

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 菅野 伸彦

令和2（2020）年 5月

目次

研究者名簿	-----	1
・特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と 診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究	-----	7
研究代表者 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)		
・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 平成26年1月～平成29年11月の集計結果	-----	18
伊藤一弥、福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)		
菅野伸彦、高尾正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)		
坂井孝司 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科学)		
濱田英敏 (大阪大学医学部附属病院 整形外科)		
山田晋 (秋田大学大学院医学系研究科 整形外科学)		
伊藤浩 (旭川医科大学大学院医学系研究科 整形外科学)		
間島直彦 (愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学)		
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 整形外科学)		
藤原一夫 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 運動器知能化システム開発)		
小宮節郎 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 整形外科学)		
加畑多文 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 整形外科学)		
兼氏歩 (金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学)		
市堰徹 (金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科学)		
安藤渉 (独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 整形外科)		
中島康晴、本村悟朗 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)		
久保俊一、上島圭一郎 (京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)		
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 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 生体工学・運動器治療開発講座)		
中西亮介 (昭和大学藤が丘病院 整形外科)		
小林千益 (諏訪赤十字病院 整形外科)		
中村順一 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)		
田中栄、田中健之 (東京大学大学院医学系研究科 整形外科学)		
山本謙吾、穴戸孝明 (東京医科大学医学部 整形外科学)		
神野哲也 (東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 リハビリテーション医学)		
尾崎誠 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科学)		
関泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)		
石橋恭之 (弘前大学大学院医学研究科 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)		
高橋大介 (北海道大学大学院医学研究院 整形外科学)		

湊藤啓広	(三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学)
帖佐悦男	(宮崎大学医学部 整形外科学)
高木理彰、佐々木幹	(山形大学大学院医学系研究科 整形外科学)
稲葉裕	(横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学)
仲宗根哲	(琉球大学大学院医学研究科 整形外科学)

2. 特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学像

- 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較 - ----- 29

福島若葉、伊藤一弥	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
坂井孝司	(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
菅野伸彦	(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

3. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

2011年1月～2017年12月の確定診断例・手術例集計結果 ----- 36

伊藤一弥、福島若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野伸彦、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)
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 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 整形外科学)
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)
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 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 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 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 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 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	(北海道大学病院 整形外科)
須藤啓広	(三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学)
帖佐悦男	(宮崎大学医学部 整形外科学)
高木理彰	(山形大学大学院医学系研究科 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)

4. 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

2018年11月～2019年10月に報告された新患症例・手術症例の集計結果 ----- 50

福島若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
伊藤一弥	(保健医療経営大学 保健医療経営学部)
安藤涉、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)
濱田英敏、高尾正樹	(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)
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系研究科 整形外科学)
加来信広	(大分大学医学部 整形外科学)
大田陽一	(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)
鉄永智紀	(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科)
加畑多文	(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 整形外科学)
市堰徹、兼氏歩	(金沢医科大学医学部 整形外科学)
本村悟朗、中島康晴	(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
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)
林申也	(神戸大学医学部附属病院 整形外科学)
三木秀宣	(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)
田中健之、田中栄	(東京大学医学部附属病院 整形外科)
穴戸孝明、山本謙吾	(東京医科大学医学部 整形外科学)
宮武和正	(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 運動器外科学)
尾崎誠	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科学)
関泰輔	(名古屋大学医学部附属病院 整形外科)
山本祐司、石橋恭之	(弘前大学大学院医学研究科 整形外科学)
庄司剛士	(広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学)
山本卓明	(福岡大学医学部 整形外科学)
高橋大介	(北海道大学病院 整形外科)
須藤啓広	(三重大学大学院医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学)
帖佐悦男	(宮崎大学医学部 整形外科学)
伊藤重治、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)
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)
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)
大川孝浩 (久留米大学医療センター整形外科関節外科センター)
安永裕司 (広島県立障害者リハビリテーションセンター)
小宮節郎 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 整形外科学)

5 . 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 ----- 61

坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)
安藤涉、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 公衆衛生学)
加畑多文 (金沢大学 医薬保健研究域医学系 整形外科学)
名越智 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)
高橋大介 (北海道大学病院 整形外科)
佐々木幹 (山形大学大学院医学系研究科 整形外科学)
山崎琢磨 (広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学)
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 (大分大学医学部 整形外科)
帖佐悦男 (宮崎大学医学部 整形外科)

6 . 日本の大腿骨頭壊死症の地域性と生活習慣の地域性の関連 ----- 65

谷哲郎、安藤涉、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 整形外科学)
伊藤一弥 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

7 . 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 ----- 69

佐藤龍一、安藤涉、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 公衆衛生学)

8 . SLE におけるステロイド関連骨壊死発生頻度の推移 ----- 83

縄田健斗、中村順一、萩原茂生 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)

9 . 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~ ----- 85

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 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)

10 . 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 ----- 89

竹上靖彦、関泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)
伊藤一弥、福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

- 1 1 . 50 歳以上の女性における大腿骨頭壊死症の発生頻度の経時的変化 ----- 91
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)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
- 1 2 . 当院での腎移植後大腿骨頭壊死症の近年の動向 ----- 93
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 公衆衛生学)
- 1 3 . 診断項目 1 項目にて診断された Stage1 ONFH の調査 ----- 97
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 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)
- 1 4 . 診断項目 2 項目で診断された特発性大腿骨頭壊死症 Stage1 と
診断された症例の特徴と経過 ----- 101
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 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)
- 1 5 . 特発性大腿骨頭壊死と鑑別を要する症例の検討 ----- 105
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)
- 1 6 . 大腿骨頭壊死症疑いにて core biopsy を要した一例 ----- 107
神野哲也、高田亮平、品田良太、橘哲也
(獨協医科大学埼玉医療センター 第二整形外科、東京医科歯科大学 整形外科)
平尾昌之、宮武和正 (東京医科歯科大学 整形外科)
長束由里 (獨協医科大学埼玉医療センター 第二整形外科)
山口岳彦 (獨協医科大学日光医療センター 病理部)
- 1 7 . 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭前方回転骨切り術の長期成績
-Patient-reported outcome measures (PROMs)による温存関節の評価- ----- 111
河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、濱井敏、
藤井政徳、福土純一、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
- 1 8 . 平成 29 年～令和元年度 特発性大腿骨頭壊死症に対する QOL 評価 ----- 114

QOL 調査グループ

上杉裕子 (神戸大学大学院保健学研究科 パブリックヘルス領域)

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 (神戸大学医学部附属病院 整形外科)

安藤渉、菅野伸彦 (大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

19 . 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 ----- 130
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)

20 . 大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術後 10 年成績 ----- 132
都丸洋平、熊谷洋、清水如代、青戸克哉、和田大志、赤荻博、落合直之、山崎正志、三島初
(筑波大学医学医療系 整形外科)
吉岡友和、菅谷久 (筑波大学医学医療系 整形外科 運動器再生医療学)

21 . 濃縮自家骨髄血移植術の手術手技移植骨髄血の組成に関する検討 ----- 134
都丸洋平、熊谷洋、清水如代、青戸克哉、和田大志、赤荻博、落合直之、山崎正志、三島初
(筑波大学医学医療系 整形外科)
吉岡友和、菅谷久 (筑波大学医学医療系 整形外科 運動器再生医療学)

22 予防に向けた先進医療の現況 (平成 29 年度～令和元年度総括報告) ----- 137
本村悟朗、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、山本典子、池村聡、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
山本卓明 (福岡大学医学部 整形外科学)

23 . 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 --- 139
小助川維摩、舘田健児、山下敏彦 (札幌医科大学 整形外科)
名越智 (札幌医科大学 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)

24 . 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 ----- 142
秋山治彦 (岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科学)

25 . 特発性大腿骨頭壊死症と変形性股関節症に対する CT-based navigation 使用
人工股関節全置換術後の臨床成績比較 ----- 145
高嶋和磨、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)
濱田英敏、高尾正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

26 . 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 -令和元年度調査結果- ----- 148

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)

27. ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis および necrosis に対する heme oxygenase-1 の抑制効果 ----- 160
山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、石田雅史、後藤毅、林成樹、池上徹、久保俊一
(京都府立医科大学大学院医学系研究科 運動器機能再生外科学)
28. 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 ----- 163
植田修右、市堰徹、土屋雅信、相馬大輔、兼氏歩、川原範夫
(金沢医科大学医学部 整形外科学)
上田善道 (金沢医科大学 病理学)
29. 特発性大腿骨頭壊死組織に特異的に発現する microRNA の骨再生効果 ----- 165
坂英樹、庄司剛土、大田悠貴、安達伸生 (広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学)
山崎琢磨 (国立病院機構呉医療センター 中国がんセンター 整形外科)
30. 特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイド値の検討 ----- 167
大倉俊昭、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)
31. 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム研究 - 成果と現況の報告 ----- 170
末次弘征、坂本悠磨、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
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)
32. 荷重負荷が圧潰骨頭に及ぼす力学的影響 ----- 174
宇都宮健、本村悟朗、久保祐介、池村聡、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
下戸健 (福岡工業大学情報工学部情報 システム工学科)
日垣秀彦 (九州産業大学生命科学部 生命科学科)
33. 前方壊死分界部の位置が骨頭圧潰進行に及ぼす影響 ----- 177
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 整形外科学)
34. 大腿骨頭壊死症における圧潰進行予測 ----- 179
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 整形外科学)
35. 荷重部における壊死領域体積の検討 単純X線評価と比較して ----- 181
草野大樹、竹上靖彦、関泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科 運動・形態外科学)

36 . 大腿骨頭壊死症における圧潰部の骨微細構 - 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との比較 -	-----	183
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 整形外科)		
37 . 特発性大腿骨頭壊死症における MRI axial 像所見の検討	-----	185
池村聡、本村悟朗、福士純一、濱井敏、藤井政徳、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
38 . 大腿骨頭壊死症に対する転子間弯曲内反骨切り術後の前方壊死部の圧潰進行の検討	-----	187
久保祐介、本村悟朗、池村聡、宇都宮健、畑中敬之、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
39 . 大腿骨頭後方回転骨切り術の 3D シミュレーション	-----	190
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 整形外科)		
40 . 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 ~	-----	192
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 整形外科)		
41 . 特発性大腿骨頭壊死症における圧潰後骨吸収の臨床的・画像的特徴	-----	195
馬場省次、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、畑中敬之、河野紘一郎、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
42 . 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	-----	198
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 整形外科)		
43 . Pre-collapse stage における疼痛と MRI 所見の検討	-----	201
畑中敬之、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
44 . 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	-----	204
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 整形外科)		

4 5 . 圧潰後 1 年以上保存的に経過観察した大腿骨頭壊死症の臨床経過 -----	207
本村悟朗、久保祐介、河野紘一郎、池村聡、濱井敏、藤井政徳、福士純一、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)	
4 6 . Deep learning を用いた 3D-MRI 上での壊死領域セグメンテーション -----	210
高嶋和磨、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) 濱田英敏、高尾正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学) 松岡拓末、日朝祐太、Soufi Mazen、大竹義人、佐藤嘉伸 (奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科)	
4 7 . Visual analog scale による大腿骨頭壊死患者の膝関節及び腰痛の特徴 -----	213
大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦、大倉俊昭 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)	
4 8 . 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 -----	215
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 整形外科学)	
4 9 . 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 -----	219
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)	
5 0 . 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 -----	222
池村聡、本村悟朗、福士純一、濱井敏、藤井政徳、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)	
5 1 . 寛骨臼側にも骨壊死を認めたステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症の一例 -----	225
山崎和夫、藤井裕之、武藤正記(小郡第一総合病院 整形外科) 徳重厚典、今釜崇、中島大介、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 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)	
5 2 . 圧潰前に関節裂隙狭小を来した特発性大腿骨頭壊死症の 1 例 -----	228
山本典子、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、山口亮介、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 整形外科学)	
5 3 . 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 -----	230
橋倉一彰、田中健之、田中栄 (東京大学 整形外科)	
5 4 . 特発性大腿骨頭壊死症 診療ガイドライン策定の進捗報告 -----	234
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)	
. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	237

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

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科

菅野 伸彦

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還元し、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 研究班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、全身ステロイド剤投与歴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る一方、腎移植や全身性エリテマトーデス (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。全身ステロイド剤投与には、膠原病などの免疫異常や移植に伴う移植片対宿主病 (GVHD) のようなサイトカインストームの存在が示唆されている。2003 年に流行した重症急性呼吸器症候群 (SARS) に対する全身ステロイド剤投与により ONFH が発生したことが多く報告されているが、これらと高サイトカイン血症の関連が示唆されており、現在流行が危惧されている新型コロナウイルス性肺炎重症患者における ONFH 発生について疫学調査が必要である。全身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、一方で 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、感度および特異度ともに優れているが、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。将来の大腿骨頭圧潰リスクなどの予後予測のための病型分類、病期を踏まえた QOL 評価研究のデータも蓄積されており、その結果から重点的な治療を要する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。

1) 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。

2) 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、生検組織所見を用いない簡便な ONFH の stage 1 での確定診断法を検討する。

3) 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と病型および病期の関連性の検証を行う。

4) 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 年度に発刊する。

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

定点モニタリングによる疫学調査では、新患症例は 2017～2019 年の 3 年間に確定診断された 287 症例 450 関節について、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。全身ステロイド投与歴「あり」と報告された者は 160 症例(56%)であり、投与対象疾患は全身性エリテマトーデスが最多であった(10%)。移植歴、習慣飲酒歴、喫煙歴が「あり」と報告された者は、それぞれ 9 症例(3%)、147 症例(52%)、118 症例(41%)であった。2017～2019 年の 3 年間に手術を施行された 384 症例 438 関節について、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。術直前の病型は Type C2 が多く(62%)、病期は Stage 3A が多かった(38%)。術式の内訳は、骨切り術 64 関節(15%)、人工骨頭置換術 32 関節(7%)、人工関節置換術 336 関節(77%)であった。

診断基準に関し、定点モニタリングに登録されている病期 1(stage 1)の追跡調査が行われ、86%が診断項目 1 項目で stage1 ONFH と診断されており、両側性の ONFH について、反対側の ONFH の有無に関わらず、約半数が ONFH の確定診断に至っている現状が明らかとなった。さらに、病型分類と単純 X 線像上の骨硬化像出現の関連が示された。

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。

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 12 の basic question (BQ) 及び 13 の clinical question (CQ) について、Pubmed 及び医中誌から各 BQ・CQ において文献を選択し、エビデンスをもとに解説を作成し、要約・推奨を提案して、ガイドライン試案を作成した。この試案に対して日本整形外科学会、日本股関節学会においてシンポジウムを開催して批評を受け、日本整形外科学会ホームページでパブリックコメントの収集を行い、これに基づいてガイドラインの修正を行い、令和元年 10 月、特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019 を発刊した。

1. 研究の目的

ONFH の疫学調査を継続し、記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法を用いて喫煙を含めた最新の ONFH のリスク因子を分析する。現行の診断基準では X 線画像所見の現れない病期初期である stage 1 での MRI 所見の特徴や自然経過を検討し、生検による組織学所見がなくても stage 1 で確定診断できる簡便な方法の検討を行う。定点モニタリングにおける疫学的因子と QOL 評価データをもとに重症度分類の検証を行う。日本整形外科学会と連携し、ONFH 診療ガイドラインを策定する。

2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節機能障害により就労に支障をきたすなど労働経済学的損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。10 年ごと 3 回目の昨年度の全国疫学調査でも背景因子や好発年齢に変化が見られ、引き続き定点モニタリングによる新患患者の把握と病因解析が必要である。今後の壊死骨の再生治療成功のため、現行の診断基準をより早期診断可能なものに改良する必要がある。大腿骨頭圧潰リスクや QOL を加味した予後予測可能な病型病期分類を確立し、重症度および予後予測に見合った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. 重症度と関連する病型および病期分類の評価: 病型および病期分類と QOL の関連性を評価し、重症度判定に有用な病型病期分類の検証を行う。

4. ONFH 診療ガイドラインの策定と公表

本年度の研究手法を以下に記す。

1. 定点モニタリングシステムにおける疫学調査

全国の研究分担者とともに蓄積する疫学データの大量・確実な取得の体制を整え、これまで継続してきた世界最大の ONFH 新患症例データベースである定点モニタリングを継続して記述疫学特性の経年変化を解析する。3 年間で多角的に患者像比較を行い、新たな有益な知見を得るため、初年度は、本年度に追加されたデータ分析を昨年度解析と比較する。ONFH 関連要因(ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴、臓器移植歴、ステロイド全身投与の対象疾患)、確定診断時年齢、病期分類、病型分類を主に引き続き登録調査する。最近 3 か年の定点モニタリングの動向として、女性の確定診断時の年齢分布の変化、及び骨髓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。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・和文文献に基づき7つの章(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)、12の basic question 及び13の clinical question からなる ONFH 診療ガイドライン試案を策定した。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発刊する。

5. 本年度の成果の総括

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

(1) 大阪市立大学の伊藤らは、ONFH 定点モニタリングシステムによる疫学調査について報告した。ONFH 定点モニタリングシステムに平成26年1月から平成29年11月に報告された新患・手術症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例(770例 1266関節)、手術日から記入日までの期間が1年以内の手術症例(591例 635関節)について集計を行った。女性の新患症例における確定診断時の年齢分布が30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。また、手術時の年齢分布についても、平成29年に男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。新患症例で移植歴の内訳に増減が認められた。男女とも喫煙歴を有する新患症例の割合が増加傾向にあった。これらの点については、今後の継続的な観察と検討が必要である。その他の記述疫学特性は平成9年~24年の報告からの変化は認めなかった。

臨床的な所見として、MRIにおける骨頭内帯状低信号域(T1強調像)のみによって、確定診断にいたった関節は230関節(18%)であった。また、当該230関節のうち201関節(87%)の病期がStage 1であった。また、ONFHとの鑑別が課題となっている関節リウマチについては、ステロイド全身投与歴を持つ症例473例中の9例(2%)でステロイド投与対象疾患と報告されていた。これら2点については、今後の詳細な検討が必要と考えられた。

(2) 大阪市立大学の福島らは ONFH の臨床疫学像について全国疫学調査と定点モニタリングシステムの

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

(3) 大阪市立大学の伊藤らは、ONFH 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、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の割合は、男女ともに増加傾向にあった。ステロイド全身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C2が減少し、一方でC1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。2点目として、ステロイド全身投与歴が有る症例では反対側にONFHを認める割合が、期間中一定して70%前後であった。

(4) 大阪市立大学の福島らは、ONFH 定点モニタリングシステムについて集計し解析した。臨床疫学特性の

検討では、「わが国における近年の ONFH 患者の臨床疫学像をモニタリングする」という目的に鑑み、新患症例は 2017～2019 年の 3 年間に確定診断された 287 症例 450 関節、手術症例は 2017～2019 年の 3 年間に手術を施行された 384 症例 438 関節を分析対象とした。

新患症例の確定診断時年齢は、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代が最多であり、手術症例の手術時年齢もそれらの分布を反映していた。新患症例のうちステロイド投与対象疾患については、SLE が従来通り最多であったものの、突出して多いという状況ではなく、背景疾患の多様化が示唆された。その他の特性については、過去の報告と比較して大きな変化は認められなかった。

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、世界的にも類を見ない ONFH の大規模データベースが構築されている。2019 年 10 月 31 日現在の登録症例数は新患 5,913 症例、手術 5,228 症例である。研究班では、本システムの利活用に向けた疫学研究推進委員会を立ち上げており、現在、複数のテーマによる包括的データ分析が進行中である。今後も臨床疫学特性を継続的にモニタリングしていくとともに、データベースのさらなる利活用が望まれると考えられた。

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

(6) 大阪大学の谷らは、全国疫学調査、国民生活基礎調査、国勢調査を用いて年齢調整 ONFH 発症率の地域差を明らかにし、関連する因子を検討した。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。国勢調査から各都道府県の年齢別人口を用いて各都道府県別、年齢調整 ONFH 発症率を男女別に算出し、国民生活基礎調査から算出した都道府県別習慣飲酒率、

多量飲酒率、喫煙率との相関を評価した。ONFH 発症率は中国、九州地方に多い傾向を認め、喫煙歴と中等度の関連を認めた。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 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。

(10) 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症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。

(11) 名古屋大学の竹上らは、ONFH の基本特性について、定点モニタリングのデータを用いて ONFH における高齢女性の発生頻度の変化とその背景因子につ

いての検討を行った。経時的に 50 歳以上の女性の発生割合は増加していた。また両側罹患率、アルコール関連の割合が増加していた。

(12) 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の各項目と 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。

(13) 大阪大学の安藤らは定点モニタリングにより登録された新規 ONFH 患者のリストから Stage 1 と診断されている患者を抽出し、診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例のうち、診断日から進行が確認できるまでの期間について調査した。診断から単純 X 線像所見出現までの期間は平均 22 カ月、また Stage 2 以上に進行した症例の約 50% が 1 年以内に、75% が 2 年以内に単純 X 線像所見が出現し確定診断に至った。

(14) 大阪大学の安藤らは、定点モニタリングにより登録された新規 ONFH 患者のリストから Stage 1 と診断されている患者を抽出し、診断基準 2 項目以上により診断された Stage 1 を調査したところ、618 関節中 52 関節 (9.7%) であった。その中で Stage 2 以上に進行したのは 60% であり、1 項目で診断され進行した割合 (45%) に比べ高かった。Stage 2 以上に進行した平均年齢は 54.4 才と進行していない 41.6 才に比べ有意に高齢であった。Type 分類と進行に関連はなかった。

(15) 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。

(16) 獨協医科大学の神野らは、アルコール関連 ONFH が疑われるも画像所見が ONFH としては非典型的で、core biopsy を施行した若年男性の一例について報告した。骨生検は、画像ではわからない病態の検討が可能という点で有意義と考えられた。

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

(18) 神戸大学の上杉らは、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と術後 1 年までの経時的 QOL の推移を調査した。2015 年 2 月から 2017 年 9 月までに手術が施行された 218 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。THA 141 例 (平均年齢 51.2 歳): 大腿骨骨切り術 43 例 (33.9 歳) に対し、年齢に差があるためマッチングを行い THA 群 (36.6 歳): 大腿骨骨切り術群 (37.1 歳) それぞれ 37 例の術前、術後 6 か月、術後 1 年の検討を行った。THA 群、大腿骨骨切り術群とも術前から術後 1 年の経緯において QOL は有意に改善していた。THA 群は術前から術後 6 か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。

術前時は大腿骨骨切り術群が「VAS (p=0.015)、JHEQ (痛み) (p=0.001)、OHS (p=0.0251)」が良く、術後 1 年では THA 群のほうが「股関節の満足 (p=0.017)」が良い得点であった。

(19) 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。

(20) 筑波大学の都丸らは、2003 年より ONFH に対する濃縮自家骨髄血移植術の 10 年成績を調査した。2003 年から 2008 年に 69 例 109 関節に対して手術を行い、そのうち 44 例 80 関節が 10 年以上経過観察可能であった。平均年齢 42 歳、男性 21 例、女性 23 例、追跡率は 73%で、平均観察期間は 12 年であり、THA 移行率は 34%、stage 1 及び stage 2 の圧潰発生率は 49%であった。THA 移行は BMI 及び術前 stage と有意な関連があった。

(21) 筑波大学の都丸らは濃縮自家骨髄血移植に関して、手技の変遷、含有する細胞や成分に関する検討を行った。本術式は一期的に行い、MSC 以外にも種々の成長因子が含まれることが特徴であることが明らかとなった。

(22) 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。臨床研究法の制定に伴い、本研究を継続するために必要であった特定臨床研究への移行が 2019 年 3 月に承認された。2019 年 11 月時点で本先進医療を実施可能な医療機関は全国 11 施設となり、総登録症例数は 18 例となった。試験薬 3 剤の併用投与はこれまでのところ安全に行っていた。

(23) 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。

(24) 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の現況について報告した。2016 年度から 2018 年度に

かけて 4 施設において、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 年間の経過観察が終了した。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い、両者のデータから治験の有効性が示され、開発は順調に進行していると報告された。

(25) 大阪大学の高嶋らは、ONFH に対する、CT-based navigation 使用 THA の成績について、患者背景を合致させた OA と比較、調査した。2004 年 3 月から 2014 年 12 月の期間で、初回 THA を施行し、2 年以上追跡可能であった、631 関節中、傾向スコアを用いてマッチングさせた各群 82 関節を調査し、ONFH 群と OA 群での CT-based navigation 使用 THA の臨床成績は同様に良好であったと報告した。

(26) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 31 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 28%、それら両者なしが 11%、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 82%、BP が 15%、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 6.2 年(最長 23 年)で、術後脱臼は 4.2% (内、単回 38%、反復性 62%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.1%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.0%、BP で 0.9%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。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。

(27) 京都府立医科大学の山本らは、ステロイド投与および低酸素環境において誘導される骨細胞の apoptosis および necrosis に対する heme oxygenase-1(HO-1)の抑制効果を検討した。培養マウス骨細胞に hemin を添加し HO-1 の遺伝子と蛋白の発現を確認し

た。さらに、メチルプレドニゾロン (1 μ M) と低酸素 (1%) により誘導される細胞死が、hemin 投与によって有意に減少することを確認した。ステロイドと低酸素による骨細胞死に対する hemin の抑制効果は、HO-1 を介することが示唆された。

(28) 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。

(29) 広島大学の坂らは、ONFH 患者の大腿骨頭骨組織に高発現する microRNA(miR) の骨再生効果を検討した。ステロイド関連 ONFH 患者の大腿骨頭骨組織から、マイクロアレー法による miRNA の網羅的発現解析を行い、in vitro 実験系、またラット大腿骨偽関節骨折モデルを用いた in vivo 実験系において血管/骨再生効果を検討した。網羅的発現解析では miR-31、-34a、-146、-210、-218 の高発現を認め、in vitro 実験系の結果から miR-31、-210 の混合群において高い血管/骨再生効果を認めた。また、In vivo 実験系では miR-31、-210 混合投与群において高い血管/骨再生効果を認めた。本検討から、ONFH の骨組織では血管/骨再生効果を有する特異的な miRNA が高発現しており、miR を標的とした新たな治療法となる可能性が示唆された。

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

ロールを比較検討した。血清総カロテノイド値は ON 群で 2.36 \pm 1.26 μ mol/l、健常群で 3.79 \pm 2.36 μ mol/l であり、ON 群で有意に低値であった ($p < 0.001$)。トコフェロールは両群間に差を認めなかった ($p = 0.920$)。

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

(31) 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。

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

(33) 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、前方壊死分界部が白蓋荷重部の

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。

(34) 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。

(35) 名古屋大学の草野らは、ONFH において荷重部の壊死領域体積が圧潰の予後予測因子になるかについて調査するため検討 CT データを用いて荷重部における壊死体積を解析し、その割合が 55% 以上になると圧潰が起こることを示した。

(36) 九州大学の河野らは 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。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。

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

Oblique axial での詳細な評価が必要であると報告した。

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

(39) 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。健康人ボランティア 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。

(40) 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。

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

(42)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 ONFH 16 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。

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

(44)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。

(45)九州大学の本村らは、大腿骨頭圧潰後 1 年以上

保存的に経過観察した ONFH 症例 35 患者(41 股)の臨床経過を調査した。20 股(49%)は人工関節置換手術を受けており、手術を終点とした 5 年生存率は 50.4%であった。一方、残りの 21 股では保存的経過観察が継続されていたが、14 股に病期の進行を認め、Oxford Hip Score は平均 31.5、SF-12 physical component summary は平均 31.6、UCLA activity score は平均 4.3 と報告した。

(46)大阪大学の高嶋らは、Deep learning を用いた 3D-MRI 上での ONFH 壊死領域セグメンテーションについて報告した。CNN を用いた壊死領域のセグメンテーションを行い、Type C1/C2 では ASD が 1mm 以下、DICE 係数は 0.8 以上であり、高精度に壊死領域のセグメンテーションが可能であった。

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

(48)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。

(49)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。

(50) 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。単純 X 線像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。

(51) 山口大学の山崎らは、寛骨臼側にも骨壊死を認めたステロイド関連 ONFH の一例を報告した。44 歳女性で急性リンパ性白血病に対し全身ステロイド投与歴があった。約 2 年前より両股関節痛が出現し、単純 X 線像にて両側大腿骨頭に帯状硬化像を、また MRI T1 強調像で band 像を認め、右 type C2、stage 2、左 type C2、stage 3A と判定した。さらに MRI T1 強調像で両寛骨臼にも骨頭と同様の所見を認めた。左 THA を施行し、大腿骨頭及び寛骨臼の病理標本にて骨壊死所見を確認した。

