待ってから THA を行っていたような症例でも Stage 3A の時点でも THA を行うようになったと予想される。

5. 結論

研究班の定点モニタリングデータを用いて経年的な

変化を調査した結果、ONFH に対する骨切り手術は減少し、THA は増加している。また骨切り手術は Type C2 に施行される割合が減少している。THA は Stage 3A で施行される割合が増加し、Stage 4 で減少している。

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, Zywiell 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: 2165-70.
- 2) 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.* 2010; 92B: 781-86.
- 3) 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.* 2000;82B:512-16.
- 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) 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

- 6) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002;7: 601-5.
- 7) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y. Temporal trends in characteristics of newly diagnosed nontraumatic osteonecrosis of the femoral head from 1997 to 2011: a hospital-based sentinel monitoring system in Japan. J Epidemiol. 2015;25:437-44.
- 8) Johnson AJ, Mont MA, Tsao AK, Jones LC. Treatment of femoral head osteonecrosis in the United States: 16-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample. Clin Orthop Relat Res. 2014;472:617-23.
- 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) Morita D, Hasegawa Y, Okura T, Osawa Y, Ishiguro N. Long-term outcomes of transtrochanteric rotational osteotomy for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Bone Joint J. 2017 Feb; 99-B(2):175-183.
- 11) Johannson HR, Zywił MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA: Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. Int Orthop. 2010;35

図 1. ONFH に対する手術内訳

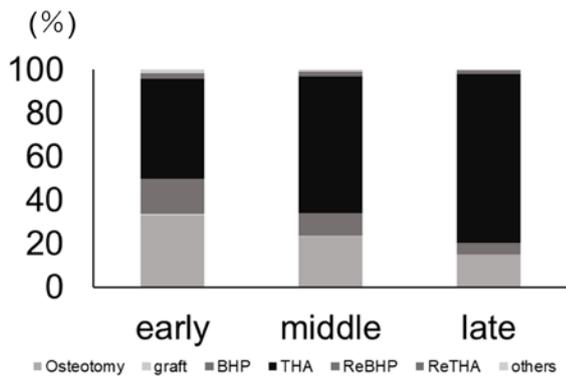


図 4. 1 施設当たりの年間 THA 手術数

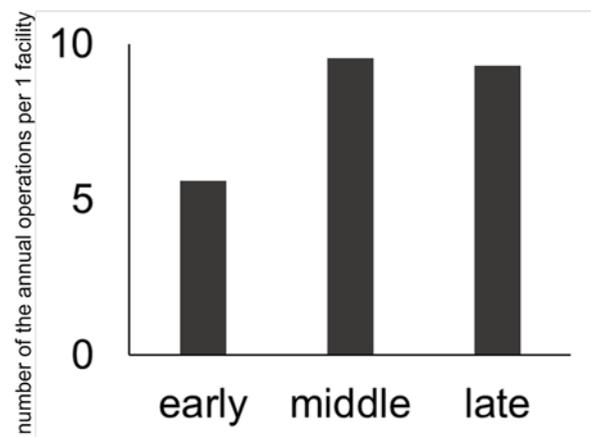


図 2. 1 施設当たりの年間骨切り手術数

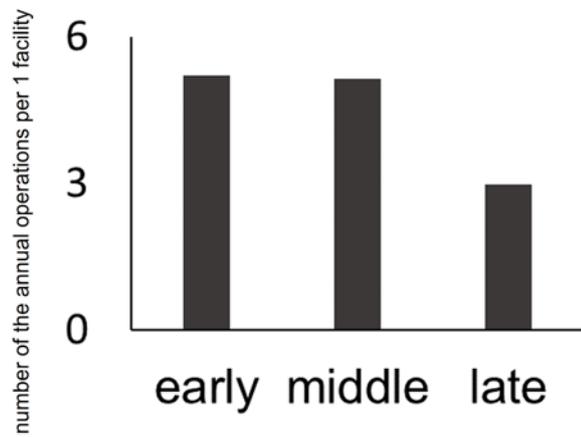


図 5. THA の Type、Stage別の推移

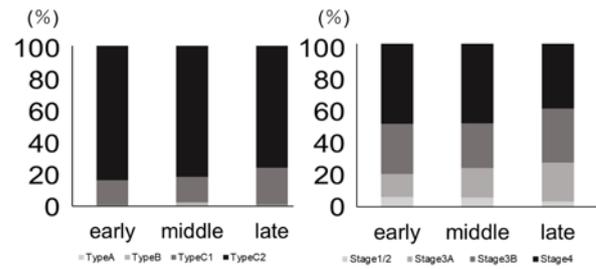
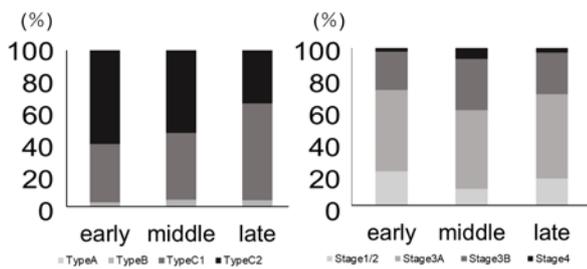


図 3. 骨切り手術の Type、Stage別の推移



大腿骨頭壊死症に随伴する他部位の骨壊死の発生要因についての検討

定点モニタリングデータを用いて

竹上靖彦、関 泰輔

(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

伊藤一弥、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)

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)

研究班所属の医療機関から得られた定点モニタリングデータを用い、大腿骨頭壊死症(ONFH)に伴う他部位骨壊死についての検討を行った。697例の患者のうち、144例(21%)で他部位の骨壊死を認めた。多変量解析を行い、他部位骨壊死のリスクファクターとして40歳以下であることと、SLE罹患が挙げられた。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONFH)にはしばしば他部位(膝関節、肩関節等)に骨壊死が合併することが知られている。SLE、凝固障害¹⁾などやステロイド大量投与^{2)、3)}が他部位骨壊死と関連することが知られているが、多くの疾患に渡りまたステロイド投与量、アルコール摂取などの危険因子との関連について検討された報告はない。本研究の目的は定点モニタリングデータを用いて、他部位骨壊死と関連する疾患、治療について検討を行い、危険因子について検討することである。

2. 研究方法

横断研究。2009年から2018年に定点モニタリングに参加している36施設。これらの施設から得られた2860例のONFHから、他部位骨壊死の検索が行われた697例(男性:女性=390例:307例。平均年齢48.4歳)を対象とした。

他部位(膝関節、肩関節等)の骨壊死の頻度を調査。その後他部位骨壊死の有無で壊死あり群、なし群の二群に分けた。この二群に関して年齢、性別、ステロイド使用期間、最大ステロイド使用量、ステロイドパルスの有無、アルコール接種歴、厚生労働省大腿骨頭壊死研究班診断基準に基づく病型、病期分類、両側罹患の有無について調査。以上の項目に対して壊死の有無を目的変数として、罹患疾患で層別化を

行いロジスティック回帰分析による危険因子の抽出を行った。

3. 研究結果

697例中144例(20.7%)に他部位の骨壊死を認めた。膝関節121例、肩関節23例、足関節19例、肘関節2例、大腿骨骨幹部が1例、距骨壊死1例であった。このうち16例がONFHを含む三部位以上の骨壊死(いわゆる多発骨壊死)であった。

壊死あり群は、壊死なし群よりも女性の割合が多く、年齢が若く、ステロイド投与歴のある割合が多く、アルコール摂取歴のある割合が小さく、両側罹患例が多かった。(いずれも $P<0.001$)病期、病型分類では有意差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析を行った結果40歳以下のオッズ比が2.65、SLEが3.180と有意な説明因子として抽出された。

4. 考察

20.7%に他部位の骨壊死、2.3%に三部位以上の多発骨壊死を合併していた。諸家の報告によれば骨シンチでONFHと診断された患者の48.6%に他部位の骨壊死を認めたとする報告⁴⁾がある。また、多発骨壊死に関しても3.3%-20.5%とする報告¹⁻³⁾があり、我々の結果はこれらの報告よりも低かった。これは調査票による調査のため、他部位の壊死の検索は担当

した医師に一任されている。そのため他部位の検索が不十分であり十分な検索が行われていないためその割合が低いことが考えられる。

40歳以下であること、またSLE罹患は他部位骨壊死の危険因子であった。多発骨壊死がSLEと関連するとする報告や、多発骨壊死の患者の98%がステロイド治療を受けていたとする報告²⁾があるが、これらの報告は患者の年齢、性別、疾患、ステロイドの投与量などの交絡因子についての検討が行われていない。本研究ではこれらの交絡を考慮したうえでSLEと40歳以下が危険因子であることを明らかとした。

本研究の限界は2860例中697例(24.3%)でしか検討が行われていないこと、他部位骨壊死の検索を行う診断機器が定められていないことである。

5. 結論

ONFHの定点モニタリングデータから20.7%の患者で他部位の骨壊死を認め、2.3%の患者で多発骨壊死を認めた。他部位の骨壊死をきたす危険因子としてSLEの罹患と40歳以下であることが挙げられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. Clin Orthop Relat Res. 1999 Dec; (369):312-26. Review.
- 2) Fajardo-Hermosillo LD, López-López L, Nadal A, Vilá LM. Multifocal osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. BMJ

Case Rep. 2013 Apr 16;2013. pii: bcr2013008980

- 3) Sun W, Shi Z, Gao F, Wang B, Li Z. The pathogenesis of multifocal osteonecrosis. Sci Rep. 2016 Jul 11;6:29576.
- 4) Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K. Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2001 Jan;60(1):14-20

当院での腎移植後大腿骨頭壊死症の近年の動向

林 成樹、後藤 毅、齊藤正純、石田雅史、山本浩基、上島圭一郎、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)

近藤享子、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)

免疫抑制療法の進歩によって腎移植後大腿骨頭壊死症(osteonecrosis of the femoral head: ONFH)の発生率が低下しているとされている。当院でも抗 CD25 モノクローナル抗体であるバシリキシマブ導入後、術後 2 週のステロイド投与量が減少し、ONFH 発生率が低下していることを平成 25 年度研究報告書で報告した。本研究では近年の当院での腎移植後 ONFH 発生に対する MRI スクリーニングの結果について報告する。1988 年 1 月から 2016 年 12 月の間に腎移植術を施行した症例に対して、術後 2 週間までのステロイド投与量、術後 2 週間までの体重あたりのステロイド投与量、年齢、性別、急性拒絶反応の有無、移植腎の種類および免疫抑制剤の種類、併用免疫抑制剤のうち、ミゾリピンが ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。

1. 研究目的

免疫抑制療法の進歩によって腎移植後大腿骨頭壊死症(osteonecrosis of the femoral head: ONFH)の発生率が低下しているとされている¹⁾。当院でも抗 CD25 モノクローナル抗体であるバシリキシマブ導入後、術後 2 週のステロイド投与量が減少し、ONFH 発生率が低下していることを平成 25 年度研究報告書で報告した。しかし、近年でも ONFH の発生が散見されている。

本研究の目的は腎移植後 ONFH 発生の近年の動向および併用免疫抑制剤との関連を検討することである。

2. 研究方法

A. 対象

1988 年 1 月から 2016 年 12 月の間に京都府立医科大学移植外科で腎移植術を施行された 696 例のうち、15 歳未満の症例、複数回腎移植を受けた患者を除外し、追跡調査できた 469 例(追跡率:67.4%)を対象とした。男性が 297 例、女性が 172 例、移植時の年齢は 15~73 歳(平均 41.7 歳)であった。ONFH 発生の有無は腎移植後 6 か月後に撮像した MRI で判断し

た。

B. 解析項目

調査項目は 年間の腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷、免疫抑制療法と ONFH 発生数および ONFH 発生の関連因子とした。ONFH 発生の関連因子として、術後 2 週間のステロイド投与量(PSL2w)、術後 2 週間の体重あたりのステロイド投与量(PSL2w/wg)、移植時の年齢(age)、性別(sex)、急性拒絶反応(AR)の有無、術前透析(pre)の有無、移植腎の種類(死体腎/生体腎)および併用免疫抑制剤の種類(タクロリムス(FK)、シクロスポリン(CsA)、プレドニン(Mz)、セルセプト(MMF)およびシムレクト(Basi)の 5 剤)について解析した。術後 2 週間のステロイド投与量と術後 2 週間の体重あたりのステロイド投与量については過去の報告²⁾にならって各群の症例が等しくなるように低用量群、中用量群および高用量群の 3 群に分けて解析した。

C. 統計解析

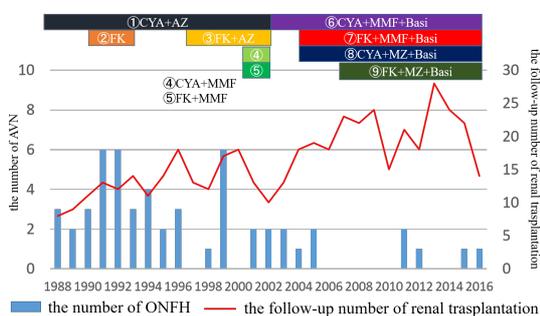
統計学的有意差の検討にはロジスティック回帰モデルを用い、単変量および多変量解析を行った。単変量解析では crude odds ratio(crude OR)を、多変量解析では他の検討項目で調整した adjusted odds

ratio (adjusted OR) を算出し、95%信頼区間(95%CI)で有意差を判定した。統計解析には SAS software Ver.9.4 を用いて行った。

3. 研究結果

年間の腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷

当院で追跡可能であった腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷を提示する(図 1)。2000 年に MMF が導入され、2002 年に Basi が導入された。2000 年以後 ONFH 発生数が減少し、さらに Basi 導入後減少している。2011 年以降年に 1 例程度の ONFH 発生を認める。現在は FK+Mz + Basi か CYA + Mz + Basi のプロトコルがよく使われている。



(図 1)年間の腎移植数と ONFH 発生数および免疫抑制療法の変遷

免疫抑制療法と ONFH 発生数

免疫抑制療法と ONFH 発生数を提示する(表 1)。ONFH 発生数は 469 例中 53 例で発生率は 11.3%であった。Basi 導入前の ONFH 発生率は 18.9%であり、導入後 3.8%であった。

(表 1)併用免疫抑制療法と ONFH 発生数

併用免疫抑制療法	症例数	ONFH(+)	発生率	
①CYA+Az	94	29	30.9±4.8%	18.9%
②FK	8	2	25±15.3%	
③FK+Az	24	2	8.3±5.6%	
④CYA+MMF	48	2	4.2±2.8%	
⑤FK+MMF	40	6	15±5.6%	
⑥CYA+MMF+Basi	23	4	17.4±7.9%	3.8%
⑦FK+MMF+Basi	15	0	0%	
⑧CYA+Mz+Basi	96	2	2.1±1.5%	
⑨FK+Mz+Basi	105	3	2.9±1.6%	

ONFH 発生の関連因子

術後 2 週のスレロイド投与量を 520mg 以下の低用量群、520mg より多く 560mg 以下の中用量群と 560mg より多い高用量群にわけた。ONFH 発生率は

各群でそれぞれ 4.2%、10.3%および 24.0%であり、ステロイド投与量の増加にともない発生率は上昇していた。

ステロイド投与量と ONFH 発生リスクについては、低用量群に対して中用量群では有意差は確認できなかったが、高用量群で有意に ONFH 発生リスクが上昇していた。Trend P は統計学的に有意であり、ステロイド投与量と ONFH の発生には量・反応関係を認めた(表 2)。

(表 2) 術後 2 週のスレロイド投与量と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
低用量群 PSL2w ≤ 520	1	1
中用量群 520 < PSL2w ≤ 560	2.65 (0.94-7.50)	1.17 (0.32-4.31)
高用量群 560 < PSL2w	7.25* (3.55-14.80)	3.24* (1.17-8.91)

(Trend p<0.001) (Trend p=0.007) * P<0.05

Model included PSL2w, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi

術後 2 週の体重あたりのステロイド投与量は 8.90mg/kg 以下の低用量群、8.90mg/kg より多く 11.00mg/kg 以下の中用量群と 11.00mg/kg より多い高用量群にわけた。ONFH 発生率は各群でそれぞれ 8.3%、7.7%および 17.2%であり、高用量群で発生率が高かった。

体重あたりのステロイド投与量と ONFH 発生の関連については、各投与量群間で有意差はなかった(表 3)。

(表 3) 術後 2 週の体重あたりのステロイド投与量と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
低用量群 PSL2w ≤ 8.90	1	1
中用量群 8.90 < PSL2w ≤ 11.0	0.92 (0.41-2.09)	0.68 (0.28-1.63)
高用量群 11.0 < PSL2w	2.29* (1.13-4.61)	1.09 (0.45-2.66)

(Trend p=0.01) (Trend p=0.78)

* P<0.05

Model included PSL2w/kg, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi

移植時の年齢、性別、急性拒絶反応の有無、人工透析の有無、移植腎の種類および併用免疫抑制剤の種類それぞれと ONFH 発生の間には統計学的に有意な関連を認めなかった(表 4)。

(表 4) 移植時年齢、性別、急性拒絶反応の有無、移植腎の種類および術前透析の有無と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
age per one year	1.00 (0.98-1.02)	1.03 (1.00-1.05)
sex	0.82 (0.45-1.52)	0.91 (0.47-1.75)
AR	1.16 (0.56-2.42)	0.79 (0.35-1.77)
移植腎	0.32* (0.14-0.76)	1.00 (0.38-2.64)
pre	4.3* (1.30-13.99)	1.87 (0.53-6.66)

Model included PSL2w, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi
age per one year: 年齢が1つ上がることのOR
sex: 男性に対する女性のOR
AR: 急性拒絶反応なしに対するありのOR
移植腎: 死体腎に対する生体腎のOR
pre: 術前透析なしに対するありのOR

併用免疫抑制剤の種類と ONFH 発生の関連では単変量解析において CYA は ONFH 発生リスクを上昇させ、FK、MMF、Mz および Basi は ONFH 発生のリスクを低下させていた。しかし、多変量解析では有意な関連は認めなかった。Mz は $p=0.06$ と ONFH 発生を低下させる傾向を認めた(表 5)。

(表 5)併用免疫抑制剤の種類と ONFH 発生の関連

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	
タクロリムス FK	0.44* (0.23-0.82)	0.50 (0.06-4.42)	
シクロスポリン CYA	2.10* (1.10-3.98)	0.65 (0.07-6.15)	
ミコフェノール酸モフェテル MMF	0.41* (0.21-0.83)	0.49 (0.22-1.11)	
プレドニン Mz	0.24* (0.12-0.48)	0.41** (0.16-1.04)	* $P<0.05$ ** $P=0.06$
バシリキシマブ Basi	0.18* (0.08-0.37)	0.62 (0.20-1.93)	

Model included PSL2w, sex, age, AR, pre, donor, FK, CYA, MMF, Mz and Basi

4. 考察

免疫抑制療法の進歩によって ONFH の発生率が低下したという報告があるが、本研究でも MMF 導入以前が PSL2w 600mg、MMF 導入後から Basi 導入までが 550mg PSL2w < 600mg、および Basi 導入後 PSL2w = 520mg であり、術後 2 週のスレロイド投与量の減少に伴って ONFH 発生リスクは低下した。

CYA より FK のほうが ONFH 発生リスクが低いという報告もある³⁾が、本研究では単変量解析で FK のほうが ONFH 発生リスクを低下させた。しかし、多変量解析では CYA と FK の間に有意差はなかった。

併用免疫抑制剤の中で単変量解析では FK、MMF、Mz、および Basi が ONFH 発生リスクを低下させた。多変量解析では Mz が ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。MMF と Mz はどちらも de novo 経路に依存しているリンパ系細胞の増殖を選択的に抑制し、液性及び細胞性免疫応答を低下させる薬剤である。MMF と Mz の相違点としては CMV 感染が Mz のほうが有意に少ないことがあげられる⁴⁾。今後、術後 CMV 感染と ONFH 発生の関連についても調査を追加継続したいと考えている。

5. 結論

- 1) 近年の当院での腎移植後 ONFH の発生動向について報告した。
- 2) 術後 2 週間の総ステロイド投与量のみが ONFH 発生に関連していた。
- 3) 併用免疫抑制剤では Mz が ONFH 発生リスクを低下させる傾向を認めた。

6. 研究発表

1. 論文発表

該当がある場合ご記入いただき、段落番号を振ってください。段落番号は書式 箇条書きと段落番号 段落番号で設定可能です。

2. 学会発表

- 1) 林 成樹, 齊藤正純, 上島圭一郎, 山本浩基, 下村征史, 池上 徹, 後藤 毅, 石田雅史, 藤岡幹浩, 久保俊一. 腎移植における併用免疫抑制剤とステロイド関連大腿骨頭壊死症発生の関係-抗 CD25 モノクローナル抗体使用群内での検討-. 第 45 回日本股関節学会、名古屋、2018.10.27
- 2) 林 成樹, 齊藤正純, 上島圭一郎, 山本浩基, 山田 学, 大東昌史, 後藤 毅, 石田雅史, 藤岡幹浩, 久保俊一. 腎移植における併用免疫抑制剤とステロイド関連大腿骨頭壊死症発生の関係-低用量ステロイド投与群内での検討-. 第 45 回日本股関節学会、名古屋、2018.10.27

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) Abbott KC, KoV J, Bohem EM, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2005; 79:330-336
- 2) 後藤 毅, 藤岡幹浩, 齊藤正純, 栗林正明, 上島圭一郎, 久保俊一, 福島若葉, 廣田良夫: 腎移植後早期における特発性大腿骨頭壊死症発生の危険因子. 骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会平成 22 年度報告書. 2011:68-70
- 3) Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H. Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 415:163-170
- 4) Yoshimura N, Ushigome H, Akioka K, Nobori S, Suzuki T, Sakai K, Okamoto M. The beneficial effect of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids on CMV infection in renal transplant recipients. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb;17(1):127-33.

特発性大腿骨頭壊死症の鑑別診断 関節リウマチについて

坂井孝司	(山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
安藤 渉、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)
伊藤一弥、福島若葉	(大阪市立大学大学院医学系研究科 都市医学講座・公衆衛生学)
加畑多文	(金沢大学医学部附属病院 リハビリテーション部)
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)
高橋大介	(北海道大学北海道大学病院 整形外科)
佐々木幹	(山形大学医学部附属病院 リハビリテーション部)
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)
馬渡正明	(佐賀大学医学部 整形外科学)
中村順一	(千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)
加来信広	(大分大学大学院医学系研究科 整形外科学)
帖佐悦男	(宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科学)

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～29 年度の定点モニタリングデータで ONFH の診断から報告までを 3 年以内とした場合、RA がステロイド投与の基礎疾患として記載されている頻度は、13 例/546 例 (2.38%) であった。13 例中 7 例は自己免疫疾患を、5 例は間質性肺炎を合併し、RA のみは 3 例であった。この RA のみ 3 例中、2 例は片側例で stage 4 であった。

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。また、平成 26 年～28 年度の定点モニタリングデータで ONFH の診断から報告までを 3 年以内とした場合、RA がステロイド投与の基礎疾患として記載されている頻度は、5 例/362 例 (1.38%) であった。この 3 例は自己免疫疾患を合併し、さらに 2 例は間質性肺炎を合併し、RA のみの例はなかった²⁾。

平成 26 年～28 年度の定点モニタリングデータに平成 29 年度データも加え、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引き続き調査した。

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～29 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、13 例/546 例 (2.38%) で、男性 4 例、女性 9 例であった。平均 65 歳 (48-81 歳) で、70 歳以上は 7 例 (54%) であった。13 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。Stage 4 の片側例は 3 例 (23%) であった。なお、多発性骨壊死を呈した例はなかった。

13 例中 7 例は自己免疫疾患を、5 例は間質性肺炎を合併し、RA のみは 3 例であった (表 3)。RA のみ 3 例のうち 2 例は Stage 4 の片側例であった。

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各々 1 例ずつであった。

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	2013/6	2013	2015/11/26	70
山形大	2016/4	2016/3	2016/8/16	60
千葉大	2017/3		2017/3/16	48
佐賀大	2015/9	2012	2017/6/16	72
佐賀大	2016/5	2016/3	2017/6/16	79
北大	2017/4	2014	2017/4/7	41
宮崎大	2016/2	2016/1	2017/11/13	78
大分大	2017/6	2017/3	2017/11/24	67
大分大	2017/5	2016/5	2017/11/24	81

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 1 左 1	右 C1 左 C1	MRI
山形大	両側	右 2 左 2	右 C1 左 C1	XP 帯状硬化 MRI
千葉大	両側	右 1 左 1	右 B 左 C2	MRI

表 2 ONFH の病期・病型・確定診断項目 (続き)

施設	両片側	病期	病型	確定診断項目
佐賀大	両側	右 2 左 3A	右 C1 左 C2	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI
佐賀大	片側	左 3B	左 C1	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI
北大	両側	右 1 左 3B	右 A 左 C2	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI
宮崎大	両側	右 4 左 1	右 C2 左 A	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI
大分大	片側	左 4	左 C1	XP 圧潰 XP 帯状硬化 MRI
大分大	片側	左 4	左 C2	XP 圧潰 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 2006 SLE	なし	1998
北大	1975	1975 LE	なし	1975
広島大	2013	なし	あり	2013
山形大	1988	壊死性膿皮症	なし	1988
山形大	2013	2013 多発性筋炎・皮膚筋炎	2013あり	2013
千葉大	2016	2016 多発性筋炎	なし	2013

表 3 RA の診断時期と膠原病・間質性肺炎併存状況
(続き)

	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
佐賀大	不明	1997 ITP	なし	不明
佐賀大	2015	なし	なし	不明
北大	2012	不明	なし	不明
宮崎大	不明	不明	あり	不明
大分大	2015	不明	あり	不明
大分大	2012	不明	なし	不明

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	不明	あり
札幌大	19	50	あり
北大	42	10	なし
広島大	2	30	なし
山形大	27	20	なし
山形大	3	50	あり
千葉大	5	40	なし
佐賀大	不明	不明	不明
佐賀大	0.7	7.5	あり
北大	0.9	5	なし
宮崎大	2	不明	不明
大分大	2.9	125	あり
大分大	不明	不明	不明

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～29 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 13 例/546 例(2.38%)であった。13 例中 7 例は自己免疫疾患を、5 例は間質性肺炎を合併し、RA のみの例は 3 例で、しかも RA のみ 3 例のうち 2 例は stage 4 の片側例であった。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³⁾。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⁴⁾。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、症例数をさらに増やして調査を進める予定である。

4. 結論

平成 26 年～29 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、13 例/546 例(2.38%)であった。13 例中 7 例は自己免疫疾患を、5 例は間質性肺炎を合併し、RA のみの例は 3 例であった。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

6. 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) 坂井孝司ら 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? 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 年度研究報告書
- 3) Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med.* 2015 May 6;2(1):e000084.
- 4) Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, Grundahl K,

Stone DU, Kaufman CE, Rhodus NL, Segal B, Wallace DJ, Weisman MH, Venuturupalli S, Kurien BT, Lessard CJ, Sivils KL, Scofield RH. Previous diagnosis of Sjögren's Syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jul;55(7): 1195-201.

特発性大腿骨頭壊死症 Stage 1 と診断された症例の特徴と経過

安藤 渉、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）
坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科 整形外科学）
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）
高尾正樹、濱田英敏（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）診断基準は高い感度・特異度を有し臨床・研究の現場で機能してきた。しかし骨シンチ、骨生検実施数が現実的に減少しつつあることから、Stage 1 においてはMRIにて典型的なBand像を呈しているものの、レントゲン所見がないため1項目しか満たさず、本来5項目中2項目を満たす必要のある確定診断を適応できないという課題がある。今回、定点モニタリングに登録されているStage 1のONFHを調査し、MRIの1項目をもって診断された症例の割合、さらには各施設にアンケート調査を行い、それらがどのような経過をたどったかについて調査した。86%が診断項目1項目でONFH stage1と診断されていた。その中の両側性のONFHについて、反対側がONFHであるかどうかの有無に関わらず、約半数がONFHの確定診断に至った。Type分類がStageの進行と関連していた。両側とも診断項目1項目によるONFHと診断された症例の95%がステロイド関連であった。

1. 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)診断基準

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

2. 診断基準における現在の課題

病期分類は、Stage 1: Xp 変化がなく、MRI や骨シ

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

一方、MRIの普及により骨シンチグラフィ実施頻度、病理学的検査頻度は低下している。ONFH定点モニタリングによる解析によると、骨シンチグラフィにおける診断の経年的調査では、確定診断時に骨シンチグラフィの異常所見が報告された関節の割合として、平成21年:408関節中16%、平成22年:548関節中16%、平成23年:498関節中12%、平成24年:499関節中13%、平成25年:234関節中4%と経年的に減少していたと報告されている⁵⁾。

このような現況をふまえ、MRI T1 強調像における典型的なBand像1項目でのIONの確定診断に対する是非を含め、以下の附則を設けることが班会議において検討されてきた⁶⁾。

附則(案); 反対側に確定診断された ONFH がある場合や、自己免疫疾患その他にてステロイド投与歴があり、MRI で特異的な band 像*を認めた stage 1 例に限り、1 項目をもって ONFH の確定診断とする。
*特異的 Band 像:T1 強調画像で骨髄組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する低信号 Band 像。

3. 目的

ONFH 定点モニタリングにより集積したデータから Stage 1 と診断された症例を抽出し、診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例の割合を明らかにし、さらには、各施設にアンケート調査を行い、これらの症例がどのような経過をたどったかについて調査した。

4. 方法

定点モニタリングシステムに報告された ONFH 新患症例のうち、平成 22 年 2 月から平成 30 年 4 月の間に報告され、データベースに情報が入力されているのは 4607 関節であった。そのうち、抽出された Stage 1 で抽出された 684 関節のうち、重複登録例を除いた 524 例 624 関節を対象とした。

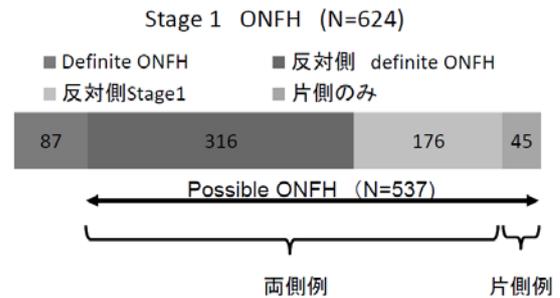
これらの症例について、診断項目 2 項目で確定診断された ONFH (definite ONFH)と診断項目 1 項目でと診断された ONFH (possible ONFH)を抽出し、possible ONFH についてはさらに、両側例の反対側が definite ONFH、両側とも possible ONFH、および片側 possible ONFH の割合を調査した。また、possible ONFH について各施設に下記のアンケートを送り、possible ONFH のその後の経過について調査した。

質問; Stage1の ONFH がどのような経過をたどりましましたでしょうか。

- ①レントゲン検査の経過観察で病期が進行(Stage 2 以上)となり、ONFH と確定診断できたもの (Stage2 以上が確認できたレントゲン検査日)
- ②レントゲン検査で病期の進行なく、Stage 1 のままのもの(最終レントゲン検査日を記載)
- ③別の疾患に診断が変更となったもの(診断変更日、疾患名を記載)
- ④その他(診断以降未受診、カルテ番号が ONFH でないなど、自由記載)

5. 結果

Stage 1 である 524 例 624 関節中、definite ONFH が 87 関節(13.8%)、possible ONFH が 537 関節(86.2%)であった。Possible ONFH のうち、両側例が 492 関節(91.6%)あり、その中で反対側が definite ONFH であるものは 316 関節、反対側も possible ONFH であるものは 176 関節であった。片側性 possible ONFH は 45 関節(8.4%)であった(図 1)。



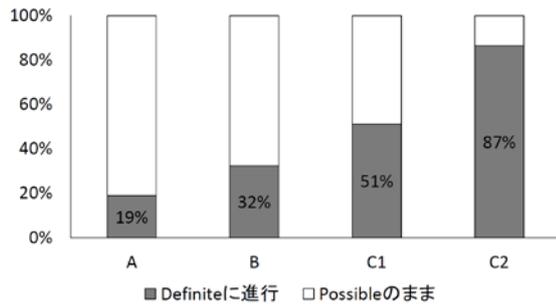
(図1)

Possible ONFH 患者の経過について定点モニタリングシステム協力施設に対してアンケート調査を行った。回答率は 94.5%であり、最終観察日までの期間は平均 40.0 か月(0.7~289 か月)であった。調査結果は、①Definite ONFH と診断; 222 関節 (48.9%)、②Possible ONFH のまま; 229 関節 (50.4%)、③別の疾患に診断が変更; 3 関節 (0.7%) であった。また③は全例片側性であった。

両側例のうち definite ONFH と進行したものは、反対側が definite ONFH である 269 関節中 139 関節 (52%)、反対側が possible ONFH である 155 関節中 76 関節 (49%)と、両側性であれば約半数が definite ONFH に進行する一方、片側例 30 関節中、definite ONFH に進行したのは 7 関節(23%)であった。

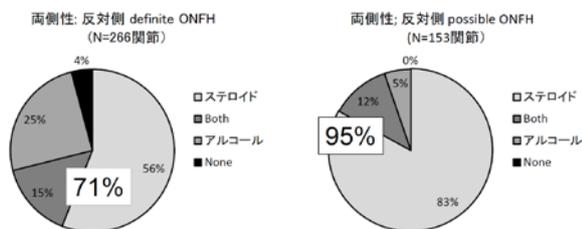
また、これらを Type 分類で推移を調査したところ、初診時 possible ONFH (stage 1) から definite ONFH (stage 2 以上) に進行したのは Type A; 19%, B; 32%, C1; 51%, C2 87% であった (図 2)。

初診時possible ONFHの推移



(図 2)

Possible ONFH 全体の関連因子はステロイド関連; 66%、両方あり; 14%、アルコール関連; 17%、両方なし; 3% とステロイド投与歴があったのは 80%であった。その中で、両側性かつ反対側 definite ONFH の関連因子はステロイド関連; 56%、両方あり; 15%、アルコール関連; 25%、両方なし; 4% とステロイド投与歴があったのは 71%であった一方、両側性かつ反対側 possible ONFH の関連因子はステロイド関連; 83%、両方あり; 12%、アルコール関連; 5%、両方なし; 0% とステロイド投与歴があったのは 95%であった (図 3)。



(図 3)

6. 考察

実臨床において、ONFH の Stage 1 と診断されている症例の中で、約 9 割が確定診断1項目で診断されている現状が明らかとなった。さらに、1項目で診断されている ONFH Stage 1 の症例で、レントゲン変化が出現し、Stage 2 以降となり、ONFH と確定診断できると考えるが、片側例では2割にとどまっていたことから、試案のように片側例は含めない方が妥当と思われる。また、何故この診断に至ったのか、今後詳細な検討が必要である。また、両側例であっても、反対側が ONFH と診断されている有無に関わらず約5割であることから、possible ONFH をどのように扱うかは、さらな

る議論を要すると思われる。

一方、Type 分類にわけて、possible ONFH から definite ONFH となる割合を調査したが、時間が経過してレントゲン変化が生じる Stage 2 以上に進行するのは Type 分類 A では 19%であるのに対し C2 で 87%であった。これまで、Type 分類と圧壊の進行についての報告はあるが、Type 分類とレントゲン所見出現の関連についての報告はない。附則案に壊死範囲の因子について追記することを検討しても良いかもしれない。

関連因子として、両側例で反対側も possible ONFH の場合、ステロイド投与歴が 95% と非常に高い割合であった。実臨床において、ステロイド歴がある場合に、MRI 診断項目1項目でもって ONFH stage 1 と診断しており、附則案の“ステロイド投与歴があり”という文言にそって、両側 possible ONFH と診断している実態が明らかとなり、附則案でステロイドに関する文言については実臨床の実態を表していると考えられた。

7. 結論

定点モニタリングで Stage 1 と診断された症例の経過について調査した。86%が診断項目 1 項目で ONFH stage1 と診断されていた。その中の両側性の ONFH について、反対側が ONFH であるかどうかの有無に関わらず、約半数が ONFH の確定診断に至った。Type 分類が Stage の進行と関連していた。両側とも診断項目 1 項目による ONFH と診断された症例の 95% がステロイド関連であった。

8. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

9. 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

10. 参考文献

- 1) 小野啓郎ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準、病期、病型分類. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、昭和 60 年度研究報告書、1986, p331-336.
- 2) 高岡邦夫ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準(最終報告). 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成 7 年度研究報告書、1996, p35-37.
- 3) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone Joint Surg Br. 1999; 81(4):590-5.
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002; 7: 601-5.
- 5) 坂井 孝司ほか: 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・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. 2015, p41-42.
- 6) 大園 健二ほか: 特発性大腿骨頭壊死症診断基準における現在の課題. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・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. 2015, p28-40.

特発性大腿骨頭壊死と鑑別を要する症例の検討

金子慎哉、関 泰輔、竹上靖彦（名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は比較的稀な疾患であり、一般整形外科医が診断に難渋することも少なくない。大学病院に ONFH として紹介された症例を再度厚生労働省の診断基準に基づいて診断をした。ONFH 群と非 ONFH 群に分けて比較検討した。非 ONFH 群は女性、高齢、片側例が多かった。日本整形外科学会（日整会）専門医、難病指定医の資格の有無で差はなかった。難病指定医でも約 40%で誤認があった。

1. 研究目的

ONFH は比較的稀な疾患である。本邦における年間発症率は人口 10 万に当たり 1.91 人である¹⁾。一般整形外科医は ONFH の患者にそれほど多くは遭遇しない。そのため画像診断ではほかの疾患を ONFH と診断することも少なくない²⁾。しかし ONFH は指定難病であり、難病指定医によって難病指定の申請を行うことがある。その際に愛知県以外では申請時に画像の添付の必要がない。つまり申請時の医師しか診断の画像を見ることがなく、他からのチェックはできない。そこで ONFH として大学病院に紹介された症例から ONFH と誤認された疾患における患者、医師の要因及び画像所見を調査することを本研究の目的とした。

2. 研究方法

2011 年 1 月から 2016 年 12 月までに大学病院股関節外来の初診に ONFH として紹介された 237 例を対象とした。診断は大学の股関節専門医が厚生労働省の診断基準に基づいて協議により行った。

検討項目として患者要因として、年齢、性別、BMI、片側か両側かを調べた。医師要因としては日整会専門医の有無、難病指定医の有無を調べた。難病指定医とは平成 27 年に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」により定義されているものを用いた。画像検査としては MRI T1 強調像にて骨頭内の band pattern の有無を調べた。

3. 研究結果

非 ONFH 群は 84 例(35.4%)、ONFH 群は 153 例(64.6%)であった。非 ONFH 群の疾患の内訳は変形性股関節症が 40 例(47.6%)で最多であった。次に外傷性大腿骨頭壊死が 12 例(14.3%)、一過性大腿骨頭萎縮症が 11 例(13.1%)、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が 7 例(8.3%)と続いた。

非 ONFH 群と ONFH 群とに分けて比較した結果、患者要因では年齢は平均 52.7 歳:41.9 歳($p<0.001$)であった。性別では非 ONFH 群で男/女:19/27 人、ONFH 群で 48/31 人であった($p=0.042$)。BMI では 23.8kg/m²:22.9kg/m² であった($p=0.270$)。片側/両側では非 ONFH 群で 43/3 例、ONFH 群では 26/53 例であった($p<0.001$)。結果、非 ONFH 群では高齢、女性、片側例が多かった。

医師要因では紹介元医師が日整会専門医である場合、非 ONFH 群/ONFH 群では 37/66 例で誤認率は 35.9%であった。非日整会専門医の場合は、9/13 例で誤認率 40.9%であった。日整会専門医の有無に関して $p=0.808$ であり、有意な差は認めなかった。紹介元医師が非難病指定医である場合、24/48 例で誤認率 32.9%であった。難病指定医の場合は 22/31 例で誤認率 41.5%であった。

画像所見では MRI T1 強調像にて骨頭内の band pattern は非 ONFH 群/ONFH 群で 6/63 例で認めた。非 ONFH 群の 85%は band pattern を認めなかった。非 ONFH 群の band pattern を認めなかった疾患の内訳は変形性股関節症が 16 例で最も多かった。次に一過性大腿骨頭萎縮症が 5 例、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 3 例であった。

4. 考察

本研究の結果、非 ONFH 群の患者要因は女性、高齢、片側であった。高橋らは ONFH の臨床的特徴として、男性、やや若年、ステロイド歴ありと報告している³⁾。また安藤らは ONFH と誤認された患者の特徴は女性、高齢、片側、ステロイド歴がないことと述べている²⁾。これら患者の特徴は変形性股関節症の特徴と類似している。これは ONFH と誤認されやすいのは変形性股関節症が第一に挙がる疾患であることを示している。

安藤らは一般整形外科医による ONFH の誤認率は 48% と報告し²⁾、非 ONFH を ONFH と誤認して難病指定に申請するリスクがあると報告している。本研究でも難病指定医でも約 40% の誤認があった。さらに日整会専門医の有無や難病指定の有無で両群に差はなかった。これは、難病指定医であっても、ONFH を画像上で診断することは難しく、日本整形外科学会専門医でも誤認するリスクがあることを示唆している。

また非 ONFH 群では 85% が band pattern を認めないという結果であった。安藤らは非 ONFH の 92% で band pattern を認めなかったと述べている²⁾。つまり変形性股関節症の骨嚢胞の MRI 像を band pattern と認識したり、池村ら⁴⁾が述べているように軟骨下脆弱性骨折の MRI 像を ONFH の band pattern と認識することが多いのかもしれない。また外傷性大腿骨頭壊死を ONFH としているのは除外診断を ONFH と含めてしまっていることも問題であった。

5. 結論

ONFH と誤認された患者の特性は女性、高齢、片側例であり、このような症例では慎重に診断することが望まれる。また難病指定医であっても約 40% で誤認を認めた。ONFH の画像に慣れていない非股関節専門医でも難病指定の申請の機会はある、対策が必要と考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 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;25:278-81.
- 2) Ando W, Yamamoto K, Koyama T, Hashimoto Y, Tsujimoto T, Ohzono K. Radiologic and Clinical Features of Misdiagnosed Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthopaedics* 2017;40:117-123
- 3) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y. Temporal trends in characteristics of newly diagnosed nontraumatic osteonecrosis of the femoral head from 1997 to 2011: a hospital-based sentinel monitoring system in Japan. *J Epidemiol.* 2015;25:437-444.
- 4) Ikemura S, Mawatari T, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H. The depth of the low-intensity band on the T1-weighted MR image is useful for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the collapsed femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138:1053-1058.

大腿骨頭壊死症に対する無料 Web サービスを用いた

画像学習システムの構築

竹上靖彦、関 泰輔、金子慎哉 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

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

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONFH)は比較的まれで、一般整形外科医が遭遇することは少なく、その画像診断を行うことは難しい。今回われわれは無料 Web サービスをもちいて ONFH の画像診断のトレーニングをおこなうことができるシステムを開発した。本研究の目的はシステムの妥当性の検討をおこなうことである。

2. 研究方法

症例は、当院に“大腿骨頭壊死症”として紹介されてきた症例を対象とした。それらの症例について名古屋大学の股関節グループで再診断を行った。その診断に基づいて問題を作成。無料の Web 学習システムを提供する LearningBOX (<https://lms.quizgenerator.net>) をもちい、テストを作成した。そのテストを用い、股関節専門医 8 名(卒後 9-21 年)と整形外科専攻医 9 名(卒後 3-5 年)の間での成績を、t 検定をもちいて比較した。

3. 研究結果

股関節専門医の平均点 26.7 ± 3.2 点。整形外科専攻医平均 18.5 ± 4.1 点であった。(P<0.001)

4. 考察

画像診断による診断精度は読影経験の症例数による報告¹⁾がある。また、この診断制度は専門分野によらず一定であるとする報告²⁾もある。比較的稀

な疾患である ONFH でも、正確な画像診断のためには症例経験が必要であると考え。また、Web サービス上のクイズ形式の e-learning 教材は繰り返しの学習が可能であり、また学習履歴の取得が可能、難問の抽出が可能となる³⁾。本システムを用いることで、難病指定医に対する生涯学習の機会を容易に提供することが可能となる。将来的な展望としては問題の蓄積により人工知能による深層学習も可能とするのかもしれない。

5. 結論

無料の Web サービスをもちいた ONFH の画像学習支援システムの開発を行った。本システムは医師の ONFH の画像診断の能力の均てん化に資する可能性がある。

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) 大内憲明, et al. "マンモグラフィ導入による乳癌検診の問題点と対策." 日本乳癌検診学会誌 6.2 (1997): 137-143.
- 2) 渡辺決, et al. "経直腸的超音波断層法および X 線 CT における前立腺疾患の診断能に関する検討." 日本泌尿器科学會雑誌 79.7 (1988): 1202-1209.
- 3) 谷口るり子. "情報リテラシー科目に対応した Web クイズの開発と授業への導入方法別の解答問題数を用いた結果分析." 教育システム情報学会誌 32.4 (2015): 257-262.

高用量ステロイド療法後に

大腿骨頭骨端線の周囲にバンド像を認めた 1 例

山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、後藤 毅、石田雅史、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)

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

1. 目的

大腿骨頭の骨端線が残存した小児において、骨端線の遠位に骨壊死を示唆する所見を認めることはまれである。今回、急性リンパ性白血病(ALL)に対して高用量ステロイド療法を受けたのちに、MR T1 強調画像で両大腿骨頭骨端線の遠位にバンド像を認めた症例を報告する。

2. 症例

15 歳男児、既往歴に ALL があり、当院小児科で 8 か月間の高用量ステロイド療法(1 か月間の休薬期間を含む)を受けた。ステロイドの最大用量はプレドニゾン 88mg/日であった。ステロイド投与開始 6 か月後の両股関節 MR 画像では、両大腿骨頭に異常所見は認めなかった。8 か月後の単純 X 線像では両大腿骨頭骨端線の遠位に帯状硬化像を認め(図 1)、MR T1 強調画像で、両大腿骨頭骨端線の遠位にバンド像を認めた(図 2 左:T1 強調画像、右:STIR)。1 年後、右股関節部痛を自覚した。単純 X 線像では、帯状硬化像は明瞭化し右大腿骨頭荷重部の圧潰を認めた(図 3)。1 年 2 か月後の MR T1 強調画像で右大腿骨頭の軟骨下骨に近位凸の低信号域が出現し、STIR で右大腿骨頭骨端線より遠位に骨髄浮腫を認め、右股関節液貯留を認めた(図 4 左:T1 強調画像、右:STIR)。1 年 4 か月後の造影 MRI で、右大腿骨頭骨端線近位と遠位の T1 低信号域で囲まれた部分は

造影効果がなかったが、右大腿骨頭軟骨下骨に高信号域を認めた(図 5 左:T1 強調画像、右:STIR)。



図 1. ステロイド投与開始 8 か月後の股関節単純 X 線像。両大腿骨頭骨端線の遠位に帯状硬化像を認める。

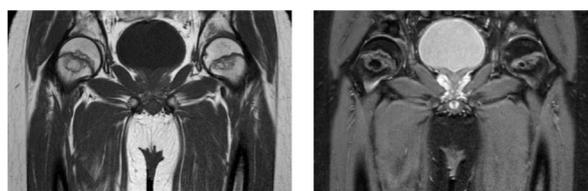


図 2. 投与開始 8 か月後の股関節 MR 画像。両大腿骨頭骨端線の遠位に T1 低信号、STIR 高信号のバンド像を認める。



図 3. ステロイド投与開始 1 年後の股関節単純 X 線像。

右大腿骨頭荷重部の圧潰を認める。



図 4 ステロイド投与開始 1 年 2 か月後の股関節 MR 画像。T1 強調画像で右大腿骨頭の軟骨下骨に近位凸の低信号域が出現し、STIR で右大腿骨頭骨端線の遠位に骨髄浮腫を認める。

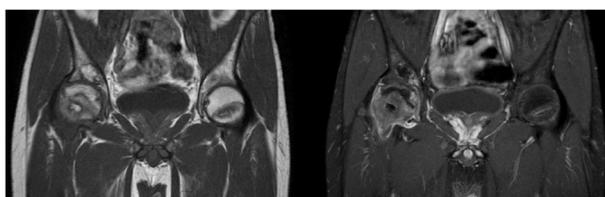


図 5. ステロイド投与開始 1 年 4 か月後の股関節造影 MRI. 右大腿骨頭骨端線の近位と遠位の T1 低信号域で囲まれた部分は造影効果を認めない。

3. 考察

ALL の過去の疫学調査において、ステロイド療法後の骨壊死発生率は上昇傾向であり、骨壊死の発生率は約 7.7%と報告されている。部位別の発生率は股関節 33%、膝関節 37%である。年齢別の発生率は 10 歳未満で 1.0%、10-15 歳で 9.9%、16-20 歳で 20.0%とされている¹⁾。

過去の報告では、ALL に対するステロイド投与後に大腿骨頭骨端線の近位にバンド像を呈することが多いとされている。しかし、本症例では骨端線遠位にバンド像を呈した。大腿骨頭の栄養血管について、9 歳頃から大腿骨頭靭帯動脈の血流が増加し、骨頭は外側骨端動脈と大腿骨頭靭帯動脈の二つの血管に依存するとされている。そのため小児での特発性大腿骨頭壊死症の発生は少ないと考えられる。一方、成人では、大腿骨頭靭帯動脈は栄養範囲が少なくなり、大腿骨頭の血流は主に内側大腿回旋動脈に依存している^{2) 3)}。本症例は 15 歳と血管系の変化を生じる年齢であり、骨端線近傍のバンド像という非典型的な所見を呈したと考えた。

本症例では高用量ステロイド療法開始 1 年 2 か月後の単純 X 線像で右大腿骨頭の帯状硬化像が明瞭化

し、荷重部の圧潰を認めた。単純 MR 画像では大腿骨頭軟骨下骨に近位凸の T1 低信号像を認めた。造影 MR 画像では右大腿骨頭骨端線近位と遠位の T1 低信号域で囲まれた部分は造影効果がなかったが、右大腿骨頭軟骨下骨に高信号域を認めた。以上の所見から、本症例では右大腿骨頭は骨端線近位から遠位を含めた広範囲の骨壊死となっている可能性、または骨端線遠位の限局的な骨壊死に加えて大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折を生じている可能性を考えた。本症例は小児科での化学療法を継続されており、慎重に経過観察中である。骨端線閉鎖後の MR 画像の所見から壊死範囲の同定を行いたいと考えている。

4. 結論

ALL に対する高用量ステロイド療法後に MR 画像で両大腿骨頭骨端線の周囲にバンド像を呈した 15 歳男児の症例を経験した。骨端線の残存した小児において、大腿骨頭壊死症を示唆する所見を認めることはまれである。大腿骨頭の栄養血管の変化を生じる年齢であるため非典型的な所見を呈した可能性がある。

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) Mattano LA Jr, Devidas M, Nachman JB, Sather HN, Hunger SP, Steinherz PG, Gaynon PS, Seibel NL; Children's Oncology Group. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of

osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):906-15.