(52) 九州大学の山本らは、関節裂隙狭小を伴った圧潰のない骨頭を精査したところ、MRI ならびに病理組織所見から ONFH と診断した症例について報告した。症例は 55 歳女性、習慣性飲酒や全身ステロイド投与歴はなく、BMI は 33.4 と肥満を認めた。初診時単純 X 線像および CT では右股関節荷重部内側に関節裂隙狭小化を認めたが、明らかな帯状硬化像や骨頭圧潰は認めなかった。MRI では荷重部内側に抹消凸の T1 low band で境界された病変を認め、同部は組織学的には壊死骨梁から成っており、その周辺には添加骨形成を伴った壊死骨梁を認めた。骨頭関節軟骨の菲薄化は壊死領域で最も顕著であった

(53) 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れ紹介となった。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。

(54) 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。特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン策定にむけ、3 つの background question (BQ; 1.疫学、2.病態、3.診断)と、4 つの、clinical question (CQ; 4.保存療法、5.手術治療・再生治療・骨移植 6.手術治療・骨切り術、7.手術治療・人工物置換)を設定し、Pubmed 及び医中誌から各 BQ 及び 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 31 年 2 月に一般にむけてホームページ上でパブリックコメントを、また、日本整形外科学会会員に対し、平成 31 年 4 月より日本整形外科学会ホームページ上で、さらに令和元年 5 月第 92 回日本整形外科学会学術集会においてパブリックコメントを収集しガイドライン発刊に向けて準備を行い、同年 10 月、特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019 を発刊した。

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

平成 26 年 1 月～平成 29 年 11 月の集計結果

- 伊藤 一弥、福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
- 菅野 伸彦、高尾 正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
- 坂井 孝司 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科学)
- 濱田 英敏 (大阪大学医学部附属病院 整形外科)
- 山田 晋 (秋田大学大学院医学系研究科 医学専攻 機能展開医学系 整形外科学)
- 伊藤 浩 (旭川医科大学大学院医学系研究科 整形外科学)
- 間島 直彦 (愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座)
- 加来 信広 (大分大学大学院医学系研究科 整形外科学)
- 大田 陽一 (大阪市立大学大学院医学研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学)
- 藤原 一夫 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 運動器知能化システム開発講座)
- 小宮 節郎 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻 運動機能修復学講座 整形外科学)
- 加畑 多文 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医薬保健学域医学類 外科系医学領域 整形外科学)
- 兼氏 歩 (金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学)
- 市堰 徹 (金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科学)
- 安藤 涉 (独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 整形外科)
- 中島 康晴、本村 悟朗 (九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)
- 久保 俊一、上島 圭一郎 (京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)
- 林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科学)
- 三木 秀宣 (独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 整形外科)
- 馬渡 正明 (佐賀大学医学部 整形外科学)
- 名越 智 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)
- 中西 亮介 (昭和大学藤が丘病院 整形外科)
- 小林 千益 (諏訪赤十字病院 整形外科)
- 中村 順一 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)
- 田中 栄、田中 健之 (東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学)
- 山本 謙吾、穴戸 孝明 (東京医科大学医学部 整形外科学)

神野 哲也

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

尾崎 誠

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

関 泰輔

(名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科)

石橋 恭之

(弘前大学大学院医学研究科 医科学専攻 臨床講座 整形外科)

山崎 琢磨

(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 人工関節・生体材料学講座)

安永 裕司

(広島県立障害者リハビリテーションセンター)

高橋 大介

(北海道大学大学院医学研究院 専門医学系部門 機能再生医学分野 整形外科)

須藤 啓広

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

帖佐 悦男

(宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科)

高木 理彰、佐々木 幹

(山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科)

稲葉 裕

(横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学)

仲宗根 哲

(琉球大学大学院医学研究科 医学専攻 整形外科)

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

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

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

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

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

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

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の記述疫学特性は、過去 5 回にわたり実施されてきた ONFH の全国調査により明らかにされている¹⁾⁶⁾。しかしながら、記述疫学特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。そのため、本研究班では、平成 9 年(1997 年)に定点モニタリングシステムを開始し⁷⁾、ONFH の記述疫学を継続的に把握してきた。定点モニタリングシステムは、全国疫学調査の二次調査で収集可能な新患症例の情報の約 40%をカバーすると推定されていることから⁸⁾、ONFH の記述疫学特性の経年変化を観察する上で、非常に有用な手法と考えられる。本研究の目的は、平成 26 年 1 月から平成 29 年 11 月に報告された症例について臨床疫学特性の経年変化を検討することである。

2. 研究方法

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

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々一枚である。新患症例の主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、

ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴および喫煙歴であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

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

平成 25 年 1 月から平成 29 年 11 月に報告された新患・手術症例のうち、新患症例については「確定診断日～調査票記入日」が 3 年以内の者、手術症例については抜釘施行症例を除外したうえで、「手術日～調査票記入日」が 1 年以内の者を抽出した。新患症例について、上記の基準を採用した理由は、記入日の 10 年以上も前に確定診断を受けた症例なども報告されているためである。この背景としては、本システムの参加施設が整形外科領域における高次医療施設であることから、関連病院で確定診断を受けた後に、より専門的な加療のため参加施設に紹介された、などの理由が考えられる¹⁰⁾。本研究では、確定診断から記入までが 3 年以内の新患症例に限定することにより、集計対象年における記述疫学特性をより正確に把握できると考えた。手術症例に関しては、参加施

設で施行された症例の情報であることを考慮し、「手術日～調査票記入日」の期間が1年以内の症例に限定した。

(倫理面への配慮)

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

定点モニタリングシステム参加施設 一覧

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

(平成26年～29年)

3. 研究結果

平成26年1月から平成29年11月の期間に報告された新患・手術例(新患:869例 1413関節、手術:642例 698関節)のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の新患症例(770例 1266関節)、抜釘を除いた手術日から記入日までの期間が1年以内の手術症例(591例 635関節)を解析対象とした。以下、報告年次別に集計した結果を述べる。

A. 新患症例の集計

1) 性別分布

男性の割合は全期間で58%であり、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。なお、性別が不明のものが3例あった。

表 A.1 性別分布

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

2) 確定診断時の年齢分布

男性では、30歳代から40歳代に確定診断時年齢の集積が認められたのに対して、女性では、30歳代から60歳代に確定診断時年齢が幅広く分布した。なお、女性の年齢分布は平成26年以降60歳代が増加したことで、平成26年、27年、29年の集計では30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。

表 A.2.1 男性 確定診断時の年齢分布

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

表 A.2.2 女性 確定診断時の年齢分布

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

3) 画像所見

全期間累計1266関節において、X線による骨頭圧潰が54%、帯状硬化像は74%と高い割合で認めた。シンチグラムによる骨頭のcold in hot像は10%、MRIによる帯状低信号域は95%とほぼ全例に認めた。骨生

検による骨壊死確認は 1%未満であった。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

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

表 A.3 確定診断時の画像所見

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

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

4) 確定診断時の病型・病期分類

確定診断時の病型は全期間で C-2 が 53%と最も多く、病期は 2~3A が 56%を占めた。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 A.4.1 確定診断時の病型分類

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

表 A.4.2 確定診断時の病期分類

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

5) 画像所見が MRI のみの関節における、確定診断時の病型・病期分類

MRI における骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)のみによって、確定診断にいたった関節 230 について、診断時の病型および病期分類を集計した。病型は

36%が C-1 であった。その他 A、B および C-2 は 20%前後であった。病期は 201 関節(87%)が Stage1 であった。

表 A.5.1 画像所見が MRI のみの関節における、確定診断時の病型分類

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

表 A.5.2 画像所見が MRI のみの関節における、確定診断時の病期分類

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

6) ステロイド全身投与歴

ステロイド全身投与歴を有するものは、男性で 49%であったのに対して、女性では 79%と高かった。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。なお、性別不明の 3 例は、すべてステロイド全身投与歴を有していた。

表 A.6.1 男性 ステロイド全身投与歴

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

表 A.6.2 女性ステロイド全身投与歴

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

7) ステロイド全身投与の対象疾患

ステロイド全身投与歴をもつ 473 例(性別不明の 3 例を含む)における、投与対象疾患の頻度を集計した(表 A.7)。SLE の頻度が最も高く 97 例(21%)であった。ONFH との鑑別が課題となっている関節リウマチ

については、ステロイド投与の対象疾患として報告された症例が 9 例(2%)であった。膠原病以外では、腫瘍性疾患(48 例)、ネフローゼ症候群(28 例)、喘息(26 例) 皮膚疾患(23 例)などが高頻度で認められた(表 A.7)。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 A.7 ステロイド全身投与の対象疾患

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

*: 悪性腫瘍は除く; †: 複数回答可

8) 移植歴

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

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

表 A.8 移植歴

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

移植臓器別割合(%)は、移植歴ありの症例に占める割合

9) 習慣飲酒歴

習慣飲酒歴を有するものは、男性で 68%であったのに対して、女性では 23%と低かった。なお、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

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

表 A.9.1 男性 習慣飲酒歴

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

表 A.9.2 女性 習慣飲酒歴

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

習慣飲酒を「週1日以上、エタノール換算で週60g以上の飲酒」と定義すると、習慣飲酒歴を有するものは、男性で45%、女性では12%となった(「習慣飲酒」の定義にあたっての詳細は、本報告書の別稿「特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学像 - 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較 -」参照)。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

なお、飲酒歴の有無が不明のものについては「不明」として集計した。また、旧書式で報告された症例については、飲酒頻度の情報が得られていない。当該旧書式で報告された症例を含め、飲酒頻度あるいは飲酒量データが欠損している症例については「データ欠損」として集計した。

表 A.9.3 男性 習慣飲酒歴

(≥ 1 日/週かつ ≥ 60 gEtOH/週)

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

表 A.9.4 女性 習慣飲酒歴

(≥ 1 日/週かつ ≥ 60 gEtOH/週)

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

10) 喫煙歴

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

なお、喫煙歴については、平成26年の調査票の書式改訂時に、調査項目に追加された。表 A.10.1 男性 喫煙歴

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

表 A.10.2 女性 喫煙歴

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

B. 手術症例の集計

1) 性別分布

男性の割合は全期間で56%であり、集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 B.1 性別分布

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

2) 手術施行時の年齢分布

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

表 B.2.1 男性 手術施行時の年齢分布

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

表 B.2.2 女性 手術施行時の年齢分布

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

3) 術直前の病型・病期分類

術直前の病型は全期間で C-2 が 65%と最も多く、病期は 3A~4 が全体の 89%を占めた。集計期間を通して明らかな経年変化は認めなかった。

表 B.3.1 術直前の病型分類

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

表 B.3.2 術直前の病期分類

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

4) 術式

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

表 B.4 術式

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

4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに平成 26 年 1 月から平成 29 年 11 月に報告された新患・手術症例について集計を行った。

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

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

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

以上に述べた ONFH 新患症例の疫学特性は、過去 20 年間のデータと同様の傾向を示したが、次に述べる 3 点については、今後の変化について注視する必要があると考えられる。1 点目として、確定診断時の年齢分布は、全体としてみると過去の報告とほぼ一致した傾向を示し、男性では 30 歳代から 40 歳代の頻度が高く、女性では 30 歳代から 60 歳代に幅広く分布していた。しかしながら、本報告の対象期間である平成 26 年以降は、女性の年齢分布は 60 歳代が増加したことで、平成 26 年、27 年、29 年の集計では 2 峰性を示し、30 歳代から 40 歳代と 60 歳代にピークを認めた。本邦における一般人口の年齢分布の高齢化²⁰⁻²⁶⁾を反映している可能性があるものの、平成 22 年以降 60 歳代の人口に大きな増加は認められない。女性新患症例に占める 60 歳代の割合の増加の要因については、今後の継続的な観察と検討が必要と考えられる。

2 点目として、移植歴を有する症例において、骨髄移植の件数が増加傾向を示した。これは、本邦における骨髄移植件数の増加を反映したものと考えられる²⁷⁻³²⁾。一方、本邦における腎移植件数に変化は認

められないもの³³⁾、本調査において腎移植歴を有する症例数は毎年減少しており、今後の継続的な観察が必要と考えられる。

3点目として、平成26年9月の調査票書式改訂によって、新たに調査項目に追加した喫煙歴については、男性の50%、女性の20%に喫煙歴があった。男女とも喫煙歴を有するものの割合が増加傾向にある。調査項目に加えたことにより、診療時の問診の機会が増えたことの影響も考えられるが、平成26年は全体で25%であったのに対し、平成29年は47%にまで上昇した。

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

手術症例の疫学特性(性別、病期・病型、術式の分布)は、対象期間中の明らかな経年変化は認めず、平成9年～24年の報告症例の特性とほぼ一致していた¹⁰⁻¹⁸⁾。また、平成25年の中間報告とも整合した¹⁹⁾。

一方、手術時年齢については、男性では30歳代から40歳代に集積が認められ、女性では30歳代から60歳代に幅広く分布していたが、平成29年に、男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。

5. 結論

ONFH 定点モニタリングシステムに平成26年1月から平成29年11月に報告された新患・手術症例について集計を行った。女性の新患症例における確定診断時の年齢分布が30歳代から40歳代と60歳代に2峰性を示した。また、手術時の年齢分布についても、平成29年に男女とも60歳代から70歳代の割合が増加した。新患症例で移植歴の内訳に増減が認められた。男女とも喫煙歴を有する新患症例の割合が増加傾向にあった。これらの点については、今後の継続的な観察と検討が必要である。その他の記述疫学特性は平成9年～24年の報告からの変化は

認めなかった。

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

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

謝辞

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 富永豊, 奥津一郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患非感染性骨壊死症調査研究班昭和52年度研究報告書, 19-25, 1978.
- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和62年疫学調査結果. 厚生省特

- 定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和63年度研究報告書, 269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 川村孝, 若井健志, 千田雅代, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究報告書, 67-71, 1996.
 - 4) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR and Jones JP J (eds) Osteonecrosis; Etiology, Diagnosis and Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp51-58, 1997.
 - 5) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y: Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 468: 2715-2724, 2010.
 - 6) 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査(一時調査結果および二次調査結果の進捗報告). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究, 平成27年度総括・分担研究報告書. pp. 9-27, 2016.
 - 7) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生労働省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度報告所, 175-177, 1999.
 - 8) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規: 定点モニタリングシステムにより収集した大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴 全国疫学調査結果との比較. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度総括・分担研究報告書, 7-11, 2007.
 - 9) 小野 優, 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査様式の改訂(2014年). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究, 平成26年度総括・分担研究報告書. pp. 32-37, 2015.
 - 10) 福島若葉, 田中隆, 廣田良夫, 竹下節子, ほか: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究 新患症例に関する8年間の集計・確定診断年別の経年変化. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成16年度総括・分担研究報告書, 6-10, 2005.
 - 11) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成17年~19年の集計結果. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成19年度総括・分担研究報告書, 18-25, 2008.
 - 12) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 新患患者についての10年間の集計. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成20年度総括・分担研究報告書, 14-21, 2009.
 - 13) 武知茉莉亜, 小林真之, 福島若葉, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症 -平成20年の集計結果- 平成21年度総括・分担研究報告書, 31-39, 2010.
 - 14) 高橋真治, 福島若葉, 武知茉莉亜, 廣田良夫, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症 -平成21年-22年の集計結果- 平成22年度総括・分担研究報告書, 43-50, 2011.
 - 15) 高橋真治, 福島若葉, 廣田良夫, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 15年間(1997~2011年)の集計結果(新患例). 厚生労働科学研究費

- 補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 24 年度総括・分担研究報告書. pp. 51-62, 2013.
- 16) 高橋真治, 福島若葉, 廣田良夫, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 15 年間(1997~2011 年)の集計結果(手術例). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 24 年度総括・分担研究報告書. pp. 63-70, 2013.
- 17) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. J Epidemiol. 2015; 25(6):437-444.
- 18) 小野 優, 福島 若葉, 廣田 良夫, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 23 年~24 年の集計結果. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究, 平成 25 年度総括・分担研究報告書. pp. 53-60, 2014.
- 19) 小野優, 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 25 年の集計結果. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. pp. 23-31, 2015.
- 20) 国民衛生の動向 2010/2011 厚生 の 指標 増刊・第 57 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 21) 国民衛生の動向 2011/2012 厚生 の 指標 増刊・第 58 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 22) 国民衛生の動向 2012/2013 厚生 の 指標 増刊・第 59 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 23) 国民衛生の動向 2013/2014 厚生 の 指標 増刊・第 60 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 24) 国民衛生の動向 2014/2015 厚生 の 指標 増刊・第 61 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 25) 国民衛生の動向 2015/2016 厚生 の 指標 増刊・第 62 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 26) 国民衛生の動向 2016/2017 厚生 の 指標 増刊・第 63 巻第 9 号, 一般財団法人厚生労働統計協会
- 27) 厚生労働省 第 32 回造血幹細胞移植委員会 資料 1-1 骨髄移植、抹消血幹細胞移植及びさい帯血移植の現状について(H23.10.13)
- 28) 厚生労働省 第 34 回造血幹細胞移植委員会 資料 1-1 造血幹細胞移植の現状について (H24.12.28)
- 29) 平成 25 年版 厚生労働白書 p. 350
- 30) 平成 26 年版 厚生労働白書 p. 431
- 31) 平成 27 年版 厚生労働白書 p. 447
- 32) 平成 28 年版 厚生労働白書 p. 431
- 33) 日本臓器移植ネットワーク 移植に関するデータ: <http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/index.html>

特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学像

- 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較 -

福島 若葉、伊藤 一弥 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
坂井 孝司 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
菅野 伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

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

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

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

1. 研究目的

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

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

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

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

の偏りが生じる懸念がある。

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

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

2. 研究方法

1) 各調査から、以下の手順で比較検討を行う症例を抽出した。

a) 全国疫学調査

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

b) 定点モニタリングシステム

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

本検討では、2017 年 11 月時点で新患データベー

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

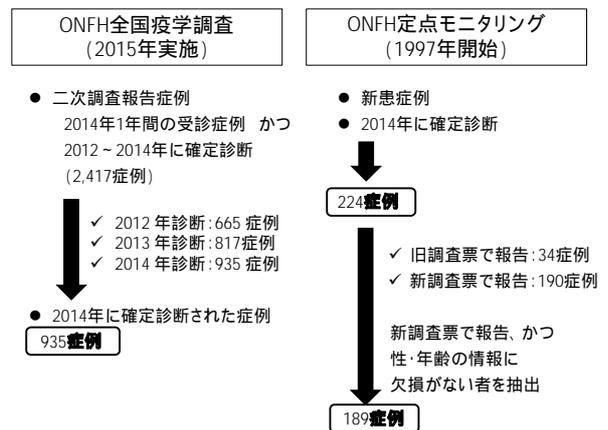


図 1. 分析対象設定フロー

2) 検討項目

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

3) 統計解析

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

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

定点モニタリングシステムについては、大阪市立大学大学院医学研究科(情報のとりまとめ施設)および各参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

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

1) 性比

「全国」は 1.4 : 1、「定点」は 1.3 : 1 であり、有意差は認めなかった。

2) 確定診断時の年齢

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

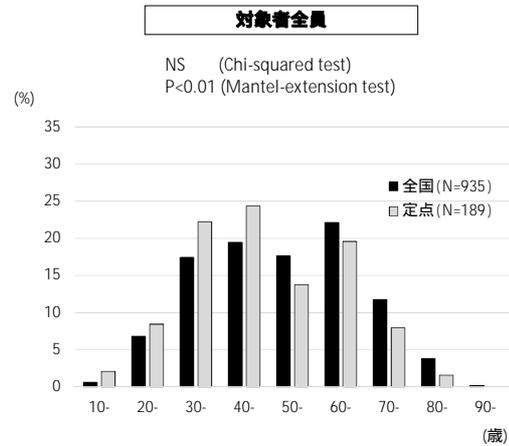
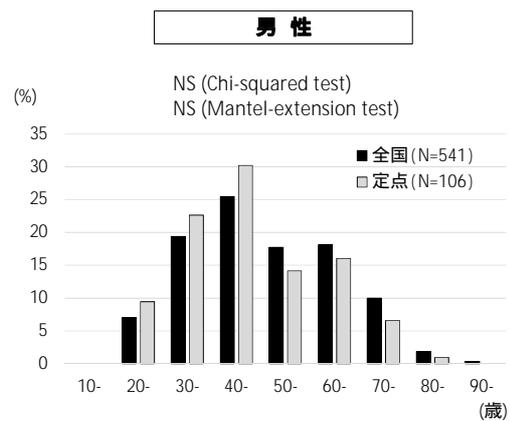


図 2. 確定診断時の年齢分布

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



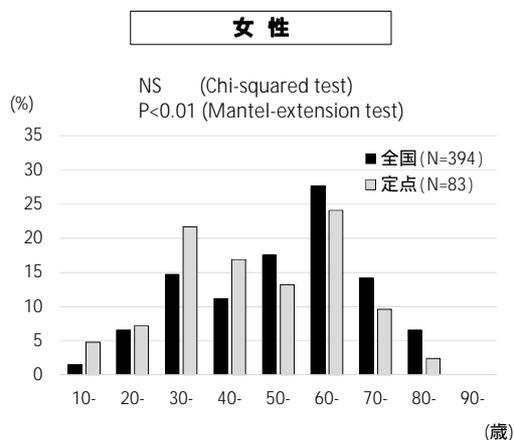


図 3. 確定診断時の年齢分布 (男女別)

3) 確定診断前の既往歴

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

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

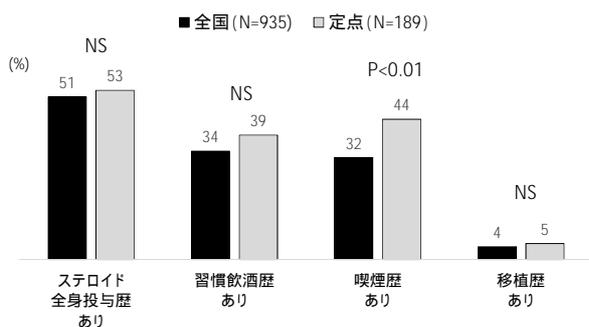


図 4. 確定診断前の既往歴

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

4) 確定診断時の画像所見

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

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

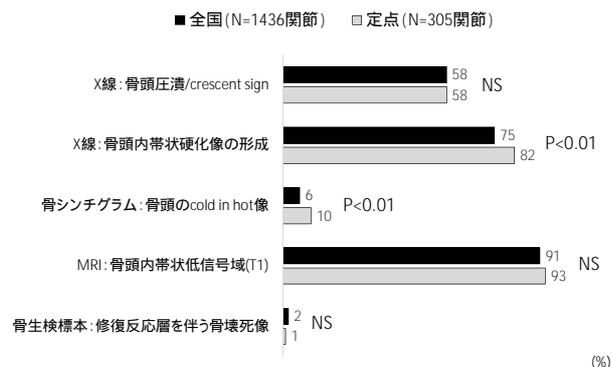


図 5. 確定診断時の画像所見

5) 確定診断時の病期・病型分類

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

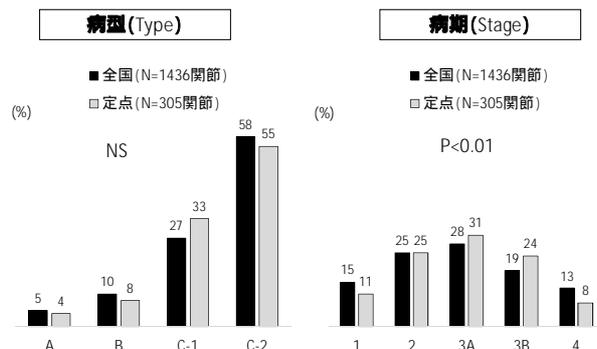


図 6. 確定診断時の病期・病型分類

6) 画像診断による大腿骨以外の骨壊死

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

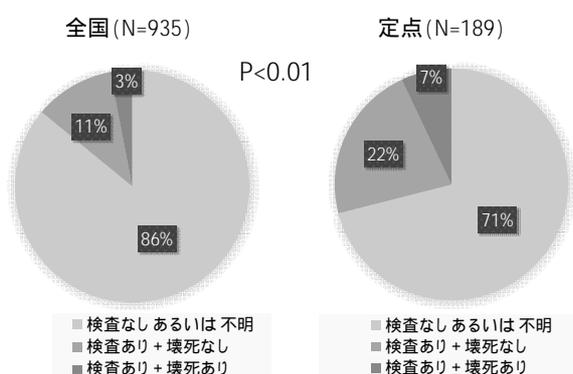


図 7. 画像診断による大腿骨以外の骨壊死

4. 考察

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

1) 確定診断時年齢

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

対象者全員の結果からは、「全国」では、鑑別すべき疾患(高齢女性における変形性股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症、急速破壊型股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など)の紛れ込みがあるとも考えられる¹⁰⁻¹²⁾。しかし、女性に限った結果からは、高齢女性の ONFH が真に増えている可能性も否定できない。後者を説明する動向としては、昨年度の報告書でも述べた通り⁴⁾、2014 年 10 月 1 日時点のわが国の人口ピラミッドで 60 歳代女性の人数が 40 歳代とともに突出していること¹³⁾、ステロイド投与対象疾患として最も高い割合を占める SLE の発症年齢がやや高齢化しているとの記述があること¹⁴⁾、などが挙げられる。また、「定点」データの毎年の集計でも、平成 26 (2014) 年と平成 27 (2015) 年では、女性の年齢分布が 2 峰性を示し、30～40 歳代と 60 歳代にピークを認

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

2) 確定診断前の喫煙歴

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

3) 確定診断時の画像診断、多発性骨壊死検索のための検査実施率

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

4) 確定診断時の病期

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

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

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

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

5. 結論

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

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 他: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成7年度研究業績集, pp 67-71, 1996.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp 51-58, 1997.
- 3) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 2715-2724.
- 4) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成28年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究成果データベースで公開,
http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NID_D00.do?resrchNum=201610024B, 分担研究報告1)(2017年12月28日アクセス)
- 5) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度報告書, pp 175-177, 1999.
- 6) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly

Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. *J Epidemiol.* 2015;25(6):437-44.

- 7) 小野 優, 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他. 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査様式の改訂(2014年). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. pp. 32-37, 2015.
- 8) 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査報告, 第3部 生活習慣調査の結果, 第46表 飲酒習慣の状況 - 飲酒習慣の状況, 年齢階級別, 人数, 割合 - 全国補正值, 総数・男性・女性, 20 歳以上.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h28-houkoku-06.pdf> (2017年12月28日アクセス)
- 10) 難病情報センター. 病気の解説(一般利用者向け), 特発性大腿骨頭壊死症(指定難病71).
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/160> (2017年12月28日アクセス)
- 11) 福島若葉, 廣田良夫, 山本卓明, 岩本幸英. 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成22年度総括・分担研究報告書, pp51-54, 2011.
- 12) 安藤渉, 花之内健仁, 不動一誠, 山本健吾, 大園健二. 当院における高齢発症の特発性大腿骨頭壊死症の特徴について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成23年度総括・分担研究報告書, pp171-174, 2012.
- 13) 安藤渉, 山本健吾, 小山毅, 橋本佳周, 辻本貴志, 大園健二. 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成27年度総括・分担研究報告書, pp37-38, 2016.
- 14) 総務省統計局. 人口推計(平成26年10月1日現在) 全国: 年齢(各歳), 男女別人口・都道府県: 年齢(5歳階級), 男女別人口 .
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2014np/> (2017年12月28日アクセス)
- 15) 難病情報センター. 病気の解説(一般利用者向け), 全身性エリテマトーデス(SLE)(指定難病49).
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/53> (2017年12月28日アクセス)
- 16) 伊藤一弥, 福島若葉, 菅野伸彦, 高尾正樹, 坂井孝司, 他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 平成 25 年 1 月~平成 28 年 11 月の集計結果 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究成果データベースで公開,
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告3)(2017年12月28日アクセス)
- 17) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;234:115-23.
- 18) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993;137:530-8.
- 19) Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2012;17:730-6.