- 2) Trueta J. The normal vascular anatomy of the human femoral head during growth. *J Bone Joint Surg Br* 1957;39-B(2):358-94.
- 3) Ogden JA. Changing patterns of proximal femoral vascularity. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56(5):941-50.

大腿骨頭壊死症との鑑別を要した急速破壊型股関節症の1例

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 臨床医学部門 外科学講座 整形外科)

74 歳男性、習慣性飲酒歴あり。左股関節痛を主訴に前医受診、左特発性大腿骨頭壊死症を指摘され当科紹介となる。X 線では左大腿骨頭の圧潰、帯状硬化像、関節裂隙の狭小化を認め、MRI では末梢側に凸の T1 低信号バンドを認めた。THA 施行時の摘出骨頭病理像では、バンド部より近位は肉芽組織が充満しており、圧潰部には骨髓内巨核球および骨破砕片を認め、急速破壊型股関節症の所見であった。

1. 研究目的

近年、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) と診断されるも、専門施設において他疾患の診断となる症例があることが報告されている^{1, 2)}。今回、臨床および画像上、ONFH と鑑別を要した急速破壊型股関節症例を経験したので報告する。

2. 症例報告

74 歳男性、習慣性飲酒歴あり (焼酎 4 合/日)。既往歴: 糖尿病、腎機能障害、心房細動、高尿酸血症。当科初診 5 ヶ月前より誘因なく左臀部から大腿にかけての疼痛が出現し前医受診。腰椎疾患を疑われ、腰椎 X 線、腰椎 MRI を施行されるも特記所見なく経過観察となる。しかし疼痛は徐々に像悪、歩行困難となり再度前医受診、股関節 X 線、MRI にて左 ONFH を指摘され当科紹介となる。初診時、左スカルパ三角に圧痛を認め、左股関節 ROM は疼痛により著明に制限されていた。歩行は片松葉杖で跛行を認めた。

検査所見: CRP 0.16 mg/dL、血沈 25 mm と炎症反応は軽度上昇、HbA1C 7.5%、eGFR 43、UA 6.6 mg/dL であり、TRACP5b は 602 mU/dL と軽度骨吸収マーカーの亢進を認めた。骨密度は腰椎、左大腿骨頭部ともに正常範囲であった。

画像所見: X 線では左大腿骨頭の圧潰および関節裂隙の狭小化と帯状の硬化像を認めた (図 1, 2)。また CE 角 12 度の臼蓋形成不全股であった (図 1)。前医で施行した 5 ヶ月前の腰椎斜位像での骨頭は球形を保たれており急速に骨頭圧潰が進行したことが

示唆された (図 3)。MRI T1 冠状断では末梢凸の低信号バンドを認め (図 4)、STIR 像は骨髓浮腫を呈しバンドより中枢にも部分的な high intensity を認めた (図 5)。腎機能障害により造影 MRI は施行できなかった。

経過: 比較的急速に症状が増悪しており、採血上軽度の炎症反応を認め、糖尿病や腎機能障害を有した易感染性宿主であったため、感染否定目的に股関節穿刺を施行した結果、細菌培養は陰性、尿酸結晶が検出された。

病理所見: THA 施行後の摘出骨頭断面では、X 線での硬化像、MRI での低信号バンド部は赤褐色調であり中枢部は黄白色、最近位部は白色を呈していた (図 6)。バンド部の病理像は肉芽組織の増生と浮腫性変化であり、ONFH に見られる添加骨形成は認めなかった (図 7)。バンドより中枢も肉芽組織が増生しており、骨梁内の核空胞化は認めず、ONFH の所見ではなかった (図 8)。圧潰部は、骨髓内巨核球と骨破砕片を認め急速破壊型股関節症の所見であった (図 9)。



図 1. X 線正面像



図 2. 側面像



図 3. 腰椎斜位
(当科初診 5ヶ月前)

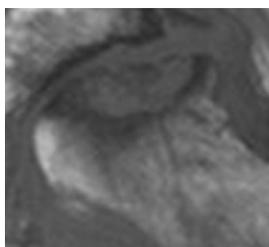


図 4. MRI T1 像

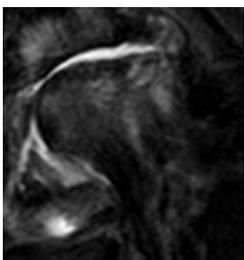


図 5. STIR 像



図 6. 摘出骨頭剖面

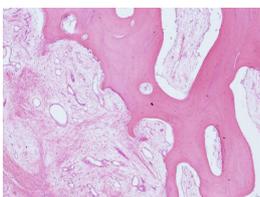


図 7. バンド部(H&E)

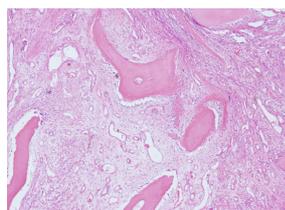


図 8. バンドより中枢



図 9. 圧潰部

3. 考察

本症例は ONFH の関連因子であるアルコール愛飲歴があり、X 線で帯状の硬化像、圧潰を呈し、MRI でも ONFH 様のバンド像を呈していたことより鑑別が困難であり、病理所見に基づき、急速破壊型股関節症と診断した。

近年、ONFH と診断され専門施設に紹介された約半数が他疾患であったと報告されており、内訳は変形性股関節症、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で、ONFH と他疾患を比較すると、ONFH でなかった群は有意

に高齢で、女性、片側例が多く、ステロイド使用歴がなかったと報告されている²⁾。本症例も高齢、片側例で、ステロイド使用歴はなかったが、焼酎 4 合 50 年以上の習慣性飲酒歴があり、臨床的鑑別が更に困難であった。

4. 結論

ONFH と臨床、画像的類似点を有し、病理組織学的診断が必要であった急速破壊型股関節症の 1 例を経験した。

5. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikemura S, et al. The depth of the low-intensity band on the T1-weighted MR image is useful for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the collapsed femoral head. Arch Orthop Trauma Surg. 2018;138:1053-1058.

2. 学会発表

- 1) 安元慧大朗、池村聡、他：大腿骨頭壊死症との鑑別を要した急速破壊型股関節症の 1 例：第 135 回西日本整形・災害外科学会学術集会。福岡。2018.6.2

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) 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;195:W63-8.
- 2) 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*. 2017;40:e117-e123.

痛みの原因を寛骨臼形成不全由来と判断し骨盤骨切り術を施行した

Stage 3A 大腿骨頭壊死症の1例

畑中敬之、本村悟朗、藤井政徳、池村 聡、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)

ポーターライン寛骨臼形成不全(DDH)合併の圧潰後特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の1例(Stage 3A, type B)に対して、画像所見より痛みの由来はDDHによるものと判断し、寛骨臼移動術を施行した。術中股関節鏡では圧潰部と前方関節唇断裂を認めたが、鏡視所見による痛みの由来の判別(ONFH由来かDDH由来か)は困難であった。

1. 研究目的

今回、痛みの由来をDDH由来と判断し骨盤骨切り術を施行した圧潰後ONFHの1例を経験した。本症例の術中股関節鏡所見を過去に当科で施行したStage3A ONFHの股関節鏡所見(29例)と比較し、関節鏡所見により痛みの由来を判別できるか検討した。

2. 症例提示/研究方法

症例:34歳女性 主訴:左股関節痛

17歳時にSLEを発症し、ステロイドの内服を開始された。33歳時にループス腎炎にてステロイドパルスを施行し、その後、両膝関節痛にて両膝骨壊死の診断、また同時期に両股ONFHも診断された。34歳時に左股関節痛の増悪にて手術目的に当院紹介受診となった。画像検査(X線、MRI、CT)(**図1**)では左股関節荷重部内側に軽度の圧潰を伴う壊死域(Stage 3A, type B)を認めた。CE角が24°であり、ポーターラインDDHであった。MRIでは圧潰に特徴的な骨髄浮腫の所見はなかった。股関節造影では明らかな軟骨面の不整像を認めず、股関節外転にて関節適合性を確認した。以上より、ONFHの圧潰による痛みではなく、DDHによる前股関節症によるものと判断した。手術は寛骨臼移動術を施行し、その際に術中股関節鏡も行った。鏡視所見は前上方部で関節唇損傷を認めた。臼蓋軟骨は明らかな異常所見を認めなかったが、大腿骨頭は圧潰部で軽度陥凹を認め、直上の軟骨の軟化を認めた(**図2**)。術後経過は良好で、術

後半年時点で疼痛なく歩行可能となっている。

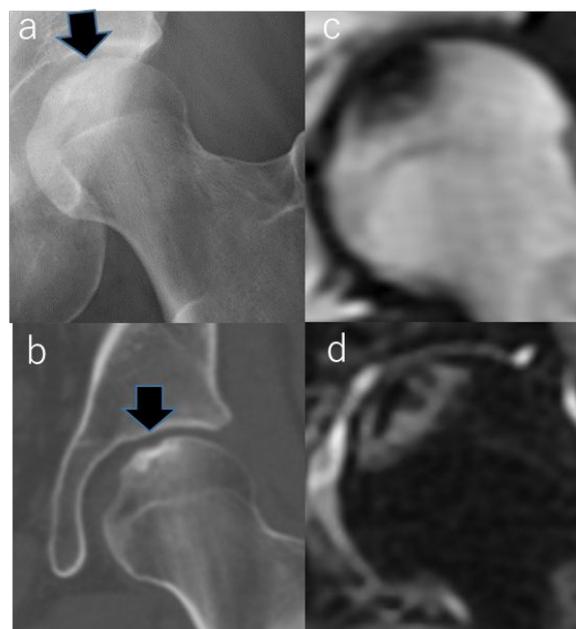


図1(a,b)X線,CTで荷重部内側に軽度の圧潰を伴う壊死域(stage3A,typeB)を認める。(c,d)MRIにて壊死域周辺の骨髄浮腫を認めない。

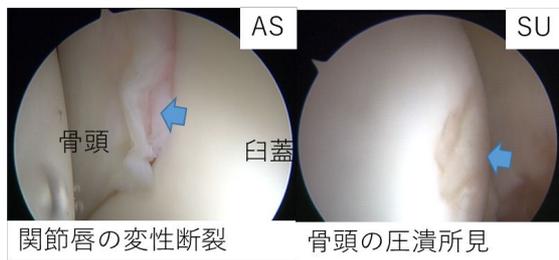


図2 関節唇の変性断裂と骨頭の圧潰所見。

本症例の鏡視所見を、当科において1998年8月から2001年10月にStage3A ONFH に対して股関節鏡を施行した29例(男性13例、女性16例、平均年齢41.2歳)の股関節鏡所見と比較した。股関節鏡の調査項目は白蓋軟骨、大腿骨軟骨、関節唇、骨頭圧潰の有無であり、軟骨評価は野口らの報告¹⁾に基づいて白蓋、骨頭、関節唇の領域を前上方(AS)、上方(SU)、後上方(PS)に三分割し、軟骨 Grade は4段階で評価した。

3. 研究結果

過去に施行した股関節鏡 Stage3A 29例と本症例の鏡視結果の比較を表1に示す。白蓋軟骨、大腿骨軟骨ともに領域に差はなく、Grade1未満もしくはGrade1程度であった。93%の症例で何らかの関節唇損傷を認めたと、領域に有意差はなかった。圧潰所見は34.5%に認めた。

	29症例の結果	本症例
白蓋軟骨変性 (AS/SU/PS)	1.10/1.17/0.93 領域に有意差なし	異常なし
大腿骨軟骨変性 (AS/SU/PS)	0.24/0.10/0.17 領域に有意差なし	SUで grade1
関節唇損傷の割合	93%	あり
関節唇損傷の領域 (AS/SU/PS)	76%/72%/66% 領域に有意差なし	AS部であり
圧潰所見の有無	34.5% (10例/29)	あり

表1 Stage3A ONFH に対して手術時に股関節鏡を施行した29例の鏡視所見と本症例の比較

4. 考察

ONFHとDDH合併の症例に遭遇することは稀ではない²⁾。DDH合併の圧潰後ONFHの治療報告として大腿骨頭回転骨切りと白蓋棚形成術の併用が報告されている³⁾のに対して、圧潰前ONFHの治療に対しては鏡視下の関節唇修復⁴⁾が報告されており、骨頭圧

潰の有無によって治療方針は異なる。

本症例は圧潰後ONFHであったが、壊死範囲はtype Bで小さく、軟骨下骨折もしくは圧潰を示唆するMRI所見である骨髄浮腫⁵⁾を認めなかった。また股関節造影検査を行い、外転時の関節適合性を確認した。画像所見よりボーダーラインDDHによる前股関節症の状態であると判断し、寛骨臼移動術を施行した。術中の股関節鏡視所見では壊死部の圧潰、圧潰部の軟骨の軟化、AS部の関節唇の断裂を認めたものの、Stage3Aの鏡視所見の結果から逸脱するものではなかった。

DDHの前～初期股関節症の関節鏡所見では白蓋・大腿骨の軟骨変性は前上方・上方に多く、変性の度合いは白蓋側が有意に大きいと報告されており¹⁾、Stage3A ONFH 29例においてもその傾向は同様であった。本研究で検討した2/3の症例ではStage3Aであっても鏡視上圧潰所見を呈していなかったことを考慮しても、DDHを合併するStage3A ONFH例においては股関節鏡所見のみで痛みの由来を判別することは難しいことが示唆された。

5. 結論

DDHを合併するStage3AのONFHに対して、画像所見を元にDDHによる症状と判断し、寛骨臼移動術を施行した。鏡視所見による病態の判別(痛みがDDHかONFHか)は困難であった。

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) Noguchi Y, Miura H, Takasugi S, Iwamoto Y.

Cartilage and labrum degeneration in the dysplastic hip generally originates in the anterosuperior weight-bearing area: an arthroscopic observation. *Arthroscopy*. 1999 Jul-Aug;15(5):496-506.

- 2) Roush TF, Olson SA, Pietrobon R, Braga L, Urbaniak JR. Influence of acetabular coverage on hip survival after free vascularized fibular grafting for femoral head osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Oct;88(10):2152-8.
- 3) Motomura G, Yamamoto T, Nakashima Y, Yamaguchi R, Mawatari T, Iwamoto Y. Midterm results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: a preliminary report. *J Orthop Sci*. 2012 May;17(3):239-43.
- 4) Izumida H, Kanaji A, Nishiwaki T, Shimizu H, Fujie A, Tando T, Toyama Y, Suda Y. Acetabular labral tear complicating idiopathic osteonecrosis of the femoral head treated by labral repair with hip arthroscopy: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Nov 18;8:372.
- 5) Meier R, Kraus TM, Schaeffeler C, Torck 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.

大腿骨頸部骨折として治療された特発性大腿骨頭壊死症の 2 例

橋倉一彰、田中健之、田中 栄（東京大学大学院医学系研究科 整形外科）

的確な診断がなされずに複数回の手術を要した 2 症例の経験を報告する。ステロイドパルス療法歴のある、26 歳女性と 69 歳女性。明らかな外傷起点なく股関節痛を自覚し、他院にて単純 X 線で明らかな異常所見はないものの MRI で大腿骨頸部骨折と診断され骨接合術を実施。術後一旦は改善した股関節痛も、徐々に再燃し骨頭圧潰が起こり当院へ紹介。骨接合術前の診断は特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) であったと考え THA を実施し 2 症例ともに経過は良好である。病理診断でも ONFH の診断であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) は非外傷性に大腿骨頭が阻血性壊死に至る疾患である。大腿骨頭に圧潰を生じると、疼痛が著明になり手術療法が行われることが多い。治療は、年齢や分類・病期に応じて、大腿骨骨切り術などの関節温存手術や人工関節置換術がある。したがって、適切な治療を行うためには、正確な診断が必要となる。今回、他院にて的確な診断がなされず大腿骨頸部骨折として治療された ONFH の 2 例を経験したため報告する。

2. 症例報告

症例 1: 26 歳女性

主訴は両側股関節痛。既往歴に双極性障害、アドリアマイシン心筋症がある。2009 年、急性骨髄性白血病に対し、骨髄・臍帯血移植を実施。2016 年 5 月に移植後関連特発性肺炎症候群を発症しステロイドパルス療法が行われた。同年 10 月から外傷機転なく両股関節痛を発症し、前医で両側大腿骨頸部骨折と診断され右人工股関節全置換術 (THA)、左骨接合術が行われた。その後は痛みもなく生活していたが、2018 年 4 月から左股関節痛が再燃し、当院に紹介された。左大腿骨頭壊死症の診断で左 THA の方針となった。

画像所見: 前医初診時の単純 X 線像で転位型の右大腿骨頸部骨折と診断された (図 1 a)。左股関節痛の精査のために MRI を撮像したところ、非転位型の左大腿骨頸部骨折を認め (図 1 b)、これらに対し

右 THA、左骨接合術が行われた (図 1 c)。しかし術後 17 カ月目に、股関節痛が再燃し X 線像で左大腿骨頭の圧潰を認めたため (図 1 d)、当院紹介後に左 THA を行った (図 1 e)。術後の病理所見では、大腿骨頭に特異的な Empty lacunae や Creeping substitution を認め、大腿骨頭壊死症の診断となった (図 1 f)。



図 1 a 前医初診時の股関節単純 X 線像

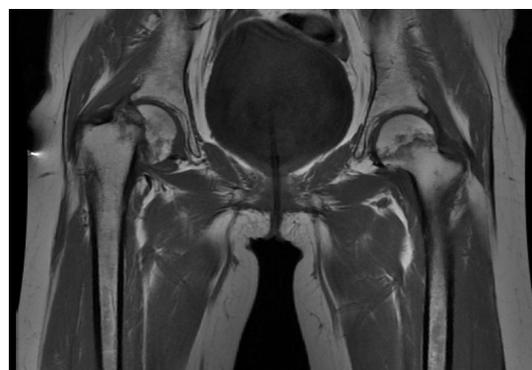


図 1-b 前医初診時の股関節単純 MRI T1 強調像

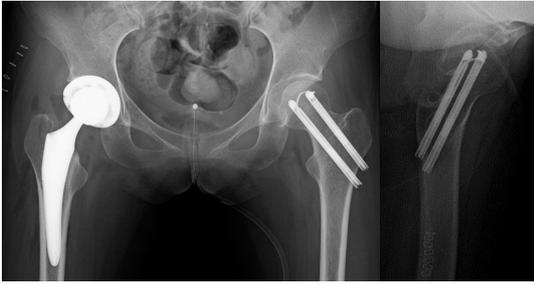


図 1-c 前医術後 1 週の股関節単純 X 線像



図 1-d 前医術後 17 ヶ月後の股関節単純 X 線像

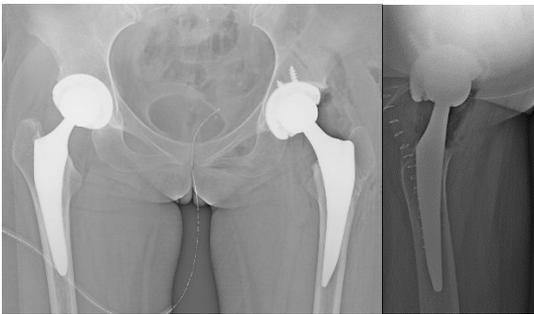


図 1-e THA 術後の単純 X 線像

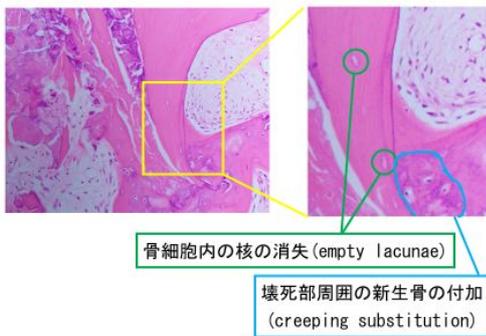


図 1-f 病理画像

以上より前医では、右股関節は転位型の大腿骨頸部骨折と、左股関節は非転位型の大腿骨頸部骨折と診断されたが、病理所見では左股関節は大腿骨頭壊死症の診断であった。20歳代で発症、外傷機転がない、両側罹患、ステロイド使用歴があることから、ステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症と診断し、右股関節は特殊な頸部骨折型、左股関節は Type C2、Stage1 であったと考える。

症例 2: 69 歳女性

主訴は右股関節痛。既往歴に乳がん、慢性腎不全がある。2013年に慢性腎不全に対して腎移植が実施され、その時にステロイドパルス療法が行われた。2017年1月に外傷機転なく右股関節痛を自覚し、他院で9月に右大腿骨頸部骨折が疑われ骨接合術が行われた。その後痛みは改善していたが、2018年5月に誘因なく右股関節痛が再燃し、前医を受診したところ大腿骨頭壊死症を指摘され、当院紹介となった。右大腿骨頭壊死症の診断で右 THA の方針となった。

画像所見: 他院初診時の単純 X 線像で、右股関節痛があったものの有意な所見はなかった(2 a)。精査のために MRI を撮像したところ、右股関節に非転位型の大腿骨頸部骨折を認め(2 b)、右骨接合術が行われた(2 c)。術後 11 カ月目に、右股関節痛の再燃があり、単純 X 線像で右大腿骨頭内に帯状硬化像があり、骨頭の圧潰を認めた(2 d)。そのため右大腿骨頭壊死症の診断で右 THA を行った(2 e)。

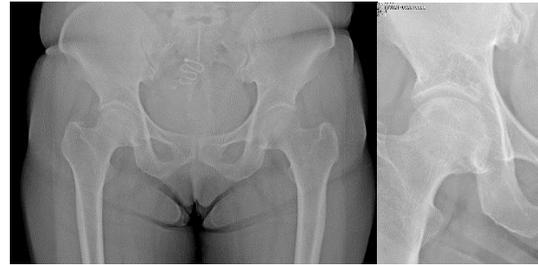


図 2-a 前医初診時の股関節単純 X 線像

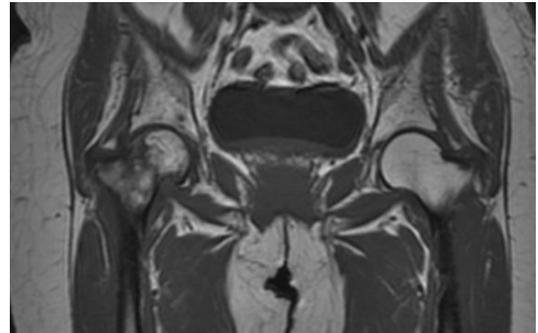


図 2-b 前医初診時の股関節単純 MRI T1 強調像



図 2-c 前手術後 1 週の股関節単純 X 線像



図 2-d 前手術後 11 ヶ月後の股関節単純 X 線像

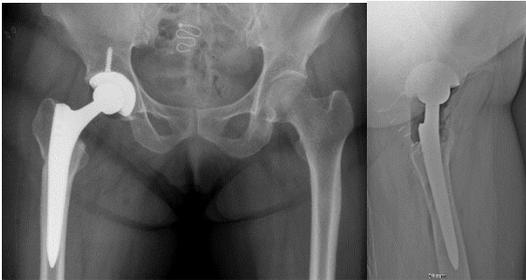


図 2-e THA 術後の単純 X 線像

以上より当初は、右股関節は非転位型の大腿骨頸部骨折と診断されたが、病理所見では大腿骨頭壊死症の診断であった。外傷機転がない、ステロイド使用歴があることから、ステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症と診断し、右股関節は Type C1、Stage2 であったと考える。

3. 考察

ONFH の特徴は、青壮年期に多い、両側罹患が 50%程度であり、ステロイド関連 ONFH に限ると 70%、外傷機転がない、ステロイド投与歴やアルコール多飲がある。2 例の共通点である、外傷歴がなく、ステロイド投与歴がある患者は大腿骨頭壊死症を疑う必要があった。画像所見における大腿骨頸部骨折と診断した原因は、2 例ともに広範な壊死域があったためであり、また加えて症例 1 は対側が特殊な頸部骨折型であったためと考える。

ONFH の治療には、保存療法、骨切り術など

の関節温存手術、THA がある。通常であれば 2 例ともに大腿骨頭の圧潰がなかったため、荷重制限などの保存療法が適応であり、壊死範囲によっては大腿骨骨切り術や、待機的 THA が選択肢としてあがると考えられた。今回の 2 例では大腿骨頸部骨折と診断したために、骨接合術が行われているが、効果としては Core decompression と類似していると考えられる。Miyahara らは、Core decompression の成績は術後 6 か月までの症状改善は 83.3%であり、73.3%の症例で骨頭圧潰に至った¹⁾と報告しており、また Auregan らは 27 か月の観察期間で術後 24.6%が平均 15 か月後に THA に Conversion された²⁾と報告している。今回の 2 例は、骨接合術により一時的に症状は改善したものの、症例 1 は術後 18 か月で、症例 2 は術後 8 か月で大腿骨頭は圧潰し THA に Conversion されており、骨接合術の効果は一時的かつ限定的であり、不要な手術であった可能性が高いと考える。