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、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)
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)
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)
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)

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で、「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

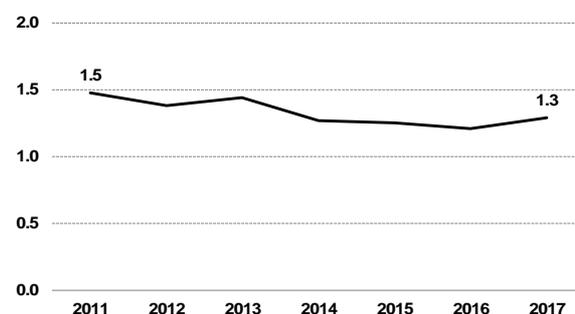
症例は1608例 2628関節、手術日から記入日までの期間が1年以内の手術症例は1694例 1838関節であった。毎年報告のあった13施設からの報告例に限定すると、新患症例は928例 1532関節であった。手術症例についても、毎年報告のあった11施設からの報告例に限定すると811例 868関節であった。以下、確定診断年別あるいは手術年別に集計した結果を述べる。

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

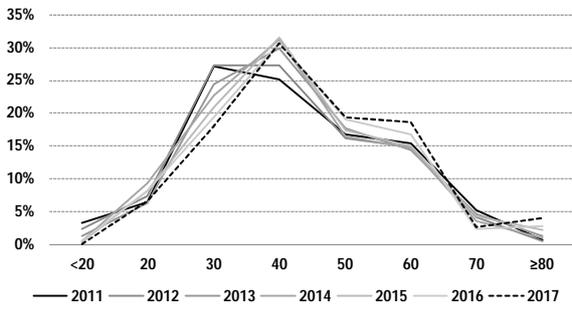
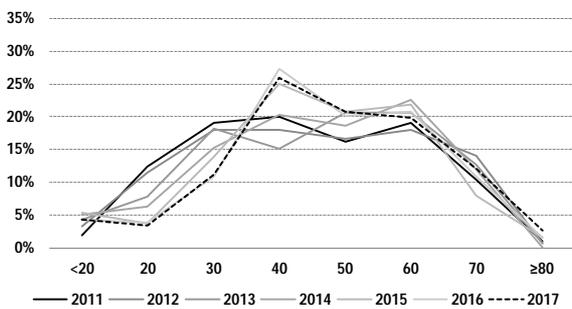


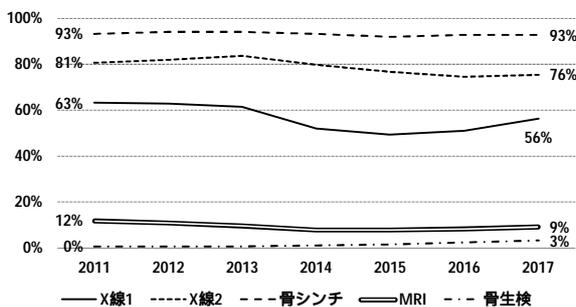
図 A.2.2 女性 確定診断時の年齢分布



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線による骨頭圧漬が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: 骨頭圧漬または 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

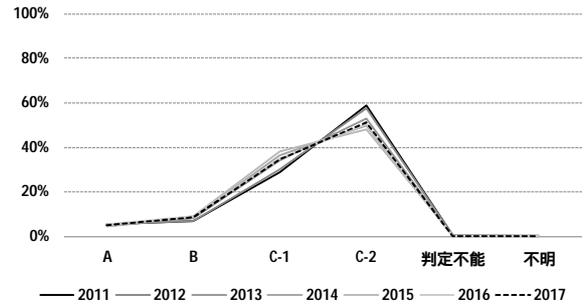
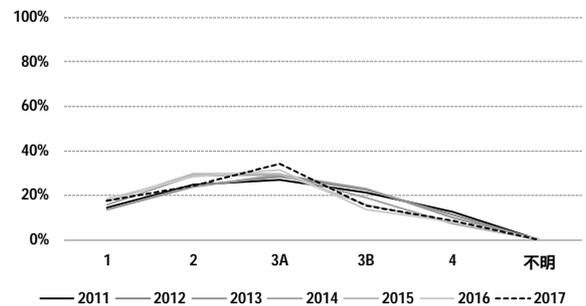


図 A.4.2 確定診断時の病期分類



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

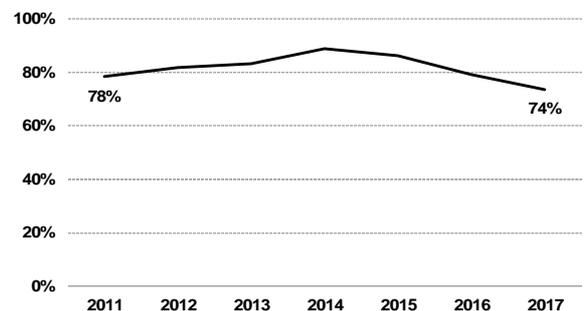
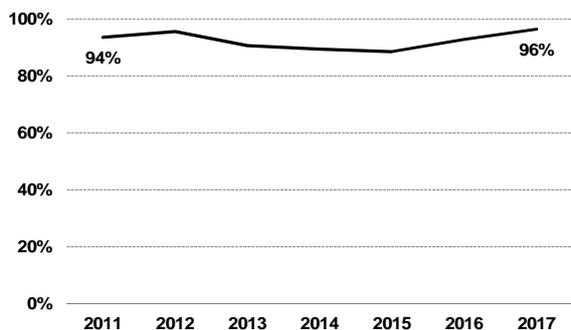


図 A.5.2 病期 1 の画像所見が MRI のみの症例における反対側 ONFH



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 OFNH 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

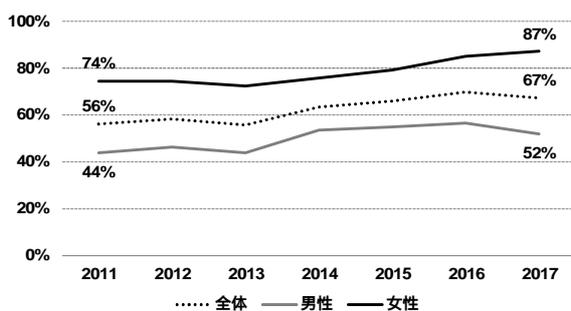
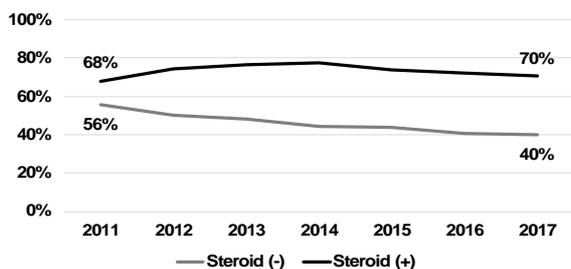


図 A.6.2 ステロイド全身投与歴と反対側 ONFH



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、経年変化を图示した

(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、SLE26%、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

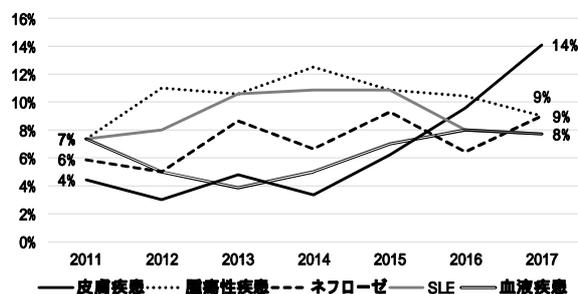
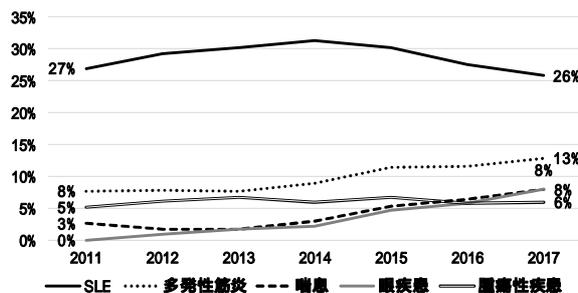


図 A.7.2 女性 ステロイド全身投与の対象疾患



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

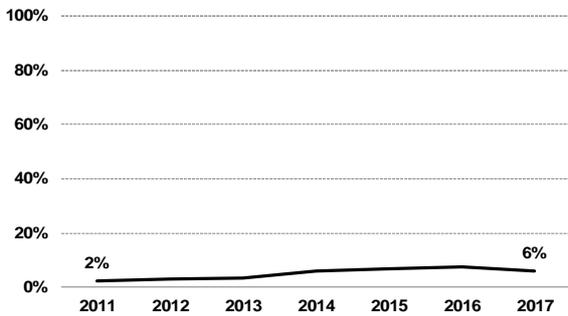
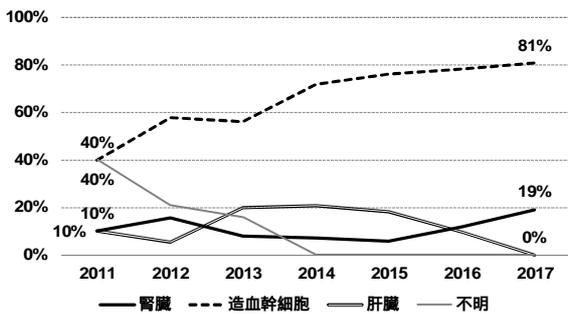


図 A.8.2 移植歴ありの症例における移植臓器



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

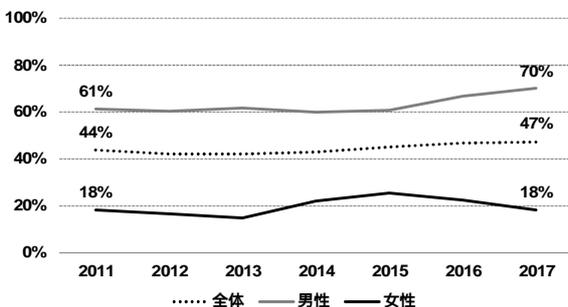
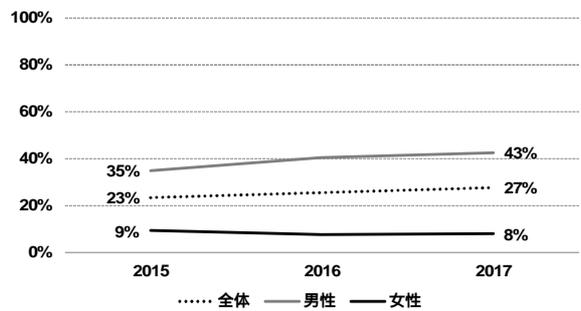


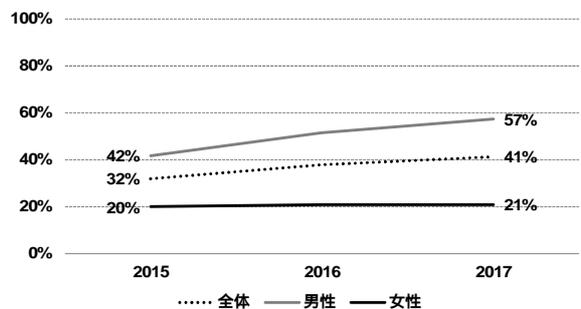
図 A.9.2 習慣飲酒歴(3日/週以上 かつ 1合以上)



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

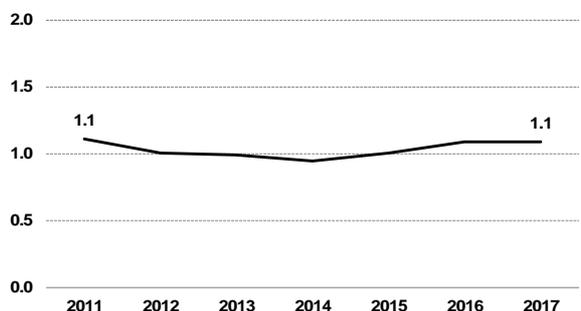


B. 手術症例の集計

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ましたが、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

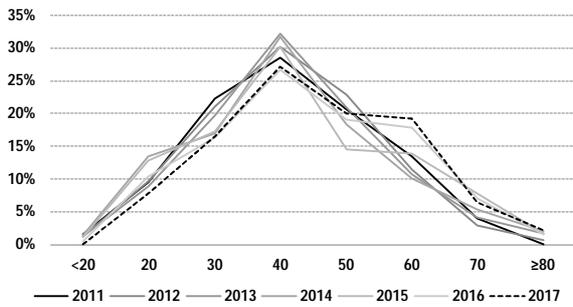
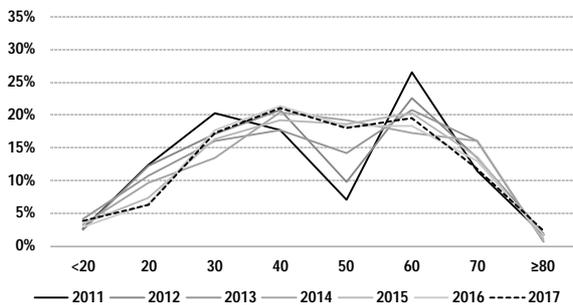


図 B.2.2 女性 手術時の年齢分布



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

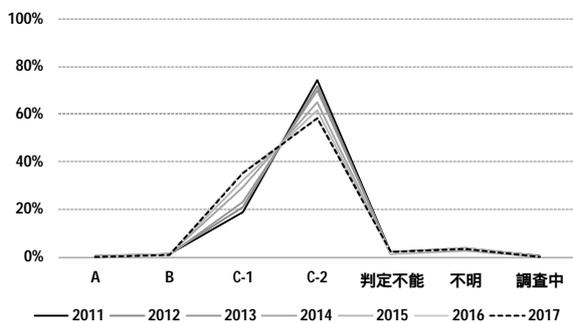
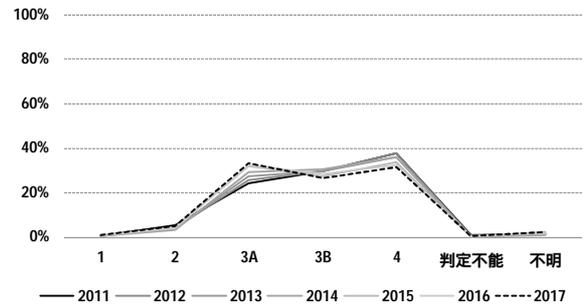


図 B.3.2 術直前の病期分類



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

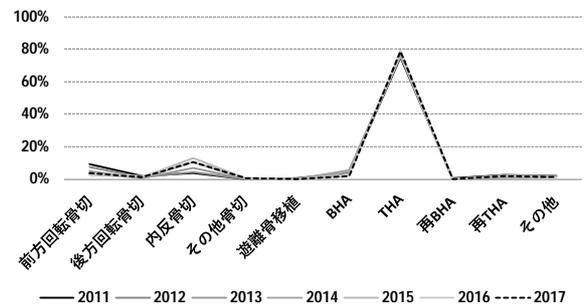


図 B.4.2 再手術

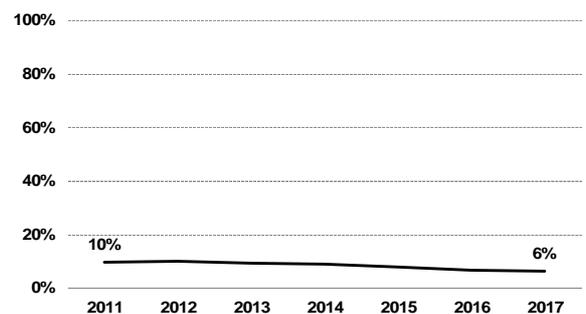
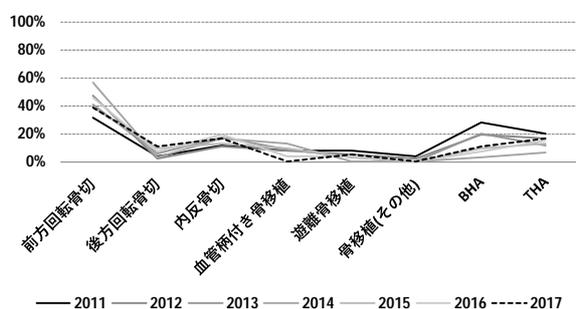


図 B.4.3 前手術 術式



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他施設研究, 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

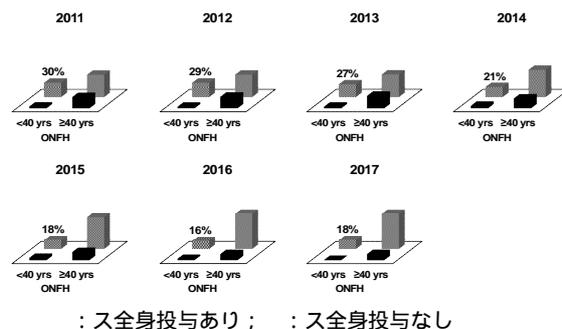


図 2 ス疾患診断年齢×ONFH 診断年齢
対象：女性 投与 313 例

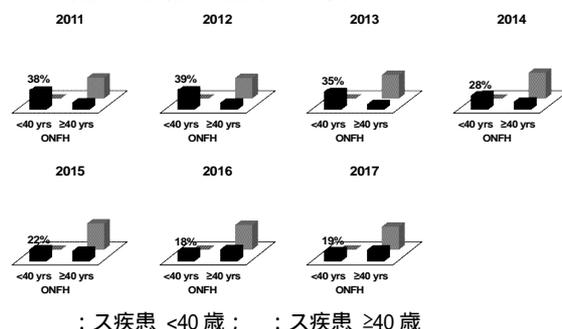


図 3 SLE 診断年齢×ONFH 診断年齢
対象：女性 SLE 89 例

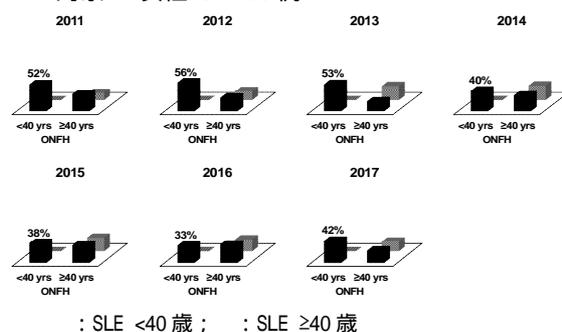
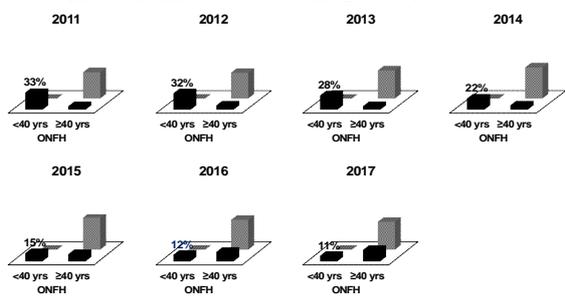


図 4 SLE 以外ス疾患診断年齢 × ONFH 診断年齢
 対象：女性 SLE 以外ス投与 224 例



：ス疾患 <40 歳； ：ス疾患 ≥40 歳

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

2018年11月～2019年10月に報告された新患症例・手術症例の集計結果

福島 若葉	(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
伊藤 一弥	(保健医療経営大学 保健医療経営学部)
安藤 涉、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)
濱田 英敏、高尾 正樹	(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)
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系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座)
加来 信広	(大分大学医学部 整形外科学)
大田 陽一	(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)
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	(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 整形外科学)
市堰 徹、兼氏 歩	(金沢医科大学医学部 整形外科学)
本村 悟朗、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)
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)
林 申也	(神戸大学医学部附属病院 整形外科学)
三木 秀宣	(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 健之、田中 栄	(東京大学医学部附属病院 整形外科)
穴戸 孝明、山本 謙吾	(東京医科大学医学部 整形外科学)
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)
山本 祐司、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)
庄司 剛士	(広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学)
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 整形外科学)
伊藤 重治、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)
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)
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)
大川 孝浩	(久留米大学医療センター整形外科関節外科センター)

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 定点モニタリングシステムに 2018 年 11 月～2019 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例 364 症例、手術症例 667 症例について集計した。臨床疫学特性の検討では、「わが国における近年の ONFH 患者の臨床疫学像をモニタリングする」という目的に鑑み、新患症例は 2017～2019 年の 3 年間に確定診断された 287 症例 450 関節、手術症例は 2017～2019 年の 3 年間に手術を施行された 384 症例 438 関節を分析対象とした。

新患症例の確定診断時年齢 (10 歳毎) は、対象者全員では 40～60 歳代、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。全身ステロイド投与歴「あり」と報告された者は 160 症例 (56%) であり、投与対象疾患は全身性エリテマトーデスが最多であった (16 症例、10%)。移植歴、習慣飲酒歴、喫煙歴が「あり」と報告された者は、それぞれ 9 症例 (3%)、147 症例 (52%)、118 症例 (41%) であった。画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死については、「検査なし」が 258 症例 (91%)、「検査あり、壊死なし」が 19 症例 (7%)、「検査あり、壊死あり」が 8 症例 (3%) であった。確定診断時の MRI による異常所見は 421 関節 (94%) で認められた。病型は Type C-2 が多く (55%)、病期は Stage 3A が多かった (31%)。

手術症例の手術時年齢 (10 歳毎) は、対象者全員では 40～60 歳代、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。術直前の病型は Type C-2 が多く (62%)、病期は Stage 3A が多かった (38%)。術式の内訳は、骨切り術 64 関節 (15%)、人工骨頭置換術 32 関節 (7%)、人工関節置換術 336 関節 (77%) 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、世界的にも類を見ない ONFH の大規模データベースが構築されている。研究班では、本システムの利活用に向けた疫学研究推進委員会を立ち上げており、現在、複数のテーマによる包括的データ分析が進行中である。今後も臨床疫学特性を継続的にモニタリングしていくとともに、データベースのさらなる利活用が望まれる。

1. 研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の臨床疫学特性は、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、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 の臨床疫学特性を継続的に把握してきた。本報告書では、わが国における近年の ONFH 患者の臨床疫学像を明らかにするため、2018 年 11 月～2019 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例および手術症例の特性について集計した。

2. 研究方法

ONFH 定点モニタリングシステムは、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、新患症例および手術症例を報告し、登録する

システムである。1997 年 6 月に本システムを開始し、1997 年 1 月以降の症例について報告を得ている⁷⁾。現在は本研究班員の所属施設と関連施設の整形外科が参加し (表 1)、登録症例の情報をデータベースに蓄積している。2019 年 10 月 31 日現在の登録症例数は新患 5,913 症例、手術 5,228 症例である。

各施設の整形外科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、一定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、大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学 (調査のとりまとめを担当) に報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々一枚である (資料 1、資料 2)。新患症例の主要調査項目は、確定診断年月、確定診断時所見、画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死、ステロイド全身投与歴、移植歴、習慣飲酒歴、喫煙歴であり、手術症例の主要調査項目は手術日、術直前の病型・病期分類、術式である。なお、直近の書式改訂は 2014 年 9 月に行っている⁸⁾。

(倫理面への配慮)

本システムの実施計画については、調査のとりまとめ施設である大阪市立大学大学院医学研究科、および各参加施設で倫理委員会の承認を得た。

表 1. 定点モニタリングシステム参加施設一覧(35 施設)

施設名
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
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
金沢医科大学
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
神戸大学大学院医学研究科
国立病院機構大阪医療センター
佐賀大学医学部
札幌医科大学
昭和大学藤が丘病院
諏訪赤十字病院
千葉大学大学院医学研究院
東京大学大学院医学系研究科
東京医科大学
東京医科歯科大学
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
名古屋大学大学院医学系研究科
弘前大学大学院医学研究科
広島大学大学院医学研究科
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
(班員所属施設の関連施設)
関西労災病院
久留米大学医療センター
広島県立身障者リハビリテーションセンター
(2017 年まで班員所属施設)
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

3. 研究結果

A. 新患症例の集計

2018 年 11 月～2019 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例は 364 症例であった。確定診断年の分布を表 A-1 に示す。

表 A-1 【新患】報告症例の確定診断年の分布

確定診断年	症例数
2019	75
2018	143
2017	69
2016	28
2015	11
2014	4
2013	2
2012	3
2011	1
2010	2
2009	1
2007	1
2005	1
2004	1
2003	1
1999	1
1990	1
1982	1
不明	18
計	364

本報告では、「わが国における近年の ONFH 患者の臨床疫学像をモニタリングする」という目的から、2017～2019 年の 3 年間に確定診断された新患 287 症例を抽出した。さらに、生年月不明(担当医に確認中)のため確定診断時年齢が不明の 1 症例、台湾人 1 症例を除外し、285 症例(男性 183 症例、女性 102 症例)を解析対象とした。

片側罹患は 118 症例、両側罹患は 167 症例であった。両側罹患 2 症例については、片側の ONFH 関節が過去に定点モニタリングシステムに報告済みであったため、関節単位の分析では 450 関節を解析対象とした。

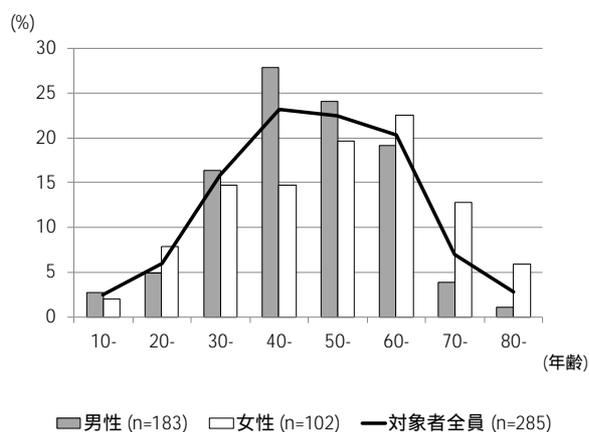
1) 確定診断時の年齢分布(表 A-2、図 A-1)

新患 285 症例の確定診断時年齢を 10 歳毎にみると、対象者全員では 40～60 歳代、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。

表 A-2 【新患】 確定診断時の年齢分布 (285 症例)

年齢(歳)	n (%)		
	対象者全員 (N=285)	男性 (N=183)	女性 (N=102)
10-19	7 (2)	5 (3)	2 (2)
20-29	17 (6)	9 (5)	8 (8)
30-39	45 (16)	30 (16)	15 (15)
40-49	66 (23)	51 (28)	15 (15)
50-59	64 (22)	44 (24)	20 (20)
60-69	58 (20)	35 (19)	23 (23)
70-79	20 (7)	7 (4)	13 (13)
80-	8 (3)	2 (1)	6 (6)

図 A-1 【新患】 確定診断時の年齢分布 (285 症例)



2) 全身ステロイド投与歴

新患 285 症例のうち、全身ステロイド投与歴「あり」と報告された者は 160 症例 (56%) であった。全身ステロイド投与対象疾患 (確定診断が最も早かったもの) をみると、頻度が高かった疾患は、全身性エリテマトーデス (SLE) (16 症例、10%)、喘息 (13 症例、8%)、腫瘍性疾患 (12 症例、8%) であった (図 A-2)。腫瘍性疾患 12 症例は、すべて悪性腫瘍であり、10 症例が血液疾患、1 例が食道がん、1 例が肺がんであった。

図 A-3 に、ステロイドの投与期間、1 日当たりの最高投与量 (パルスを除く)、パルス投与の有無を示す。いずれの変数も、約 1/3 の症例 (46 ~ 62 人) で不明であった。情報があった者についてみると、投与期間は 2 年未満が多かった。1 日当たりの最高投与量 (パルスを除く) を 10mg 毎にみると、30 ~ 69mg が多かったが、70mg を超えるものは 4 症例のみであった。パルス

投与は「なし」が 54 症例、「あり」が 44 症例であった。

図 A-2 【新患】 全身ステロイド投与の対象疾患 (確定診断が最も早かったもの、160 症例)

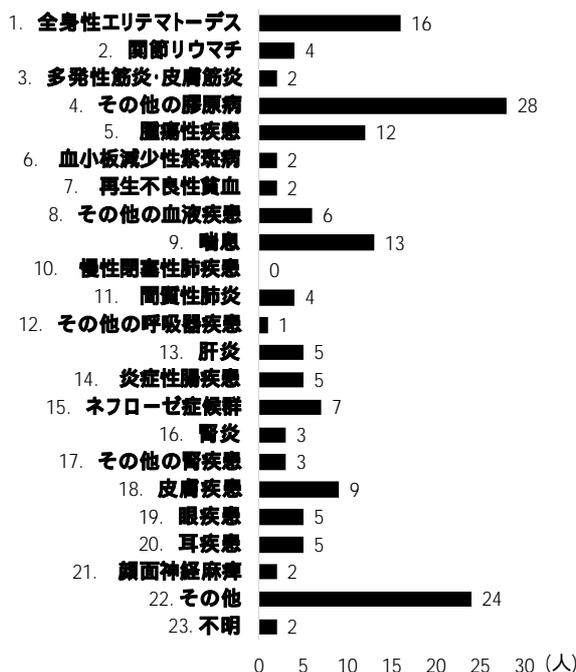
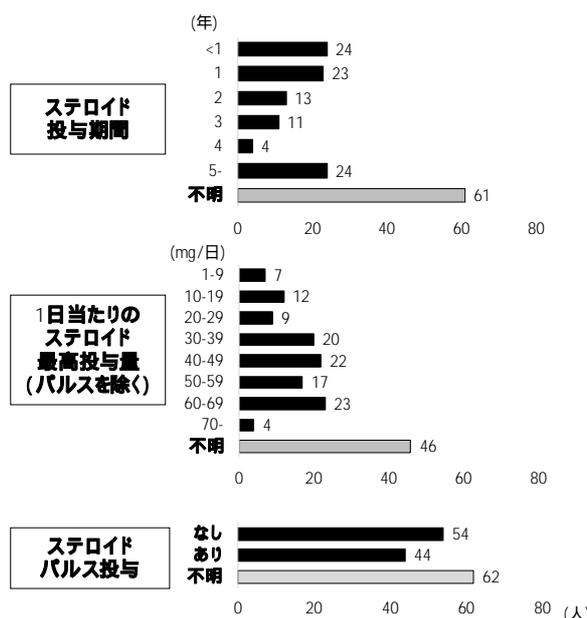


図 A-3 【新患】 全身ステロイド投与の投与期間、1 日当たりの最高投与量 (パルスを除く)、パルス投与の有無 (確定診断が最も早かった疾患について、160 症例)



3) 移植歴

新患 285 症例のうち、移植歴「あり」と報告された者

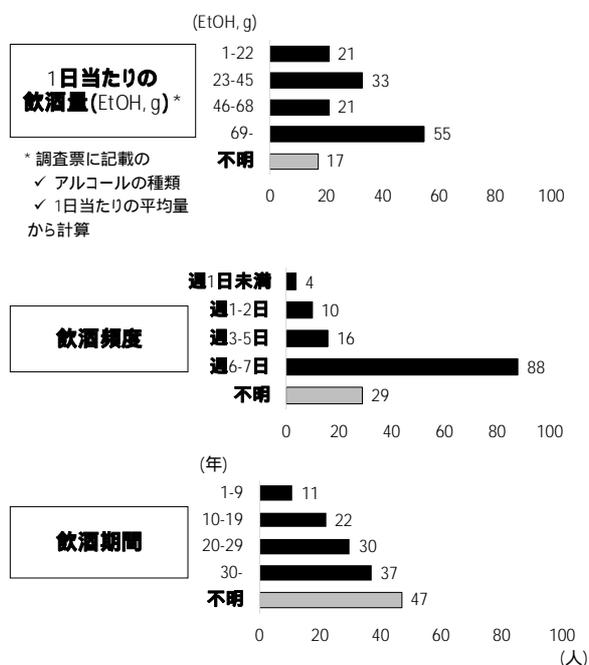
は9症例(3%)であった。移植臓器の内訳は骨髄5症例、腎2症例、肝1症例、臍帯血1症例であった。

4) 習慣飲酒歴

新患285症例のうち、習慣飲酒歴「あり」と報告された者は147症例(52%)であった。

図A-4に、1日あたりの飲酒量(エタノール換算量[g]:調査票に記載の「アルコールの種類」と「1日当たりの平均量」から計算)、飲酒頻度、飲酒期間を示す。1日あたりの飲酒量を23g(日本酒換算で1合)ごとに見ると、69g以上(日本酒換算で3合以上)が最も多かった。飲酒頻度は週6~7日、飲酒期間は30年以上が最も多かった。

図A-4【新患】1日当たりの飲酒量、飲酒頻度、飲酒期間(147症例)



5) 喫煙歴

新患285症例のうち、喫煙歴「あり」と報告された者は118症例(41%)であった。

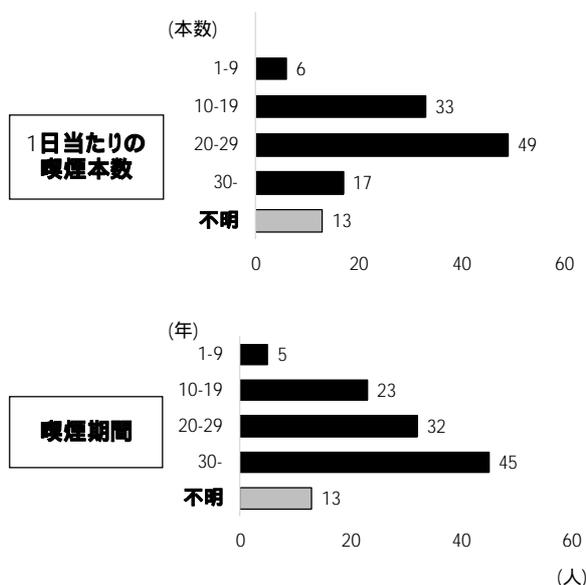
図A-5に、1日あたりの喫煙本数、喫煙期間を示す。1日あたりの喫煙本数は20~29本が最も多く、喫煙期間は30年以上が最も多かった。

6) 画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死

新患285症例中、「検査なし」が258症例(91%)、「検査あり、壊死なし」が19症例(7%)、「検査あり、壊死あり」が8症例(3%)であった。「検査あり、壊死あり」

と報告された8症例の内訳は、肩関節の壊死が1症例、膝関節の壊死が6症例、肩・膝・足関節の多発性壊死が1症例であった。

図A-5【新患】1日当たりの喫煙本数、喫煙期間(118症例)



7) 確定診断時の画像所見

表A-3に、新患症例450関節の所見内訳を示す。MRIによる異常所見は421関節(94%)で認められた。

表A-3【新患】確定診断前の画像所見(450関節、複数回答あり)

画像所見	関節数	(%)
X線所見: 骨頭圧潰または crescent sign	276	(61)
X線所見: 骨頭内の帯状硬化像の形成	347	(77)
骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像	25	(6)
MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調像)	421	(94)
骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像	14	(3)

8) 確定診断時の病型・病期分類

表A-4に、新患症例450関節の病型・病期分類を

示す。病型は Type C-2 が多く、病期は Stage 3A が多かった。病期分類が Stage 1 と診断された 73 関節のうち、MRI 所見のみで診断されていた関節は 53 関節 (73%) であった。

表 A-4 【新患】 確定診断前の病型・病期分類 (450 関節)

	関節数	(%)
病型分類 (Type)		
A	20	(4)
B	38	(8)
C-1	144	(32)
C-2	246	(55)
不明	2	(0)
病期分類 (Stage)		
1	73	(16)
2	111	(25)
3A	138	(31)
3B	95	(21)
4	31	(7)
不明	2	(0)

B. 手術症例の集計

2018 年 11 月～2019 年 10 月の 1 年間に報告された手術症例は 667 症例であった。手術施行年 (調査票に「今回の手術」の情報として記載されたもの) の分布を表 B-1 に示す。

表 B-1 【手術】 報告症例の手術施行年の分布 (調査票に「今回の手術」の情報として記載されたもの)

手術年	症例数
2019	87
2018	219
2017	78
2016	66
2015	75
2014	91
2013	34
2012	13
2011	2

2010	1
2005	1
計	667

新患症例と同様、本報告の「わが国における近年の ONFH 患者の臨床疫学像をモニタリングする」という目的から、2017～2019 年の 3 年間に手術が施行された 384 症例 (男性 214 症例、女性 170 症例) を抽出して解析対象とした。

片側手術例は 330 症例、両側手術例は 54 症例であった。従って、関節単位での集計では 438 関節が解析対象となった。

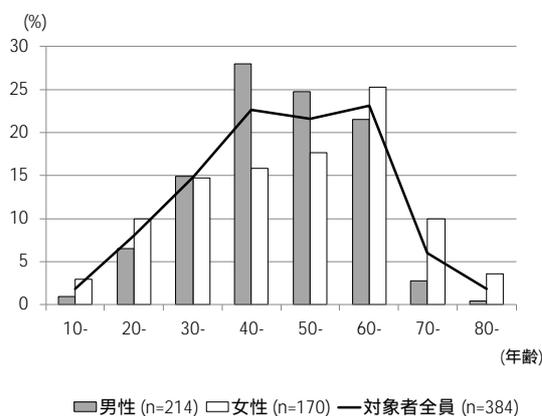
1) 手術時年齢の分布 (表 B-2、図 B-1)

手術 384 症例について手術時年齢を 10 歳毎にみると、対象者全員では 40～60 歳代、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。

表 B-2 【手術】 手術時年齢の分布 (384 症例)

年齢 (歳)	n (%)		
	対象者全員 (N=384)	男性 (N=214)	女性 (N=170)
10-19	7 (2)	2 (1)	5 (3)
20-29	31 (8)	14 (7)	17 (10)
30-39	57 (15)	32 (15)	25 (15)
40-49	87 (23)	60 (28)	27 (16)
50-59	83 (22)	53 (25)	30 (18)
60-69	89 (23)	46 (22)	43 (25)
70-79	23 (6)	6 (3)	17 (10)
80-	7 (2)	1 (0)	6 (4)

図 B-1 【手術】 手術時年齢の分布 (384 症例)



2) 術前の病型・病期分類

表 B-3 に、手術症例 438 関節の病型・病期分類を示す。病型は Type C-2 が多く、病期は 3A が多かった。

表 B-3 【手術】術前の病型・病期分類(438 関節)

	関節数	(%)
病型分類 (Type)		
A	0	(0)
B	8	(2)
C-1	137	(31)
C-2	271	(62)
判定不能	8	(2)
不明	14	(3)
病期分類 (Stage)		
1	3	(1)
2	21	(5)
3A	165	(38)
3B	138	(32)
4	94	(21)
判定不能	5	(1)
不明	12	(3)

3) 今回の術式

表 B-4 に、手術症例 438 関節の今回の術式を示す。術式の内訳は、骨切り術 64 関節 (15%)、人工骨頭置換術 32 関節 (7%)、人工関節置換術 336 関節 (77%) であった。骨切り術の内訳は、前方回転骨切り術 15 関節、後方回転骨切り術 14 関節、内反骨切り術 35 関節であった。人工骨頭再置換術 1 関節の理由は、「頻回脱臼」であった。人工関節再置換術 4 関節の理由は、「大腿部痛」「遅発性感染とそれによるゆるみ」「反復性脱臼」「バイポーラ 破損」がそれぞれ 1 関節ずつであった。

表 B-4 【手術】術式の分布(438 関節)

術式	関節数	(%)
骨切り術	64	(15)
骨移植術	0	(0)
人工骨頭置換術	32	(7)
人工関節置換術	336	(77)
人工骨頭再置換術	1	(0)
人工関節再置換術	4	(1)

4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに 2018 年 11 月～2019 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例および手術症例の特性を集計した。確定診断年および手術年の分布(表 A-1 および表 B-1)をみると、かなり以前の確定診断例・手術施行例も報告されていることがわかる。そのため、臨床疫学特性の分析では、新患症例については 2017～2019 年の 3 年間に確定診断された 287 症例、手術症例については 2017～2019 年の 3 年間に手術を施行された 384 症例を対象とした。なお、新患症例については、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、より専門的な加療のため参加施設に紹介された」などの症例が含まれる可能性があるため、確定診断から報告までかなりのタイムラグが生じることも想定される。しかし、その他の症例については、各施設における医師の人事異動の際に、担当の引き継ぎが適切に行われていなかったなどの理由による報告の遅れも生じていると考えられる。本報告書の解析対象とならなかった新患症例・手術症例も、今後、データベースの情報を包括的に利活用する検討では分析対象に含まれることになるが、本システムで「ONFH 患者の近年の特性をモニタリングする」という本来の目的に鑑みると、よりタイムリーな登録が望まれる。

新患症例の確定診断時年齢については、男性では 40 歳代、女性では 60 歳代が最も多いという結果であった。手術症例の手術時年齢も、それらの分布を反映していた。女性の確定診断時年齢は、これまで 30 歳代から 60 歳代までな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ている可能性が指摘されており⁹⁾、今回の集計でも 60 歳代のピークが顕著であった。しかし、ONFH のリスク因子の分

布や病態が変化して確定診断時年齢が高齢化しているのか、わが国の現在の人口構造(70歳前後は第一次ベビーブームによる団塊の世代のため人口が多い)¹⁰⁾の影響を単純に反映しているのかは不明である。この点を検証するためには、本システムのデータ解析のみでは限界があるため、頻度分布を算出する研究対象集団を地理的に定義できる疫学研究(geographically defined epidemiological survey)、すなわち ONFH 全国疫学調査のデータなども含めて検証していくことが必要である。

新患症例のステロイド投与対象疾患については、SLE が従来通り最多であったものの、突出して多いという状況ではなく、背景疾患の多様化が示唆された。また、投与対象疾患として腎疾患を有する症例が少ないこと、移植歴「あり」と報告された者の中でも腎移植症例が少ないことは、本システムに報告された新患症例について15年間の経年変化を検討した既報の結果¹¹⁾や、腎移植患者における ONFH 発生率が近年低下している¹²⁾こととも整合している。

飲酒・喫煙状況については、2014年の調査票改訂時に量・頻度・年数・本数などの詳細情報を収集する様式になったことから、近年の ONFH 新患症例の特性が明らかになってきている。しかしながら、各因子のどのレベルがリスクとなり得るかについては、本検討(症例のみ)の結果だけでは判断できない。例えば、飲酒期間・喫煙期間ともに「30年以上の者が最も多い」という結果については、確定診断時年齢が高い者の飲酒・喫煙習慣の影響を受けている可能性がある。そのため、対照(control)との比較を行う分析疫学の手法で検証することが必要である。

新患患者における画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死の検索状況、確定診断時の画像所見や病型・病期分類の分布、および手術症例における術前の病期・病型の分布、術式の内訳については、過去の報告と比較して大きな変化は認められなかった。これらの臨床像は、今後立案される臨床研究の基礎情報にもなると考えられる。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、世界的にも類を見ない ONFH の大規模データベースが構築されている。研究班では、本システムの利活用に向けた疫学研究推進委員会を立ち上げており、現在、複数のテーマによる包括的なデータ分析が進行中である。今後も臨床疫学特

性を継続的にモニタリングしていくとともに、データベースのさらなる利活用が望まれる。

5. 結論

ONFH 定点モニタリングシステムに2018年11月～2019年10月の1年間に報告された新患症例および手術症例について集計した。臨床疫学特性の分析では、新患症例は2017～2019年の3年間に確定診断された287症例、手術症例は2017～2019年の3年間に手術を施行された384症例を対象とした。新患症例の確定診断時年齢は、男性では40歳代、女性では60歳代が最多であり、手術症例の手術時年齢もそれらの分布を反映していた。新患症例のうちステロイド投与対象疾患については、SLE が従来通り最多であったものの、突出して多いという状況ではなく、背景疾患の多様化が示唆された。その他の特性については、過去の報告と比較して大きな変化は認められなかった。

(謝辞)

診療、教育、研究にご多忙な中、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, pp.19-25, 1978.

- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 63 年度研究報告書, pp.269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 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, pp.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, pp.51-58, 1997.
- 5) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2715-2724.
- 6) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書, pp.10-33, 2017.
- 7) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度報告所, pp.175-177, 1999.
- 8) 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.
- 9) 伊藤一弥, 福島若葉, 菅野伸彦, 安藤渉, 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 2011 年 1 月~2017 年 12 月の確定診断例・手術例集計結果. 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・分担研究報告書. pp.12-25, 2019.
- 10) 総務省. 人口推計 2018 年 10 月 1 日現在. <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2018np/pdf/2018np.pdf>
- 11) 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.
- 12) (監修)日本整形外科学会, 厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班. (編集)日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン策定委員会. 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019. 南江堂, 東京, 2019, p12.

資料 1. ONFH 定点モニタリングシステム調査票：新患用

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 定点モニタリング(新患用)

□□ □□□□

施設名： _____

記入者氏名： _____

記入年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

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

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

(2014年9月改訂)

特発性大腿骨頭壊死症の鑑別診断 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)
安藤 渉、菅野 伸彦	(大阪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系研究科 公衆衛生学)
加畑 多文	(金沢大学金沢大学 医薬保健研究域医学系 整形外科学)
名越 智	(札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)
高橋 大介	(北海道大学病院 整形外科)
佐々木 幹	(山形大学大学院医学系研究科 整形外科学)
山崎 琢磨	(広島大学大学院医学系科学研究科 整形外科学)
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	(大分大学医学部 整形外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部 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stage4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。Stage4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Stage4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	右C1	XP 圧潰

		左3B	左C1	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 2006SLE	なし	1998
北大	1975	1975LE	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)

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
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
札医大	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) Lockhin MD, et al. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med* 2015 2: doi: 10.1136/lupus-2015-000084.
- 4) Ramussen A, et al. Previous diagnosis of Sjogren's syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 55:1195-1201, 2016.

日本の大腿骨頭壊死症の地域性と生活習慣の地域性の関連

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 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)
福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

我々は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発症に地域性があり、喫煙かつ飲酒者の地域性と弱い相関を報告した。しかし、各地域の人口構成を考慮していないため、年齢調整を行うことでより詳細な検討を行う必要がある。本研究は大腿骨頭壊死症の地域性の検討の最終報告である。今回、全国疫学調査、国民生活基礎調査、国勢調査を用いて年齢調整 ONFH 発症率の地域差を明らかにし、関連する因子を検討した。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。国勢調査から各都道府県の年齢別人口を用いて各都道府県別、年齢調整 ONFH 発症率を男女別に算出し、国民生活基礎調査から算出した都道府県別習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率との相関を評価した。ONFH 発症率は中国、九州地方に多い傾向を認め、喫煙歴と中等度の関連を認めた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は指定難病であり、ONFH 発症に関連する生活習慣因子として飲酒、喫煙が報告されている^{1,2)}。ONFH 発症に地域性があれば、当該地域の飲酒・喫煙状況が関連している可能性があるが、そのような報告はない。生活習慣は改善可能であり、関連を明らかにすることにより、ONFH の発症を予防できるかもしれない。今回の目的は、2 つの全国規模データ(全国疫学調査と国民生活基礎調査のデータ)を用いることで、1)ONFH 発症の地域差を明らかにすること、2)飲酒・喫煙状況の地域差が ONFH の発症の地域差にどの程度関連するかを検討することである。

2. 研究方法

都道府県別の ONFH 発症率は、厚生労働省研究班(ONFH 研究班と難病疫学研究班)が 2015 年に実施した ONFH 全国疫学調査データを用いて計算した。当該調査は、全国の病院の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出して全国受診患者数を推計する一次調査と、「受診患者あり」と返答のあった診療科

に個人票を送付して臨床疫学特性を評価する二次調査からなる。診断基準は、感度 91%、特異度 99% で診断することができる ONFH 研究班提唱の基準を用いた^{3,4)}。調査の主要分析結果から、2014 年に ONFH と確定診断された全国の新患者数は 2100 人と推計されている⁵⁾。今回の研究では、この全国新患者数に、二次調査報告症例における性・年齢(10 歳階級毎)・居住都道府県別の割合を掛け合わせることで、性・年齢階級別 ONFH 新患者数を都道府県毎に算出した。さらに 2014 年の都道府県別人口を用いて人口 10 万人当たりの都道府県別発症率とし、2014 年の男女別日本人口(10 歳階級毎)を基準として直接法による年齢調整を行った。なお、ONFH は、ステロイド関連、アルコール関連として分類されることもあるが、そのメカニズムは十分に解明されていない。そのため今回は全 ONFH を対象とした。

都道府県別の飲酒率・喫煙率は、2013 年の国民生活基礎調査データを使用して計算した。国民生活基礎調査は 3 年に 1 回行われる政府主体の調査であり、2013 年は層化無作為抽出した全国の世帯(29 万世帯)及び世帯員(71 万人)が調査対象であった。今

回の研究では、飲酒・喫煙の情報を含む健康票への回答があった約47万人のデータを分析した。各都道府県における習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率を性・年齢(10歳階級毎)別に算出し、ONFH発症率と同じ方法で直接法による年齢調整を行った。習慣飲酒と多量飲酒の定義は国民生活基礎調査で使用されている基準を用い、それぞれ、「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合(エタノール換算で約20g)以上の飲酒」、「1日あたり平均して日本酒3合(エタノール換算で約60g)を超える飲酒」と定義した⁶⁾。喫煙率は、喫煙本数1本/日以上、10本/日以上、20本/日以上、30本/日以上別に検討した。

3. 研究結果

都道府県別ONFH発症率(人口10万人あたり)は、男性では1.03 - 6.63人、女性では0.00 - 5.95人の範囲であった。発症率が一番高い県は男女ともに石川県であった。また、全体として発症率は九州、中国地方で高く、石川県を除き、西高東低の傾向を認めた(図1、2)。これらの傾向は男女ともに同様であり、 $r=0.86$ と強い相関を認めた。

都道府県別の習慣飲酒率・多量飲酒率は、男女ともに、都道府県別ONFH発症率と相関を認めなかった。都道府県別の喫煙率は、男性では1日20本以上で都道府県別ONFH発症率と有意な相関を認めた。(表1)

4. 考察

ONFHの発症の生活習慣の関連因子としてアルコール、喫煙がある。今回、都道府県別の習慣飲酒率、多量飲酒率は、都道府県別ONFH発症率と有意な相関を認めなかった。過去の報告では、週あたり飲酒量や生涯積算飲酒量とONFH発症リスクの関連が報告されている。Hirota、Matsuoらは、症例対照研究により、エタノール換算で320g/週以上の飲酒のオッズ比(OR)が約11倍と有意に上昇したことを報告した(1、2)。本研究の結果とは乖離しているが、その原因として、本研究で使用した習慣飲酒、多量飲酒の基準が影響したと考えられる。例えば、習慣飲酒の定義は「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合(エタノール換算で約20g)以上の飲酒」であるが、週あたりに換算すると60g以上にしかならず、320gには及ばない。また、多量飲酒は1日あたり飲酒量のみで定義

されており、飲酒頻度が考慮されていない。以上より、本研究ではONFH発症率との関連が過小評価されている可能性が考えられる。他の原因として、ALDH2の遺伝子多型⁷⁾や、アルコール関連ONFHの疾患感受性遺伝子⁸⁾などの地域分布が影響している可能性が考えられるが、いずれの項目も地域差を示すことは難しく、本調査の限界である。

喫煙については、Shibata、Sakataらの報告では、ONFHとの関連はないと報告されている^{7、9)}。一方Hirotaらは1日20本以上の喫煙でONFHのリスクが上昇することを示しており¹⁾、本研究はその報告を支持する結果となった。喫煙によるONFHリスクは量反応関係が有意であることが示されているが¹⁾、今回は、1日喫煙本数30本以上で喫煙率を定義すると、むしろ相関が弱くなった。1日30本以上の喫煙者は全国でも少ないため、都道府県別喫煙率のばらつきが少なくなり、関連が検出されにくくなったと考えられる。同様に女性で1日20本以上の喫煙で相関が認められなかったことについても、女性での喫煙率が低いことでも都道府県別喫煙率のばらつきが少なくなり本研究では相関が認められなかったと考えられる。

5. 結論

日本において、ONFH発症には地域差が存在する可能性が示された。ONFH発症率は石川県が最も高く、九州、中国地方で高い傾向を認めた。飲酒率・喫煙率との関連を評価した結果、男性では1日20本以上の喫煙がONFHの地域性を説明し得る因子と考えられ、喫煙を減らすことでONFHの発症を予防できる可能性が示唆された。

関連因子	ONFH 発症率	
	男性	女性
習慣飲酒率 (1000 人当たり)	r = 0.02 (p = 0.89)	r = -0.11 (p = 0.60)
多量飲酒率 (1000 人当たり)	r = -0.18 (p = 0.36)	r = 0.07 (p = 0.74)
喫煙率 (1000 人当たり)		
1 本以上/日	r = 0.11 (p = 0.59)	r = 0.18 (p = 0.56)
10 本以上/日	r = 0.09 (p = 0.64)	r = 0.15 (p = 0.45)
20 本以上/日	r = 0.47 (p = 0.01)*	r = 0.04 (p = 0.83)
30 本以上/日	r = 0.26 (p = 0.19)	r = 0.002 (p = 0.99)

表 1. 都道府県別 ONFH 発症率と関連因子の相関
ONFH=大腿骨頭壊死症 osteonecrosis of the femoral head 発症率、飲酒率、喫煙率は、2014 年の男女別日本人口を基準として直接法で年齢調整した *有意差あり P<0.05

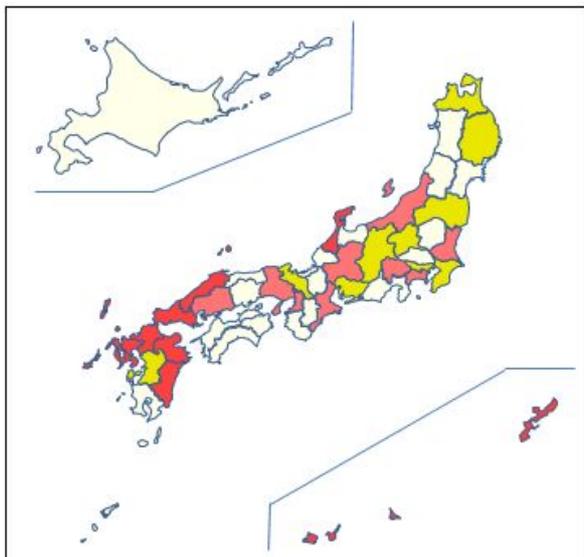


図 1 都道府県別年齢調整 ONFH 発症率:男性
都道府県別発症率を 3 分位で分類 白は分析から除外した都道府県、青は 10 万人当たり 2.20 人未満、黄色は 2.20 人以上 3.14 人未満、赤は 3.14 人以上の発症率

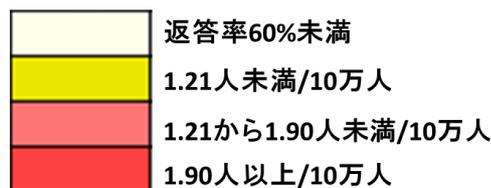
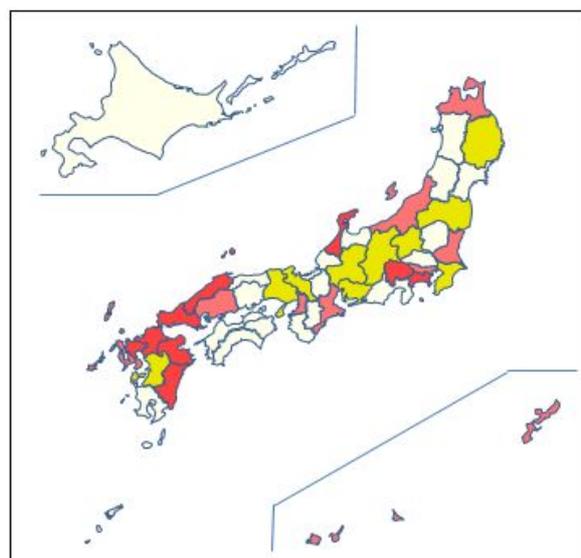


図 2 都道府県別年齢調整 ONFH 発症率:女性
都道府県別発症率を 3 分位で分類 白は分析から除外した都道府県、青は 10 万人当たり 1.21 人未満、黄色は 1.21 人以上 1.90 人未満、赤は 1.90 人以上の発症率

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Tani T, Ando W, Takao M, Hamada H, Ito K, Fukushima W, Sakai T, Sugano N: Are there any

geographic differences of osteonecrosis of the femoral head in Japan? Analysis of data from nationwide epidemiologic survey in comparison to external national data. ARCO. 大連、2019.5.4
 ・谷哲郎 安藤渉 高尾正樹 濱田英敏 伊藤一弥 福島若葉 坂井孝司 菅野伸彦:日本での大腿骨頭壊死症の発症に地域差はあるのか～全国疫学調査と国民生活基礎調査による解析 第 92 回日本整形外科学会学術集会. 横浜 2019.5.11
 ・谷哲郎 安藤渉 高尾正樹 濱田英敏 伊藤一弥 福島若葉 坂井孝司 菅野伸彦: 大腿骨頭壊死症の地域偏在性の検討～全国疫学調査と国民生活基礎調査による解析 第 46 回日本股関節学会. 宮崎 2019.10.25

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, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. American journal of epidemiology. 1993;137(5):530-8.
- 2) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clinical orthopaedics and related research. 1988(234):115-23.
- 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. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2002;7(5):601-5.
- 4) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, et al. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1999;81(4):590-5.
- 5) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 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多施設研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書, pp10-33, 2017.
- 6) Uesugi Y, Sakai T. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. 2018;42(7):1517-25.
- 7) Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, et al. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. Journal of epidemiology. 1996;6(1):37-43.
- 8) Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, et al. Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. 2017;7(1):15035.
- 9) Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. The Kurume medical journal. 2003;50(3-4):121-30.