4. 結語

- 1) 大腿骨頸部骨折と診断され、骨接合術が行われた ONFH の 2 症例を経験した。
- 2) 骨接合術には Core decompression と類似した作用がある可能性はあるが、一時的に症状を改善させたものの、短期に大腿骨頭の圧潰を来すため、不要な手術であった可能性が高く、正確な診断が必要である。

5. 研究発表

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) Miyahara HS, Rosa BB, Hirata FY, Gurgel HMC, Ejnisman L, Vicente JRN. What is the role of core decompression in the early stage of osteonecrosis of the femoral head? Evaluation of the surgical

result by function score and radiological follow up.
Rev Bras Orthop 2018 Aug 2;53(5):537-542

- 2) Auregan JC, Villain B, Begue T. What is the rate of patients undergoing at total hip arthroplasty after core decompression and insertion of a tantalum rod in osteonecrosis of the femoral head: a systematic review. Int orthop 2018Dec;42(12):2737-2743

平成 30 年度 特発性大腿骨頭壊死症に対する術前術後 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 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
関 泰輔 (名古屋大学医学部附属病院 整形外科)
林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科学)
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は病状の進行に伴い関節に痛みが生じ患者の生活が障害され、進行度に応じて手術治療が行われる。その対象患者は壮年期が多く回復過程が社会活動に及ぼす影響も大きいと考えられ、その術前術後 QOL を明らかとすることは重要である。

本研究の目的は、ONFH に対して最も多く行われている人工股関節全置換術(THA)と大腿骨骨切り術における術前後の経時的 QOL の推移を明らかにすることとした。

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

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 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。

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や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⁾、再

生医療¹¹⁾が行われている。

近年患者による疾患の状況を患者自身によって評価する生活の質(Quality of Life: QOL)評価は重要とされており、患者自身の報告による Patient-Reported Outcome Measures (PROMS)を用いて QOL を明らかとすることの価値が示されている¹²⁾。

ONFH 患者の QOL についての報告は、その進行度や患者背景により異なる特徴があることが報告されている¹³⁾。また、手術療法による QOL への影響についての報告は THA と大腿骨骨切り術の術後評価についていくつか報告がみられる¹⁴⁻¹⁶⁾。しかし十分な症例数において THA と大腿骨骨切り術の術前術後経緯を経時的に検討した報告は見られない。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。そこで本研究では最も多く行われている THA と大腿骨骨切り術の ONFH に対する術前術後 QOL 評価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4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手術前患者とした。術後は6か月後、1年後、2年後を追跡調査とした。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。

215 例の術前データのうち、両側罹患例で左右各1回ずつの2回手術を行った患者は1回目の手術時のデータは除外し2回目のデータを用いた。また、重篤な合併症や死亡例は除外した。以上により183例(有効回答71.4%)を解析対象とした。(男108例:女76例, THA141例(平均年齢51.2±14.2歳):大腿骨骨切り術42例(平均年齢34.1±9.7歳))であった。

大腿骨骨切り術の内訳は大腿骨弯曲内反骨切り術25例、大腿骨頭回転骨切り術17例であった(表1)。2018年11月の時点で術後追跡できた症例は、術後6ヶ月139例(THA104例:大腿骨骨切り術35例)、術後1年140例(106例:34例)、術後2年75例(56例:19例)であった。

2) 調査票の構成

患者 QOL は疾患特異性尺度と包括的尺度の両方を用いることが良いとされ¹⁷⁾、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)¹⁸⁾、Oxford Hip Score(OHS)¹⁹⁻²¹⁾を用い、包括的健康 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた²²⁾。

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^{23,24)}。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)の得点は、手術側の得点を用いた。

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(PCS: 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。

また仕事を持つ壮年期患者が多いことから、「股関節の病気が仕事に差支えがあるか」について「とてもある」から「全くない」の4段階で問うた。

3) 分析方法

これら患者 QOL 得点の術前、術後6カ月、術後1年、術後2年の経時的変化を確認した。解析は記述統計と THA 群、大腿骨骨切り術群各群の経時的得点比較を行った。(Friedman 検定, Wilcoxon の符号付順位検定 (Bonferroni 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

本研究対象者の男女比は男性が約60%と多かった。また平均年齢は、THA 群51.2歳、大腿骨骨切り術群34.1歳であった。術前から術後2年にかけての QOL 変化は THA 群においてはすべての項目に、大腿骨骨切り術群は SF12v2(MCS: 精神的健康)以外のすべての項目で有意に改善していた。P-value は THA 群は JHEQ 股関節の満足($p < 0.0001$)、痛み($p < 0.0001$)、動作($p < 0.0001$)、メンタル($p < 0.0001$)、OHS($p < 0.0001$)、SF-12v2 PCS($p < 0.0001$)、MCS($p = 0.048$)、RCS($p = 0.013$)であった。大腿骨骨切

り術群は JHEQ 股関節の満足(p<0.0001), 痛み(p<0.0001), 動作(p<0.0001), メンタル(p=0.002), OHS(p=0.001), SF12v2 PCS(p=0.007), MCS(n.s), RCS(p=0.012)となっていた。(Friedman 検定)

術前, 術後 6 カ月, 術後 1 年, 術後 2 年の各期間の変化については, THA 群においては, SF-12v2 (MCS/RCS) 以外の項目はすべて術前から術後 6 カ月で有意に改善していた。(表 2)

大腿骨骨切り術群においては, 術前から術後 6 カ月では JHEQ の「股関節の満足」についてのみ有意に改善し, 術後 6 カ月から 1 年にかけては, JHEQ「股関節の満足」, 「動作」, OHS が有意に改善していた。(表 3)

患者の仕事への影響については, 「股関節の病期のせいで仕事に差し支えがありますか」に回答している人のうち, 術前には「とてもある」と回答していた人は THA 群も大腿骨骨切り術群も 60%を超えていたが, 術後 2 年では, 「ほとんどない」「全くない」の合計が THA 群では 60%を超え, 大腿骨骨切り術群でも 30%に近かった。(表 4)

4. 考察

本研究対象者の男女比は男性が多く, 本邦の ONFH 患者の男女比とほぼ同等であった。また患者年齢は大腿骨骨切り術群の方が THA 群より若かった。これは大腿骨骨切り術の手術適応には年齢制限があり若年の症例に多いことによると思われる。

本研究結果により, THA 群, 大腿骨骨切り術群ともに, 術後は経時的に身体的 QOL を中心に有意に改善していることが確認された。これらの結果は先行研究においての手術による QOL 改善効果の報告と同様の結果であった¹⁴⁻¹⁶⁾。しかし, THA 群と大腿骨骨切り術群の術後経過には回復期間に違いがあり, THA 群は術後 6 カ月でほとんどの項目で有意に改善したが, 大腿骨骨切り術群は術後 1 年を経て有意な改善が認められたものが多かった。大腿骨骨切り術では大腿骨骨切り術部の骨癒合が得られるまでは安静期間が必要であることから, 身体機能の回復に時間がかかることが推察された。

しかし精神的 QOL を示す JHEQ メンタルや SF-12v2 (MCS)においては THA 群と大腿骨骨切り術群の得点は同様であり, QOL の下位項目による特徴があることが考えられた。また, 本研究結果は術後 2

年までの追跡であったが, 術後の経過はその後も変化することが予測され, さらなる QOL 推移の追跡が必要であると考えられる。

壮年期患者にとって仕事に関する活動性は重要な精神的充足のための要素である²⁵⁾。本研究対象者の仕事への影響も術後の回復に伴って改善されており, 患者 QOL 改善が壮年期患者の社会活動への充実につながっていることが示唆された。

5. 研究の限界

本報告時には術後追跡期間の 2 年を満たしていない対象者や追跡できなかった対象者がおり, 全対象者の経時的変化の検討は行っていない。

6. 結論

- ・ ONFH患者において THA 群, 大腿骨骨切り術群ともに術後QOLは改善していた。
- ・ THAと大腿骨骨切り術では, 回復段階に違いがあり, 大腿骨骨切り術では, 長期的な経過の推移を確認していく重要性が示唆された。
- ・ ONFH 患者の仕事への影響は経時的に改善していた。社会的役割を持つ壮年期が多い ONFH 患者の術後社会復帰が示唆されていた。

7. 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 multicentre study. *International Orthopaedics*. 2018; 42:1517-1525

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, 中島康晴, 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, 山本卓明, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症患者における術前術後の性別による QOL の特徴, 第 45 回日本股関節学会学術集会. 名古屋市,

2018.10.26

- 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, 中島康晴, 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, 山本卓明, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症患者における術前術後の経時的 QOL 評価, 第 45 回日本股関節学会学術集会. 名古屋市, 2018.10.27

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) 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, Zywiell 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) Theresa Weldring, Patient-Reported Outcomes (pROs) and patient-Reported Outcome Measures (pROMs): Health Services Insights. 2013; 6: 61-68
- 13) 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 multicentre study. *Int Orthop.* 2018; 42:1517-1525
- 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) 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.
 - 17) 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. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(6): 801-808
 - 18) Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Atsumi T, Ishii M, Izumi K, Ichiseki T, Ito H, Okawa T, Ohzono K, Otsuka H, Kishida S, Kobayashi S, Sawaguchi T, Sugano N, Nakajima I, Nakamura S, Hasegawa Y, Fukuda K, Fujii G, Mawatari T, Mori S, Yasunaga Y, Yamaguchi M. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2012;17:25-38
 - 19) Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78-B:185-190
 - 20) 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: 35-39
 - 21) 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
 - 22) 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): 220-233
 - 23) 関 泰輔, 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.
 - 24) 竹上 靖彦, 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.
 - 25) 青木きよ子, 第1章 成人であるということ, 第1部, 成人期のひとの理解, 安酸史子編, メディカ出版, 2004; 大阪.

表 1. 対象者属性

年齢	平均 (SD) (最小-最大)	THA (n=142)		大腿骨骨切り術 (n=42)	
		51.2(14.2)	24-84	34.1(9.7)	17-49
		n	%	n	%
性別	男	85	59.9	23	54.8
	女	57	40.1	19	45.2
		大腿骨骨切り術術式			
		大腿骨弯曲内反骨切り術		25	59.5
		大腿骨頭回転骨切り術		17	40.5
関連要因	ステロイド投与歴のみ	66	46.5	21	50.0
	習慣性飲酒のみ	37	26.1	12	28.6
	両方あり	33	23.2	6	14.3
	両方なし	5	3.5	3	7.1

表 2. THA 患者の術前・術後 6 カ月・術後 1 年・術後 2 年の JHEQ, OHS, SF-12v2

	術前 中央値	四分位範囲		術後6カ月 中央値	四分位範囲		術後1年 中央値	四分位範囲		術後2年 中央値	四分位範囲	
*JHEQ												
股関節の満足	89.5	75.5	95.0	10.0	3.0	33.5	10.0	2.0	28.0	12.0	12.0	42.8
痛み	7.0	3.0	10.0	24.0	21.0	28.0	24.0	21.0	28.0	25.0	18.8	28.0
動作	4.0	2.0	8.0	12.0	7.0	17.5	15.0	10.0	20.0	16.0	8.0	23.0
メンタル	9.0	6.0	13.0	18.0	12.0	23.8	21.0	13.5	25.5	21.0	13.0	27.0
**OHS												
	25.0	17.0	31.0	41.0	36.0	46.0	43.0	39.0	47.0	43.0	36.8	46.0
**SF-12v2												
PCS	23.4	12.8	31.8	40.5	29.5	49.7	41.9	32.6	51.4	37.9	29.3	49.8
MCS	53.2	46.0	59.4	56.3	48.8	62.7	59.3	52.0	64.7	53.0	47.2	61.6
RCS	33.5	22.2	43.0	45.1	34.5	52.1	47.3	37.0	54.2	44.2	32.3	54.7

Wilcoxon の符号付順位検定 (Bonferroni 調整)

*JHEQ: Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire

**OHS: Oxford Hip Score

***SF-12v2: PCS; 身体的健康、MCS; 精神的健康、RCS; 役割/社会的健康

表3. 大腿骨骨切り術患者の術前・術後6カ月・術後1年・術後2年のJHEQ, OHS, SF-12v2

	術前 中央値	四分位範囲		術後6カ月 中央値	四分位範囲		術後1年 中央値	四分位範囲		術後2年 中央値	四分位範囲	
*JHEQ												
股関節の満足	84.5	66.8	100.0	51.0	33.0	79.0	31.0	10.0	79.0	31.0	15.0	70.0
	<p>p=0.0015 (術前 vs 術後6カ月), p=0.0001 (術前 vs 術後1年), p=0.0001 (術前 vs 術後2年), p=0.0079 (術後6カ月 vs 術後1年), p=0.0019 (術後6カ月 vs 術後2年)</p>											
痛み	11.0	7.0	16.3	16.0	12.0	27.0	21.0	15.0	26.3	20.0	17.0	24.0
	<p>p=0.0011 (術前 vs 術後6カ月), p=0.0002 (術前 vs 術後1年)</p>											
動作	8.5	4.3	14.0	10.0	7.0	16.0	12.5	9.0	22.0	17.0	11.0	21.0
	<p>p=0.0008 (術前 vs 術後6カ月), p=0.0004 (術前 vs 術後1年), p=0.0002 (術後6カ月 vs 術後1年), p=0.0022 (術後6カ月 vs 術後2年)</p>											
メンタル	11.0	7.8	18.0	15.0	11.0	22.0	18.0	13.0	24.5	21.0	11.8	26.3
	<p>p=0.0003 (術前 vs 術後6カ月), p=0.0015 (術前 vs 術後1年)</p>											
**OHS												
	29.0	22.0	36.5	37.0	31.0	43.0	41.0	34.5	45.5	42.0	37.8	46.0
	<p>p=0.0001 (術前 vs 術後6カ月), p=0.0026 (術前 vs 術後1年)</p>											
***SF-12v2												
PCS	23.8	15.3	34.6	31.8	31.8	44.0	38.1	31.4	48.1	41.6	23.1	54.8
	<p>p=0.0005 (術前 vs 術後6カ月)</p>											
MCS	55.7	43.0	63.1	58.9	52.9	65.0	60.5	52.1	66.6	57.5	46.0	62.5
RCS	38.5	22.7	50.4	42.3	35.7	48.0	47.3	40.8	50.6	45.1	32.4	54.7
	<p>p=0.0034 (術前 vs 術後6カ月)</p>											

Wilcoxon の符号付順位検定 (Bonferroni 調整)

*JHEQ: Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire

**OHS: Oxford Hip Score

***SF-12v2: PCS; 身体的健康、MCS; 精神的健康、RCS; 役割/社会的健康

表 4. 股関節の病期によって仕事に差支えがあるか

	THA								大腿骨骨切り術							
	術前(n=91)		術後6カ月(n=68)		術後1年(n=73)		術後2年(n=26)		術前(n=32)		術後6カ月(n=23)		術後1年(n=27)		術後2年(n=17)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
とてもある	57	62.6	13	19.1	7	9.6	3	11.5	26	81.3	10	43.5	7	25.9	3	17.6
すこしある	33	36.3	37	54.4	38	52.1	6	23.1	2	6.3	10	43.5	12	44.4	9	52.9
ほとんどない	1	1.1	16	23.5	21	28.8	13	50.0	4	12.5	3	13.0	4	14.8	3	17.6
全くない	0	0.0	2	2.9	7	9.6	4	15.4	0	0.0	0	0.0	4	14.8	2	11.8

前方壊死分界部の位置が骨頭圧潰進行に及ぼす影響

宇都宮健、本村悟朗、池村 聡、山口亮介、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、徐 明剣、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)

特発性大腿骨頭壊死症における前方壊死分界部の位置が圧潰進行に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、発症後1年以上保存的に経過観察可能でありType BまたはType C1に該当した28例30股の圧潰進行を調査した。ラウエンシュタイン像において、前方壊死分界部が臼蓋荷重部の内側2/3よりも外側に位置した場合、圧潰幅の進行量は有意に大きく、1mm以上の圧潰進行をendpointとした生存曲線では約半数で発症から1年以内に圧潰進行を認めた。Type BまたはType C1症例の圧潰進行に関し前方壊死分界部の位置が重要であることが示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)における圧潰進行の危険因子として、股関節 MRI 前後像における外側壊死分界部の位置が重要であることが報告されている^{1, 2)}。しかしながら前方壊死分界部の位置と圧潰進行の関連性は不明である。

本研究の目的は前方壊死分界部の位置が圧潰進行に及ぼす影響を明らかにすることである。

2. 研究方法

2010年1月から2017年5月に当科を初診したONFH患者の中で発症後1年以上保存的に経過観察可能であった40例49股のうち、Type BまたはType C1に該当する28例30股を対象とした。

股関節90度屈曲位・外転45度・内外旋中間位で単純X線ラウエンシュタイン像を撮影し、前方壊死分界部と臼蓋の位置関係を評価したところ、前方壊死分界部が臼蓋荷重部の内側1/3に位置するArea Iに1股、内側1/3から内側2/3に位置するArea IIに12股、内側2/3よりも外側に位置するArea IIIに17股がそれぞれ該当した。

Area I+II群の13股とArea III群の17股に分け、性別・Type分類・関連因子・発症時年齢・発症時BMI・手術の有無・発症時から最新観察時までの経過観察期間を調査した。

また股関節単純MRIの正中冠状断と正中水平断

のそれぞれにおける壊死角の和をModified-Kerboul角と定義し³⁾、2群間で比較した。

股関節単純X線正面像とラウエンシュタイン像において圧潰幅を計測し、各外来受診時の圧潰幅と発症時の圧潰幅の差を圧潰幅の変化量とし、2群で比較した。さらに1mm以上の圧潰幅の進行をendpointとした生存曲線を各群で作成した。

統計学的検定は連続尺度にはWilcoxon検定、名義尺度にはFisher正確検定、生存率はLog-rank検定を用い、いずれも5%未満を有意水準とした。

3. 研究結果

Area I+II群とArea III群の間で、性別、Type、関連因子、発症時年齢、発症時BMI、経過観察期間に有意差はなかった。

Modified-Kerboul角はArea I+II群で 213.0 ± 61.8 度、Area III群で 224.6 ± 57.4 度であり、有意差はなかった($p = 0.58$)。

発症時圧潰幅はArea I+II群で 2.01 ± 0.81 mm、Area III群で 1.92 ± 0.67 mmであり、有意差はなかった($p = 0.78$)。一方、発症時から最新観察時の圧潰幅の変化量は、Area I+II群で 0.81 ± 0.89 mm、Area III群で 2.73 ± 2.00 mmであり、統計学的に有意差を認めた($p = 0.0006$)。1mm以上の圧潰幅の進行をendpointとした生存曲線では、Area III群の方がArea II群よりも有意に生存率は低く($p = 0.0003$)、Area III

の約半数で発症から1年以内に圧潰が進行した。

手術に至った症例は Area I+II 群では1股に対し Area III 群では11股であり、統計学的に有意差を認めた ($p = 0.0024$)。

4. 考察

本研究では、ラウエンシュタイン像において前方壊死分界部の位置が臼蓋荷重部の内側2/3よりも外側に存在する場合、約半数において発症から1年以内に圧潰進行を認めた。圧潰発生には前方壊死分界部の位置が重要であるという報告があり^{3,4)}、また股関節 MRI 前後像における外側壊死分界部の位置が圧潰進行に重要であるとされている^{1,2)}。したがって、前方壊死分界部の位置は外側壊死分界部の位置とともに、圧潰進行に重要である可能性が示唆された。

5. 結論

Type B または Type C1 症例の圧潰進行に関し前方壊死分界部の位置が重要であった。

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) Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T. Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 1991; 73:68-72.
- 2) 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; 76:215-23.

- 3) Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Hatanaka H, Utsunomiya T, Baba S, Nakashima Y. The effect of the anterior boundary of the necrotic lesion on the occurrence of collapse in osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2018; 42(7): 1449-1455.
- 4) 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):130-6.

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後の 骨 SPECT/CT 所見～壊死部の tracer uptake と術後経過との関連～

馬場省次、本村悟朗、池村 聡、山口亮介、福土純一、濱井 敏、藤井政徳、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科)

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する大腿骨頭前方回転骨切り術(ARO)の術後関節症性変化が進行する一因として、移動した圧潰部の圧潰進行が報告されている¹⁾。一方、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)に対する ARO では術後成績は非常に良好であり、その一因として移動した圧潰部(骨折部)の圧潰進行がないことが報告されている²⁾。これらの報告は、圧潰部の性状の違い、すなわち ONFH は necrotic bone であり SIF は viable bone であることを反映していると考えられる。

骨 SPECT/CT は ^{99m}Tc 骨シンチグラフィーに、CT の解剖学的情報組み合わせることにより局所の血流評価が可能である³⁾。当科では ONFH に対する ARO 術後に、骨頭血流確認のため 2009 年からルーチンに骨 SPECT/CT を撮像している。本研究の目的は、ARO 術後 SPECT/CT における壊死部の tracer uptake の有無と、術後の壊死部の圧潰進行との関連を明らかにすることである。

2. 研究方法

2009 年 2 月から 2015 年 2 月に当科で ARO を施行した ONFH 患者 60 人 69 股から、術後感染例等を除外した 50 人 59 股のうち、2 年以上経過観察が可能であった 47 人 54 股を対象とした(follow up rate 91.5%)。性別は男性 40 股女性 14 股、手術時年齢は平均 39.6(18 62)歳、BMI は平均 23.1(16.2 32.5)kg/m²、術後経過観察期間は平均 5.2(2.5 8.3)年であった。ONFH の Stage 分類⁵⁾では Stage3A が 41 股、3B が 13 股、Type 分類⁵⁾では TypeB が 2 股、C1 が 25 股、C2 が 27 股であった。発症から SPECT/CT 撮影までの期間は平均 5.8(1 39)ヶ月であった。

画像評価は、SPECT/CT 軸位断像の少なくとも 1 枚のスライスで、壊死部に tracer uptake が確認できたものを uptake ありと定義し、2 検者で評価を行った。また、術前 MRI の脂肪抑制 T2 強調画像(FS-T2WI)の冠状断像で、周囲骨髄の信号と比較した壊死部の高信号の有無を調査した。術後経過の評価は、最終診察時の単純 X 線股関節正面像またはラウエンシュタイン像で、壊死部の圧潰を 2mm 以上⁶⁾ 認めたものを

圧潰進行ありと定義した。壊死部の tracer uptake の有無と術後圧潰進行との関連を調査し、また、壊死部の tracer uptake の有無と関連する因子についても検討を行った。

3. 研究結果

54 股中、壊死部の tracer uptake は 11 股(20.4%)で認め、2 検者間の 係数は 0.81 と高値であった。術後経過の評価では、54 股中 17 股(31.5%)で術後圧潰進行を認め、この 17 股中 2 股で人工関節置換術を要した。壊死部の uptake と圧潰進行との関係では、uptake を認めた 11 股は全例圧潰進行を認めなかったのに対し、uptake を認めなかった 43 股のうち 17 股(39.5%)で圧潰進行を認め、uptake を認めたものは有意に圧潰進行が少なかった($p=0.011$)。

壊死部の uptake の有無に影響する因子の多変量回帰分析では、術前 MRI での壊死部の高信号が独立した影響因子であった($p=0.045$)。

4. 考察

本研究では、ARO 術後 SPECT/CT で壊死部に tracer uptake を認めた 11 股は、全例術後壊死部の圧潰進行を認めなかった。これは、SIF に対する ARO と同様の所見²⁾であり、術後壊死部の血流(修復反応)があると、術後圧潰進行が起こりにくい可能性が示唆された。

また、本研究では、ARO 術後の tracer uptake の有無に影響する因子は、術前 MRI・FS-T2WI での壊死部の高信号が独立した影響因子であった。しかし、術前 MRI で高信号を認めた 18 股のうち、術後に壊死部の uptake を認めたものは半数の 9 股であり、術前 MRI・FS-T2WI は必ずしも血流を評価できているわけではないため、術後経過を予測しうるものではなく参考程度にとどめておく必要があると考えられた。

5. 結論

ARO 術後の SPECT/CT での壊死部の tracer uptake の有無は、術後壊死部の圧潰進行と有意に関連しており、壊死部の修復の有無が ARO 術後の圧潰進行と関連している可能性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・馬場省次、本村悟朗、池村聡、福士純一、濱井敏、藤井政徳、中島康晴:大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭前方回転骨切術後の骨 SPECT/CT 所見～壊死部の tracer uptake と術後経過との関連～、第 135 回西日本整形・災害外科学会学術集会、福岡、2018.6.2-3.

・馬場省次、本村悟朗、池村聡、山口亮介、福士純一、濱井敏、藤井政徳、中島康晴: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後の骨 SPECT/CT 所見～壊死部の tracer uptake と術後圧潰進行との関連～、第 45 回日本股関節学会学術集会、名古屋、2018.10.26-27.