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)
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 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

大腿骨頭壊死(ONFH)は外傷・血液疾患・放射線などの影響で大腿骨頭への血液供給障害が引き起こされることで発症する一連の病態と考えられている¹⁻⁶⁾。近年では疫学調査において、ステロイド投与、飲酒習慣、喫煙歴に関連して発症リスクが増加することが明らかになり、発症の危険性に関わるステロイド投与量・飲酒量・喫煙量について様々な報告がある⁷⁻¹⁴⁾。本邦におけるONFHの疫学を明らかにする大規模データソースには、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、厚生労働省 ONFH 調査研究班所属施設を対象に調査・分析されている¹¹⁾。対象患者の疾患診断を所属班員が行っていることから診断信頼性は高いと考えられる一方で、特定の医療機関を対象にしており全国規模の疫学像ではない。一方、全国疫学調査は、厚生労働省 ONFH 調査研究班と厚生労働省難病疫学研究班の主導で1995年、2005年、2015年と10年ごとに実施され、前年1年間の疫学像が全国規模で調査分析された¹⁵⁾。臨個票は厚生労働省の管轄の元、治療費の給付対象として認定された難病患者を登録する制度であり、指定難病新規申請及び更新申請時に毎年データが蓄積されてきた。全国疫学調査および臨個票は全国規模の調査である点が共通している。一方で、全国疫学調査は全国の整形

外科から層化無作為抽出された診療科を受診した患者を対象としていること、臨個票は特定疾患医療補助金を受給している患者のみを対象としている点で、サンプリングが異なっている。

これまで臨個票を用いたONFHの疫学像調査は、都道府県規模の分析はあるが^{16, 17)}、全国規模の疫学像は分析されていなかった。そのため臨個票から得られるONFHの全国規模の疫学像が、全国疫学調査で得られる疫学像に一致するかは不明だった。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ある。また、両調査の疫学像が一致しない場合、データ解析の段階で比較可能性を高める補正を行うことで、乖離を低減することができるかについても検討した。

2. 研究方法

Diagnostic criteria

日本におけるONFHの診断は、厚生労働省ONFH調査研究班が推奨する基準に基づいて行われ、2014年に日本整形外科学会で同診断基準が承認された^{18, 19)}。ONFHは、以下の画像所見ないしは組織学的所見の5つの診断基準うち2つ以上の所見を満たし、骨腫瘍または異形成を示さなかった場合に診断されている；(1)関節空間狭窄または放射線画像上

の寛骨臼異常のない大腿骨頭の圧壊(crescent signを含む)、(2)関節裂隙狭窄や寛骨臼異常を伴わない大腿骨頭の硬化像、(3)骨シンチグラムでの「cold in hot」の所見、(4)T1強調MRI上の低信号のバンド像(バンド様パターン)、(5)骨生体標本での骨壊死像。組織学的診断をゴールドスタンダードとして使用した場合、これらの診断基準には91%の感度と99%の特異性があると報告されている¹⁸⁾。本研究で使用するデータソースである全国疫学調査と臨個票は、いずれもこの診断基準に基づいている。

Data Source (1): 全国疫学調査(the Nationwide Epidemiologic Survey (NES))

全国疫学調査は、2015年に実施した調査のデータを使用した。厚生労働省難病疫学研究班が考案したマニュアルに従い、一次調査と二次調査の2段階で実施した¹⁵⁾。調査対象期間は、調査開始(2015年1月)から過去にさかのぼった2014年1年間である。調査対象診療科は全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定した。抽出率は、一般病院99床以下:5%、100-199床:10%、200-299床:20%、300-399床:40%、400-499床:80%、500床以上:100%、大学病院:100%、特別階層(病床規模にかかわらず、特にONFH患者が集中すると考えられる45病院):100%である。一次調査では、調査対象診療科における2014年1年間(2014年1月1日~12月31日)のONFH受診患者の有無と患者数について回答を依頼した。一次調査で「2014年1年間にONFH患者の受診あり」と回答した診療科に対して二次調査を依頼し、一次調査で報告されたONFH患者のうち、「最近3年間(2012年1月1日~2014年12月31日)に確定診断された症例」について、個人票により臨床疫学特性の報告を依頼した(図1)。情報収集項目は性別、生年月、発症年月、ステロイド投与歴の有無:ステロイド投与歴のある患者については以下の項目を聴取;ステロイド投与を行った対象疾患、対象疾患の確定診断年、投与期間(年月)と最大投与量(mg/day)、パルス投与の有無、習慣飲酒歴の有無:習慣飲酒歴のある患者は以下の項目を聴取した;一日当たりの平均飲酒量(合/day)、頻度(/週または月)、飲酒期間(/年)、喫煙歴、確定診断所見、手術の有無、他関節のONの有無、特定疾患医療補助の需給の有無などであった。本研究では、二次調査

に報告された2450名を分析対象とした。調査手法が示すように、本研究で使用する全国疫学調査の患者データは、一次調査の段階で、「2014年に調査対象診療科を受診した患者(prevalent case)」という条件つき(conditioning on...)のものである。すなわち、二次調査に報告されたONFH患者は2012年~2014年の新規診断例であるが、2012年と2013年に新規診断されていても、2014年に調査対象診療科を受診しなかった患者は、本研究対象に含まれていない。全国疫学調査の実施については、大阪大学大学院医学系研究科および大阪市立大学大学院医学研究科にて倫理委員会の承認を得た(承認番号:14239, 2998)。

Data Source (2): 臨床個人調査票(the Specified Disease Treatment Research Program (SDTRP))

臨個票は厚生労働省が主体となる特定疾患治療研究プログラムにおいて使用されている登録票である。ONFHは1992年に厚生労働省によって公費助成対象に指定された。ONFHと新規診断された患者が公費助成を受けるためには、整形外科医によって記載された臨個票とともに、居住する都道府県当局に申請する。申請が認定されれば、特定疾患治療研究プログラムに基づく医療補助金を受けことができ、臨個票データも登録される。毎年1月から12月までの臨個票データが各病院から各都道府県庁に収集され、都道府県ごとに集計される。県庁により集計されたデータが厚生労働省に集められ、電子データベースとして保管される仕組みとなっている。したがって、調査対象は毎年調査・登録されている。臨個票データベースは日本の全ての病院をカバーしているが、臨個票登録者、すなわち特定疾患医療補助を受けている患者だけが網羅されている。臨個票の記載内容は、性別、生年月日、所在地、患者居住地、出生地、発症年、発症年齢、就労形態、家族歴、ステロイド投与歴の有無:ステロイド投与歴のある患者については以下の項目を聴取;ステロイド投与を行った対象疾患、対象疾患の確定診断年月、投与期間(ヶ月)と1日最大投与量(mg/day)(ただしパルス療法は含まない)、飲酒歴:飲酒歴のある患者は以下の項目を聴取した;一日当たりの平均飲酒量(合/day)、頻度(日/週または月または年)、飲酒期間(/年)、喫煙歴、確定診断所見、手術の有無である(図2)。本研究に

おける臨個票の分析対象は、全国疫学調査の分析対象にあわせて 2012 年～2014 年までの期間に ONFH と新規診断された患者を抽出し、分析項目に欠損のない 3590 名とした。臨個票データは厚生労働省から匿名化のうえ提供を受けたため、倫理面の配慮は免除された。

Statistical analysis

本研究では、両調査で収集されている基本特性のうち、性別分布、年齢分布、ONFH 発症の主要リスク因子であるステロイドとアルコールの要因保有状況を比較した。発症要因は、主治医が調査票に「ステロイド全身投与歴あり」と回答している場合は「ステロイド関連 ONFH」、「習慣飲酒歴あり」(全国疫学調査)あるいは「飲酒歴あり」(臨個票)と回答している場合は「アルコール関連 ONFH」と定義した。要因のカテゴリー化は、過去の報告に従い、「ステロイド関連」、「アルコール関連」、「両方あり」、「両方なし」の 4 つの相互に排他的なカテゴリー (mutually exclusive four categories) に分類した^{11, 15, 16)}。また、各要因の「あり」、「なし」で 2 カテゴリーに分類した上での比較も行った (i.e., 「ステロイド関連」 vs. 「ステロイド関連」以外、「アルコール関連」 vs. 「アルコール関連」以外、「両方」 vs. 「両方」以外、「両方なし」 vs. 「両方なし」以外)。

分析では、まず、それぞれのデータソースから抽出した対象者の特性を単純に比較した[分析(A)]。しかし、要因分布や「両方あり」「両方なし」の割合で乖離を認めた (Table.2,3)。その原因として、要因定義の違いや両調査の手法に起因するサンプリングの違いが考えられた。よって要因分布の分析に関しては、以下の 4 つの分析を追加し、両データソースの比較可能性を向上させるための補正を試みた ;

分析(B): 分析(A)で定義した「アルコール関連 ONFH」は主治医見解に基づいたものであり、各患者の飲酒量等を考慮していない。アルコール関連 ONFH の発症について、Hirota らの報告では「1日 46 g 以上」で ONFH 発症の危険性が上昇することが報告されている¹⁰⁾。したがって Hirota らの基準に基づいて「アルコール関連 ONFH」と「両要因あり」の定義を修正し、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、定義修正を行わなかった。

分析(C): 全国疫学調査には特定疾患医療費の受給有無にかかわらず患者が報告されるが、臨個票では特定疾患医療費の受給者のみが登録される。公費負担を受けているという観点から患者背景一致させるために、全国疫学調査データを、特定疾患医療費を受給している患者に限定した (1608 名、65.6%)。

分析(D): 分析(C)と同じく特定疾患医療費の受給有無という観点から患者背景を一致させるため、臨個票における要因分布を、全国疫学調査のデータを用いて補正した。まず、全国疫学調査における特定疾患医療補助の申請率を 10 歳階級かつ要因状況の別に算出した。次に、臨個票の当該カテゴリーに対応する人数を申請率で割ることによって、補正人数を算出した。

分析(E): 全国疫学調査、臨個票ともに、分析対象は 2012 年～2014 年の新規診断例である。しかし、全国疫学調査については、前述の通り、一次調査の段階で「2014 年に調査対象診療科を受診した患者 (prevalent case)」という条件が付けられている。2012 年と 2013 年に新規発症した ONFH 患者で、2014 年に調査対象診療科を受診しなかった者は脱落した可能性があるため、両調査において調査脱落によるバイアスが生じないと考えられる 2014 年を対象に単年度分析を行った。

性別分布、年齢分布、発症要因の分布の比較分析は、JMP 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用して 2 検定で行った。p < 0.05 を統計学的有意差ありと定義した。

3. 研究結果

両調査の男女比に統計学的有意差は認めなかった (表 1)。年齢分布は全国疫学調査で 40 代と 60 代に二峰性のピークを、臨個票では 60 代の一峰性のピークを認め、chi-square test では統計学的な有意差を認めた (p < 0.001)。男女別に分析を行うと、両調査ともに男性 40 代、女性 60 代にピークを示したが、chi-square test では分布に統計学的有意差を認めた (男性: p = < 0.001; 女性: 0.03) (図 3)。要因分析について、元データで分析した分析(A)では要因の分布に乖離を認めた (p < 0.0001、表 2)。各要因の「あり」、「なし」で 2 カテゴリーに分類したところ、「ステロイド関連」と「アルコール関連」で分布の割合に差を認めなかったが (ステロイド関連: NES 40.9%、SDTRP 39.0%、

p=0.143; アルコール関連: NES 29.8%, SDTRP 29.1%, p=0.538)、「両方あり」「両方なし」では割合に統計学的有意差を認めなかった(両方あり: NES 14.6%, SDTRP 4.0%, p<0.0001; アルコール関連: NES 14.8%, SDTRP 27.9%, p<0.0001)。分析(A)で分布の乖離を認めため、要因定義や患者背景にそれぞれ修正を加えた分析(B)~(E)、さらに飲酒量・特定疾患医療補助の需給の有無や調査年度を複合的に修正した分析法において、4×2 分割表を用いて評価した。分析(B)では「アルコール関連」と定義する飲酒量のカットオフを「1日 46g以上」と定義して患者割合を修正したところ、「アルコール関連」が 8%減少し、「両方なし」が 8%増加した。一方で、「アルコール関連」や「両方あり」結果として全ての分析で有意差が認められ、ONFH 発生要因の分布は両データにおいて異なることが示された(表 2)。次に各要因の患者割合を以下のように 2×2 分割表で解析した;「ステロイド関連」vs.「ステロイド関連」以外、「アルコール関連」vs.「アルコール関連」以外、「両方」vs.「両方」以外、「両方なし」vs.「両方なし」以外(表 3)。分析(A)と給付金受給者のみを対象とした分析(C)において「両方あり」、「両方なし」で患者割合に乖離を認めた。しかし、2014 年のみを対象とした分析(E)ではさらに「アルコール関連」の患者割合に乖離を認め、「アルコール関連」の定義を修正した分析(B)と臨床個人調査票の補正を行った分析(D)では両調査のすべての要因割合で乖離を認めた。(B)~(E)の手法を複合的に用いて分析を行ったが、患者割合の乖離は補正されなかった。

4. 考察

これまで日本の ONFH 患者の疫学像は定点モニタリングと全国疫学調査によって報告されてきた。しかし、臨床個人調査票については各都道府県からの報告はあったが、全国規模での疫学像の分析はされていなかった。本研究では全国疫学調査と臨個票の ONFH 患者の疫学像を分析比較した。

本研究では、両調査において男女比率は統計学的に差が認められなかったが、年齢分布や要因分析において患者分布に統計学的な有意差を認める結果であった。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診療科を受診

し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。乖離が特に大きい要因分布において、患者割合に影響すると考えられる背景要因を様々に修正して調査を行ったが、各要因の患者割合は一致しなかった。

新規診断患者の男女比率について、過去の臨個票を用いた一都道府県の疫学調査と比較して男女比は異なっていた(愛知県;2.1、福岡県;1.6)^{16, 17)}。日本全体で評価した本研究においては 1.3 と、これまでの報告と同様で男性に多い傾向を認めたが、男女比は小さかった。一都道府県での分析ではデータのばらつきが大きく値が安定しないことに加え、男女別の発症率に地域差が関係している可能性もあるかもしれない。臨個票を用いた年齢分布の調査について、Ikeuchi らは 2010 年から 2013 年に新規診断された患者において、男性は 30 代、女性は 40 代と 60 代のピークがあることを報告した¹⁶⁾。また Yamaguchi らは 1999 年から 2008 年の新規診断患者を対象に調査し、男性は 40 代と 50 代に、女性は 50 代と 70 代ピークがあることを報告した¹⁷⁾。両報告は日本国内の一都道府県を対象とした疫学調査であるが、本研究の臨個票においても同様のピークを認めた。しかし、全国疫学調査との各年齢の分布特性には統計学的有意差を認めており、議論の余地があると考えられる。

要因分布の分析において、集計データをそのまま使用すると分布に違いを認めた。原因として要因定義の違いや両調査の手法に起因するサンプリングの違いが考えられた。これらの観点から比較可能性を向上させるため、両調査において背景因子の修正を行った。まず「アルコール関連 ONFH」の定義を統一して解析を行った(分析(B))。ONFH の疫学研究において、発症リスクを有意に高めるとする飲酒量について、Hirota らは「1日 46g以上」¹⁰⁾、Uesugi らは、日本の国民健康栄養調査で用いられている「1日 20g 以上 + 週 3 日以上」¹²⁾、Yoon らは「週 400g 以上 + 6 か月以上」としているなど¹⁴⁾、様々な定義が用いられている。本研究では、臨個票の 2014 年まで使用されていたフォーマットにおいて「飲酒頻度」の記載がないため、Uesugi らの使用した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 46g 以上」という定義を採用した。しかし要

因修正の解析により、「アルコール関連」が減少し、「両方なし」が増加した結果となり全体の分布のさらなる乖離が生じた。全国疫学調査の調査票では「習慣飲酒歴の有無」について尋ねているが、臨個票では「飲酒歴の有無」を尋ねている。臨個票では、全国疫学調査と比し、「アルコール関連 ONFH」の定義を統一したことによって要因の保有状況が修正された患者が多かったことが影響したと考えられた。2017年より使用されている臨個票の最新フォーマットでは飲酒頻度の記載欄がある。今後、最新フォーマットで登録された臨個票を使用し、新たに国民健康栄養調査の定義を使用した検討を行うことも有用かもしれない。次に患者背景を一致させる目的で、全国疫学調査の対象者を特定疾患医療補助の受給者のみに限定した解析(分析(C))や、特定疾患医療受給者証申請率データを用いて臨個票における要因分布の補正(分析(D))を行った。分析(C)は集計データをそのまま使用した分析(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。一方で、分析(D)では両調査の要因分布の乖離がむしろ大きくなる結果であった。分析(E)では、全国疫学調査では、2012年、2013年の受診時に新規診断された患者であっても、2014年に医療機関を受診していない患者は対象に含まれない点を考慮したが、その手法でもサンプリングバイアスは残存した。最終的に要因修正やサンプリングの修正を組み合わせた分析も行ったが、要因の乖離は解消できなかった。これらの結果から、調査手法に起因する違いを完全に補正することは難しいため、現時点においては、各々の調査の特徴を適切に理解した上でデータを活用する必要があると考えられた。

本研究にはいくつかの limitation がある。第1に、ONFHの要因定義に Universal な定義がないことである。本研究ではアルコール関連の診断基準を「1日2合以上」と定義したが¹⁰、臨個票において8%程度の要因修正が必要であった。Yoonらの報告した Delphi study では日本を含めた世界中の28人のONFHやBone circulationにおける28人の専門家を対象に、ONFHの発症に関わるステロイド投与量や飲酒量のカットオフ値について見解を聴取した^{13,14}。ステロイド投与量については最も多い意見が「発症3か月以内の累積投与量2g以上」であったが、専門家の41%の意見であり、過半数は異なる意見であった¹³。飲酒

量について最も多数を占めた「週400g(=15合)以上+6か月以上」という基準でも全体の25%と意見が分かれる結果であった¹⁴。ONFHの要因となるステロイド投与量や飲酒量については未だに議論の余地があり、使用する基準によって要因分布が異なる可能性がある。第2にONFHの診断基準が臨床現場で正しく適応されていない可能性があることである。日本におけるONFHの画像診断は2014年に日本整形外科学会が承認した方針に基づいて、2014年以前から厚生労働省ONFH調査研究班によって推奨されてきた。しかしAndoらは、一般整形外科医師がONFHと診断した症例を専門施設で再診断した場合、約半分がONFHではなかったと報告している²⁰。ONFHではなかった患者の平均年齢は62.9歳であり、高齢者で誤診断される傾向を認めたと報告している。本研究でも両調査において年齢分布では60代にピークを認めているが、高齢患者における変形性股関節症や外傷との誤診例が含まれている可能性が考えられた。

5. 結論

本研究ではONFH新規診断患者において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比較調査した。両調査において性別分布では統計学的な差は認めなかった。年齢分布について男女別の発症ピークは一致していたが、分布に統計学的有意差を認めた。ONFHの主要リスク因子であるステロイドと飲酒の要因分布には両調査で乖離があった。乖離の原因として調査手法の違いや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ため、両調査から得られるデータの比較可能性を高めるための種々の補正を行ったが、乖離は残存した。現時点では両調査ともに日本におけるONFHの疫学的特徴を明らかにするための重要な情報源であり、各々の調査の特徴を適切に理解した上でデータを活用する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、第45回日本股関節外
科学会、名古屋、2018.10.27

特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患及領域研究事業
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査」助成標準 重点疫学分野の疫学調査がイテラン「疫学」指定性「大規模疫学調査」
「難治性疾患の体系的な疫学データの収集・解析に関する研究」

調査対象者番号: _____ 性別: _____ 性 1. 男 2. 女 生年月日: (1)期 2次 3期 4年) 年 月 現在()歳
別紙対応表 参照 居住都道府県: _____ 出生時:()-不明 発病時:()-不明
貴施設初診年月: (1期 2平) 年 月 確定診断年月: (1期 2平) 年 月 不明・未発症

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

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

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

Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head
Personal Questionnaire for the Second Query

Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Intractable Diseases

The Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head

The Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases

Address of your facility

Name of your facility: _____ Name of descriptor: _____

Department: 1. Orthopedic surgery 2. Other () Date of description (year/month/day): 2015 / /

This questionnaire is used only for investigation and private information is strictly secured.

Please be kind to select an appropriate number(s) or fill out.

Number of subject to be investigated (Please refer to a separate index sheet)		Gender	1. Male 2. Female	Birth date	year/month : / / Present age : () years
Estimated date of onset	year/month : / /	Unknown		Date of the first visit to your facility	year/month : / /
Medical facility that made a diagnosis	1. Your facility 2. Other facility 3. Unknown			Date of diagnosis	year/month : / /
In case of a positive history of systemic steroid administration: please mark underlying illness(es) that underwent steroid therapy	1. Systemic lupus erythematosus 2. Rheumatoid arthritis 3. Polymyositis / dermatomyositis 4. Other type of collagen disease () 5. Tumor (a. Benign b. Malignant) (location: a. Blood b. Brain c. Others ()) 6. Thrombocytopenic purpura 7. Aplastic anemia 8. Other blood disease(s) () 9. Bronchial asthma 10. Chronic obstructive pulmonary disease 11. Interstitial pneumonia 12. Other respiratory disease(s) () 13. Hepatitis 14. Inflammatory bowel disease (a. Ulcerous colitis b. Crohn's disease) 15. Nephrotic syndrome 16. Nephritis 17. Other renal disease(s) () 18. Skin disease () 19. Eye disease(s) () 20. Facial nerve palsy 21. Others () 22. Unknown				
1. No 2. Yes →	Among the above underlying diseases, please mark ones which were definitely diagnosed at earliest time.		Disease number: select from the above numbers ()	Year when a diagnosis was established : / /	
	Duration of steroid administration	() month(s)	Daily maximum dose - () mg / day		
	History of systemic steroid administration	1. Yes 2. No 3. Unknown			
In case of a positive history of organ transplantation	1. No 2. Yes a. Kidney b. bone marrow c. Others ()				
History of habitual alcohol drinking	1. No 2. Yes Frequency: () days / 1. week 2. month 3. year Alcohol consumption: () mg / day Duration: () year(S)				
Smoking history	1. No 2. Yes Amount: () / day Duration: () year(S)				
Findings at time of diagnosis		Right		Left	
		Hip joint X-ray	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
		Bone scintigram	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
		MRI	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
		Bone biopsy	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
		Disease type	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. Normal	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. Normal	
Operation		1. Not yet done 2. Performed Date of operation (year/month) : / /		1. Not yet done 2. Performed Date of operation (year/month) : / /	
		1. Osteotomy 2. Bone transplantation 3. Hip replacement 4. Other procedure(s)		1. Osteotomy 2. Bone transplantation 3. Hip replacement 4. Other procedure(s)	
Osteonecrosis other than femoral head as detected by image diagnosis	1. No 2. Yes [site: a. Shoulder joint b. Knee joint c. Ankle joint d. Others ()] 3. Unknown				
Public expenditure for medical charge	1. No 2. Yes 3. Unknown				
Date of the last visit (year/month/day)	/ /				

図.1 Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head Personal Questionnaire for the Second Query

臨床調査個人票 071. 特発性大腿骨頭壊死症（新規）

■基本情報			
氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな) 名(かな)
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦 年 月		
社会保険			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度 1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのが困難はない 2.いくらか困難がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに困難はない 2.いくらか困難がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
連絡事項			
■診断			
病型分類			
右	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal	左	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal
病期分類			
右	1 2 3.3A 4.3B 4 6. normal	左	1 2 3.3A 4.3B 4 6. normal
■発症と経過			
生活歴			
飲酒歴	1.あり 2.なし 頻度: 日/ 単位: 1.両 2.月 3.年 1日平均日本酒に換算した酒量(注1): 合 年数: 年		
喫煙歴	1.あり 2.なし 期間: 年 1日平均本数: 本 注1) アルコール量を日本酒1日に換算すると、ビール大瓶1本、ウイスキーダブル1杯、焼酎2/3合、ワイン1/3本		
経過			
ステロイド全身投与歴	1.あり 2.なし		
その対象疾患(最も重要なものを1つ)	1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. MCTD 5. シェーグレン症候群 6. その他の膠原病 7. ネフローゼ症候群 8. 腎炎 9. 腎移植 10. 血小版減少性疾患 11. 再生不良性貧血 12. 肝炎 13. 喘息 14. 皮膚疾患 15. 眼疾患 16. その他 その他の膠原病 その他の内容		
上記疾患の確定診断の有無	1.あり 2.なし 3.不明 確定診断の時期 西暦 年 月		
ステロイド投与期間	ヶ月間 1日最大投与量 mg/日(注2)		
注2) 1日最大投与量(パルス療法は含まない)(プレドニゾン換算: プレドニゾン1(3mg) = メドロール1(4mg) = リンデロン1(0.5mg))			

■ Patient Data			
Name			
Last Name		First Name	
Location of residence			
Zip Code		Address	
Birth date etc.			
Birth date	/ year/month/day : / /		Gender 1.Male 2.Female
Location of Birth (City, Prefecture)			
Birth Name (if Last name was changed for any reasons)		Last Name : First Name :	
Family History			
History of Osteonecrosis of the Femoral Head in close relatives	1. Yes 2.No 3. Unknown	a. Father b. Mother g. Paternal grandmother k. Others ()	c. Children d. Brother e. Sister f. Paternal grandfather h. Maternal grandfather i. Maternal grandmother j. Cousin
Close marriage of patients	1. Yes () 2.No 3. Unknown		
Date of diagnosis (year/month/day) : / /			
Social Guarantee			
Care certification	1. Nursing care 2. Need assistance 3. No	Grade of Care certification	a. 1 b. 2 c. 3 d. 4 e. 5
Activity of Daily Living			
Walking	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Life action	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Daily operation	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Pain	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Mental	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
■ Diagnosis			
Classification			
Right	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal	Left	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal
Stage			
Right	a. 1 b. 2 c. 3A d. 3B e. 4 f. normal	Left	a. 1 b. 2 c. 3A d. 3B e. 4 f. normal
■ Preference and Drug history			
Preference			
History of habitual alcohol drinking	1. Yes 2. No Frequency:() days / 1. week 2. month 3. year Alcohol consumption:() mg / day Duration:() year(S)		
Smoking history	1. Yes 2. No Ammount:() / day Duration:() year(S)		
Drug history			
History of systemic steroid administration	1. Yes 2. No		
In case of a positive history of systemic steroid administration, please mark underlying illness(es) that underwent steroid therapy	1. Systemic lupus erythematosus 2. Rheumatoid arthritis 3. Polymyositis / dermatomyositis 4. Mixed Connective Tissue Disease(MCTD) 5. Sjogren syndrome 6. Other type of collagen disease() 7. Nephrotic syndrome 8. Nephritis 9. Renal transplantation 10. Thrombocytopenic purpura 11. Aplastic anemia 13. Hepatitis 13. Bronchial asthma 14. Skin disease 15. Eye disease 16. Others()		
Date of diagnosis	1. Yes (year/month) : / / 2.No 3. Unknown		
Duration of steroid administration	() month(s) Daily maximum dose:() mg / day		

ases under the Specified Disease Treatment Research Program

(SDTRP)

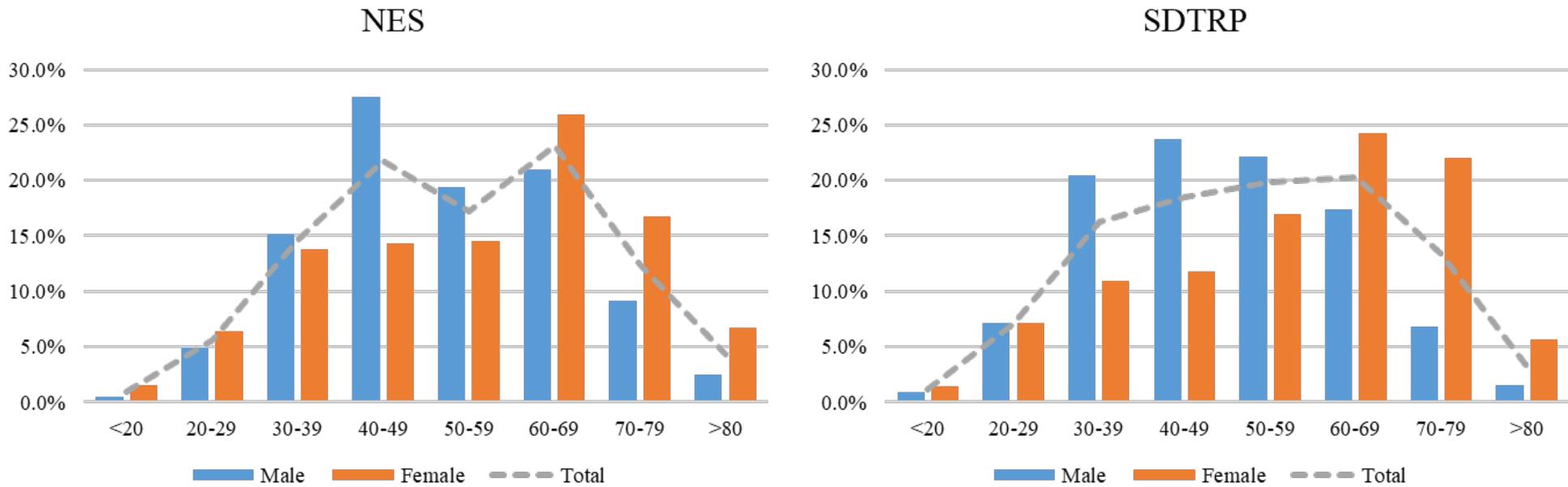


Figure 3.3 Age distribution in both surveys. There were a peak on the same generation for each male and female between both surveys.

NES: the National Epidemiologic Survey ; SDTRP: the Specified Disease Treatment Research Program

表.1 Demographic data of the surveys

Data	Total	Male	Female	male-to-female ratio	p value
NES	2450	1371 (56.0%)	1079 (44.0%)	1.3	0.63
STDRP	3590	2031 (56.5%)	1559 (43.4%)	1.27	

Data are presented as the number or as the percentage. There were no significant difference.

NES: the National Epidemiologic Survey ; SDTRP: the Specified Disease Treatment Research Program

表.2 Comparison of the distribution of potential causative factors between the surveys

Analysis	Data	Steroid - associated	Alcohol - associated	Both	Neither	p value
(A)	NES	1001 (40.9%)	730 (29.8%)	357 (14.6%)	362 (14.8%)	<0.0001
	SDTRP	1400 (39.0%)	1043 (29.1%)	144 (4.0%)	1003 (27.9%)	
(B)	NES	1134 (46.3%)	587 (24.0%)	224 (9.1%)	505 (20.6%)	<0.0001
	SDTRP	1427 (39.7%)	757 (21.1%)	115 (3.2%)	1294 (36%)	
(C)	NES	669 (41.6%)	495 (30.8%)	240 (14.9%)	204 (12.7%)	<0.0001
	SDTRP	1400 (39.0%)	1043 (29.1%)	144 (4.0%)	1033 (27.9%)	
(D)	NES	1001 (40.9%)	730 (29.8%)	357 (14.6%)	362 (14.8%)	<0.0001
	SDTRP	2089.6 (37.1%)	1537.9 (27.3%)	214.0 (3.8%)	1785.7 (31.7%)	
(E)	NES	338 (36.9%)	290 (31.6%)	139 (15.2%)	150 (16.4%)	<0.0001
	SDTRP	136 (40.4%)	86 (25.5%)	14 (4.2%)	101 (30.0%)	

(A) Original data without any restrictions or adjustments were analyzed; (B) Subjects were corrected the definition of the “alcohol-associated” ONFH according to Hirota et al reported. (C) Subjects from the nationwide epidemiologic survey was limited to those who received public expenditure against intractable disease. ; (D) The number of patients in the SDTRP data were corrected in consideration of the proportion of patients receiving public expenditure against intractable diseases in Japan. ; (E) Data only in 2014 were analyzed.

Data are presented as the number and the percentage of each factor. Boldface numbers indicate significance.

NES: the nationwide epidemiologic survey; SDTRP: the Specified Disease Treatment Research Program

表.3 Comparison between each potential causative factor and remaining factors

Analysis	Data	Steroid - associated	the others	p value*	Alcohol - associated	the others	p value**	Both	the others	p value***	Neither	the others	p value****
(A)	NES	40.9%	59.1%	0.143	29.8%	70.2%	0.538	14.6%	85.4%	<0.0001	14.8%	85.2%	<0.0001
	SDTRP	39.0%	61.0%		29.1%	70.9%		4.0%	96.0%		27.9%	72.1%	
(B)	NES	46.3%	53.7%	<0.0001	24.0%	76.0%	<0.0001	9.1%	90.9%	<0.0001	20.6%	79.4%	0.008
	SDTRP	39.7%	60.3%		21.1%	78.9%		3.2%	96.8%		36.0%	64.0%	
(C)	NES	41.6%	58.4%	0.073	30.8%	69.2%	0.21	14.9%	85.1%	<0.0001	12.7%	87.3%	<0.0001
	SDTRP	39.0%	61.0%		29.1%	70.9%		4.0%	96.0%		27.9%	72.1%	
(D)	NES	40.9%	59.1%	0.002	29.8%	70.2%	0.023	14.6%	85.4%	<0.0001	14.8%	85.2%	<0.0001
	SDTRP	37.1%	62.9%		27.3%	72.7%		3.8%	96.2%		31.7%	68.3%	
(E)	NES	36.9%	63.1%	0.26	31.6%	68.4%	0.04	15.2%	84.8%	<0.0001	16.4%	83.6%	<0.0001
	SDTRP	40.4%	59.6%		25.5%	74.5%		4.2%	95.8%		30.0%	70.0%	

Data are presented as the percentage of each factor. Boldface numbers indicate significance.

Pearson's chi-square test was performed to investigate significance; *: patients in "Steroid-associated" versus those remaining, **: patients in "Alcohol-associated" versus those remaining, ***: patients in "Both-associated" versus those remaining, ****: patients in "Neither" versus those remaining.

NES : the nationwide epidemiologic survey ; SDTRP : the Specified Disease Treatment Research Program

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) Lavernia CJ SR, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. J Am Acad Orthop Surg. 1999;Jul-Aug;7:250-61.
- 2) Sugano N MK, 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;78:253-7.
- 3) McCALLUM RI SJ, WALDER DN, PATON WD. Avascular necrosis of the femoral heads in a compressed air worker. J Bone Joint Surg Br. 1954;36:606-11.
- 4) Upadhyay SS MA, Srikrishnamurthy K. An analysis of the late effects of traumatic posterior dislocation of the hip without fractures. J Bone Joint Surg Br. 1983;65:150-2.
- 5) Blau S HD. Aseptic Necrosis of the Femoral Heads in Sickle-A Hemoglobin Disease. Arthritis Rheum. 1967;10:397-402.
- 6) Delaere O OS, Autrique JC, Nyssen-Behets C, Dambrain R, Dhém A. Long-term sequelae of pelvis irradiation: histological and microradiographical study of a femoral head. Clin Rheumatol. 1991;10:206-10.
- 7) Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. Autoimmun Rev. 2010;9:721-43.
- 8) Matsuo K HT, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 1988;234:115-23.

- 9) Kubo T, Ueshima K, Saito M, Ishida M, Arai Y, Fujiwara H. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan. J Orthop Sci. 2016;21:407-13.
- 10) 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;137:530-8.
- 11) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, et al. 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.
- 12) 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;42:1517-25.
- 13) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis. J Arthroplasty. 2018.
- 14) 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.
- 15) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:2715-24.
- 16) 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.

- 17) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3169-73.
- 18) Sugano N AT, 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.
- 19) N. Sugano TK, K. Takaoka, K. Ohzono, T. Hotokebuchi, T. Matsumoto, H. Igarashi, S. Ninomiya. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head A MULTICENTRE STUDY. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1999;81:590-5.
- 20) 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-e23.

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 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)に関しての 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しての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* 92B: 781-786, 2010
- 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* 82B: 512-516, 2000
- 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;25:437-444.
- 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;472:617-623.
- 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)
- 10) Morita D, Hasegawa Y, Okura T, Osawa Y and Ishiguro N: Long-term outcomes of transtrochanteric rotational osteotomy for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Bone Joint J. 99-B:1-183. 2017.
- 11) Johannson HR, Zywiell MG, Marker DR, Jones LC, McGrath MS, Mont MA: Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. Int Orthop. 2010, 35

図 1. ONFH に対する手術内訳

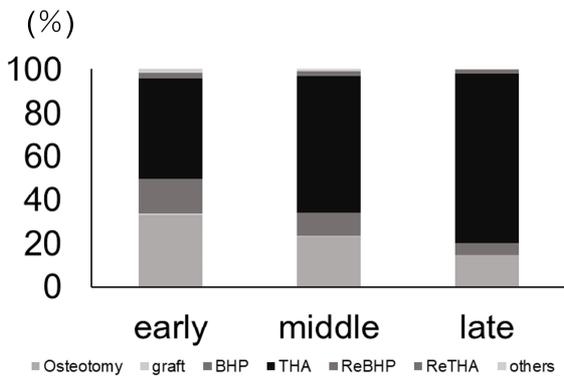


図 4. 1 施設当たりの年間 THA 手術数

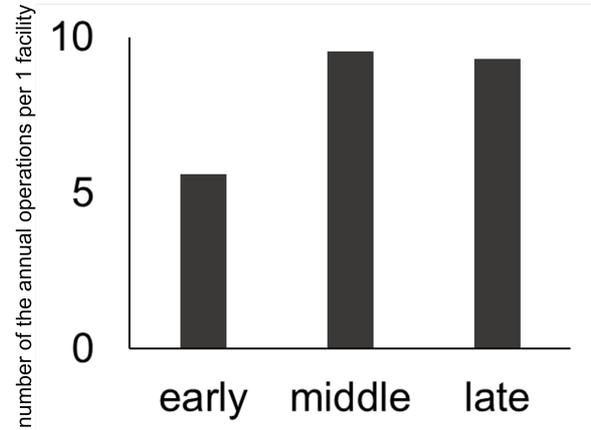


図 2. 1 施設当たりの年間骨切り手術数

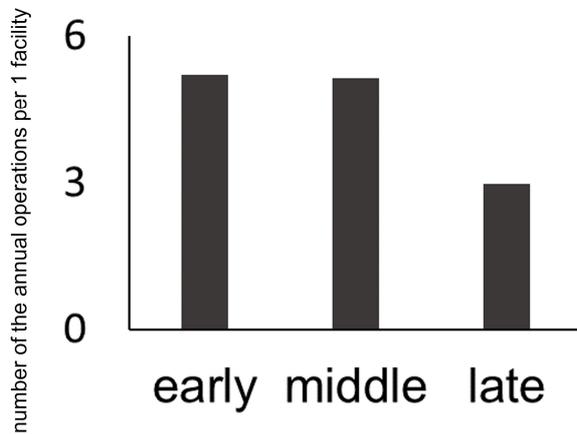


図 5. THA の Type、Stage 別の推移

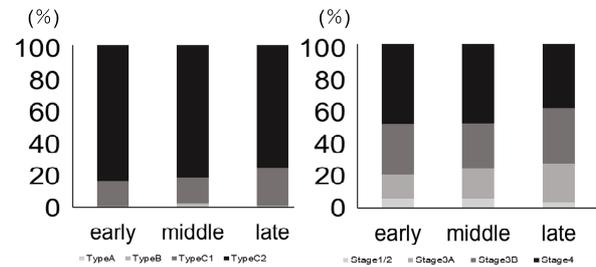
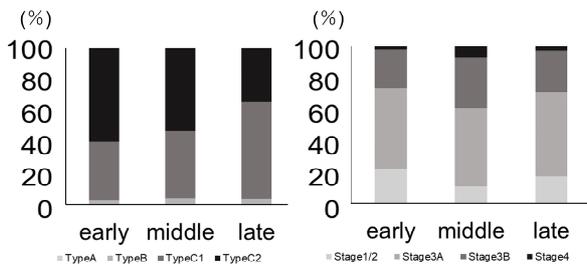


図 3. 骨切り手術の Type、Stage 別の推移



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 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:390例、女性: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が限界である。

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) Collaborative Osteonecrosis Group. Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study., *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1999; 369: 312-326.
- 2) L. D. Fajardo-Hermosillo, L. López-López, A. Nadal, and L. M. Vilá, “Multifocal osteonecrosis in systemic lupus

erythematosus: case report and review of the literature.,” *BMJ Case Rep*, 2013 Apr, no. 16, pp. bcr2013008980-bcr2013008980,

- 3) W. Sun, Z. Shi, F. Gao, B. Wang, and Z. Li, “The pathogenesis of multifocal osteonecrosis.” *Sci Rep*, 2016, Jul 6, 1, p. 29576, Jul. 2016.
- 4) T. Sakai, N. Sugano, T. Nishii, K. H. A. O. the, 2001, “Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging,” *ard.bmj.com*, 2001:1:14-20.

50 歳以上の女性における大腿骨頭壊死症の発生頻度の経時的変化

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)
福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
菅野 伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

大腿骨頭壊死症(ONFH)の基本特性について、定点モニタリングのデータを用いて ONFH における高齢女性の発生頻度の変化とその背景因子についての検討を行った。経時的に 50 歳以上の女性の発生割合は増加していた。また両側罹患率、飲酒関連の割合が増加していた。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(以下 ONFH)の基本特性について、近年、高齢女性の発症が増加している傾向が全国調査から明らかとなった。しかしながら全国調査では他疾患の紛れこみが否定できない。また、長期に長期的に ONFH の基本特性について検討を行った研究は少ない。本研究の目的は、ONFH 研究班員施設を対象とした定点モニタリングのデータを用いて ONFH における高齢女性の発生頻度の変化とその背景因子についての検討を行い、ONFH の疾患基本特性の変化についての検討を行うことである。

2. 研究方法

後ろ向き研究。新診断基準策定後の 2003 年から 2017 年までの 15 年間に新規に ONFH と診断された患者でデータ欠損のなかった 4103 股を対象とした。検討項目は両側罹患の有無、ステロイド使用歴の有無、飲酒歴の有無。またステロイド使用例についてはその疾患について調査。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、2008 年から 2012 年を 2 期、2013 年から 2017 年を 3 期とした。ONFH の全発症例に対する 50 歳以上の女性の割合は、15.4%/18.5%/22.2%と徐々に増加を認めた。また、女性の中での 50 歳以上の割合も、41.1%/46.4%/52.8%と徐々に増加を認めた。年代別の検討では 61-70 歳

代が 26.5%/38.2%/39.3%と増加する一方、50-60 歳代が 46.5%/36.6%/37.0%と減少傾向にあった。70 歳代、80 歳以上に関しては経時的な変化を認めなかった(23%/19.2%/22%、4.5%/5.8%/3.5%)。

両側罹患については 45.5%/49.0%/55.9%と経時的に増加傾向を認めた。またステロイド使用については 69.5%/68.6%/75.1%とどの時期においても 70%程度で関連していたが経時的な変化を認めなかった。飲酒歴については 4%/13%/15.5%。またステロイドと飲酒歴の両方の関連因子を有する割合も 1%/4.5%/10.6%と有意に増加傾向にあった。またステロイド使用に至った疾患について、膠原病は 30.5%/28.8%/40.2%で経時的な変化を認めなかった。膠原病のうち、全身性エリテマトーデスも 15.5%/7.8%/12%と経時的な変化を認めなかった。気管支喘息を含めた呼吸器疾患は 6%/6%/11%と増加傾向にあった。ネフローゼ、腎炎などの腎疾患は 7%/4.8%/6.2%と経時的な変化を認めなかった。

4. 考察

本研究の結果から、2003 年から 2017 年の 15 年間において、ONFH における高齢女性の割合は増加していることが明らかとなった。特に 60-70 歳代においてその割合の増加が多かった。これらの高齢女性においては、両側罹患の割合が増加していることがわかった。ONFH に罹患した 50 歳以上の女性の 70%が両側罹患であり、この両側罹患傾向は経時的に増加していた。15 年間の経時変化において飲酒歴あり

とする割合が有意に増加していた。またステロイド服用歴ありと飲酒歴ありとする割合も増加傾向にあった。ステロイド投与疾患としては呼吸器疾患が有意に増加していた。

両側罹患の増加について、高齢女性では 70%の症例でステロイドが投与されていた。ステロイド性に限定すると 70%の症例で両側罹患が起こると言われていることから、ステロイド性が多いことが両側罹患の多い理由と考えられる。また 60 歳代の罹患割合が上昇していることから、高齢女性では、閉経後の内因性ステロイドの変化がステロイドの感受性に影響を与えている可能性がある。その感受性の変化が両側罹患の増加につながった可能性がある。

また、女性は男性よりも飲酒による健康リスクが高いことが知られている。血中アルコール濃度が高くなりやすい、また乳がん、骨粗鬆症などの女性特有の疾患リスクの上昇。肝硬変の平均年齢が男性よりも 10 歳以上若く、その飲酒量も半分程度ということが知られている。あわせて、女性の飲酒者は増加傾向にあることが知られている。女性のうち、日常に飲酒をたしなむ割合は 1998 年に 52.6%であったものが 2017 年には 72.9%と上昇している。このような社会情勢の変化が ONFH の割合に影響した可能性を考える。また、アルコール摂取量においては性差を考慮した値を設定する必要があるかもしれない。

ステロイド投与疾患について SLE の割合は変化なく、呼吸器疾患の割合は増加傾向にあった。これは 1997 年から 2011 年の定点モニタリングでも同様の傾向が認められていた。腎疾患は経時的な変化を認めず。また近年 SLE でも 50 歳以上の発症が全体の 30%を占めると報告されている。このような ONFH と関連する他疾患の基本特性の変化も ONFH の基本特性の変化に影響している可能性を考える。

5. 結論

ONFH における高齢女性の割合は増加している。飲酒歴がある高齢女性の増加をみとめた。呼吸器疾患による ONFH の増加傾向を認めた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 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.
- 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) 厚生労働省 e-health ネット .
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/alcohol/a-04-003.html>. 2019 年 11 月 29 日アクセス

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)、ブレディニン(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

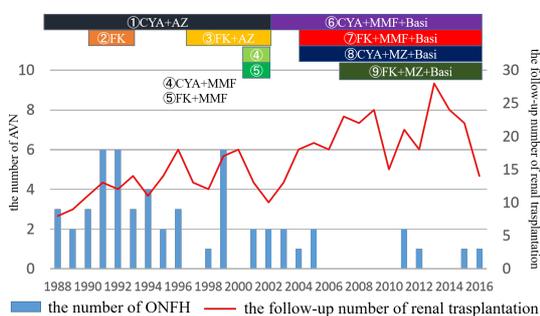
統計学的有意差の検討にはロジスティック回帰モデルを用い、単変量および多変量解析を行った。単変量解析では crude odds ratio(crude OR)を、多変量解析では他の検討項目で調整した adjusted odds

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 週のスステロイド投与量を 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 ≤ 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 週のス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 週のス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チル MMF	0.41* (0.21-0.83)	0.49 (0.22-1.11)	
プレドニソン Mz	0.24* (0.12-0.48)	0.41** (0.16-1.04)	* $P<0.05$ ** $P=0.06$
バシキシマブ 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 週のステ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

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
なし
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.

診断項目 1 項目にて診断された Stage1 ONFH の調査

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 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)

厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班診断基準 (JIC 診断基準)は ONFH の診断基準として有用であるが、その課題の一つとして、Stage 1 が診断基準 1 項目により診断されている現状がある。今回、定点モニタリングにより登録された新規 ONFH 患者のリストから Stage 1 と診断されている患者を抽出し、診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例のうち、診断日から進行が確認できるまでの期間について調査した。診断からレントゲン所見出現までの期間は平均 22 カ月、また Stage 2 以上に進行した症例の約 50%が 1 年以内に、75%が 2 年以内に X 線所見が出現し確定診断に至った。

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 ONFH 確定診断が可能であるとした。その検証結果として、高い感度(100%; 但し Stage 4 除外)と特異度(99%)で診断できることが報告された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 線所見で変化がなく、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。

我々は前回、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(possible ONFH)について、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⁷⁾。その結果は以下の通りであった。

- 1) 定点モニタリングで Stage 1 と診断された症例のうち 87%が MRI1 項目のみ(possible ONFH)で診断。
- 2) Possible ONFH のうち、stage が進行し definite ONFHとなった割合は、両側例については約 50%、片側例では 20%であった。
- 3) Stage が進行する割合は Type A で 19%である一方、Type C2 は 87%であった。
- 4) 関連因子は、ステロイド関連は 80%であった。

一方、Stage 1 から X 線所見が出現し Stage 2 となるまでの期間については不明であり、調査が必要と考えられた。

3. 目的

診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例で Stage 2 以上に進行した時期及びその際の重症度を調査すること。

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 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 関節について調査し、possible ONFH であった 537 関節の中で追跡調査可能であり、Stage 1 から Stage 2 以上に進行した 232 関節について各施設に下記のアンケートを送り調査した。

質問； Stage1のONFHがどのような経過をたどりましたでしょうか。

Stage1から Stage 2 以上に進行したことが確認できた最も古い X 線検査日
進行した時点での Stage

5. 結果

回答率は 87.4% (195/223 関節) であった。そのうち、再調査で Stage 1 のままであったと診断された 14 関節及び初めから Stage 2 以上であったと診断された 7 関節を除外し、また、再調査で対象症例として追加された 2 関節を追加し、合計 176 関節について解析を行った。

診断からの X 線所見確認までの期間は 21.6 ヶ月 (0.1~177 ヶ月)であった。また、その期間別の割合について、図 1 に示す。51%が 1 年以内、75%が 2 年以内に X 線上骨硬化像が出現し、Stage 2 以上に進行し ONFH 確定診断が可能であった。

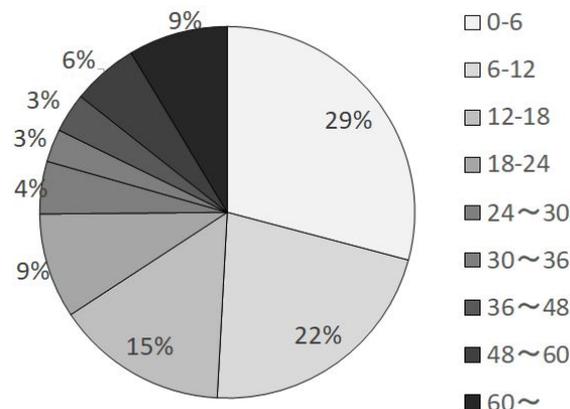


図 1.

X 線所見確認時の病期と症例数については Stage 2 が最も多く、X 線所見出現までに 24.9±31.5 ヶ月かかる一方、Stage 4 では 1 例であるが 3.3 ヶ月で出現した(表 1)。

Stage	N	Possible ~進行確認時 (月)
2	126	24.9 ± 31.5
3A	43	14.5 ± 13.9
3B	6	7.9 ± 5.8
4	1	3.3

表 1

病型と進行確認までの期間について、Type C1, C2 はType Bと比し、有意に短い期間で X 線所見が出現した。(表 2)

Type	N	Possible ~進行確認時 (月)
A	14	27.0 ± 35.0
B	24	42.4 ± 47.7
C1	60	18.6 ± 23.1*
C2	78	16.7 ± 18.1#

*; p=0.002 compared to B

#; p<0.001 compared to B
ANOVA with Bonferroni

(表 2)

6. 考察

ONFHの発生時期は未だ不明であるが、これまで、関連因子の暴露時期がある程度明らかなステロイド関連ONFHについていくつか報告がなされている。Sakamotoらは、自己免疫疾患に対して大量ステロイド療法を施行した際に MRI 上の band pattern が平均 3.6 か月(2.5~6 か月) で認められたと報告している⁸⁾。また、Oinumaらは、SLE 患者に対し、ステロイド投与後、平均3.1か月(1-5か月)で出現し、1か月以内に発生しているのではと結論づけている⁹⁾。腎移植患者に対して腎移植後に 51 例中 13 例 23 関節に 6 週から 12 か月の期間に MRI 上 band pattern が認められ、うち 10 例 18 関節では平均 10 週 (6~16 週) で異常所見が認められた¹⁰⁾。頸部骨折においては、1 か月以内に発生し、12 カ月で X 線所見を認めた¹¹⁾。

一方、X 線上骨硬化が出現する、つまり確定診断ができるまでその程度の期間を要していたかのまとまった報告はなく、本研究により、MRI所見出現後に X 線所見が出現する場合、51%が1年以内、75%が 2 年以内に出現することが明らかとなった。

ONFHは、なんらかの誘因で骨頭栄養血管が虚血となり、骨壊死となる一方、その周囲が反応性血管増生及び繊維性組織により壊死領域が囲まれるようになり、MRI所見として確認できると考えられ、約 1-3 ヶ月の期間を要する。その後、骨壊死周囲部にリモデリングが生じるが、骨吸収は部分的。新生骨が壊死骨に積層し、帯状硬化像となり、X 線所見として確認で

きるようになり、ここまで平均約 22 ヶ月の経過を要し、ここで診断項目 5 項目中 2 項目を満たし、確定診断が可能となる。

Limitationとして、本研究は診断日から X 線上の進行を確認できる期間を調査した研究であり、Stage 1 が対象なので、未発症であり、いつから発生したかは不明であることがあげられる。また、後ろ向きの多施設研究であり、X 線検査を行う頻度が施設によって異なることがあげられる。

7. 結論

定点モニタリングで診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例で Stage 2 以上に進行した時期を調査した。

診断から X 線所見出現までの期間は平均 22 カ月、また Stage 2 以上に進行した症例の約 50%が 1 年以内に、75%が 2 年以内に X 線所見が出現し確定診断に至った。

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施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p28-40.
- 7) 安藤 渉ほか: 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. 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施設研究. 平成 30 年度総括・分担研究報告書. 2019, p48-51.
- 8) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 213-9.
- 9) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2001.Dec;60(12):1145-8.
- 10) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging.* 1997;15:1017-23.
- 11) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, et al. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Mar;78(2):253-7.

診断項目 2 項目で診断された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)
福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 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)

厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班診断基準 (JIC 診断基準)は ONFH の診断基準として有用であるが、その課題の一つとして、stage 1 が診断基準 1 項目により診断されている現状がある。診断基準 2 項目以上により診断された Stage 1 は 618 関節中 52 関節(9.7%)であった。その中で Stage 2 以上に進行したのは 60%であり、1 項目で診断され進行した割合(45%)に比べ高かった。Stage 2 以上に進行した平均年齢は 54.4 才と進行していない 41.6 才に比べ有意に高齢であった。Type 分類と進行に関連はなかった。

1. はじめに

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⁾ 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 ONFH 確定診断が可能であるとした。その検証結果として、高い感度(100%; 但し Stage 4 除外)と特異度(99%) で診断できることが報告された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。

病期分類は、Stage 1: X線所見上変化がなく、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は経年的に減少していたと報告されている⁵⁾。

我々は前回、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(possible ONFH)について、調査し、1) 定点モニタリングで Stage 1 と診断された症例のうち約 9 割が MRI 1 項目のみ(possible ONFH)で診断、2) Stage が進行する割合は Type A で 19%である一方、Type C2 は 87%であり、Type 分類が骨硬化出現に関連、3) 進行する場合、平均 22 ヶ月で X線所見が出現、と報告した⁶⁾。しかし、診断項目 2 項目で診断された症例の特徴との違いについては明らかではない。

2. 目的

診断項目 2 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例(definite ONFH)の現状と特徴について調査し

た。

3. 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 Stage 1 で抽出された 658 関節のうち、重複登録例を除いた 618 関節について各施設に下記のアンケートを送り、そ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てでしょうか。

病期が進行した場合は、進行が確認できた日と Stage

X線検査で病期の進行なく、Stage 1 のまま別の疾患 or Stage に診断が変更となったもの

さらに、1) Stage 1 中の definite ONFH の割合、2) Definite ONFH と関連因子の関係、3) Definite ONFH から stage 2 以上に進行した期間、4) Definite ONFH から stage 2 以上に進行した Type 分類毎の割合、について調査した。

4. 結果

618 関節中、アンケートにより診断変更、登録 Stage の変更、来院なしが確認された 81 関節を除いた 537 関節について、2 項目で診断された definite ONFH は 52 関節 (9.7%)、1 項目のみで診断された possible ONFH は 485 関節 (90.3%) であった。Definite ONFH のうち、MRI と骨シンチで診断されたのが 51 関節、MRI と骨生検で診断されたのが 1 関節であった。

診断からの X 線所見確認までの期間は 21.6 ヶ月 (0.1 ~ 177 ヶ月) であった。また、その期間別の割合について、図 1 に示す。51% が 1 年以内、75% が 2 年以内に X 線上骨硬化像が出現し、Stage 2 以上に進行し ONFH 確定診断が可能であった。

関連因子についてステロイド投与歴があるものは、definite ONFH が 85%、possible ONFH と 80% と同定であった。

Definite ONFH 52 関節のうち、Stage 2 以上に進行したものは、31 関節 (60%)、非進行は 21 関節 (40%) である一方、possible NFH 485 関節のうち、stage 2 以

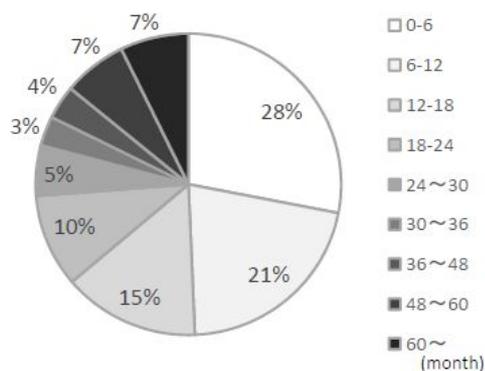
上に進行したものは、221 関節 (46%)、非進行は 264 関節 (54%) であり、definite ONFH から進行する割合は possible ONFH に比べ大きかった ($p=0.058$)。

Definite ONFH の患者背景であるが、Stage 1 のままであったものは Stage 2 以上に進行した症例より優位に若年であった (表 1)。

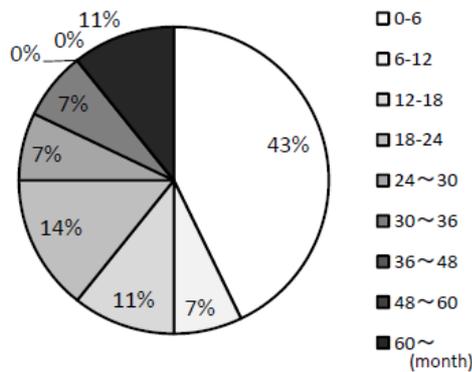
表 1 Definite ONFH の患者背景

	Stage ≥2 進行	Stage 1 のまま
性別(女/男)	20/ 11	15/ 6
年齢 (yrs)	54.4 ± 14.7	41.6 ± 16.3*
<40y (股)	4	13
40-65 (股)	20	6
>65y (股)	7	2
罹患肢数 (両側/ 片側)	28/3	16/5

Stage 1 から X 線上骨硬化が出現 Stage 2 以上に進行した場合、確定診断日から骨硬化像出現期間は possible ONFH で 21.4 ヶ月 (0.1 ~ 177 ヶ月)、definite ONFH で 21.6 ヶ月 (2.0 ~ 91.4 ヶ月) であり、平均ではほぼ同じであった。一方、possible ONFH については 6 ヶ月以内に 28%、2 年以内で約 74% が進行するのに対し (図 1)、definite ONFH については、6 ヶ月以内に 43% と possible ONFH より多い一方、2 年以内では約 75% と possible ONFH と同等であった (図 2)。

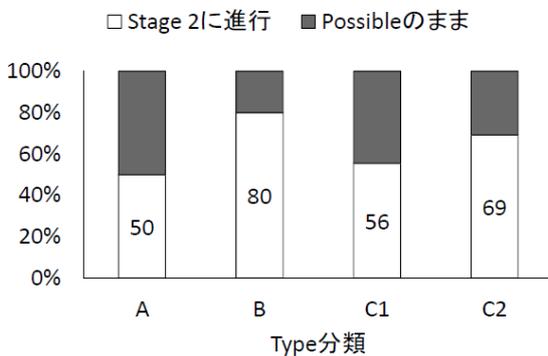


(図 1) Possible ONFH から進行確認までの期間



(図2) Definite ONFH から進行確認までの期間

Definite ONFH の進行と Type 分類との間に相関は認めなかった (図3)。



(図3) Definite ONFH の推移

5. 考察

骨シンチが陽性である definite ONFH から X 線上骨硬化像が出現する割合が 60% であり、possible ONFH 46% に比べて高値であった。また骨硬化像が出現した症例について 6ヶ月以内に骨硬化像が出現したものが definite ONFH は possible ONFH より多い傾向があった。また、definite ONFH は局在に関わらず、骨硬化が出現した。このように壊死境界部では添加骨形成が生じるための骨代謝回転亢進を骨シンチ検査が反映していると考えられ、骨シンチ検査は、診断のみならず、早期診断の重症度進行予測の一助となる可能性があると考えられる。

一方、進行しない Stage 1 ONFH について、若年者 definite ONFH では、局在(Type 分類)に関わらず進行しない割合が高い結果であった。その理由は今回の検討からは明らかでないが、若年者は発症から添加骨形成までの速度が速い可能性が考えられ、今後検討が必要である。また、今回、definite ONFH の

進行について、非進行群の確定診断から最終観察日までの平均観察期間は 43 ヶ月であったが、そのうち 25% は 24 ヶ月以下であった。進行の有無についての評価としてさらなる経過観察が必要である。

今回、骨シンチ所見の有無での比較を試みた際に、possible ONFH は骨シンチ検査を施行していない症例と、骨シンチ施行するも、cold in hot 像ではなく診断基準を満たしていない症例が混在している可能性があることが新たにわかり、データベースでは限界であった。上記を明らかにするため、possible ONFH の骨シンチ診断項目の再調査が必要であり、骨シンチ所見の有無による比較を行い、骨シンチが妥当であるかを検討する予定である。

6. 結論

定点モニタリングで診断項目 2 項目により stage 1 ONFH と診断された症例の経過について調査した。

Definite ONFH のうち、ステロイド関連は 79% であり、possible ONFH と同等であった。

骨硬化像出現について、Possible ONFH は 46% である一方、Definite ONFH は、60% であった。

進行して骨硬化像が出現する場合、平均 22 ヶ月で出現し、局在(Type 分類)との相関はなかった。

7. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

8. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

9. 参考文献

- 1) 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施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p41-42.
- 6) 安藤 渉ほか: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. 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・分担研究報告書. 2019, p48-51.