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) 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. 2017 Jul;137(7):933-938.
- 2) 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. JB JS Open Access. 2017 Mar 23;2(1):e0013.
- 3) Luk WH1, Au-Yeung AW, Yang MK. Diagnostic value of SPECT versus SPECT/CT in femoral avascular necrosis: preliminary results. Nucl Med Commun. 2010 Nov;31(11):958-61.
- 4) Lee YK, Ha YC, Cho YJ, Suh KT, Kim SY, Won

YY, Min BW, Yoon TR, Kim HJ, Koo KH. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Jul 15;97(14):1142-8.

- 5) 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.
- 6) 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.

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、河野紘一郎、池村 聡、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)
山本卓明 (福岡大学医学部 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。2018年6月時点で本先進医療を実施可能な医療機関は全国5施設で、追加医療機関5施設においてはIRB承認済みで厚労省への申請準備中である。総登録症例数は11例であり、試験薬3剤の併用投与はこれまでのところ安全に行えている。今後は2018年4月1日に施行された臨床研究法に対応するために、2019年3月末までに認定IRBにおける継続承認を受ける必要がある。

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」(2014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、大腿骨頭壊死症の評価は治療開始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労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

2017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、2018年6月までに11例の登録が行われている。これまでに2症例において重篤な有害事象が報告されているが、いずれも試験薬との因果関係なしとの判断で倫理審査委員会において臨床試験継続が承認されている。

4. 今後の展望

今後は2018年4月1日に施行された臨床研究法に対応するために、2019年3月末までに認定IRBにおける継続承認を受けるべく準備を進めている。

5. 研究発表

- 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

大腿骨頭壊死症における圧潰進行予測

宇都宮健、本村悟朗、池村 聡、山口亮介、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、徐 明剣、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)

Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味し特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)における圧潰進行との関連性を明らかにすることを目的とし、発症後一年以上保存的に経過観察可能であった ONFH の 49 例 57 股を対象とした。外側ならびに前方壊死境界域の臼蓋荷重部に対する位置関係と圧潰進行との関連性を検討したところ、Type C2 では全例に圧潰進行を認め、Type B または Type C1 においてはラウエンシュタイン像で前方壊死境界域が臼蓋荷重部の 2/3 より外側に位置した場合、高率に圧潰進行を認めた。Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味することで、特に Type B、Type C1 における圧潰進行の予測に有用であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)の圧潰発生・進行の予測に関し臼蓋荷重部に対する外側壊死境界域の位置 (Type 分類)の有用性が多数報告されているが、Type B の圧潰発生率は 0-71%と報告によって様々であり¹⁻⁶⁾、他の要因の関与も示唆されている。

近年、我々は前方壊死境界域の位置が圧潰発生に影響することを報告した⁷⁾。そこで Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味することで、予後予測の精度が高まるのではないかとという仮説を立てた。本研究の目的は Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味し、ONFH における圧潰進行との関連性を明らかにすることである。

2. 研究方法

2010 年 1 月から 2017 年 8 月に当科外来を受診した ONFH 患者 398 例の中で、発症後 1 年以上保存的に経過観察可能であった 49 例 57 股 (男性 28 例 女性 21 例、発症時平均年齢 46.5 歳)である。経過観察期間は平均 34 か月であった。

股関節単純 X 線正面像の Type 分類の内訳は、Type B が 6 股、Type C1 が 35 股、Type C2 が 16 股であった。また股関節屈曲 90 度・外転 45 度で撮像したラウエンシュタイン像を用い、前方壊死境界域の臼蓋荷重部との位置関係を評価したところ、前方壊死境界域が臼蓋荷重部の内側 1/3 に位置する Area I に 2 股、内側 1/3 から内側 2/3 に位置する Area II

に 17 股、内側 2/3 よりも外側に位置する Area III に 38 股がそれぞれ該当した。

股関節単純 X 線正面像とラウエンシュタイン像において圧潰幅を計測した⁸⁾。圧潰幅の進行量は各外来受診時と発症時それぞれの圧潰幅の差で求め、1 mm 以上の場合を圧潰進行ありと定義した⁹⁾。

1 mm 以上の圧潰幅の進行を endpoint とした生存曲線を、Type 分類と Area 分類それぞれにおいて検討した。また Type 分類・Area 分類の組合せと圧潰幅の進行との関連を調査し圧潰進行を予測する Risk matrix を作成した。

3. 研究結果

1 mm 以上の圧潰幅の進行を endpoint とした生存曲線では、Type C2 の生存率は Type B、Type C1 よりも有意に低かった ($p < 0.0001$)。一方で、Type B と Type C1 の生存率に有意差はなかった ($p = 0.12$)。また、Area III の生存率は Area II よりも有意に低かった ($p < 0.0001$)。

Type 分類において 1mm 以上の圧潰幅の進行を認めたものは、Type B の 6 股中 2 股 (33.3%)、Type C1 の 35 股中 22 股 (62.8%)、Type C2 の 16 股全例であった。Risk matrix では、Type B または Type C1 で Area III に該当した 24 股中 21 股 (87.5%)において 1mm 以上の圧潰幅の進行を認めた。

4. 考察

本研究から Type B、Type C1 の中でも前方壊死境界域の位置が Area III に該当する場合、高頻度に圧潰幅の進行を認めた。

ONFH の圧潰発生・進行を予測する際、欧米では壊死体積を用いた三次元的評価が望ましいとされる¹⁰⁾。本研究は壊死境界域の位置を股関節単純 X 線正面像とラウエンシュタイン像の 2 方向で評価することで、三次元的評価へ近づいたため圧潰進行の詳細な予測に繋がった可能性が考えられた。

5. 結論

Type 分類に前方壊死境界域の位置を加味することで、特に Type B、Type C1 における圧潰進行の予測に有用であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, et al. 2002. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 7: 601-5.
- 2) Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T. Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 1991; 73:68-72.
- 3) 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;305:190-9.

- 4) Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 358: 149-57.
- 5) 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(5): 1087-92.
- 6) Kang JS, Moon KH, Kwon DG, Shin BK, Woo MS. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2013; 37(3): 379-84.
- 7) Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Hatanaka H, Utsunomiya T, Baba S, Nakashima Y. The effect of the anterior boundary of the necrotic lesion on the occurrence of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018; 42(7): 1449-1455.
- 8) Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Sonoda K, Hatanaka H, Baba S, Kawano K, Yamamoto T, Nakashima Y. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis. *J Orthop Res*. 2018.doi: 10.1002/jor.24124.
- 9) 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; 400:149-57.
- 10) Steinberg ME, Oh SC, Khoury V, Udupa JK, Steinberg DR. Lesion size measurement in femoral head necrosis. *Int Orthop*. 2018; 42(7): 1585-1591.

ステロイド投与家兔骨壊死モデルにおける 骨髄由来間葉系幹細胞の全身投与による予防

植田修右、市堰 徹、土屋雅信、相馬大輔、兼氏 歩、川原範夫
(金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学)
上田善道 (金沢医科大学 病理学)

ステロイド関連大腿骨頭壊死症の原因は虚血といわれている。しかし、その詳細な病態は未だ解明されていない。近年その予防に関しても検討されているが、再生医療の概念を取り入れた研究は少ない。また予防を考える上で、侵襲の少ない方法を検討する必要がある。そこで、今回ステロイド投与家兔骨壊死モデルを用いて、低侵襲である静脈内投与を選択し、骨髄由来間葉系幹細胞を全身投与することで骨壊死が抑制されるか検討した。

1. 研究目的

ステロイド関連大腿骨頭壊死症の分野では、再生医療の概念を取り入れた予防法についての報告が非常に少ないことが現状である。そのため、再生医療を念頭に置いた侵襲の少ない予防法を考える必要がある。近年骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)についての研究が数多く報告されている。MSC における組織修復作用や傷害部位への集簇(Homing)、免疫抑制効果などが注目されており、肝障害や虚血性心疾患などの予防法や治療法として期待されている¹⁾。そこで、ステロイド投与家兔骨壊死モデルを用いてMSCの全身投与による骨壊死の予防効果の可能性について検討した。

2. 研究方法

経静脈的に全身投与した MSC の各部位への分布を調査するために緑色蛍光タンパク質(GFP)ベクターをMSCに導入し、蛍光染色にてMSCにGFPが確実にLabelingしていることを確認し、本検討を行った。GFP-labeled MSC (GFP-MSC)を日本白色家兔の耳静脈に静脈内投与し、さらにメチルプレドニゾロン20mg/kg (MP)を殿筋内投与した。骨内への傷害が発生する投与後3日目に安楽死させ、大腿骨、脊椎、肝臓、腎臓、肺、血管を採取し、各臓器におけるウエ

スタンプロット法によるGFP-MSCの発現について検討した。また、投与後14日目に安楽死させ、大腿骨を採取し、病理組織学的検討を行った。対照群として、physiological salineを耳静脈に静脈内投与し、MPを殿筋内投与したものをそれぞれ投与後3日目と14日目に安楽死させた。

3. 研究結果

ウエスタンプロット法による各臓器でのGFP-MSCの発現では、MSC投与群において大腿骨にのみGFP-MSCの発現を認め、その他の臓器にはGFP-MSCの発現を認めなかった。また、病理組織学検討においては、骨壊死を明らかな骨細胞壊死および/または骨髄細胞壊死を認めるものと定義した場合、対照群の壊死発生率が70%に対して、MSCを投与した群では骨壊死の発生率が12.5%と有意な低下を認めた。

4. 考察

MSCは炎症部位や傷害部位に集簇する性質(Homing)があり、血管新生や抗炎症作用、組織修復などの作用を有することが報告されている¹⁾。本検討において、全身投与したMSCが他臓器には出現せず、壊死好発部位である大腿骨に特異的に出現した。

今回投与した MSC に GFP を Labeling したことで、MSC の傷害部位への Homing 作用を確認することができた。また、MSC は虚血組織、すなわち低酸素環境においてその活性が増強される²⁾。本モデルにおいても骨壊死発生率に関して、対照群と比較して MSC 投与群では有意に骨壊死予防効果が示された。このことから、虚血部位への MSC の組織修復作用の関与が考えられる。今回の手法は経静脈的な全身投与であり、手技も簡便で侵襲も少ないことから非常に有益な予防手段であることが考えられた。

5. 結論

MSC を全身投与することによって、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおける壊死好発部位である大腿骨に MSC が特異的に集まること示された。また、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおいても、MSC の全身投与による骨壊死発生予防の可能性が考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueda S, Shimasaki M, Ichiseki T, Ueda Y, Tsuchiya M, Kaneuji A, Kawahara N. Prevention of glucocorticoid-associated osteonecrosis by intravenous administration of mesenchymal stem cells in a rabbit model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Nov 21;18(1):480.

2. 学会発表

- 1) 市堰徹、植田修右、土屋雅信、兼氏歩、松本忠美、川原範夫：骨髄由来間葉系幹細胞の全身投与によるステロイド性骨壊死の予防、第 43 回日本股関節学会学術集会 . 大阪、2016.11.04

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) D'souza N, Rossignoli F, Golinelli G, Grisendi G, Spano C, Candini O, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC Med.* 2015;13:186.
- 2) Ciapetti G, Granchi D, Fotia C, Savarino L, Dallari D, Del Piccolo N, et al. Effects of hypoxia on osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells used as a cell therapy for avascular necrosis of the femoral head. *Cytotherapy.* 2016;18(9):1087-99.

ランソプラゾールによるステロイド関連大腿骨頭壊死症の 発生予防試験の結果

小助川維摩、舘田健児、山下敏彦 (札幌医科大学医学部 整形外科)
 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)
 岡崎俊一郎 (北海道大野記念病院 整形外科)
 高橋裕樹、山本元久、鈴木知佐子 (札幌医科大学附属病院 免疫・リウマチ内科学)
 向井正也 (市立札幌病院 リウマチ・免疫内科)
 村上理絵子 (JR 札幌病院 リウマチ科)

本学では、ステロイド関連及びアルコール関連大腿骨頭壊死症の動物モデルを確立し、これらのモデルを用いて特発性大腿骨頭壊死症の発生メカニズムの研究を行ってきた。その発生機序に自然免疫機構を担う toll-like receptor (TLR) を介した pathway が関与していることが明らかとなり^{1,2)}、この成果を元に、先行試験として抗炎症作用が報告されているプロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールをステロイド投与と同時に免疫疾患患者に行うことで、ステロイド性大腿骨頭壊死症をある程度予防することができた。

上記を踏まえ、臨床での同剤の特発性大腿骨頭壊死症に対する薬剤効果を検討したので報告する。

1. 研究目的

プロトンポンプインヒビター、ランソプラゾールを用いたステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症の予防に関する自主臨床試験を実施し、報告している。30例では大腿骨頭壊死の発生予防効果並びに治療効果があることが示唆された¹⁾。
 今回、95症例での結果を報告する。

2. 研究方法

対象：
 当院及び共同研究施設に自己免疫疾患で受診している患者で、プレドニン換算 35mg/day 以上の初回投与を必要とする 20～75 歳の日本人。

除外基準

- ・すでに大腿骨頭壊死症を有する者
- ・股関節疾患を有し、同部に手術歴がある者
- ・アルコール性精神症状で入院歴がある者
- ・認知症を有する者
- ・過去に本薬による薬物過敏症の既往のある者
- ・本薬の併用禁忌薬であるアタザナビル硫酸塩

(レイアタツ)服用中の者

方法：

ステロイド投与前日より Lansoprazole 30mg iv × 2 を 3 日間行う。その後 Lansoprazole 30mg/day を内服投与する。治療開始前と治療開始後 3 か月、6 か月で単純 MRI 撮影を行い大腿骨頭壊死の発生を確認する (図 1)。

評価項目：

- 1 壊死発生率
- 2 骨頭壊死領域の経時的変化：3D 医用画像処理ワークステーション ziostation2 (ZIOSOFT 社)を用いて骨頭壊死の体積を計測

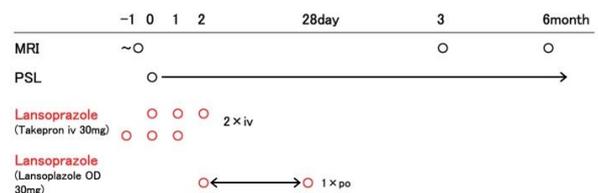


図 1：試験のアウトライン

3. 研究結果

95 症例を評価した。大腿骨頭壊死発生率は 25/95 例(26.3%) であった。壊死の有無による二群間では年齢、BMI ステロイド初期投与量に有意差を認めなかった(表 1)。疾患別では、対象症例は IgG4 関連疾患場最も多く、男性に発生が多い傾向を認めた(表 2)。

		ONFH(+)	ONFH(-)	P value
症例数	95症例	25(26.3%)	70	
性別	男性 43例	14	29	0.434 ¹⁾
	女性 52例	11	41	
平均年齢	56.8±13.0歳	58.9	55.8	0.352 ²⁾
BMI	22.4±3.3	22.2	22.4	0.914 ²⁾
初期ステロイド量	45.1±7.2mg	44.8	45.6	0.743 ²⁾

表 1 : 症例背景 . 1) Fisher's exact test 2) Mann Whitney test

疾患	全症例数	M	F	発生数	M	F	発生率(%)
SLE	19	4	15	5	1	4	26.3
IgG4	43	27	16	13	9	4	30.2
DMPM	15	5	10	2	1	1	13.3
他	18	7	11	5	3	2	27.8
total	95			25			26.3

表 2 : 疾患別発生率

一年以上経過観察が可能であった 13 症例 20 関節の発生後の壊死領域の体積は、全例減少したが、発生時 typeC2 であった 3 関節は発生後 1 年半から 2 年で圧壊した(図 2)。発生時 C1,C2 であった 15 関節中 8 関節は type 分離上での縮小を認めた(表 3)。

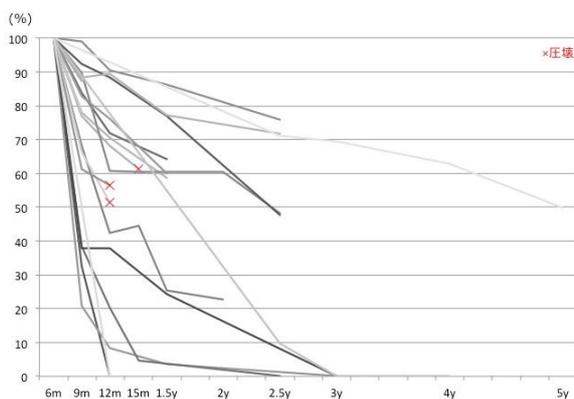


図 2 : 壊死体積の縮小率

type	発生時(関節数)	最終経過観察時				
		C2	C1	B	A	消失
A	2					2
B	3			1	1	1
C1	5		1	1	3	
C2	10	6	4			

表 3 : 壊死 type の変化。水平断での骨頭中心を通る冠状面で評価した。

症例提示 : 46 歳男性

大動脈炎症候群の診断で 50mg/day のステロイド内服を開始した。治療開始前のスクリーニングで大腿骨頭壊死の所見を認めなかった。

治療開始後 3 か月時の単純 MRI で、両側 Type C1 の壊死の発生を認めた(図 3a,b)。

その後徐々に壊死領域の縮小を認め、発生後 3 年時、骨頭内の low band の一部が低輝度領域として局所に残存するものの、low band に囲まれる壊死領域は消失した(図 3c,d)。

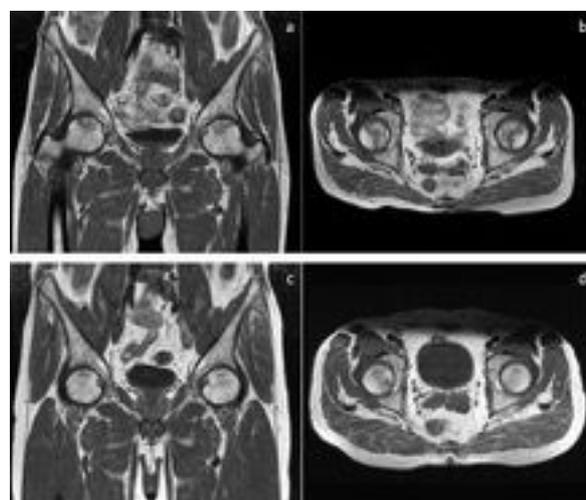


図 3a,b : 高容量ステロイド両方開始後 3 か月時の単純 MRI T1WI

図 3c,d : 3 年後の単純 MRI T1WI

4. 考察

当院で 2008 年以降に高用量ステロイド加療を行った自己免疫疾患患者 108 症例での大腿骨頭壊死発生率は 34.3% であり、今回の検討症例での大腿骨頭壊死に対する発生予防効果は認めなかった (P=0.227 Fisher's exact test)。

大腿骨頭壊死発生後一年以上経過観察が可能であった 15 症例は、継続してランソプラゾールを服用していた。長期にわたり縮小を続けている症例も存在した。ランソプラゾールは骨折骨癒合を促進するとの報

告³⁾もあり、骨代謝に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆される。対して、過去には自然縮小例の報告^{4,5)}もあり、ランソプラゾールを服用しない症例の経過について、追加検討が必要と考えられた。

5. 結論

・ランソプラゾールによるステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防効果について検討した。

・大腿骨頭壊死発生率は 26.3%であり、大腿骨頭壊死発生に対する予防効果はないと判断した。

・経時的な壊死領域の縮小が確認された。

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) Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S, Kaya M, Yamashita T, Matsumoto H. Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signaling pathway. *Rheumatology* 2009; 48: 227-232.
- 2) Okazaki S, Nagoya S, Matsumoto H, Mizuo K, Sasaki M, Watanabe S, Yamashita T, Inoue H. Development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head requires toll-like receptor 7 and 9 stimulations and is boosted by repression on nuclear factor Kappa B in rats. *Lab Invest* 2015; 95: 92-99.
- 3) Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates

polyubiquitination of the TNF receptor-associated factor 6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. *EBioMedicine* 2015; 2: 2046-2061.

- 4) 朝倉靖博, 平沼泰成, 渥美敬, 柁原俊久, 武村康, 玉置聡, 鈴木淳. Stage1特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討. *Hip Joint* 2004; 30: 443-446.
- 5) 中村順一, 山本晋士, 中嶋隆行, 岸田俊二, 原田義忠, 老沼和弘, 飯田哲, 山下桂志, 清水耕, 坂本雅昭. 全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性骨壊死症非圧壊例のMRIによる長期自然経過観察. *Hip Joint* 2008; 34: 137-142.

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 医科学専攻 病態制御学 整形外科学)

本研究の最終目標は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することである。本研究では、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、登録データの解析を行った。

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、269症例登録が終了し解析を実施し骨頭圧潰までの生存率を解析した。

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269例の症例登録が終了した。解析の結果、type C1及びC2の診断後24ヶ月の圧潰率は50.7%で、type C1は33.7%、type C2は66.1%であった。

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%の患者に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

(別紙のとおり)

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) Kuroda Y, Matsuda S, Akiyama H. Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head. *Inflamm Regen*. 2016 Apr 25;36:4. Review.
- 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. Page 93-101 (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)

大腿骨頭後方回転骨切り術の3Dシミュレーション

徐 明剣、本村悟朗、池村 聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科)

大腿骨頭後方回転骨切り術 (PRO)では良好な治療成績を得るために意図的内反を得ることが重要であるが、これまでに単純CTをもとにしたPROの3Dシミュレーションの報告はない。健常人ボランティア10名の単純CTから作成した全大腿骨三次元モデルにおいて大腿骨頭後方回転骨切り術の原法に準じ骨切りシミュレーションを行い、転子間骨切り面が術後大腿骨近位部の形態に与える影響を検討した。術後内反位を得るためには適切な急峻・前開きの組合せが必要であった。

1. 研究目的

大腿骨頭後方回転骨切り術 (PRO)は特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存術である¹⁻³⁾。PROでは良好な治療成績を得るために十分な健常部占拠率の確保が重要であり、意図的内反を得る必要がある²⁾。しかしながらPRO後は生理的前捻角の分、大腿骨近位は外反位に向かうとされる¹⁾。したがって、十分な健常部占拠率を確保するために転子間骨切り面を調整する必要がある。

我々は近年、大腿骨頭前方回転骨切り術において単純CTから大腿骨三次元モデルを作成し、術前の骨形態と転子間骨切り面から術後の頸体角や前捻角を予測できることを報告した⁴⁾。しかしながらPROにおける3Dシミュレーションの報告はこれまでにない。

本研究の目的は、PROの3Dシミュレーションを行い、転子間骨切り面とPRO後の骨形態との関連を明らかにすることである。

2. 研究方法

10名の健常人ボランティアの単純CTデータをシミュレーションソフトウェア (Zed Osteotomy, LEXI, Tokyo, Japan)にインポートしそれぞれの三次元大腿骨三次元モデルを作成した。これらの頸体角と前捻角はそれぞれ平均126.2度 (119.4-133.3度)、平均15.9度 (6.1-28.8度)であった。

骨切りシミュレーションにおいて、PROは原法通りに行い¹⁾、転子間骨切り面を正面の急峻および側面

の前閉じ・前開きを5度ずつ変化させ、それぞれ90度後方回転し術後の内反量 (術前後の頸体角の差)ならびに前捻角を計測した。検討項目(1)は急峻に対するPRO後の内反量ならびに前捻角の関係、検討項目(2)は前閉じ・前開きと術後の内反量と前捻角の関係、検討項目(3)は急峻と前閉じ・前開きの組合せと術後内反量の関係である。すべての計測は内外側の大腿骨顆部後方接点と大腿骨近位部最後方接点からなるTable top planeを基準面とした。

3. 研究結果

急峻が大きいほど内反量が大きくなった一方、減捻した。前開きが大きいほど内反量が大きくなり、増捻した。急峻0度・前開き0度の組合せでは平均12度外反した。

4. 考察

本研究から、急峻0度・前開き0度で転子間骨切りを行い90度後方回転した場合、平均12度外反しており、術前の前捻角によるものと考えられた。したがってPRO後に内反位を得るためには急峻・前開きの適切な組合せが必要であり、過去の報告と同様であった¹⁾。単純CTをもとにしたPROシミュレーションは、術前計画として有用であることが示唆された。

5. 結論

単純CTをもとにPROシミュレーションを行なった。

PRO 後に内反位を得るためには、適切な急峻・前開きの組合せが必要であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
- 1) なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Sugioka Y. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head. In: Macnicol MF, ed. Color Atlas, Text of Osteotomy of the Hip. London, UK: Mosby-Wolfe; 1996:145-156.
- 2) Sugioka Y, Yamamoto T. Transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 2008 May;466(5):1104-9.
- 3) Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwamoto Y. 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 Mar;18(2):277-83.
- 4) 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. 2017 Nov;103(7):1005-1010.