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)

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 万にあたり 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 $23.8\text{kg}/\text{m}^2$: $22.9\text{kg}/\text{m}^2$ 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 と認識したり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.

大腿骨頭壊死症疑いにて core biopsy を要した一例

神野 哲也^{1,2}、平尾 昌之²、宮武 和正²、高田 亮平^{1,2}、品田 良太^{1,2}、長束 由里¹、橋 哲也^{1,2}
(1 獨協医科大学埼玉医療センター 第二整形外科, 2 東京医科歯科大学 整形外科)
山口 岳彦 (獨協医科大学日光医療センター 病理部)

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の厚労省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 (JIC) 診断基準は、画像所見 4 項目と病理所見 (骨生検標本での骨壊死像) の計 5 項目からなる。通常は MRI と X 線で診断可能であり、骨生検が行われる機会は近年では稀であるが、画像所見で結論しがたい場合などにおいては骨生検を要する。アルコール関連 ONFH が疑われるも画像所見が ONFH としては非典型的で、core biopsy を施行した若年男性の一例について報告する。骨生検は、画像ではわからない病態の検討が可能という点で有意義と考えられた。

1. 研究目的

ONFH の JIC 診断基準には、画像所見 4 項目 (単純 X 線 2 項目、MRI および骨シンチグラム各 1 項目) の他に骨生検標本での骨壊死像 (連続した切片標本内に骨および骨髄組織の壊死が存在し、健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像) が含まれている^{1,2)}。しかしながら、通常は MRI と X 線で診断可能であり、骨生検を要する機会は少ない。近年の研究班報告書では、確定診断に骨生検標本を用いた割合は定点モニタリング施設で 0.2% (1/452 関節)³⁾、全国疫学調査でも 3% (117/3,697 関節) に過ぎない⁴⁾。

骨生検項目が診断基準に含まれていることの意義を検討すべく、ONFH が疑われるも画像所見が非典型的であり、骨生検を要した症例について報告する。

2. 症例

36 歳男性。誘因なく左股関節痛を発症。3 か月後に急性増悪、股関節炎の診断で前医入院。炎症反応高値で、左股関節液から *F. necrophorum* (口腔常在・嫌気性グラム陰性桿菌) が検出され、化膿性股関節炎と診断された。抗菌薬治療が奏功し炎症は消退、退院となった。MRI 所見 (図 1) と習慣飲酒歴 (酎ハイ約 1000ml/day、年数不明) から、アルコール関連 ONFH も疑われ、当科紹介となった。ステロイド投与歴はないが、タバコ 20 本/日、16 年間の喫煙歴があった。経口抗菌薬中止後も CRP 陰性は維持され感染

治癒と判断されたが、疼痛は遷延していた。

単純 X 線 (図 2) では大腿骨頭内に硬化像は認めず、明らかな骨頭圧潰もなかった。前医 MRI (図 1) では正常信号域を分界する T1 帯状低信号域を思わせる像も認められたが、関節炎消退後に再度施行した MRI (図 3) では、関節炎所見は消失していたものの骨頭内 T1 低信号域は帯状ではなく、また ONFH と考えた場合に壊死域と想定される部位に造影効果も認めた。骨シンチグラム (図 4) を cold in hot と捉えたとしても JIC 診断基準は満たすとは言えないことから、骨生検を施行した。

コアリングリーマー (アースレックス社) を用いて 40 × 5 × 5mm の円柱状検体を採取し、ホルマリン固定の後に EDTA 脱灰標本を作成し、H-E 染色した⁵⁾ (図 5 ~ 8)。骨梁間には壊死物や線維化を認め、骨髄壊死所見と考えられた。骨小腔内の骨細胞は ghost 化しており、骨梁壊死と考えられた。骨梁構造は保たれていたが、切片作成過程で骨接合部など weak point にアーチファクトとして生じやすいスリット状の空隙が、骨梁の長軸に沿って多く認められた。これらのスリットが示す複雑なモザイクパターンと、ほとんどが層板骨であることから、骨梁壊死に陥る前に骨形成反応が長期間継続していたことが推察された。骨梁構造が乏しい部分では線維組織に置換されており、吸収途上の壊死骨梁に加え、軟骨からの骨化巣も見られ、骨梁圧潰後の仮骨形成と考えられた。以上の所見は検体のほぼ全域に見られ、ONFH で見られるような領域性、

すなわち健常域・修復反応域・壊死域といった分布は見られなかった。よって、骨梁壊死・骨髄壊死所見は認められるものの、「健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像」はなく、ONFH とは考えにくい組織像であった。

図1 前医 MRI. 上段:T1 強調、下段:STIR

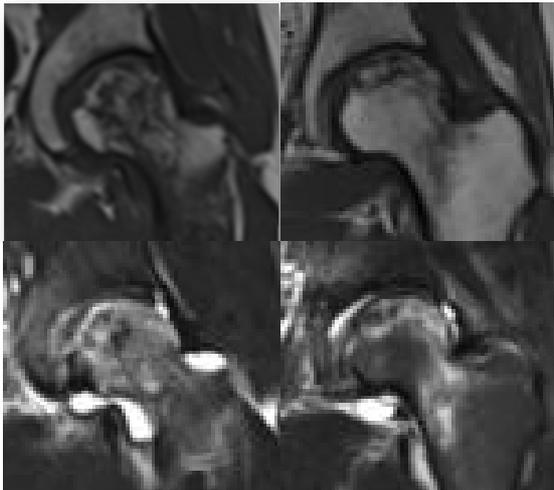


図2 初診時単純X線.



図3 当院 MRI. 上段:T1 強調、下段:Gd 造影.

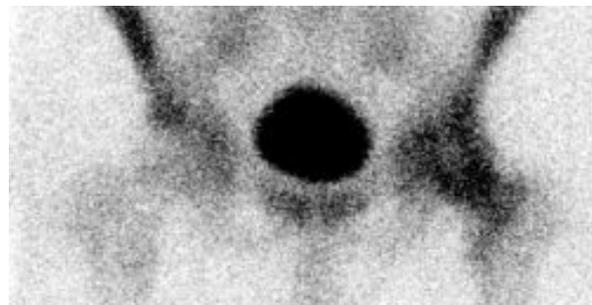
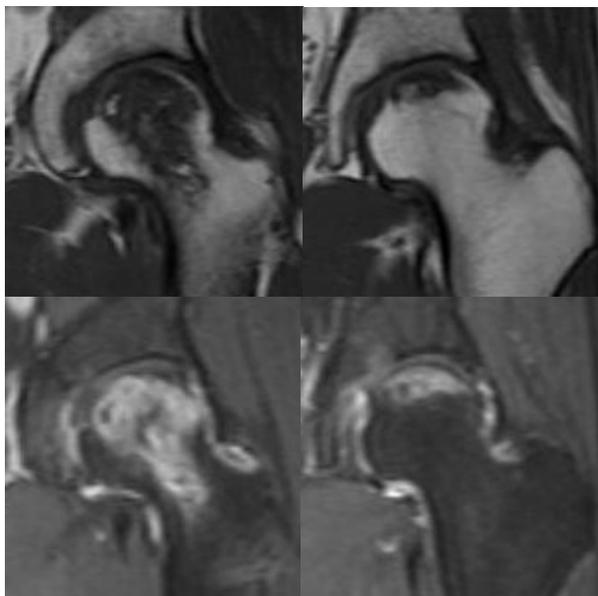


図5 core biopsy 検体.

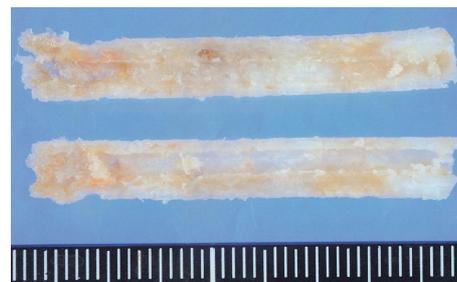


図6 病理組織像(H-E 染色). F:線維化、N:壊死物.

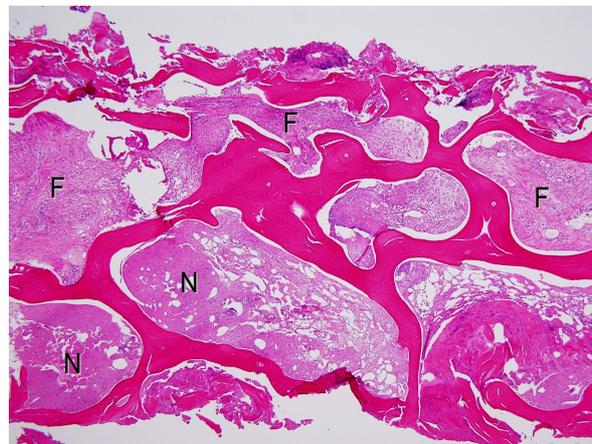


図7 高拡大像. F:線維化、N:壊死物、G:ghost 化骨細胞、矢頭:骨梁内のスリット状空隙.

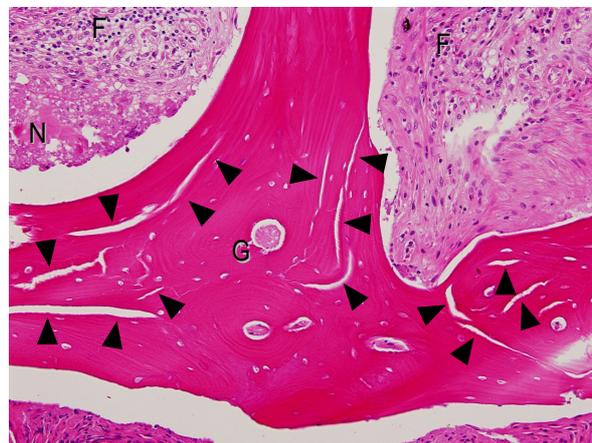


図 8 骨梁の乏しい領域。F:線維化、黒矢印:吸収されつつある壊死骨梁、白矢印:軟骨からの骨化。

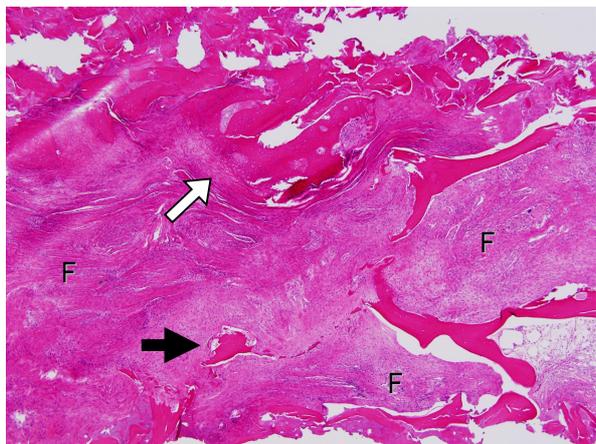


図 9 表面置換型人工股関節の術前・術後単純 X 線。



以上より、ONFH とは異なる病態の関与が推察されたが、特に他疾患と特定できる所見もなく、骨生検標本の細菌培養も陰性であり感染の遷延は否定的であったこと、疼痛が遷延したことから、表面置換型人工股関節全置換術が施行された(図 9)。術前の単純 X 線(図 9)では帯状の骨硬化像が認められたが、骨頭圧潰は明らかではなかった。手術時の切除骨の病理組織所見も生検時とほぼ同様であった。

3. 考察

ONFH の診断は画像所見からなされることが多く、骨生検の役割は一般臨床においては極めて限定的である^{3,4)}。しかしながら、ONFH の画像所見項目は、特異度は高いものの感度は 27 ~ 55%とされ¹⁾、病理組織診断を要する症例も皆無ではないと考えられる。Core biopsy は、骨髄内圧の減圧による治療効果は期待しがたく本例でも除痛効果は認められなかったが、自然経過を悪化させる副作用もなく⁶⁾、診断方法として有用である。ただし、骨生検では全大腿骨頭標

本と異なり正診率が下がる可能性があることから、検体の採取から標本作成までの過程で留意すべき点が多い^{1,5,6)}。さらに病理組織診断においても、骨壊死所見の存在により直ちに ONFH と診断できるとは限らず、健全域との界面における修復反応など領域性にも留意する必要がある⁵⁻⁸⁾。

本例では画像所見が ONFH としては非典型的であったため core biopsy を施行した。病理組織像では骨壊死所見は認められたものの、壊死域・健全域といった領域性が認められないなど、ONFH とは異なる病態が示唆された。

4. 結論

骨生検が診断に必要となる機会は稀であるが、適切な検体採取・病理標本作成を前提に、骨梁壊死や骨髄壊死の有無、阻血性壊死を示唆する領域性など、病理組織から得られる情報は多い。本報告例のような、画像所見から ONFH と診断しがたい症例においては、骨生検は積極的に行ってよい検査と考えられる。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) 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) 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.
- 2) 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.

- 3) 小野優、福島若葉、菅野伸彦、他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学:平成25年の集計結果.厚労科研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, 2015, pp23-31.
- 4) 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(一次調査結果および二次調査の進捗報告).厚労科研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, 2016, pp9-27.
- 5) 坂井孝司. 骨生検 組織像の読み方のコツ . 特発性大腿骨頭壊死症.久保俊一・菅野伸彦編, 金芳堂, 2010, pp68-73.
- 6) 菅野伸彦、西井孝、三木秀宣、小山毅、高尾正樹、花之内健仁、吉川秀樹. 大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術. Core biopsy and decompression. *骨・関節・靭帯* 2005; 18(12): 1099-1104.
- 7) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(12): 2719-23.
- 8) Yamamoto T, Yamaguchi T, Lee KB, Bullough PG. A clinicopathologic study of osteonecrosis in the osteoarthritic hip. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8(4): 303-8.

大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭前方回転骨切り術の長期成績

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

河野 紘一郎、本村 悟朗、池村 聡、久保 祐介、宇都宮 健、畑中 敬之、
馬場 省次、濱井 敏、藤井 政徳、福土 純一、中島 康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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

1. 研究目的

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

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

2. 研究方法

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

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

3. 研究結果

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

最終観察時の各PROMsは、PCS 40.0 ± 14.1、MCS

51.5 ± 9.3, UCLA 5.2 ± 1.6, OHS 36.0 ± 9.2 であった。

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

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

4. 考察

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

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

5. 結論

ARO 術後の長期関節温存患者の PCS および OHS において、関節裂隙間狭小化が独立して影響を及ぼす因子であり、術後関節症性変化は身体機能におけ

る術後満足度の低下をもたらす可能性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

Kawano K, Mochimura G, Ikemura S, Kubo Y, Fukushima J, Hamai S, Fujii M, Nakashima Y. Long-term hip survival and factors influencing patient-reported outcomes after total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: A minimum 10-year follow-up case series. Mod Rheumatol 2018 Dec;17:1-7

2. 学会発表

- 1) 河野紘一郎, 本村悟朗, 池村聡, 久保祐介, 福士純一, 濱井敏, 藤井政徳, 中島康晴: 長期関節温存症例の患者立脚型評価からみた大腿骨頭前方回転骨切り術後患者の健康寿命, 第 45 回日本股関節学会. 名古屋, 2018.10.27
- 2) 河野紘一郎, 本村悟朗, 池村聡, 福士純一, 濱井敏, 藤井政徳, 久保祐介, 宇都宮健, 畑中敬之, 馬場省次, 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り術の長期成績 - Patient-reported outcome measures (PROMs) による温存関節の評価 -, 第 91 回日本整形外科学会. 神戸, 2018.5.26
- 3) Koichiro Kawano, Goro Mochimura, Yusuke Kubo, Satoshi Ikemura, Junichi Fukushima, Satoshi Hamai, Masanori Fujii, Takeshi Uemunomiya, Hiroyuki Hanaka, Shoji Baba, Yasuharu Nakashima: Long-term hip survival and factors influencing patient-reported outcomes after total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head - A minimum 10-year follow-up case series -, American academy of orthopaedic surgeons 2019 annual meetings Las Vegas, March 12-16, 2019

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

osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.

Orthop Traumatol Surg Res 2017

Apr;103(2):217-222

8. 参考文献

- 1) Sugioka Y. Trans tochan teric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. Clin Orthop Relat Res 1978 Jan-Feb;130:191-201.
- 2) Kubo Y, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Iwamoto Y. Pathologic features and histologic measures of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. Springerplus 2016 Oct 5(1):1880
- 3) Seki T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Kawabe K. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2008 Mar;13(2):116-21
- 4) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after trans tochan teric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2012 Jul;17(4):390-396.
- 5) Motomura G, Yamamoto T, Suenaga K, Nakashima Y, Mawatari T, Ikemura S, Iwamoto Y. Lupus 2010 Jun 2010;19(7):860-865
- 6) Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. Progressive collapse of transposed necrotic area after trans tochan teric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change. Arch Orthop Traumatol Surg 2004 Mar;124(2):77-81
- 7) Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Yamamoto T, Nakashima Y. Factors influencing progressive collapse of the transposed necrotic lesion after trans tochan teric anterior rotational

平成 29 年～令和元年度 特発性大腿骨頭壊死症に対する QOL 評価

QOL 調査グループ

上杉 裕子	(神戸大学大学院保健学研究科 パブリックヘルス領域)
坂井 孝司	(山口大学大学院医学系研究科 整形外科)
関 泰輔	(名古屋大学医学部附属病院 整形外科)
林 申也	(神戸大学医学部附属病院 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)

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) は病状の進行に伴い関節に痛みが生じ患者の生活が障害されるが、その患者 QOL については十分に検討されていない。また、病状の進行度に応じて手術治療が行われるが、対象患者は壮年期が多く、その回復過程が社会活動に及ぼす影響も大きいと考えられ、術前術後 QOL を明らかとすることも重要である。

我々は研究1(平成 29 年度)として ONFH 患者の重症度分類(病型・病期)と QOL の関係、患者属性と QOL の関係、ステロイド投与歴や習慣性飲酒などの疾患関連因子と QOL の関係を明らかとすること。

研究2(平成30年度 - 令和元年度)として 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を目的とした。

QOL 調査票は股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)を用い、包括的健康 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた。

研究1: 2015 年 2 月-2017 年 4 月に特発性大腿骨頭壊死症調査研究班所属 17 施設を受診した ONFH 患者のうち、調査への同意の得られた 274 人(男 166 人(60.6%), 女 108 人(39.4%)), 平均年齢 47.1(SD ± 14.3) (17-84) 歳を対象とした。ONFH 患者の重症度分類(病型・病期)では病型が大きいほど、病期が進行するほど QOL 得点が悪く、

患者属性では、若年群は股関節への不満が高く、非圧潰群(Stage1,2: N 群)の男性の方が役割/社会的健康が悪く、両側罹患例の精神的健康の得点が悪かった。ステロイド投与歴や習慣性飲酒といった疾患関連因子では、N 群において習慣性飲酒患者がステロイド投与歴患者より QOL 得点が悪かった。これらの結果から患者背景に合わせて治療方法や手術時期選択の検討を行う必要があることが示唆された。

研究2: 2015 年 2 月-2017 年 9 月に手術が施行された 218 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。THA 141 例(平均年齢 51.2 歳):大腿骨骨切り術 43 例(33.9 歳)に対し、年齢に差があるためマッチングを行い THA 群(36.6 歳):大腿骨骨切り術群(37.1 歳)それぞれ 37 例の術前、術後 6 か月、術後 1 年の検討を行った。THA 群、大腿骨骨切り術群とも術前から術後 1 年の経緯において QOL は有意に改善していた。THA 群は術前から術後 6 か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。術前時は大腿骨骨切り術群が「VAS(p=0.0152), JHEQ(痛み) (p=0.0012), OHS(p = 0.0251)」が良く、術後 1 年では THA 群のほうが「股関節の満足(p=0.0172)」が良い得点であった。

1. 研究の背景と目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) は大腿骨頭が阻血性壊死となり股関節機能が失われる難治性疾患で

あり、病状の進行に伴い関節に痛みが生じ患者の生活が障害され、日本においては指定難病(原因不明で、生活面への長期にわたる支障がある疾患)¹⁾とな

っている。日本における特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)の男女比は 1.2~1.8:1 であり、男性に多い。また年齢は男性で 40~49 歳の割合が最も高く、女性では 30~39 歳の割合が最も高く²⁾、壮年期患者が多いという特徴がある。また ONFH の特徴としてステロイド投与歴患者が 51%を占め、習慣性飲酒のある患者が 31%を占めており、疾患に関連する因子として報告されている²⁾。

ONFH は単純 X 線検査と MRI により判断される壊死領域の大きさと位置に基づいた病型がその自然経過に重要であると言われている³⁻⁶⁾。重症度分類として病型・病期に応じて、人工股関節全置換術 (Total Hip Arthroplasty (THA))⁷⁾や大腿骨骨切り術⁸⁻¹⁰⁾、近年では再生医療¹¹⁾が行われている。

これまで ONFH 患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) に焦点を当てた研究は少なく、手術アウトカム評価の一部として用いられている報告はあるものの¹²⁻¹⁵⁾、下肢関節疾患の中でも罹患率の低い指定難病である ONFH については、その疾患数の希少性から十分な量的研究として検討されてこなかった。QOL とは、精神心理的、身体的、活動的、社会的事項からなる概念であり¹⁶⁾、ただ単に健康な状態であるというだけではなく、生活全体の満足度である¹⁷⁾。QOL は 1940 年代に悪性腫瘍患者に関する報告がされたことを始まりとし¹⁸⁾、その後生存率や身体機能の改善だけでなく、患者にとっての QOL を評価項目とすることの重要性が示されてきた。昨今、整形外科領域においては、歩行を障害する下肢関節疾患の患者 QOL は重要な治療効果指標としてスタンダードとなっている¹⁹⁾。しかし、ONFH 患者 QOL についての十分な検討報告はなく、ONFH 患者に対する治療方針、手術的治療時期の決定のためには、その患者特性と QOL を明らかとすることが重要である。また、ONFH の重症度、関連因子による患者背景の違いが患者 QOL にどう影響しているかを明らかとすることも必要である。加えて、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¹³⁻¹⁵⁾。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。

そこで本研究では、研究1、研究2において下記を目的とした。

研究1: ONFH 患者の重症度分類 (病型・病期)

と QOL の関係、患者属性と QOL の関係、ステロイド投与歴や習慣性飲酒といった疾患関連因子と QOL との関係进行を明らかとする。

研究2: 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。

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初診および手術前患者とした。外来受診時に、調査票を配布し自己記入後に回収した。倫理的配慮として、調査の目的と概要、調査に参加しない場合も不利益は被らないことを文書にて説明し、同意の得られた患者に調査を行った。データは匿名番号を付し、個人が特定されないようにして扱った。本研究は研究者所属倫理委員会・調査対象施設倫理委員会の承認を得て行った。

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²⁰⁾、本研究でも股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票 (JHEQ)²¹⁾、Oxford Hip Score (OHS)²²⁻²⁴⁾を用い、包括的健康関連 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた²⁵⁾。

JHEQ は 22 問 4 項目からなる日本人の生活様式を反映している股関節患者評価である。痛み、動作、メンタルの 3 項目の配点は 0-28 で得点が高い方がよく、痛みと動作は左右別に得点が算出できる。股関節の満足度は低いほうが良いとされる 0-100 の VAS で測定し、痛みの VAS も同様に測定できる。JHEQ は ONFH 患者を対象としての妥当性の検証もなされている^{26,27)}。解析にあたり、痛みの VAS と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 の配点とし得点が高

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

研究 1

これら患者 QOL 得点と疾患重症度 (病型、病期)、患者属性 (年齢、性別、片側・両側罹患)、疾患関連因子 (ステロイド投与歴・習慣性飲酒) との関連を検討した。なお習慣性飲酒ありとは、厚生労働省「国民健康・栄養調査結果の概要」の定義である「週に 3 日以上飲酒し、飲酒日 1 日あたり 1 合以上を飲酒すると回答した者」とし、1 合はアルコール 20g とした²⁹⁾。

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

研究 2

患者 QOL 得点の術前、術後 6 カ月、術後 1 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 3 時点の経時的得点変化と 2 群間の得点比較の検討を行った。(Wilcoxon の符号付順位検定 (3 群以上は Bonferroni 調整)、Wilcoxon 順位和検定)。解析ソフトは SAS:JMP version 14.2 を用いた。

3. 研究結果

研究 1

290 人より調査票を回収し、股関節に手術既往のある患者を除外し 274 人 (有効回答 94.5%) を解析対象とした。性別は男 166 人 (60.6%)、女 108 人 (39.4%) と、男性が多く、平均年齢 47.1 (SD ± 14.3) (17-84)

歳、BMI 23.0 (SD ± 3.5) であった。ONFH は片側例 84 人、両側例 190 人と両側罹患者が多かった。初診患者 129 人、手術前患者 145 人であった。