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)研究班所属整形外科での

ONFH に対する人工物置換術の登録監視システム

平成 30 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、近藤亨子、福島若葉、久保俊一(元班長)、岩本幸英(前班長)、菅野伸彦(班長)

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

【調査結果】今回の調査では、ONFH 調査研究班参加整形外科 32 施設の過去 22 年間(1996 年 1 月～2017 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,711 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ONFH の背景はステロイド剤使用が 59%、アルコール多飲が 27%、それら両者なしが 12%、両者ありが 2%で、ONFH の病期は 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 81%、BP が 16%、SR が 4%で、様々な機種の人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 5.8 年(最長 22 年)で、術後脱臼は 4.2%(内、単回 40%、反復性 60%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.0%であり、その 89%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

【術後脱臼の危険因子】術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.1%、BP で 0.78%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重の 3 分位の第 1 分位(<54kg)と比べ、第 3 分位(≥65kg)では Odds 比が 1.81 と脱臼リスクが有意に高く、第 1～第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.04、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。

【耐用性に関する危険因子】感染を生じた 30 関節(0.53%)と耐用性が著しく悪く(11 年で 60%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA47 関節を除いた 5,634 関節での検討では、手術の種類が有意な危険因子となっていた。THA と比べ、新 BP はハザード比 0.42 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 4.27 と有意に耐用性が劣った。

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

【本登録監視システムの意義】このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去 22 年間に行われた ONFH 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 ONFH に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的

破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらの危険因子に関して注意をはらうことで、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 ONFH 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多だけに社会的意義も大きい。

表1. 調査項目と調査手順: (左のアルファベットはエクセル列に一致)

患者背景	A)症例番号: 「 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)ONFH背景: Steroid, Alcohol, Both, None(狭義のONFH), ?(不明)	半角入力
	H)ONFH Stage: できるだけ新分類で:1, 2, 3A, 3B, 4	半角入力
	I)その股関節の 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	
手術関連	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 :polyethyelene(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	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
札幌医科大学:	名越 智
山形大学:	高木理彰、佐々木幹、高窪祐弥、伊藤重治、大木弘治
千葉大学:	中村順一、萩原茂生
東京大学:	田中 栄、田中健之、金子泰三、日高 亮
東医歯大:	神野哲也、高田亮平
東京医大:	山本謙吾、宍戸孝明、正岡利紀、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、[渥美 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、楫野良知
金沢医科大学:	兼氏 歩、市堰 徹
名古屋大学:	関 泰輔、竹内靖彦
三重大学:	湊藤啓広、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:	松田秀一、黒田 隆
大阪大学:	[坂井孝司]、安藤 涉、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、中原恵麻、黒田泰生
関西労災病院:	[大園健二、安藤 涉]
大阪市立大学:	大田陽一、中村博亮、溝川滋一、箕田行秀 福島若葉*、近藤亨子*
神戸大学:	林 伸也
広島大学:	山崎琢磨、庄司剛士、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、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、 河野紘一郎、中島康晴
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:	津村 弘、加来信広
宮崎大学:	帖佐悦男、坂本武郎、池尻洋史
鹿児島大学:	瀬戸口啓夫、藤元祐介
琉球大学:	仲宗根哲、石原昌人、山内貴敬

*公衆衛生学:統計解析担当、[]内は他施設へ異動した方

(本調査に多大なご協力を賜った先生方に深謝申し上げます。)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックが polished 加工ではなく、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 BP ばかりではなく、新世代の表面置換術(SR)なども出てきている。これらも含めて、ONFH 調査研究班として ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

2. 研究方法

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

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

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

調査項目は、**患者背景、手術関連、術後経過**の 3 セクションからなる。前 2 者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を含む。術後経過のセクシ

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

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

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

3. 研究結果

【患者背景】 1996 年 1 月以降に 32 施設(**表 2**)で ONFH に対して行った初回人工物置換術は 5,711 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。ONFH の背景はステロイド全身投与が 59%、アルコール多飲が 27%、両者なしが 12%で、両者ありが 2%(**図 1**)、ONFH の Stage は、3 が 52%、4 が 46%であった(**図 2**)。対象股関節の手術既往は、なしが 92%、骨頭回転骨切り術が 6%であった。

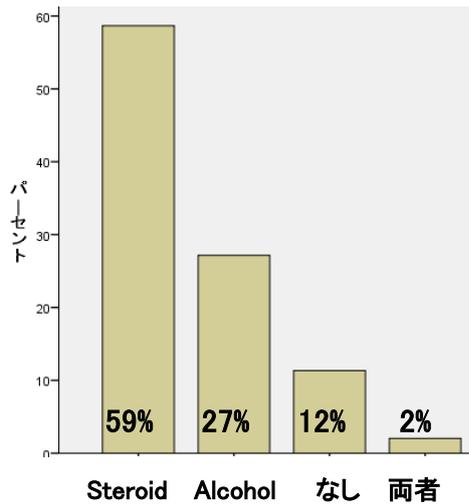


図1. ONFH の背景

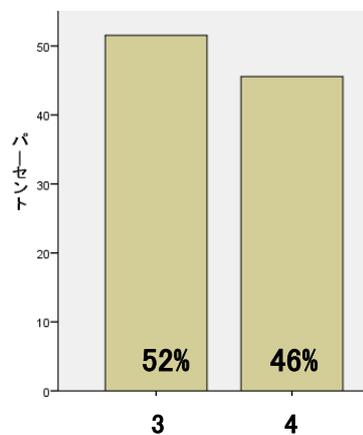


図2. ONFH の病期 Stage

【手術関連】 手術の進入法は、進入方向で分類すると後方が68%、側方が23%、前方が5%、前外側が4%であった(図3)。皮切の大きさに関しては、従来の皮切のものが76%で、小切開のMIS(minimum incision surgery)が24%であった。

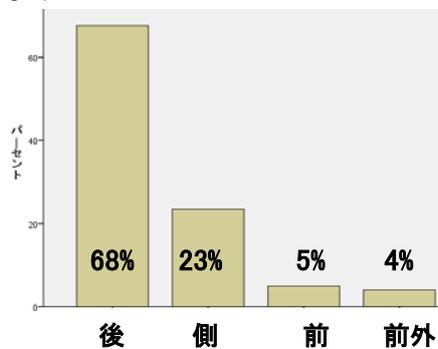


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THAが81%、BP16%(従来のBP8%、新世代のBP8%、SR4%(全SR3%、骨頭SRが1%)であっ

た(図4)。

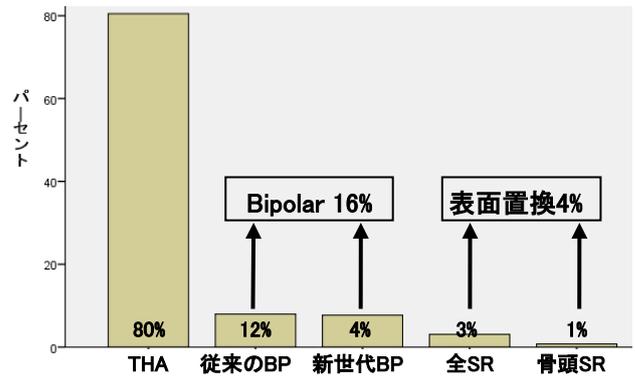


図4. 手術の種類

股臼部品は17社(上位3社はZimmer-Biomet、Stryker、京セラ)、76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 38%、金属BP 11%、アルミナBP 4%などであった(図5)。

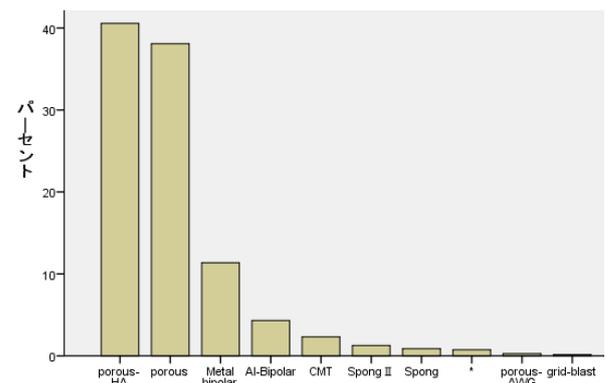


図5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating 41%、porous coating 38%、金属BP 11%、アルミナBP 4%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が81%、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16%であった(図6)。

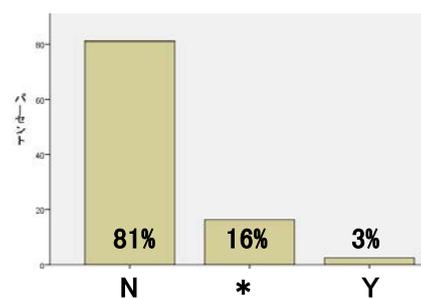


図 6. 股臼部品のセメント固定

*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)48%、PE(従来のポリエチレン)20%、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%などであった(図 7)。

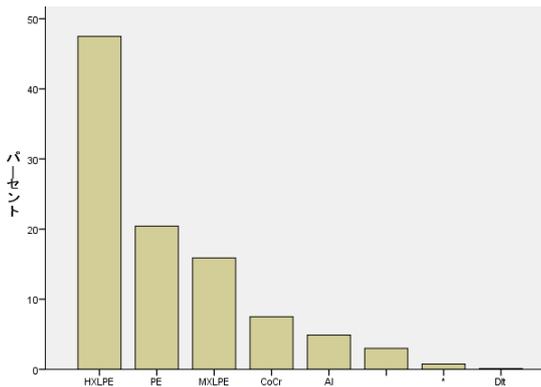


図 7. 股臼部品の摺動面の材質: グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)48%、PE(従来のポリエチレン)20%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)16%、CoCr8%、Al(アルミナライナー)5%など。

大腿骨コンポーネントは 21 社(上位 3 社は Zimmer-Biomet、京セラ、Stryker)、148 機種が用いられていた。人工骨頭径(BP は内骨頭)は、32mm 以上 39%、28mm27%、26mm22%、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)。

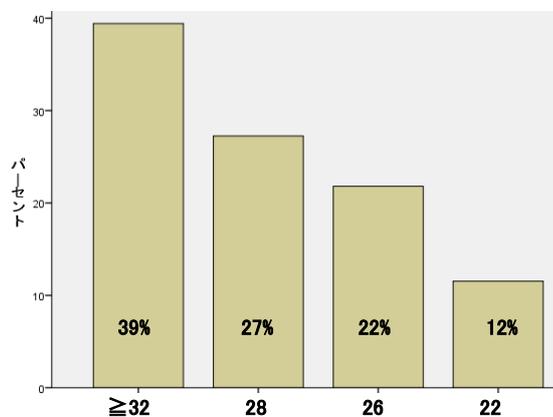


図 8. 人工骨頭径(BP は内骨頭): 左より 32mm 以上、28mm、26mm、22mm。

人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr45%、アルミナ 20%、ジルコニア 14%、Delta 10%、AZ 4%、Oxinium 4%、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。

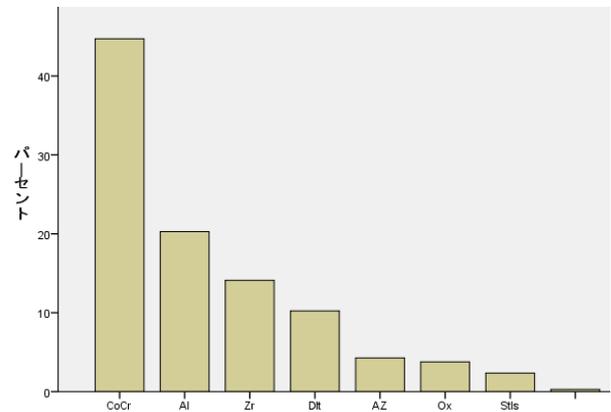


図 9. 人工骨頭 (BP は内骨頭)の材質

ステムの表面仕上は HA 添加 porous coating44%、porous coating22%、bone-on-growth タイプ 11%、polished でないセメントステム 9%、polished のセメントステム 7%、HA-coating4%などであった(図 10)。

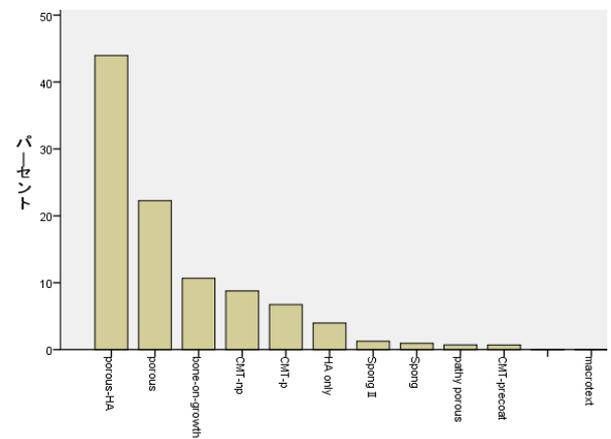


図 10. ステム表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating44%、porous coating22%、bone-on-growthタイプ 11%、polished でないセメントステム 9%、polished のセメントステム 7%、HA-coating4%など。

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)。

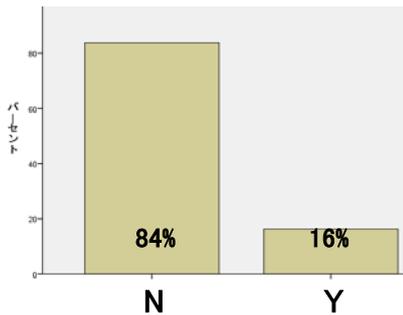


図 11. 大腿骨部品(ステム)のセメント固定: N:セメント非使用 84%、Y:セメント固定 16%。

[術後経過] 経過観察期間は平均 5.8 年(最長 22 年)で、脱臼を 242 関節 4.2%に生じた(この内反復性脱臼が 146 関節 60%)。再手術を要する臨床的破綻を 226 関節 4.0%に生じ(表 3)、201 関節 3.5%(破綻 226 例中 89%)に再手術が行われていた。

表 3. 臨床的破綻 226 関節の判定理由(破綻内容)

破綻内容	関節数	備考
反復性脱臼	38	THA
感染	30	
Osteolysis	22	THA
Stem 周囲骨折	19	
Bipolar 近位移動	19	BP
Stem aseptic loosening (ABS)	16	
Al liner breakage	15	ABS
疼痛(BP5, 骨頭 SR5, THA2, 全 SR1)	13	BP, 骨頭 SR
PE wear	12	THA
ARMD	8	MoM
Socket aseptic loosening	8	THA
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 腫 impingement (THA, 全 SR)	2	MoM
Ceramic head breakage	2	
Stem 折損	2	
その他各 1	4	

備考はその破綻に多い手術

[術後脱臼の危険因子] 術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.1%、BP で 0.8%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術 4,434

関節(THA4,264 関節、全 SR 170 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 1.81 と脱臼リスクが有意に高く、第 1~第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.04、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは有意な脱臼予防効果があった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭と比べ、28mm、26mm、22mm 径のものは有意に脱臼のリスクが高く、Odds 比はそれぞれ 2.98、3.53、8.80 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 analysis 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(4,219 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 30 関節(0.53%)を除いた 5,681 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)。

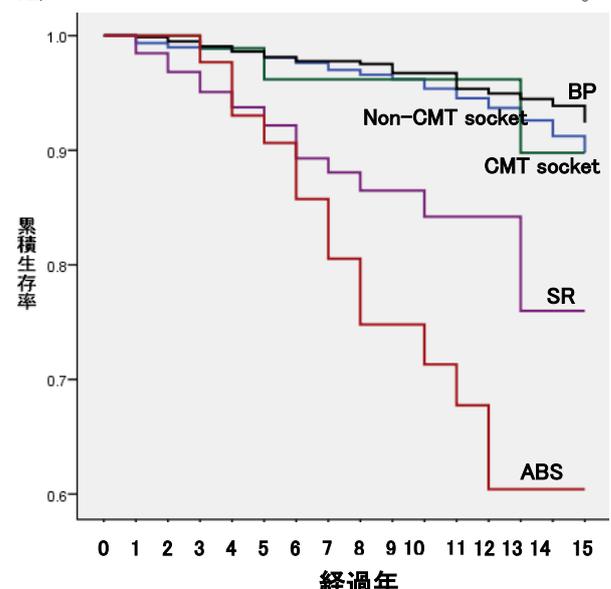


図 12. 臼蓋の機種による耐用性(生命表法: 終点=臨床的破綻[要再手術])。ABS はその他のいずれと比べても有意に生存率が低かった(11 年で 60%)。CMT:cement。

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5,634関節を対象として解析した。その結果、手術の種類が有意な危険因子となっていた。THAと比べ新BPはハザード比0.42と有意に耐用性が優れていた。THAと比べ骨頭SRはハザード比4.27と有意に耐用性が劣った。単変量の生命表法での検討では、新BP、THA、全SR、骨頭SRの順に各間に有意差があった。THAとBP、BPと全SRの間に有意差がなかった(図13)。

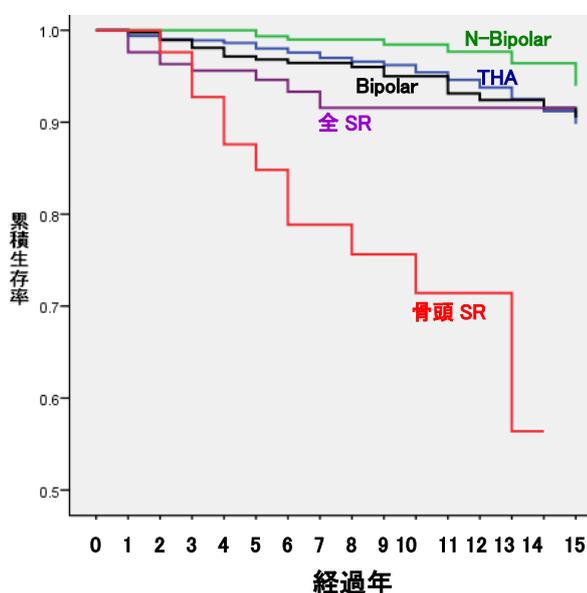


図13.手術の種類による耐用性(生命表法:終点=臨床的破綻[要再手術]). 新BP、THA、全SR、骨頭SRの各間に有意差あり。THAとBP、BPと全SRの間に有意差なし。

股関節症を生じる以前のStage 3以前の2,108関節に絞った sensitivity analysis でも同様の結果であった。

考察

本班研究によって、ONFH 調査研究班参加整形外科での ONFH に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。これは、北欧等で行われている国家単位の人工関節登録監視システムや医療保険データを用いた研究は別として、検索した範囲では、最大の cohorts 経過観察研究である。北欧

諸国は、人口も日本と比べはるかに少なく、社会保障制度用の個人番号で医療が管理されているため、国家単位の登録監視システムが可能である。それに比べ、人口が多く、個人番号を医療に用いることができない我国では、国家単位の登録監視システムを整備することは困難である。今回 ONFH 研究班で整備した ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムは、全国各地の代表的医療施設(表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査では、過去22年間に行われたONFHに対する初回人工物置換術5,711関節を登録し、それらの術後経過も調べた。その結果、最近のONFHに対する人工物置換術の実施状況とその問題点が明らかとなった。

患者背景としては、一般のTHAの対象者(変形性股関節症が大部分を占める)¹⁾と比べ、手術時年齢が平均51歳と若く、男性が過半数を占めた。ONFHの背景としては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も明らかとなった。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^{2,3)}、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くだけに社会的意義も大きい。今回の調査では、ABS THAと骨頭SRの耐用性が有意に著しく悪かった。

ONFH Stage については、骨頭圧潰はあるが股関節症に至っていないStage 3が52%と最も多く、股関節症を生じたStage 4が46%であった。このことは、骨頭圧潰後の疼痛の著しい時期に、人工物置換術を要する患者が多いことを示しており、Stage 3に対する治療法が問題となる。今回の検討結果では骨頭SRの耐用性が劣った。ここ22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 24%、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 48%、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、後外側法が 68%を占めたが、外側法 23%、前方法 5%、前外側法 4%となっていた。手術の種類としては、ONFH Stage 3 が 52%の対象群にもかかわらず、THA が 81%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 76 機種、大腿骨部品は 21 社 148 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 79%、66%)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、32mm 以上の大骨頭が 39%で、28mm、26mm、22mm がそれぞれ 27%、22%、12%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 48%、従来のポリエチレン 20%、中等度架橋ポリエチレン 16%、CoCr 8%、アルミナ 5%となっていた。人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr45%、アルミナ 20%、ジルコニア 14%、Delta 10%、AZ 4%、Oxinium 4%、ステンレス鋼 2%で、セラミックが 48%を占めた。

後経過は平均 5.8 年(最長 22 年)の観察で、脱臼を 4.2%に生じ、その 60%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 226 関節 4.0%にあり、その 89%(201 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 38 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 19 関節、疼痛 5 関節があった。SR 特有の問題として骨頭表面置換物のゆるみ 5 関節と大腿骨頸部骨折 4 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 5.1%、BP で 0.8%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。体重の 3 分位の第 1 分位(<54kg)と比べ、第 3 分位(≥65kg)では Odds 比が 1.81 と脱臼リスクが有意に高く、第 1～第 3 分位で脱臼リスクが上がるトレンドも有意であった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.04、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の大骨頭は、28mm や 26mm や 22mm 径のものとは有意な脱臼予防効果があった。

ONFH は股関節全置換術後脱臼に関し高リスクであることが知られている。Ortiguera らは matched-pair

解析で、変形性関節症(OA)より ONFH で脱臼率が高いことを示した⁴⁾。Berry らは、OA と比べた ONFH の脱臼の相対リスクを、1.9⁵⁾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⁶⁾。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⁷⁾。これらの報告は、OA に対する THA が大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFH に対する全置換術での検討である点がユニークである。本研究でも後側方進入法が高リスクであり、それと比べ前・前側方・側方進入法には有意な脱臼予防効果があった。

全置換術後脱臼と骨頭径に関して、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⁷⁾。その後も、大人工骨頭での THA 脱臼予防効果が報告されている^{8,9)}。これらの報告は、OA が大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFH での検討である点がユニークである。本研究では、32mm 以上の大骨頭で脱臼予防効果を認めた。

THA の耐用性が ONFH で劣ることが知られている。Cornell らは OA と比べ ONFH は 4 倍の破綻率であったと述べている¹⁰⁾。スウェーデン、デンマーク、フィンランドとそれら合同の THA 登録制度での調査でも、ONFH で THA の耐用性が劣ることが報告されている¹¹⁾。ONFH で耐用性が劣る理由としては、比較的若く活動性が高い患者が多く、ポリエチレン摩耗、ソケットゆるみ、ソケット周囲骨融解などを生じやすいことが挙げられている。さらに、ステロイド使用やアルコール多飲による骨質不良も要因とされている。

臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多変量生存率解析は、感染を生じた 30 関節(0.53%)と耐用性が著しく悪く(11 年で 60%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA47 関節を除いた 5,634 関節で検討した。その結果、手術の種類が有意な危険因子となっていた。THA と比べ、新 BP はハザード比 0.42 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 4.27 と有意に耐用性が劣った。

ONFH に対する BP の耐用性は不良との報告が多かった^{12,13)}。それらの報告では従来型 BP が用いられていた。従来型 BP は、ネックが polished でなく比較的

太く、外骨頭のポリエチレンと impinge し多量のポリエチレン摩耗粉を生じ、骨融解を生じる事が指摘されている¹⁴⁾。今回の研究では、ネックが polished で径が 10mm 程度と細い新型 BP の耐用性が、多変量解析で、THA より優れていた。従って、股関節症を生じる前の Stage 3 以前では、THA の脱臼率が 5.1%と高かった事もあり、若干の疼痛の遺残の可能性を説明の上、新 BP を行ってもよいと考える。

THA と比べ骨頭 SR はハザード比 4.27 と有意に耐用性が劣った。骨頭壊死症に対する骨頭 SR の高破綻率が報告されている¹⁵⁾。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のので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。

今回同定した危険因子を回避することで ONFH に対する人工物置換術の脱臼率の低下と耐用性の向上が期待される。

4. 結論

本研究によって、ONFH 調査研究班参加整形外科での ONFH に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(表 2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査で、過去 22 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,711 関節の情報が得られ、最近の ONFH に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。

ONFH に対する人工物置換術は、一般の THA の対象者(OA が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均 51 歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与例が約 6 割を占め、アルコール多飲が約 3 割を占めた。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関してハイリスク群である。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で MIS 24%、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 48%、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 5.8 年(最長 22 年)の術後経過観察で、脱臼(4.2%)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。THA と比べ、新 BP は有意に耐用性が優れ、骨頭 SR は有意に耐用性が劣った。

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。

本調査結果は、単もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群である ONFH 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視を行っていく予定である。

5. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi S, Kubo T, Iwamoto Y, Fukushima W, Sugano N. Nationwide multicenter follow-up cohort study of hip arthroplasties performed for osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018 Jul;42(7):1661-1668.

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) Kobayashi S, Takaoka K, Saito N, Hisa K. Factors affecting aseptic failure of fixation after primary Charnley total hip arthroplasty:

- multivariate survival analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79: 1618–27
- 2) Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, Morris BJ, Mannino D, Hoellein A, Donegan RP, Crofford LJ. Moderating effects of immunosuppressive medications and risk factors for post-operative joint infection following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Feb;46(4):423–429
 - 3) Paterno SA, Lachiewicz PF, Kelley SS. The influence of patient-related factors and the position of the acetabular component on the rate of dislocation after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79(8):1202–10
 - 4) Ortiguera CJ, Pulliam IT, Cabanela ME. Total hip arthroplasty for osteonecrosis: matched-pair analysis of 188 hips with long-term follow-up. *J Arthroplasty.* 1999; 14(1):21–28
 - 5) Berry DJ, vonKnoch M, Schleck CD, Harmsen S. The cumulative long-term risk of dislocation after primary Charnley total hip arthroplasty. *J Bone and Joint Surg Am.* 2004; 86 (1):9–14
 - 6) Masonis JL, Bourne RB. Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty dislocation. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 405: 46–53.
 - 7) Berry DJ, von Knoch M, Schleck CD, Harmsen WS. Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(11):2456–63.
 - 8) Kostensalo, Junnila IM, Virolainen P, Remes V, Matilainen M, Vahlberg T, Pulkkinen P, Eskelinen A, Mäkelä KT. Effect of femoral head size on risk of revision for dislocation after total hip arthroplasty: a population-based analysis of 42,379 primary procedures from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2013; 84: 342–7.
 - 9) Howie DW, Holubowycz OT, Middleton R, Large Articulation Study Group. Large femoral heads decrease the incidence of dislocation after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94(12):1095–102
 - 10) Cornell CN et al. Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985; 16(4): 757–69.
 - 11) Bergh C, Fenstad AM, Furnes O, Garellick G, Havelin LI, Overgaard S, Pedersen AB, Mäkelä KT, Pulkkinen P, Mohaddes M, Kärrholm J. Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis. *Acta Orthop.* 2014; 85(1):11–17.
 - 12) Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 374:201–211
 - 13) 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; 424:161–5.
 - 14) Kobayashi S, Takaoka K, Tsukada A, Ueno M. Polyethylene wear from femoral bipolar neck-cup impingement as a cause of femoral prosthetic loosening. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998; 117: 390–1.
 - 15) Kim SJ, Kang DG, Park SB, Kim JH. Is Hemiresurfacing Arthroplasty for Osteonecrosis of the Hip a Viable Solution? *J Arthroplasty.* 2015; 30(6): 987–92.

T2 マッピングを用いたステロイド大量療法症例における

股関節軟骨変性の評価

萩原茂生、中村順一、瓦井裕也、菅野真彦、縄田健斗、吉野謙輔、紺野健太、葉 佐俊
(千葉大学大学院医学研究院 整形外科)

T2 mapping の手法を用いて、ステロイド大量療法を施行した SLE 患者における股関節軟骨の評価を行った。健常ボランティアと大腿骨頭壊死発生有無により3群に分け、群間比較とT2値についての多変量解析を行った。関節軟骨 T2 値は壊死発生の影響を受けず、骨密度の低下とステロイド投与の影響を認めた。

1. 研究目的

ステロイド関連大腿骨頭壊死症において股関節軟骨変性は壊死領域の圧壊により生じると考えられてきたが、我々は MRI を用いた定量評価から圧壊前にも変性が生じているということを報告した。ステロイド大量療法の軟骨変性への影響を評価するために本研究を行なった。

2. 研究方法

健常ボランティア、SLE に対してステロイド大量投与を行い大腿骨頭壊死が発生した+ON 群、SLE に対してステロイド大量投与を行い大腿骨頭壊死が発生しなかった-ON 群について股関節 MRI 撮像を行い¹⁾、軟骨 T2 値の評価を行なった。各群間比較と、大腿骨頭軟骨 T2 値に關与しうる因子について重回帰分析を行なった。

3. 研究結果

大腿骨頭軟骨はコントロールと比較して+ON 群、-ON 群共に有意に延長し、臼蓋軟骨は-ON 群で有意に延長した。重回帰分析の結果ステロイド大量投与歴と骨密度が T2 値に有意に關与する因子として採択された。

4. 考察と結論

ステロイド投与は大腿骨頭の血流に關与することが知られているが、軟骨代謝にも影響することが報告さ

れている。また、基礎実験より骨粗鬆症が軟骨変性に關与するということが報告されている。本検討ではステロイド大量療法を受けた SLE 患者において大腿骨頭壊死発生の有無に關わらず軟骨変性が生じていることが示唆され、ステロイド投与と骨密度低下が關与している可能性が考えられた。

5. 研究発表

1. 論文発表

Hagiwara S, Nakamura J, Watanabe A, et, al. Corticosteroids and low bone mineral density affect hip cartilage in systemic lupus erythematosus patients: Quantitative T2 mapping. J Magn Reson Imaging. 2015; 42(6):1524-31.

2. 学会発表

- 1) 萩原茂生 中村順一 大鳥精司:コルチコステロイド投与と骨粗鬆症はSLE患者における股関節軟骨の変性に關与する、第90回日本整形外科学会.仙台、2017.5.19

6. 知的所有權の取得状況

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) Watanabe A, Boesch C, Siebenrock K, Obata T, Anderson SE. T2 mapping of hip articular cartilage in healthy volunteers at 3T: a study of topographic variation. J Magn Reson Imaging. 2007 Jul; 26(1):165-71.

特発性大腿骨頭壊死症と小児大腿骨頭壊死症(ペルテス病)

における共通点と相違点

山口亮介、本村悟朗、池村 聡、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)

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(以下 ONFH)は、青壮年期に好発する大腿骨頭の虚血性壊死疾患であり、その原因は未だ不明であるが、ステロイド使用歴、アルコール多飲歴が誘因となることが報告されている。X線、MRIによる特徴的所見が認められ、骨頭圧潰による痛みを生じ、手術を要することが多い。

一方で小児の大腿骨頭壊死症である Legg-Calvé-Perthes disease (以下ペルテス病)は、2-14歳の小児期に発生する大腿骨頭の虚血性壊死疾患であり、その原因は未だ不明で、誘因も明らかとなっていない。X線、MRIによる特徴的所見が認められ、骨頭圧潰による跛行が生じるものの、多くの症例では保存的に治癒し、予後不良例でのみ手術が必要となる。

本研究では、ONFHとペルテス病の様々な共通点と相違点を明らかとし、大腿骨頭壊死症の病態や治療展望を考察することを目的とした。

2. 検討項目および結果

病態

ONFH、ペルテス病とも、大腿骨頭の虚血性壊死であると考えられているが、虚血が起きる原因が不明であるという点も含めて両疾患の共通点である。

発生年齢

ONFHは青年期以降40代、50代を好発年齢としているが、20歳未満での発生は非常に稀であると報告

されている¹⁾。また小児SLE患者におけるONFH発生率を調査した報告では、14歳未満では発生が認められなかったと報告されている²⁾。一方でペルテス病は5-8歳に好発するが、10歳以降の発生率は低下し14歳まで発生することが報告されている³⁾。このように両疾患で14歳前後を境とするように発生が異なることは大きな相違点である。

誘因

ONFHではステロイドやアルコールが重要な誘因であることが報告されているが^{4, 5)}、ペルテス病での関与は全く報告されていない。また、ペルテス病に特徴的な誘因も明らかとされておらず、両疾患の相違点である。

X線所見

ONFHの骨頭内では様々な帯状硬化像が確認でき、硬化部の内部が骨壊死部であることが判明している。一方ペルテス病では、大腿骨頭骨端全体の硬化像が確認でき、硬化部そのものが骨壊死であると考えられており、両疾患の相違点である。

MRI所見

ONFHではT1強調画像において骨壊死境界を示す境界明瞭なLow intensity bandが確認でき、T2強調画像において骨頭圧潰による骨髄浮腫像と関節液貯留が確認できる。一方ペルテス病ではT1強調画像において確認できることがあるlow intensity band像は軟骨下骨折線を示し、骨頭骨端全体の境界不

明瞭な intensity 変化が認められ、両疾患の相違点である。

保存的治療

ONFH では圧潰前であれば免荷が有効な可能性があるが、一旦圧潰が起きた場合には保存的治療の効果は限定的である。一方ペルテス病では保存的治療が主な治療法であり、若年例であれば経過観察やROM 訓練、また外転免荷装具などの装具治療も広く行われており⁶⁾、両疾患の相違点である。

外科的治療

ONFH における主な治療法は外科的治療であり、人工股関節置換術を中心として、大腿骨骨切り術(大腿骨頭回転骨切り術、弯曲内反骨切り術)、血管柄付き腓骨移植術、多分化能細胞移植術などが行われている。一方ペルテス病では外科的治療は高齢発症例などの限定した症例に行われるが、大腿骨骨切り術(内反骨切り術、大腿骨頭回転骨切り術、屈曲内反骨切り術)に加え、骨盤骨切り術(Salter 骨盤骨切り術、Triple 骨盤骨切り術)などが行われ、両疾患の相違点である。

予後

ONFH では壊死骨は基本的に恒久的に遺残すると考えられており、壊死骨の部位と大きさによって骨頭圧潰を起こす危険度が異なる。また一旦圧潰すると早期から軟骨変性を中心とした変形性股関節症性変化を示す。一方ペルテス病では、2-4年間と長期間を要するものの基本的に壊死骨は将来的に完全に修復されると考えられており、骨頭圧潰による変形が遺残した場合も小児期に変形性股関節症性変化を来すことはほとんどない。両疾患で骨頭予後が大きく異なることは大きな相違点である。

以上をまとめると、両疾患とも原因不明の大腿骨頭骨頭の虚血性疾患であるという共通点を除けば、ほとんどが相違点である(表1)

表1 ONFH とペルテス病の共通点と相違点

	ONFH	ペルテス病	
病態	原因不明の大腿骨頭の虚血性壊死		共通点
発生年齢	青壮年期 (14歳以上)	5-8歳 (2-14歳)	相違点
誘因	ステロイド、アルコール	なし	相違点
X線	帯状硬化像 内側壊死骨の圧潰	壊死骨の硬化像 全体の圧潰	相違点
MRI	壊死境界のlow band 骨髄浮腫像	軟骨下骨折線のlow band 骨端の不明瞭な変化	相違点
治療	外科的治療が主	保存的治療が主	相違点
予後	恒久的壊死、OA+	壊死骨は修復、OA-	相違点

3. 考察

両疾患の共通点と相違点からいくつかの疑問が浮かぶ。

なぜ14歳を境にするように発生率が異なるのか？

骨端線の存在が影響したり、血行動態が異なっていたりする可能性が考えられるが、現時点では全く理由はわかっていない。

なぜ小児でステロイド関連 ONFH は起きにくいのか？

我々は過去にステロイド性骨壊死家兎モデルを用いて、未成熟家兎では成熟家兎と比べ、ステロイド性骨壊死発生率が有意に低く、ステロイド代謝酵素である CYP3A 活性も有意に異なることを報告した⁷⁾。その他の要因として血行動態などの差があるのかもしれないが、まだわかっていない。

なぜ硬化像や圧潰像が異なるのか？

ONFH では硬化部である壊死境界を起点としてそれより内側の壊死骨部が圧潰する可能性が提唱されている⁸⁾。一方でペルテス病では硬化部である壊死骨が吸収されて圧潰しつつ徐々に骨頭変形していくことが報告されている⁹⁾。両者とも荷重は重要な圧潰進行因子であるが、圧潰メカニズムそのものは両疾患で異なる可能性があり、その詳細はまだわかっていない。

なぜ治療法が大きく異なるのか？

ONFH に対しては、大腿骨骨切りは行われるものの、骨盤側の骨切りが行われることは少ない。ONFH に臼蓋形成不全が合併するような症例に対して骨盤骨切り術が有効な可能性がある。一方ペルテス病では保存的治療法が主であるが治療成績には限界があり⁶⁾、積極的な大腿骨骨切り術で良好な成績が得られる可能性がある。また早期 ONFH に対して有効性が報告されている多分化能細胞移植術は、修復が見込

めるペルテス病では有効である可能性があるが、まだほとんど検討されていない。

なぜペルテス病では骨壊死が修復されるのか？

理由はまだ全くわかっていないが、外傷性骨壊死マウスモデル¹⁰⁾を用いて、年齢の違いによる修復能の検討を予定している。

4. 結論

ONFH とペルテス病の共通点と相違点から大腿骨頭壊死症の病態と治療展望を考察し、考えられる疑問点にアプローチして大腿骨頭壊死症の病態を検討する予定である。

5. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwamoto M, Nakashima Y, Nakamura T, Kohno Y, Yamaguchi R, Takamura K. Clinical outcomes of conservative treatment with a non-weight-bearing abduction brace for Legg-Calvé-Perthes disease. *J Orthop Sci.* 018 Jan;23(1):156-160.
- 2) Kuroyanagi G, Adapala NS, Yamaguchi R, Kamiya N, Deng Z, Aruwajoye O, Kutschke M, Chen E, Jo C, Ren Y, Kim HKW. Interleukin-6 deletion stimulates revascularization and new bone formation following ischemic osteonecrosis in a murine model. *Bone.* 2018 Aug 17;116:221-231.
- 3) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Radiological morphology variances of transient osteoporosis of the hip. *J Orthop Sci.* 2017 Jul;22(4):687-692
- 4) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Kim AJ, Kuroyanagi G, Phipps M, Adapala NS, Feng JQ, Kim HK. Targeted Disruption of NF1 in Osteocytes Increases FGF23 and Osteoid With Osteomalacia-like Bone Phenotype. *J Bone Miner Res.* 2017 Aug;32(8):1716-1726

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) 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 Oct;63(10):3169-73.
- 2) 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.
- 3) Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S, Lie SA. The epidemiology and aetiology of Perthes' disease in Norway. A nationwide study of 425 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Sep;88(9):1217-23.
- 4) 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. *J Orthop Sci.* 2010 Mar;15(2):185-91.
- 5) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J.* 2013 Mar;95-B(3):320-5.
- 6) Iwamoto M, Nakashima Y, Nakamura T, Kohno Y, Yamaguchi R, Takamura K. Clinical outcomes of conservative treatment with a non-weight-bearing abduction brace for Legg-Calvé-Perthes disease. *J Orthop Sci.* 2018

Jan;23(1):156-160.

- 7) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 未成熟家兎は成熟家兎に比ベステロイド性骨壊死発生率が低い. 厚生労働省科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野)特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用 平成 24 年度総括・分担研究報告書:40-44, 2013
- 8) Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Feb;93(2):184-7.
- 9) Kim HK, Stephenson N, Garces A, Aya-ay J, Bian H. Effects of disruption of epiphyseal vasculature on the proximal femoral growth plate. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 May;91(5):1149-58.
- 10) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Adapala NS, Kim HK. Development of a mouse model of ischemic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Apr;473(4):1486-98

圧潰前の壊死域の骨密度は低下しているか？

CT Hounsfield 値を用いた propensity-matched study

馬場省次、本村悟朗、池村 聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、河野紘一郎、徐 明剣、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)

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の Ficat 分類¹⁾では、骨頭圧潰前の early stage である Stage2 において、単純 X 線で diffuse porosis を認めると定義されている。また、骨吸収が壊死域の構造的脆弱性を引き起こし、骨頭圧潰を生じる仮説の報告²⁾もある。これらの報告は骨頭圧潰が生じる前から壊死域の骨密度が低下していることを示唆しているが、圧潰前 ONFH 骨頭における壊死域の骨密度を調査した報告はない。本研究の目的は、骨密度との相関が報告されている単純 CT での Hounsfield unit (HU 値)を、圧潰前 ONFH 骨頭の壊死域で測定し正常骨頭と比較することにより、圧潰前 ONFH 骨頭における壊死域の骨密度の評価を行うことである。

2. 研究方法

まず、正常大腿骨 101 骨頭の単純 CT を用いて、正常骨頭の HU 値を測定し、HU 値に関連する患者因子について検討した。股関節 CT 冠状断像の骨頭の中央と骨頭最前方のスライスを二分するスライス、すなわち ONFH において圧潰の生じやすい骨頭前方の冠状断スライスにおいて、骨頭の関節面側 1/3 の領域の、皮質骨を含まない海綿骨領域に関心領域を

設定した。正常骨頭において関心領域の HU 値を測定し、患者因子(性別、年齢、BMI、ステロイド内服の有無、ビスフォスホネート内服の有無、脆弱性骨折の有無)との関連を検討した。

次に、単純 CT と骨密度検査(DEXA)をともに施行されていた 25 骨頭を用いて、HU 値と DEXA との関連について検討した。単純 CT 冠状断像の骨頭中心スライスにおいて皮質骨を含まない骨頭全体の HU 値を測定し、DEXA での大腿骨頭部の骨密度(BMD)との相関を調査した。

最後に、非圧潰 ONFH 骨頭における壊死域の HU 値と正常大腿骨頭の HU 値の違いについて検討した。対象は 2011 年 1 月から 2018 年 1 月に当院で単純 CT を撮像した ONFH 患者で、関心領域が全て壊死域であった 63 骨頭のうち、JIC Stage 分類³⁾で Stage1 または 2 であった 16 骨頭とした。正常 101 骨頭との比較にあたり、背景因子(性別・年齢・BMI)を調節した propensity score matching を施行した。Matching 後、背景因子の有意差が消失した ONFH 群 13 骨頭と正常骨頭 13 骨頭の 2 群間で、関心領域の HU 値の測定・比較を行った。

3. 研究結果

正常 101 骨頭における骨頭前方・関節面側 1/3 の海綿骨の HU 値の平均は 305.9 ± 70.1 であった。ステップワイズ法を用いた患者因子との多変量解析では、BMI と年齢が HU 値と有意に関連する因子であり、BMI は HU 値と正の相関($p < 0.01$)を、年齢は HU 値と負の相関($p < 0.01$)を示した。

HU 値と DEXA との関連については、大腿骨頭の HU 値は、DEXA での大腿骨頸部の骨密度と非常に強い相関を認めた(相関係数 $r = 0.86$, $p < 0.01$)。

Propensity score-matching 後の 13 骨頭ずつの比較では、正常骨頭の関心領域の HU 値は平均 301.3 ± 42.8 、非圧潰 ONFH 骨頭の壊死域は平均 324.1 ± 67.1 であり、2 群間に有意差は認めなかった($p = 0.32$)。

4. 考察

本研究では、正常大腿骨頭の骨頭前方・関節面側 1/3 の HU 値は、BMI と正の相関を、年齢と負の相関を認めた。また、HU 値は DEXA での大腿骨頸部の BMD と非常に強い相関を示した。過去の DEXA に関する報告では、脊椎や大腿骨等荷重の影響を受ける部位の骨密度は、年齢と負の相関が、BMI と正の相関があると報告されている^{4,5)}。本研究の HU 値による大腿骨頭の評価も、過去の DEXA を用いたこれらの報告と同様の結果が得られた。大腿骨頭は仰臥位 X 線撮影では白蓋と重なってしまうため、DEXA での骨密度測定は不可能であるが、本研究の結果からは大腿骨頭の HU 値を測定することにより、大腿骨頭の骨密度の評価が可能であることが示唆された。

また、壊死が生じると骨吸収が壊死域の構造的脆弱性を引き起こし圧潰の起点となるという仮説²⁾があるが、本研究では、圧潰前 ONFH 骨頭の壊死部の HU 値は、正常骨頭と比べて有意差は認めず、構造的脆弱性の存在は否定的であった。近年のエビデンスレベルの高い研究^{6,7)}では、骨吸収抑制剤であるビスフォスホネートは骨頭圧潰を予防する効果がないことが報告されており、本研究の結果と併せると、骨頭圧潰前には壊死部の骨密度は低下していないと考えられた。

5. 結論

正常大腿骨頭の前方・関節面側の HU 値は BMI・年齢と有意な相関があり、大腿骨頭の HU 値は

DEXA での大腿骨頸部の BMD と非常に強い相関を示した。圧潰前 ONFH 骨頭の壊死部の HU 値は正常骨頭と有意差はなく、圧潰前には壊死部の骨密度は低下していないことが示唆された。

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) Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg Br. 1985 Jan;67(1):3-9.
- 2) Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint. Clin Orthop Relat Res. 1979 Mar-Apr;(139):283-312.
- 3) 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.
- 4) Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Jul;75(1):45-51.

- 5) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993 May;8(5):567-73.
- 6) Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1572-8. doi: 10.1002/art.33498.
- 7) Lee YK, Ha YC, Cho YJ, Suh KT, Kim SY, Won YY, Min BW, Yoon TR, Kim HJ, Koo KH. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Jul 15;97(14):1142-8. doi: 10.2106/JBJS.N.01157.

大腿骨頭壊死症における圧潰部の骨微細構造

- 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との比較 -

河野紘一郎、本村悟朗、池村 聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、徐 明剣、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)

大腿骨頭壊死症(ONFH)における圧潰は、骨硬化性変化を伴う外側壊死境界域に隣接して生じると考えられているが、圧潰部の骨微細構造に関する詳細は不明である。今回、ONFH 症例の摘出骨頭を対象に、圧潰部における骨形態計測法による骨微細構造評価および病理組織学的評価を行った。また、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折症例と比較検討した。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONFH)および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)は骨頭圧潰をきたす疾患である¹⁾。ONFHにおける圧潰は硬化性変化を伴う外側壊死境界域に隣接して生じるとの報告がある²⁾³⁾。一方、SIFにおいて外側圧潰部における構造上の特徴は不明である。

我々は、外側圧潰部の評価がONFHとSIFの鑑別に有用であるのではないかと仮説を立て、ONFHの外側圧潰部の骨微細構造を評価し、SIFと比較検討した。

2. 研究方法

対象は、圧潰3mm未満の摘出骨頭で、病理組織学的にONFH及びSIFと診断可能であったONFH10骨頭(男性:8例、女性:2例、手術時平均年齢:44.2歳、)およびSIF10骨頭(男性:3例、女性:7例、手術時平均年齢:66.6歳)とした。

μCT撮像後、骨頭を冠状断で前方・中央・後方領域に分け、各領域で、骨頭外側のsubchondral plateの破断部(外側圧潰部)を評価した。前方および中央領域における外側圧潰部の内外側5mm・深さ5mmを関心領域として設定し、外側圧潰部内外側のそれぞれで骨形態計測を行った。骨形態計測は骨形態計測ソフトウェアTRI/3D-BON(ラトック社)を使用し、骨微細構造パラメーターである骨体積(BV/TV)、骨梁

幅(Tb.Th)、骨梁間隙(Tb.Sp)、骨密度(BMD)を評価した。外側圧潰部の病理組織学的評価では、μCT同様に関心領域を設定し、軟骨厚・empty lacunaの割合・骨梁幅・多核巨細胞数を評価した。

3. 研究結果

ONFH群の骨微細構造において、BV/TVおよびTb.Thは内側と比較し、外側で有意に高値であった。Tb.Spは内外側で有意な差を認めなかった。BMDは中央領域において外側で有意に高値であった。一方、SIF群では全パラメーターにおいて、内外側で有意な差を認めなかった(図1)。

病理組織学的評価では、ONFH群における圧潰部内側のempty lacunaの割合(83±18%)は、外側(52±30%)よりも有意に高値であった(P<0.01)。また、内側の骨梁幅(190±59μm)よりも、外側(308±76μm)は有意に高値であった(P<0.0001)。多核巨細胞は内側では認めなかったが、外側でわずかに認めた(1.5±0.9個/mm²×10)。一方、SIF群において、多核巨細胞数は内側(9.7個/mm²×10)では、外側(3.9個/mm²×10)よりも有意に高値であったが(P<0.05)、他の項目では有意差を認めなかった。

4. 考察

ONFHの外側圧潰部の評価に関する報告では、μCTや病理組織学的評価を用いた報告が散見され、

圧潰は硬化を伴う外側壊死境界域に隣接して生じるとの報告がある²⁾。本研究において、ONFHの圧潰部内外側で骨微細構造の違いを認めた。また、病理組織学的評価では、圧潰部外側における骨梁幅は有意に高値であり、empty lacunaの割合は内側で有意に高値であり、これらは内側の壊死域および外側の硬化を伴う境界域を反映していると思われた。以上の結果より、ONFHでは骨微細構造および病理組織学的観点からも、圧潰部の内外側で構造が異なることが示唆された。

一方、SIFの圧潰部に関する報告は少なく、骨折線をMRIで3次元的に評価した報告はあるが⁴⁾、圧潰骨頭を詳細に評価した報告はない。本研究において、SIF骨頭の圧潰部の骨微細構造は、圧潰部の内外側で違いを認めなかった。病理組織学的評価では、圧潰部内側で多核巨細胞数が有意に高値であり、骨折に対する反応を反映していると考えられたが、構造上の違いは認めなかった。以上より、SIFの圧潰部において、ONFHに見られるような構造上の明らかな違いはないと考えられた。

5. 結論

ONFHの外側圧潰部の骨微細構造はSIFとの違いを認めた。外側圧潰部の評価が、ONFHとSIFの鑑別に繋がる可能性が示唆された。

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) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head.

Arthritis Rheum 1999 Dec;42(12):2719-23.

- 2) Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br 2011 Feb;93(2):184-7.
- 3) Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. Ann Rheum Dis 1999 Jun;49(6):412-20.
- 4) Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Kubo Y, Iwamoto Y. Common site of subchondral insufficiency fractures of the femoral head based on three-dimensional magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol 2016 Jan;45(1):105-13.

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臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)

山本卓明

(福岡大学医学部 整形外科学)

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環境因子だけではなく、個人の病気のなり易さ(疾患感受性)を規定する遺伝因子も関連すると考えられている。我々は、全ゲノム相関解析(genome-wide association study: GWAS)を行い、疾患感受性領域として12q24、20q12を得た。現在、20q12における候補遺伝子について機能解析を施行中である。また、ステロイド関連ONFHの疾患感受性遺伝子を同定すべく、ONFH発生例・非発生例共にSLE患者に限定してGWASを行う予定である。

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、その機能解析を行うことで、本症の病態解明、さらにはバイオマーカーや予防法・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($p < 5.0 \times 10^{-8}$)を超えるSNP(Single Nucleotide Polymorphism)を2つの領域(12q24と20q12)に同定した。

12q24の領域に関しては、過去の文献にて飲酒習慣との関連が報告されており、誘因別で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。以上より、12q24領域は、飲酒耐用能を介してONFHの発生に関連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*は肝臓特異的に発現しており、pathway解析にて脂質代謝に関連していることが推測された。ONFHと脂質代謝が関連する可能性はこれまでも報告されており(Miyanishi *et al*, 2002)、*LINC01370*を疾患感受性遺伝子の候補として有望であると、昨年の班会議で報告していた。

2. *LINC01370*のin vitro解析

昨年、rs6028703が*LINC01370*の発現調節を介して、ONFHの疾患感受性に関連している可能性があることを報告した。rs6028703は*LINC01370*から100kb程離れているため、転写因子を介して3次的にSNPと遺伝子が近接することで発現を調節していると考えられた。luciferase assayを行ってアレル間の転写活性の差を確認したところ、わずかな差ではあるが、ノンリスクアレルに対し、リスクアレルの方が有意に*LINC01370*の転写活性が高かった(figure 2)。しかしながら、アレル間での転写因子の結合に違いがあるか、EMSA(Electrophoresis Mobility Shift Assay)を行ったが、差は認めなかった(figure 3)。以上より、現時点で*LINC01370*に関しては、分子生物学的な証明はできていない。

3. *MAFB*のインフォマティクス解析

*LINC01370*の他にも疾患感受性遺伝子の候補が無いが、TAD(Topologically Associated Domain)を調べた。疾患感受性領域を含むTAD内には、*LINC01370*の他に*MAFB*が存在した(figure 4)。

*MAFB*のpathway解析を行うと、同遺伝子は破骨細胞の分化への関連が示唆された(figure 5)。また、*MAFB*の発現量の増加は、マクロファージの血管内皮細胞への沈着を促進し、動脈硬化を起こすという

報告もある (Hamada *et al.*, 2014)。このため、*MAFB* は ONFH の疾患感受性遺伝子の候補として有望と考えられた。

MAFB の転写に関わっている SNP を選定するため、GWAS 4D というデータベースを調べた結果、rs6065171 が *MAFB* に 3 次元的に近接しており (figure 6)、*MAFB* の転写に関わっている可能性が示唆された。

4. *MAFB* の in vitro 解析

rs6065171 が *MAFB* の発現を調節しているか否かを検討するため、EMSA を行った。rs6065171 に関して、アレル間で転写因子の結合に差を認めた。(figure 7)。

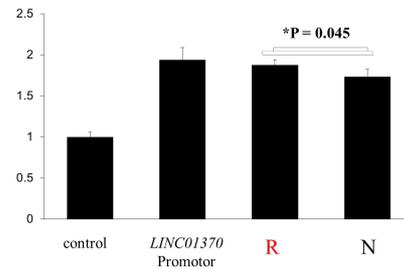
5. 結論

MAFB は破骨細胞の分化や血管障害を通じて ONFH の病態に関与している可能性がある。rs6065171 が *MAFB* の発現を制御している可能性があり、今後は luciferase assay にてアレル間で *MAFB* の転写活性の差の有無を検証する。

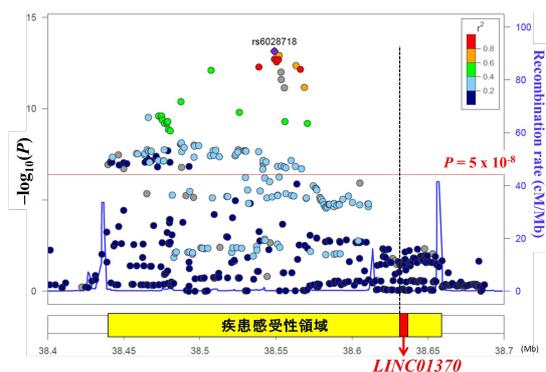
また、*LINC01370* についても引き続き分子生物学的検証を継続する。

細胞: Huh-7

R: リスクアレル
N: ノンリスクアレル

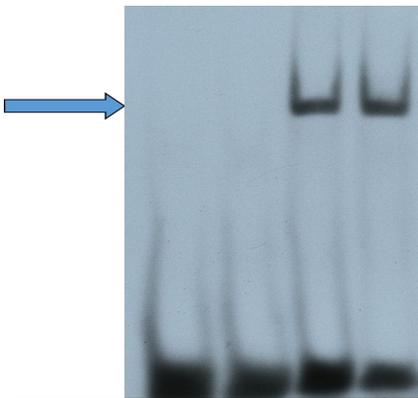


(figure 1)



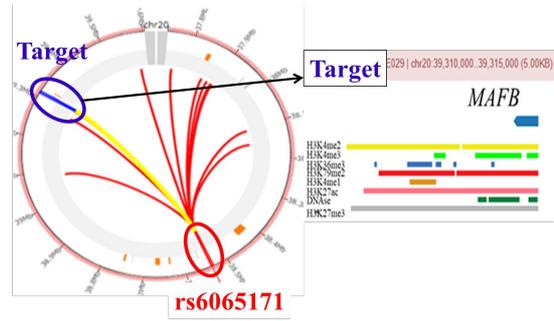
(figure 2)

(figure 3)

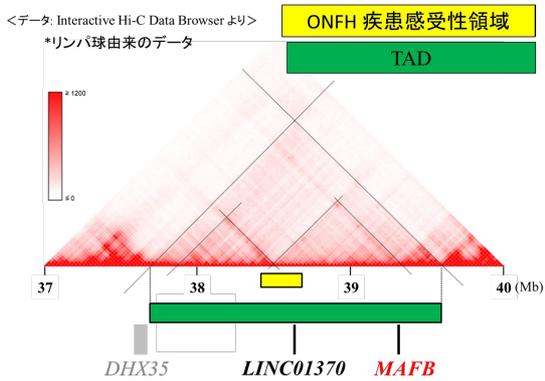


rs6028703	R	N	R	N
転写因子	-	-	+	+

転写因子: Huh-7 より抽出した核タンパク



(figure 4)



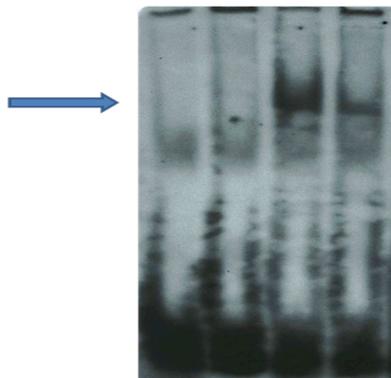
(figure 5)

Top 300 coexpressed genes to MAFB (Hsa c4.0 coexpression data)

KEGG* ID	Title	#genes
hsa04380	<u>Osteoclast differentiation</u>	24
hsa04145	Phagosome	23
hsa05152	Tuberculosis	23
hsa05150	Staphylococcus aureus infection	21
hsa05140	Leishmaniasis	17

(figure 6)

(figure 7)



rs6065171	R	N	R	N
転写因子	-	-	+	+

転写因子: U937 より抽出した核タンパク

6. 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、基礎疾患の遺伝的背景の違いが GWAS の結果に影響を及ぼす可能性がある。ケース・コントロールを SLE 患者に限定することで、基礎疾患の遺伝的背景を排除した状態で GWAS を行い、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。有望な SNP と ONFH の真の相関の有無を検証するため、昨年班会議にて、検体の追加収集をお願いした。その結果、SLE で ONFH 発生患者・非発生患者合わせて 390 例を提供いただいた。今後、GWAS を行い、疾患感受性遺伝子を同定する。

7. 謝辞

本研究に御協力頂いております先生方に、この場を借りて深くお礼を申し上げます。

8. 研究発表

- 論文発表
なし
- 学会発表
1) なし

9. 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

10. 参考文献

- Miyanishi K, Yamamoto T, Iriya 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
- Hamada M, Nakamura M, Tran MT, Moriguchi T, Hong C, Ohsumi T, Dinh TT, Kusakabe M, Hattori M, Katsumata T, Arai S, Nakashima K, Kudo T, Kuroda E, Wu CH, Kao PH, Sakai M, Shimano H, Miyazaki T, Tontonoz P, Takahashi S. MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam-cell apoptosis. *Nat Commun*. 2014; 5: 3147
- 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.
- 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

- 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

特発性大腿骨頭壊死症 診療ガイドライン策定の進捗状況

安藤 渉、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）
坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科 整形外科学）

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 細胞治療・骨移植： 山崎琢磨、黒田 隆、藤原一夫
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 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. 保存治療、5. 手術治療：骨移植、細胞治療、6. 手術治療：骨切り術、7. 手術療法：人工股関節置換術の7つの章において設定した clinical question (CQ) について、Pubmed 及び医中誌から各 CQ において文献を選択し、エビデンスをもとに、各々の要約または推奨・推奨度、解説、サイエンティフィックステートメントを作成した。平成 30 年 5 月第 91 回日本整形外科学会、平成 30 年 10 月第 45 回日本股関節学会においてパブリックコメントを収集し、ガイドラインの修正を行った。また各 CQ の推奨 Grade の合意率を集計した。

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し、パブリックコメントを修士し、ガイドラインの修正を行い、推奨 Grade の合意率を集計した。

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. 保存治療、5. 手術治療：骨移植、細胞治療、6. 手術治療：骨切り術、7. 手術療法：人工股関節置換術 の7つの章を設定した。文献検索式から 2016 年 5 月 31 日時点では Pubmed 及び医中誌による文献数を調査し、最終的に 25 の clinical question (CQ) 案を妥当として決定した。

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、平成 29 年度第 2 回ガイドライン特発性大腿骨頭壊死症の診療委員会において、特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン試案を決定した。

この試案をもとに、平成 30 年 5 月第 91 回日本整形外科学会 及び平成 30 年 10 月第 45 回日本股関節学会においてパブリックコメントを収集した。さらには、推奨 Grade 合意率を集計した。

3. 研究結果

平成 30 年 5 月第 91 回日本整形外科学会シンポジウムにおいて、以下のような意見があった。

Q; 「CQ7-5 若年者に対する人工股関節置換術は有用か」という CQ について、「関節温存部門はエビ

デンスに乏しく劣勢感がありました。骨切り文化のない海外から否定的なエビデンスを出されると劣勢に回ると考えられます。そこでTHAの若年者壊死の部分に「……。しかしながら関節温存の十分な検討が必要である。」などのエキスパートオピニオンを入れることは難しいでしょうか。“という意見があった。

A; この意見に対し、「一般に、若年者に対しては、適応を満たせば関節温存手術が検討されるべきである。しかし、関節温存手術の適応がなく人工股関節置換術を施行する若年者も存在するため、本CQでは、若年者に対する人工股関節置換術の成績について調査した。」を追記することとした。

平成30年10月第45回日本股関節学会シンポジウムにおいて、以下のような意見があった。

Q; 「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」というCQは、健康保険で認められている治療法ではなく、推奨Gradeも設定できる項目でもないの、「特発性大腿骨頭壊死症に対する細胞療法は有用か」というCQと統合してはどうか？

A; CQ5-3 と CQ 5-4 を統合することが確認された。

Q; 「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」というCQで、大腿骨内反骨切りは転子間彎曲内反骨切りのことであると思われるが、楔状骨切りは含めるのか？

A; 彎曲内反のほうが良いというエビデンスがあるわけではなく、今回は内反骨切りという表記のままで行われることが確認された。

Q; 治療のアルゴリズムのようなものがあれば良いのでは？

A; 事務局において治療の序文を作成することとなった。

26個のCQを25個に減じ、ガイドラインを修正した。また、推奨Grade合意率の集計は以下の通りであった。

CQ	合意率	CQ	合意率
CQ4-1	100%	CQ6-1	100%
CQ4-2	100%	CQ6-2	100%
CQ4-3	100%	CQ7-1	100%
CQ5-1	100%	CQ7-2	100%
CQ5-2	92.6%	CQ7-3	100%
CQ5-3	92.6%	CQ7-4	96.3%
		CQ7-5	100%

4. 考察

CQ25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。用語の統一と体裁を整え、ガイドライン初版最終版を決定した。今後は、最終版の再校正を行い、文言等の間違いがないかを確認し、日整会ガイドライン委員会に諮り、最終決定し、2019年日本整形外科学会シンポジウムにおいて公開する予定である。

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. 保存治療、5. 手術治療：骨移植、細胞治療、6. 手術治療：骨切り術、7. 手術療法：人工股関節置換術 の7章25個のCQについて、パブリックコメントを収集し、ガイドライン初版最終版を決定した。

6. 研究発表

なし

7. 論文発表

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
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Fukushima W	Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan.	Washio M, Kobashi G	Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease	Springer		2018	33-45

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takashima K, Sakai T, Hamada H, Takao M, Sugano N	Which Classification System Is Most Useful for Classifying Osteonecrosis of the Femoral Head?	Clin Orthop Relat Res	476(6)	1240-1249	2018
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	42(7)	1557-1563	2018
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 multicentre study.	Int Orthop	42(7)	1517-1525	2018

Kobayashi S, Kubo T, Iwamoto Y, Fukushima W, Sugano N	Nationwide multicenter follow-up cohort study of hip arthroplasties performed for osteonecrosis of the femoral head.	Int Orthop	42(7)	1661-1668	2018
Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH	Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis.	J Arthroplasty	Sep 22	In press	2018
Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH	Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis.	J Arthroplasty	Sep 22	In press	2018

Kuroda Y, Kawai T, Goto K, Matsuda S	Bilateral osteonecrosis of the femoral head associated with corticosteroid therapy for alopecia areata: a case report and review of the literature.	Ther Clin Risk Manag	14	1399-1405	2018
Yamamoto H, Ueshima K, Saito M, Ikoma K, Ishida M, Goto T, Hayashi S, Ikegami A, Fujioka M, Mazda O, Kubo T	Evaluation of femoral perfusion using dynamic contrast-enhanced MRI after simultaneous initiation of electrical stimulation and steroid treatment in an osteonecrosis model.	Electromagn Biol Med	37(2)	84-94	2018
M.Tsuchiya, T.Ichiseki, S.Ueda, Y.Yeda, M.Shimazaki, A.Kaneuji, N.Kawahara	Mitochondrial stress and redox failure in steroid-associated osteonecrosis.	International journal of medical sciences	15(3)	205-209	2018
T. Ichiseki, M. Shimazaki, Y.Ueda, S.Ueda, M.Tsuchiya, D.Soma, A.Kaneuji,	Intraarticularly-injected mesenchymal stem cells stimulate anti-inflammatory molecules and inhibit pain	International journal of molecular sciences	19(1)	E203	2018
Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Fukushi J, Hamai S, Fujii M, Nakashima Y	Long-term hip survival and factors influencing patient-reported outcomes after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: A minimum 10-year follow-up case series.	Mod Rheumatol	17	1-18	2018
Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Sonoda K, Hatanaka H, Baba S, Kawano K, Yamamoto T, Nakashima Y	Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis.	J Orthop Res	in press		

Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Hatanaka H, Fukushi JI, Hamai S, Yamamoto T, Nakashima Y	Osteoclast-related markers in the hip joint fluid with subchondral insufficiency fracture of the femoral head.	J Orthop Res	36(11)	2987-2995	2018
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Hatanaka H, Utsunomiya T, Baba S, Nakashima Y	The effect of the anterior boundary of necrotic lesion on the occurrence of collapse in osteonecrosis of the femoral head.	Int Orthop	42(7)	1449-1455	2018
Karasuyama K, Motomura G, Ikemura S, Fukushi JI, Hamai S, Sonoda K, Kubo Y, Yamamoto T,	Risk factor analysis for postoperative complications requiring revision surgery after transtrochanteric rotational osteotomy for	J Orthop Surg Res	10;13(1)	6	2018
Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Hatanaka H, Utsunomiya T, Baba S, Nakashima Y	Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in an elderly woman with symptomatic osteoarthritis of the contralateral hip.	J Orthop Sci	in press		
Shimizu J, Emori M, Nagoya S, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T	Chondrosarcoma mimicking MRI of the osteonecrosis of the femoral head: a case report.	BJR Case Rep	4(3)	20170098	2018
Kumagai H, Yoshioka T, Sugaya H, Tomaru Y, Shimizu Y, Yamazaki M, Mishima H	Quantitative assessment of mesenchymal stem cells contained in concentrated autologous bone marrow	BMC Res Notes	11(1)	848	2018
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Shimizu Y, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H	Mid-term results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus.	Int Orthop	42(7)	1623-1630	2018

Sugaya H, Yoshioka T, Kato T, Taniguchi Y, Kumagai H, Hyodo K, Ohneda O, Yamazaki M, Mishima H	Comparative Analysis of Cellular and Growth Factor Composition in Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma.	Bone Marrow Res	2018	1549826	2018
Kato T, Khanh VC, Sato K, Kimura K, Yamashita T, Sugaya H, Yoshioka T, Mishima H, Ohneda O	Elevated Expression of Dkk-1 by Glucocorticoid Treatment Impairs Bone Regenerative Capacity of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells.	Stem Cells Dev	27(2)	85-99	2018
Okura T, Seki T, Suzuki K, Ishiguro N, Hasegawa Y	Serum levels of carotenoids in patients with osteonecrosis of the femoral head are lower than in healthy, community-living people.	J Orthop Surg (Hong Kong)	26(2)	1-7	2018
Osawa Y, Seki T, Takegami Y, Kasai T, Higuchi Y, Ishiguro N	Do femoral head collapse and the contralateral condition affect patient-reported quality of life and referral pain in patients with osteonecrosis of the femoral head?	Int Orthop	42(7)	1463-1468	2018
本村悟朗, 中島康晴, 山本卓明	境界領域 知っておきたい ステロイド関連大腿骨頭壊死症の発生予防は可能か	臨床整形外科	53	246-248	2018
清水淳也, 名越 智, 江森誠人, 舘田健児, 板橋尚秀, 山下敏彦	大腿骨頭壊死症と鑑別を要したびまん型滑膜巨細胞腫の1例	整・災外	61	885-888	2018

平成31年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 菅野 伸彦・スガノ ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

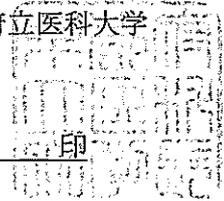
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 京都府公立大学法人京都府立医科大学
 所属研究機関長 職 名 学長
 氏 名 竹中 洋



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学研究科・教授
 （氏名・フリガナ） 久保 俊一（クボ トシカズ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都府立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

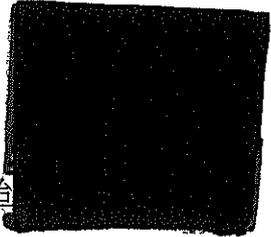
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮崎 耕治



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 馬渡 正明・マワタリ マサアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	佐賀大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

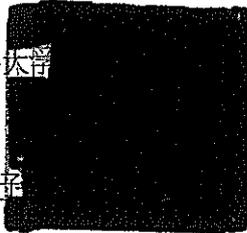
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 整形外科科学分野・主任教授
(氏名・フリガナ) 山本 謙吾・ヤマモト ケンゴ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人宮崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 池ノ上 克  印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 宮崎大学医学部感覚運動医学講座整形外科学分野・教授
（氏名・フリガナ） 帖佐 悦男・チョウサ エツオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	宮崎大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 駒田 美弘

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名（所属部局・職名） 医学系研究科・教授
 （氏名・フリガナ） 須藤 啓広・スドウ アキヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	三重大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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. 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院・教授

（氏名・フリガナ） 田中 栄・タナカ サカエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

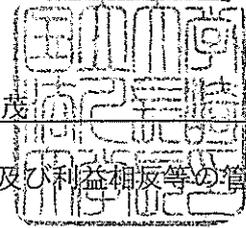
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医歯薬学総合研究科・教授
（氏名・フリガナ）尾崎 誠・オサキ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

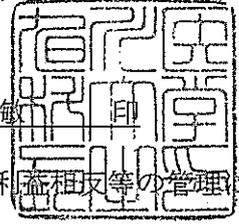
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 晃敏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 浩・イトウ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

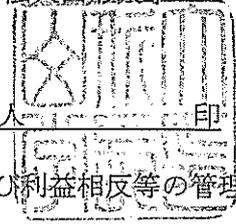
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学系研究科整形外科学・教授
（氏名・フリガナ） 高木 理彰 （タカギ ミチアキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

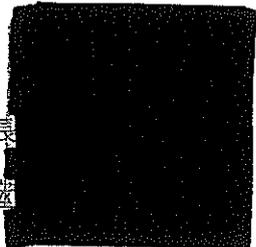
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一彦



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 松田 秀一・マツダ シュウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 岩間 享



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 秋山 治彦 ・ アキヤマ ハルヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 塚本 泰司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 札幌医科大学 学生体工学・運動器治療開発講座・特任教授
(氏名・フリガナ) 名越 智・ナゴヤ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	札幌医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 諏訪赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 梶川・昌二



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 （所属部局・職名） 整形外科・副院長兼第一整形外科部長
（氏名・フリガナ） 小林千益・コバヤシ センエキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	諏訪赤十字病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由：当院に利益相反管理委員会がないため)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：大阪大学)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

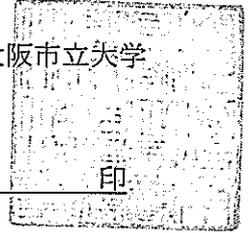
平成 31 年 2 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪市立大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 荒川 哲男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 福島 若葉 (フクシマ ワカバ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

大阪市立大学での承認番号: 1663, 1664, 2998

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

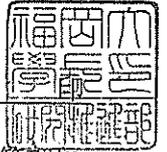
(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山口 政俊



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 山本 卓明 (ヤマモト タクアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保千春



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 中島 康晴 ・ ナカシマ ヤスハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

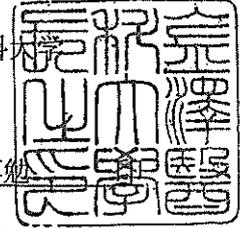
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する口をチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 金沢医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 神田 享勉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 金沢医科大学医学部整形外科学・特任教授
 (氏名・フリガナ) 兼氏 歩・カネウジアユミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 窪田 吉信



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・教授
 （氏名・フリガナ） 稲葉 裕（イナバ ユタカ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 山崎 光悦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 附属病院リハビリテーション部・准教授
 (氏名・フリガナ) 加畑 多文・カバタ タモン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

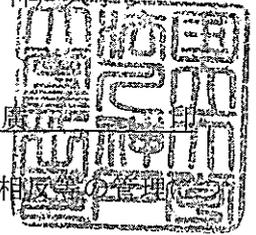
2019年 2月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 神戸大学大学院保健学研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 上杉 裕子・ウエスギ ユウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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. 研究者名 （所属部局・職名）医学部附属病院・非常勤講師
（氏名・フリガナ）神野 哲也 （ジンノ テツヤ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

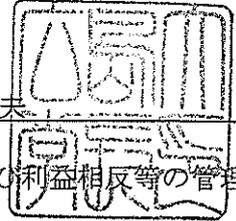
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫



印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬保健学研究科人工関節生体材料学・准教授
(氏名・フリガナ) 山崎 琢磨・ヤマサキ タクマ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

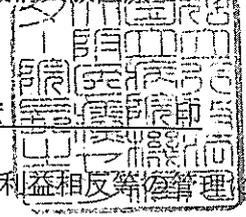
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立病院機構大阪医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 是恒 之宏



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 整形外科 医長
(氏名・フリガナ) 三木 秀宣 ・ ミキ ヒデノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構大阪医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

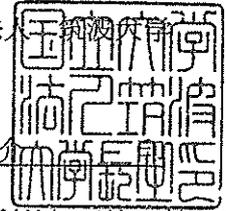
(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 筑波大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永田 恭介



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名（所属部局・職名） 国立大学法人 筑波大学 医学医療系 整形外科 准教授
 （氏名・フリガナ） 三島 初（ミシマ ハジメ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

- （留意事項）
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人名古屋大学
 所属研究機関長 職名 医学部附属病院長
 氏名 石黒直樹 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 病院講師
 (氏名・フリガナ) 関 泰輔 (セキ タイスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。
 その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

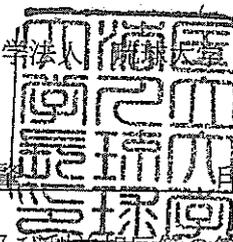
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大城 肇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・講師
(氏名・フリガナ) 仲宗根 哲・ナカソネ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	琉球大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

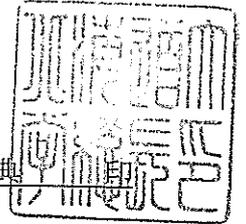
- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原正典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師
(氏名・フリガナ) 高橋 大介・タカハシ ダイスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

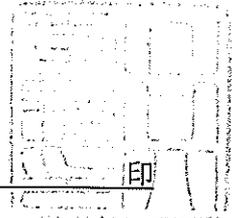
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 山口大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 岡 正朗



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 坂井 孝司 ・ サカイ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
 ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。