JIC 分類⁴⁾に従って病型は Type A、Type B、Type C1、Type C2 の 4 つに分類し MRI 検査にて、病期は Stage 1、Stage 2、Stage 3A、Stage 3B、Stage 4 に分類し、単純レントゲン正面像にて評価した。罹患側あるいは手術側の病型は Type A: 0 人、Type B: 10 人、Type C1: 87 人、Type C2: 177 人、病期は Stage 1: 10 人、Stage 2: 23 人、Stage 3A: 118 人、Stage 3B: 76 人、Stage 4: 47 人と、重症度の高い人が多かった。関連因子ではステロイド投与歴あり: 126 人、習慣性飲酒あり: 77 人、両方あり: 57 人、両方なし: 14 人とステロイド投与歴患者が最も多かった。ステロイド投与歴患者で最も多かった基礎疾患は、SLE 43 人、多発性筋炎・皮膚筋炎 18 人、ネフローゼ症候群 12 人、腫瘍性疾患 12 人であった。多発性骨壊死検査を行っていた 57 人中 26 人に股関節以外にも骨壊死があり (ステロイド投与歴あり: 20、習慣性飲酒歴あり: 1、両方あり: 4、両方なし: 1)、多発性骨壊死患者はステロイド投与歴患者が多かった。喫煙はあり群 121 人、なし群 138 人であった。(表 1)

1) ONFH 患者の重症度分類 (病型・病期) と QOL の関係

QOL は病型の大きさの Type C1 と C2 で違いが見られ、病期では Stage 2 から圧潰後の 3A、3B と段階的に悪くなっていた。

病型は Type C1 より Type C2 で JHEQ (痛み)、JHEQ (動作)、OHS の得点が有意に悪かった。(Wilcoxon 順位和検定、Holm 調整) (表 2) 病期では、股関節の不満は [stage 1 と 3A、3B、4]、[Stage 2 と 3B] との間に有意差が認められ、JHEQ (痛み) は [Stage 1 と 3A、3B、4]、[Stage 2 と 3A、3B、4]、JHEQ (動作) は [Stage 1 と 3B、4]、[Stage 2 と 3A、3B、4]、[Stage 3A と 3B、4] で JHEQ (メンタル) は [Stage 1 と 3B]、OHS は [Stage 2 と 3B、4]、SF-12; RCS で [Stage 1 と 3B] に有意差が認められ、Stage の悪化に伴い得点が悪くなっていた。(表 3) 以上のように、JHEQ 痛み、動作は病型病期の違いを特に反映していた。(図 1、2)

2) 患者属性と QOL の関係

Stage 1 と 2 を骨頭非圧潰群 (N 群) (33 例)、

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

性別の検討では、N群で男性の方がSF-12役割/社会的健康(RCS)が有意に低かった。(p=0.0350)(表4)年齢の検討では平均値である46歳以下群と47歳以上群として検定を行った。股関節の不満を表す「股関節の状態」は両群において、若年群が有意に不満であった。(N群;p=0.0341、C群;p=0.0301)、C群において、47歳以上群が動作、SF-12精神的健康(MCS)が有意に悪かった。(p=0.0155、0.0478: Wilcoxonの順位和検定)(表5)

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

3)ステロイド投与歴や習慣性飲酒などの疾患関連因子とQOLの関係

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

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

研究2

218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184例(有効回答84.4%)を解析対象とした。THA141例(平均年齢51.2歳):大腿骨骨切り術43例(33.9歳)であ

り、年齢に差があるため傾向スコアマッチング(SAS:JMP version 14.2)により年齢マッチングを行った。

術前時THA群(平均年齢36.6歳)37例:大腿骨骨切り術群(37.1歳)37例とし、術前、術後6か月、術後1年の検討を行った

THA群は病型(Type A: 0例、Type B: 0例、Type C1: 10例、Type C2: 27例)病期(Stage 1: 0例、Stage 2: 2例、Stage 3A: 15例、Stage 3B: 13例、Stage 4: 7例)であり、大腿骨骨切り術群は病型(Type A: 0例、Type B: 4例、Type C1: 25例、Type C2: 8例)病期(Stage 1: 1例、Stage 2: 3例、Stage 3A: 27例、Stage 3B: 5例、Stage 4: 1例)であった。アンケート回収はTHA群、大腿骨骨切り術群において、術後6か月で、それぞれ26例、29例、術後1年で29例、30例であった。(表7)

1) 術前、術後6か月、術後1年の経時的得点変化
術前から術後1年にかけてのQOL変化は両群ともSF-12v2(MCS: 精神的健康、RCS: 役割/社会)以外のすべての項目で有意に改善していた。P-valueは術前から術後6か月ではTHA群はJHEQ股関節の満足(p<0.0001)、VAS(p<0.0001)、痛み(p<0.0001)、動作(p=0.0001)、メンタル(p=0.0002)、OHS(p<0.0001)、SF-12v2 PCS(p=0.0003)であった。大腿骨骨切り術群はJHEQ股関節の満足(p=0.0006)、VAS(p=0.0096)、痛み(p=0.0128)、SF-12v2 PCS(p=0.0081)であった。術後6か月から1年ではTHA群は有意に改善したものはなく、大腿骨骨切り術群は股関節の満足(p=0.0155)、JHEQ動作(p=0.0003)、OHS(p=0.0006)であった。(Wilcoxon符号付順位検定(Bonferroni調整、p<0.0166))。(表8、表9)

2) THA群、大腿骨骨切り術群の2群の得点比較
術前においては、大腿骨骨切り術群のほうが「VAS(p=0.0152)、JHEQ(痛み)(p=0.0012)、OHS(p=0.0251)」が良く、術後6か月からはTHA群のほうが「股関節の満足(p<0.001)、VAS(p=0.0041)、JHEQ(痛み)(p=0.0157)、OHS(p=0.0115)」が良く、術後1年でもTHA群のほうが「股関節の満足(p=0.0172)」が良い得点であった。(Wilcoxon順位和検定)(表10)

3) 股関節による仕事への影響

仕事を持つ患者はTHA群23人、大腿骨骨切り術群20人であった。患者の仕事への影響については、「股関節の病気が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56%大腿骨骨切り術群80%であったが、術後6か月でTHA群では14%、大腿骨骨切り術群では48%と減少し、術後1年ではそれぞれ5%、25%となっていた。

4. 考察

研究1

ONFH患者の重症度分類(病型・病期)では病型が大きいほど、病期が進行するほどQOL得点が悪く、患者属性では、N群の男性の方が役割・社会的健康が悪く、両側罹患例の精神面の得点が悪かった。若年群は股関節への不満が高かった。重症度分類とQOLでは、関節の病型はType C1よりType C2でJHEQ(痛み)、JHEQ(動作)、OHSの得点が悪かった。病期では、病型よりも各群間での得点に有意差が認められたものが多かった。股関節の不満は[Stage 1と3A、3B、4]、[Stage 2と3B]との間に有意差が認められ、JHEQ(痛み)は[Stage 1と3A、3B、4]、[Stage 2と3A、3B、4]、JHEQ(動作)は[Stage 1と3B、4]、[Stage 2と3A、3B、4]、[Stage 3Aと3B、4]でJHEQ(メンタル)は[Stage 1と3B]、OHSは[Stage 2と3B、4]、SF-12;RCSで[Stage 1と3B]に有意差が認められ、Stageの悪化に伴い得点が悪いことが示された。病期は骨頭の圧潰の有無及び段階を示すが、その段階に応じて重症度が反映されていることが考えられた。痛みではStage 2 / Stage 3A間に有意差があり、動作ではStage 2 / Stage 3A / Stage 3Bと段階的に有意差が認められたことから、痛みの悪化と動作の悪化は同時進行ではなく、痛みはStage 2 / Stage 3A間で急激に悪化するが、動作は骨頭の圧潰に伴い徐々に低下することが考えられた。

先行研究ではStage 3Bが半数を占める21例のONFH患者に対するQOL調査で、SF-36のPCS27.8、MCS48.3であった¹⁵⁾。SF-36はSF-12v2と比較が可能であるとされ、本研究結果のSF-12v2はStage 3BでPCS22.0、MCS50.0で同様の傾向であった。また大腿骨頭前方回転骨切り術(ARO)11例とTHA 9例を比較したQOL研究では、術前ONFH患者におけ

るOHSはARO術前;29.1、THA術前;21.9で、SF-36のPCSはARO術前;30.8、THA術前;17.8、MCSはARO術前;48.0、THA術前;48.6と、術式による術前の身体状況の違いが示されていた¹³⁾。本研究ではOHSはStage 3A;27.2、Stage 3B;23.1で、PCSはStage 3A;25.8、Stage 3B;22.0、MCSはStage 3A;52.0、Stage 3B;50.0であった。本研究対象者にはARO予定、THA予定が混在しているが、StageにおけるQOLの点数から、治療方針・手術時期を統合的に考える検討が必要である。

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

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

片側、両側罹患では、N群において両側例のSF-12身体的健康(MCS)が悪かった。N群であることから対象者は発症後間もないことが想定され、片側だけでなく両側に発生してしまったことに対する精神的苦痛が示されたのではと考察された。

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

ステロイド投与歴や習慣性飲酒とQOLの関係について、本研究では、N群において習慣性飲酒患者の方が、ステロイド投与歴患者より「股関節の不満」、JHEQメンタル、OHS、SF-12:RCSが悪い結果であった。習慣性飲酒患者は男性が多く、ONFH初期の段

階にあっては、股関節による社会活動への影響がはじめ、不満が高まり、精神的、社会的 QOL も低かったことが考えられた。多量飲酒患者を対象とした SF-12 を用いた報告でも同様にメンタルヘルスが低いとされているが²⁹⁾、習慣性飲酒のある ONFH 患者にはメンタルヘルスも含めてのアセスメントをする必要性が示唆された。

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

研究の限界

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

研究2

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¹⁵⁻¹⁷⁾。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段階的な荷重歩行訓練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。

THA 群、大腿骨骨切り術群の比較では術前は大腿骨骨切り術群の方が得点がよく、術後 1 年においては THA 群と大腿骨骨切り術群の得点は「股関節の満足」において有意に THA 群がよかった。

大腿骨骨切り術群患者は病期が早期のものが多く、

術前 QOL が良かったものと考えられる^{13, 14)}。術後 1 年において「股関節の満足」が THA 群より大腿骨骨切り術群が低かった。大腿骨骨切り術群は術後 6 か月から 1 年においても有意に痛みや身体機能が改善していた。よって大腿骨骨切り術群では術後 1 年の時点ではそれらの改善過程にあるものもあり、満足度が低かったことが考えられた。

本研究結果は術後 1 年までの追跡であったが、術後の経過はその後と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える。

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³²⁾。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. 結論

研究1

- ・ 病型・病期の違いは患者 QOL に影響し、特に病期は患者の変化を段階的に捉えていることが示された。
- ・ 若年患者は股関節の状況を不満足に感じているものが多かった。
- ・ 非圧潰群 (Stage1、2) の男性の役割/社会的健康は女性より悪かった。
- ・ 非圧潰群の両側罹患例の精神的健康は片側罹患例より悪かった。
- ・ 非圧潰群の習慣性飲酒患者の股関節の不満、JHEQ メンタル、OHS、役割/社会的健康はステロイド投与歴患者より悪かった。
- ・ 圧潰群 (Stage 3A、3B、4) の 47 歳以上群は、動作、精神的健康が悪かった。

研究2

- ・ ONFH 患者の THA 群、大腿骨骨切り術群の術後 1 年では「股関節の満足」において THA 群が有意に良い結果であった。
- ・ THA 群と大腿骨骨切り術群では、回復経過が違い、大腿骨骨切り術群では、術後 6 か月から術後 1 年にも有意な改善が認められ、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。

6. 研究発表

1. 論文発表

Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, Takahashi D, Sasaki K, Motomura G, Mashima N, Kabata T, Sudo A, Jinno T, Ando W, Nagoya S, Yamamoto K, Nakasone S, Ito H, Yamamoto T, Sugano N. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a 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, 本村悟朗, 間島直彦, 加畑多文, 須藤啓広, 神野哲也, 安藤渉, 名越智, 山本謙吾, 仲宗根哲, 伊藤浩, 山本卓明, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症患者の就業の実態とQOLの特徴. 第44回日本股関節学会, 東京, 2017・10・21
- 2) 坂井孝司, 上杉裕子, 関泰輔, 林申也, 中村順一, 稲葉裕, 高橋大介, 佐々木幹, 本村悟朗, 間島直彦, 加畑多文, 須藤啓広, 神野哲也, 安藤渉, 名越智, 山本謙吾, 仲宗根哲, 伊藤浩, 山本卓明, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の病期・病型分類とQOLの関係. 第44回日本股関節学会, 東京, 2017・10・20
- 3) 上杉裕子. 大腿骨頭壊死症患者の性別による患者特性-社会的役割と生活習慣-. 第37回日本看護科学学会学術集会 仙台, 2017・12・17
- 4) Sakai T, Uesugi Y, Seki T, Hayashi S, Sugano N. Quality of life assessment for patients with osteonecrosis of the femoral head -multicenter study-. ARCO 2017 Berlin, 2017.10.24
- 5) 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
- 6) 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

- 7) Takashi Sakai¹, Yuko Uesugi, Taisuke Seki, Shinya Hayashi, Wataru Ando, Nobuhiko Sugano. Preoperative and postoperative assessment of quality-of-life for patients with osteonecrosis of the femoral head - multicenter study. ARCO, 2019/5 (China, Dalian)
- 8) 上杉裕子, 坂井孝司, 安藤渉, 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, 名越智, 山本謙吾, 仲宗根哲, 山本卓明, 菅野伸彦. 50歳以下の特発性大腿骨頭壊死症患者におけるTHA, 骨切り術患者の術後2年の満足度に影響する要因. 第46回日本股関節学会学術集会 2019年10月25日, 26日(シーガイアコンベンションセンター, 宮崎市)
- 9) 坂井孝司, 上杉裕子, 安藤渉, 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, 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に対するTHA・大腿骨骨切り術における経時的 QOL 調査. 第46回日本股関節学会学術集会 2019年10月25日, 26日(シーガイアコンベンションセンター, 宮崎市)

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 難病情報センター
<http://www.nanByou.or.jp/entry/306> 2017年8月23日

- 2) Fukushima W, Fujioka M, KuBo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468(10): 2715-2724.
- 3) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. J Bone Joint Surg Br. 1996 Mar; 78(2): 253-257.
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, KuBo T, HotokeBuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002; 7(5): 601-605.
- 5) Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2008; 90: 477-484.
- 6) Mont MA, 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 卷 8 号: 57-62.
- 9) Vukasinovic Z, Spasovski D, Slavkovic N, Bascarevic Z, Zivkovic Z, Starcevic B. Chiari pelvic osteotomy in the treatment of adolescent hip disorders: possibilities, limitations and complications. Int Orthop 2011 Aug; 35(8):1203-1208.
- 10) Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Yamaguchi R, Iwamoto Y. Outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for posttraumatic osteonecrosis of the femoral head with a mean follow-up of 12.3 years. Arch Orthop Trauma Surg. 2015 Sep; 135(9):1257-1263.
- 11) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Indian J Orthop. 2009; 43(1): 40-45.
- 12) 入江 徹, 高橋 大介, 浅野 毅, 井上 正弘, 安藤 亮, 紺野 拓也, 新井 隆太, 小野寺 智洋, 近藤 英司, 岩崎 倫政. 特発性大腿骨頭壊死症患者の THA 術後満足度は可動域に影響される JHEQ と JOA score を用いての検討. 日本整形外科学会誌. 2015; 89 卷 2 号: S161.
- 13) KuBo Y, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Iwamoto Y. Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. Springerplus. 2016 Oct; 26; 5(1):1880. eCollection.
- 14) Nakai T, Masuhara K, Matsui M, Ohzono K, Ochi T. Therapeutic effect of transtrochanteric rotational osteotomy and hip arthroplasty on quality of life of patients with osteonecrosis. Arch Orthop Trauma Surg. 2000; 120(5-6): 252-254.
- 15) Seki T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, KawaBe K. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2008 Mar;13(2):116-121.
- 16) Schipper H. 癌治療における Quality of life. 癌と化学療法. 1990; 17, 716-725.
- 17) 野村史朗, 第 6 章, がん治療と QOL, QOL 学を志す人のために, Quality of Life 研究会(編). 丸善プラネット株式会社, 2010; 東京.
- 18) Karnofsky DA, Burchenal JH. Evaluation of chemotherapeutic agents. (ed by Macleod CM). ColumbiaUniversity Press. 1949; New York.
- 19) Guidance on the routine collection of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) for the

- NHS in England. Department of Health. 2009/10. [http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_092625.pdf]
- 20) Ostendorf M, van Stel HF, Buskens E, Schrijvers AJ, Marting LN, Verbout AJ, Dhert WJ. Patient-reported outcome in total hip replacement. A comparison of five instruments of health status. *Journal of Bone and Joint surgery, Br.*2004; 86(6). 801-808.
- 21) Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Atsumi T, Ishii M, Izumi K, Ichiseki T, Ito H, Okawa T, Ohzono K, Otsuka H, Kishida S, Kobayashi S, Sawaguchi T, Sugano N, Nakajima I, Nakamura S, Hasegawa Y, Fukuda K, Fujii G, Mawatari T, Mori S, Yasunaga Y, Yamaguchi M. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *Journal of Orthopaedic Sciences* 2012;17:25-38.
- 22) Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *The Journal of Bone & Joint Surgery [Br]* 1996; 78-B:185-190.
- 23) Uesugi Y, Makimoto K, Fujita K, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Validity and responsiveness of the Oxford Hip Score in a prospective study with Japanese total hip arthroplasty patients. *Journal of Orthopaedic Science.*2009; 14: 35-39.
- 24) Murray DW, Fitzpatrick R, Rogers K, Pandit H, Beard DJ, Carr AJ, Dawson J. The use of the Oxford hip and knee scores. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Aug; 89(8):1010-1014.
- 25) Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34(3): 220-33.
- 26) 関 泰輔, 長谷川 幸治. 股関節疾患評価質問票(JHEQ)の信頼性と妥当性の解析, *Hip Joint.* 2014; 40: 49-52.
- 27) 竹上 靖彦, 関 泰輔, 池内 一磨, 天野 貴文, 笠井 健広, 樋口 善俊, 小松 大悟, 長谷川 幸治. 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)を用いた偏心性寛骨臼回転骨切り術(ERAO)の術前後の評価. *Hip Joint.*2015; 41: 163-166.
- 28) 厚生労働省 平成 26 年 国民健康・栄養調査結果の概要 p23
- 29) Peltzer K, Pengpid S. Alcohol use and health-related quality of life among hospital outpatients in South Africa. *Alcohol and Alcoholism.*2012; 47(3): 291-295.
- 30) Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotés-Sala D, Muñoz-Ortego J, Padró-Blanch I, Maymó-Guarch J, Manresa Domínguez JM, Carbonell-Abelló J. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. *Joint Bone Spine.* 2013 Jul; 80(4):402-6.
- 31) Lilianna Kulczycka, Anna Sysa-Jędrzejowska, Ewa Robak. Quality of life and satisfaction with life in SLE patients—the importance of clinical manifestations. *Clin Rheumatol.* 2010; 29: 991-997.
- 32) 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.

図表：研究 1

表 1 対象者の概要

n=274

		n	%
年齢	平均 (SD) 47.1(14.3) (17-84)		
BMI	平均 (SD) 23.0(3.5)		
性別	男	166	60.6
	女	108	39.4
ONFH	片側	84	30.7
	両側	190	69.3
初診		129	47.1
手術前		145	52.9
病型	TypeA	0	0.0
	TypeB	10	3.6
	TypeC1	87	31.8
	TypeC2	177	64.6
病期	Stage1	10	3.6
	Stage2	23	8.4
	Stage3A	118	43.1
	Stage3B	76	27.7
	Stage4	47	17.2
関連要因	ステロイド投与歴のみ	126	46.0
	習慣性飲酒のみ	77	28.1
	両方あり	57	20.8
	両方なし	14	5.1
ステロイド投与歴患者の基礎疾患			
	SLE	43	23.5
	多発性筋炎・皮膚筋炎	18	9.8
	その他膠原病	34	18.6
多発性骨壊死検査あり		57	
	骨壊死あり	26	9.5
	骨壊死なし	30	10.9
	不明	1	0.4
喫煙	喫煙歴あり	121	44.2
	喫煙歴なし	138	50.4

表 2 . 病型と QOL

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

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

†1: TypeC1 と TypeC2; p=0.0009

†2: TypeC1 と TypeC2; p<0.0001

†3: TypeC1 と TypeC2; p=0.0048

表 3.病期と QOL

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

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

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

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

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

†4: Stage1 と Stage3B; p=0.0010

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

†6: Stage1 と Stage3B; p=0.0017

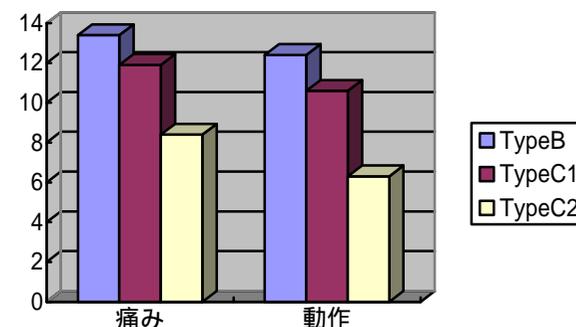


図 1 . 病型と JHEQ 痛み・動作

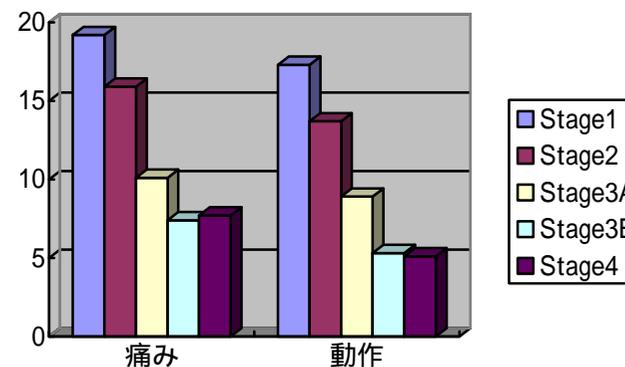


図 2 . 病期と JHEQ 痛み・動作

表 4 . グループ N/C の性別と QOL

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

Wilcoxon 順位和検定

表 5 . グループ N/C の年齢と QOL

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

Wilcoxon 順位和検定

表 6 . グループ N/C の両側罹患・片側罹患と QOL

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

Wilcoxon 順位和検定

表：研究 2

表 7 . 対象者の属性

年齢	平均 (SD) (最小-最大)	THA (n=37)		大腿骨骨切り術 (n=37)		
		36.6(7.6)	24-49	37.1 (8.4)		18-49
		n	%	n	%	
性別	男	23	62.2	23	62.2	
	女	14	37.8	14	37.8	
				大腿骨骨切り術術式		
				大腿骨弯曲内反骨切り術		
				21		
				大腿骨頭回転骨切り術		
				16	43.2	
関連要因	ステロイド投与歴のみ	15	40.5	16	43.2	
	習慣性飲酒のみ	12	32.4	12	32.4	
	両方あり	8	21.6	7	18.9	
	両方なし	2	5.4	2	5.4	
	病型	Type A				
		Type B		4		
		Type C1	10	25		
		Type C2	27	8		
	病期	Stage 1		1		
		Stage 2	2	3		
		Stage 3A	15	27		
		Stage 3B	13	5		
		Stage 4	7	1		

表 8 . THA 群の JHEQ, OHS, SF-12v2 の術前・術後スコアの推移

	術前		術後 6 か月		術後 1 年		p 値		
	中央値	四分位範囲	中央値	四分位範囲	中央値	四分位範囲	術前から術後 6 か月	術後 6 か月から術後 1 年	術前から術後 1 年
JHEQ									
股関節の満足 [†]	91.0	74.5-99.5	7.0	0-30	13.5	3.0-40.0	< 0.0001 *	0.2166	< 0.0001 *
VAS [†]	82.0	61.5-90	2.0	0-20	5.5	0.5-17.0	< 0.0001 *	0.6091	< 0.0001 *
痛み	6.0	2.5-11	24.0	18.5-28.0	24.5	19.5-28.0	< 0.0001 *	0.7476	< 0.0001 *
動作	5.0	2-9.5	14.0	7.8-20.3	18.5	12.5-24.0	0.0001 *	0.0496	< 0.0001 *
メンタル	9.0	5.5-15	18.0	11.8-22.3	21.0	14.0-25.5	0.0002 *	0.8531	0.0007 *
OHS	26.0	17-31	43.0	36.8-46.3	45.0	39.3-47.0	< 0.0001 *	0.3317	< 0.0001 *
SF-12v2									
PCS	18.4	13.8-36.1	41.4	22.0-54.7	51.0	36.5-54.4	0.0003 *	0.4212	< 0.0001 *
MCS	53.0	45.7-59.8	56.7	50.5-64.0	56.3	49.2-64.9	0.0432	0.3894	0.0814
RCS	33.7	23.2-45.2	48.1	29.9-50.8	48.7	37.1-54.1	0.1084	0.2293	0.0342

† : 低いほうが良い

Wilcoxon 符号付順位検定, Bonferroni 調整 (*p < 0.0166)

JHEQ: 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票

OHS: Oxford Hip Score

PCS: 身体的健康

MCS: 精神的健康

RCS: 役割/社会的健康

表 9 . 大腿骨骨切り術群の JHEQ, OHS, SF-12v2 の術前・術後スコアの推移

	術前		術後 6 か月		術後 1 年		p 値		
	中央値	四分位範囲	中央値	四分位範囲	中央値	四分位範囲	術前から術後 6 か月	術後 6 か月から術後 1 年	術前から術後 1 年
JHEQ									
股関節の満足 [†]	85.0	70-100	50.0	32.0-79.0	29.0	10.0-62.3	0.0006 *	0.0155 *	< 0.0001 *
VAS [†]	63.0	43.5-82.5	26.0	7.5-48.0	16.0	4.0-46.5	0.0096 *	0.0609	0.0001 *
痛み	11.0	6.5-16.5	16.5	12.0-26.5	22.0	36.3-15.8	0.0128 *	0.0189	< 0.0001 *
動作	7.0	5.0-14.0	10.0	6.5-16.5	14.0	9.8-21.3	0.3191	0.0003 *	0.0037 *
メンタル	11.0	7.5-18.0	15.5	10.5-22.0	17.0	13.0-24.0	0.0618	0.0499	0.0003 *
OHS	29.0	21.5-37.0	37.5	31.5-42.5	42.0	37.0-46.0	0.0494	0.0006 *	< 0.0001 *
SF-12v2									
PCS	23.2	16.2-35.6	31.7	23.0-46.8	38.7	32.4-48.4	0.0081 *	0.0361	< 0.0001 *
MCS	54.2	43.9-64.1	58.9	54.1-64.5	59.6	47.3-67.3	0.0180	0.5423	0.2001
RCS	43.5	22.1-50.9	42.0	34.7-46.9	45.8	34.1-50.3	0.3712	0.5114	0.1529

† : 低いほうが良い

Wilcoxon 符号付順位検定, Bonferroni 調整 (*p < 0.0166)

JHEQ: 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票

OHS: Oxford Hip Score

PCS: 身体的健康

MCS: 精神的健康

RCS: 役割/社会的健康

表 10. THA 群と大腿骨骨切り群の術前, 術後 6 か月, 術後 1 年の JHEQ, OHS, SF-12v2 得点比較

	術前			術後6か月			術後1年		
	THA 中央値	骨切り 中央値	p	THA 中央値	骨切り 中央値	p	THA 中央値	骨切り 中央値	p
JHEQ									
股関節の満足 [†]	91.0	85.0	0.5643	7.0	50.0	<0.001 *	13.5	29.0	0.0172 *
VAS [†]	82.0	63.0	0.0152 *	2.0	26.0	0.0041 *	5.5	16.0	0.0524
痛み	6.0	11.0	0.0012 *	24.0	16.5	0.0157 *	24.5	22.0	0.2117
動作	5.0	7.0	0.0812	14.0	10.0	0.2319	18.5	14.0	0.2171
メンタル	9.0	11.0	0.1140	18.0	15.5	0.2647	21.0	17.0	0.2700
OHS	26.0	29.0	0.0251 *	43.0	37.5	0.0115 *	45.0	42.0	0.4435
SF-12v2									
PCS	18.4	23.2	0.2273	41.4	31.7	0.1176	51.0	38.7	0.0866
MCS	53.0	54.2	0.9473	56.7	58.9	0.4873	56.3	59.6	0.4953
RCS	33.7	43.5	0.1011	48.1	42.0	0.7042	48.7	45.8	0.5071

† : 低いほうが良い

Wilcoxon 符号付順位検定, Bonferroni 調整 (*p < 0.0166)

JHEQ: 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票

OHS: Oxford Hip Score

PCS: 身体的健康

MCS: 精神的健康

RCS: 役割/社会的健康

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とする報告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られる。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.

大腿骨頭壊死症に対する濃縮自家骨髄血移植術後 10 年成績

都丸 洋平、熊谷 洋、清水 如代、青戸 克哉、和田 大志、赤荻 博、落合 直之、山崎 正志、三島 初
(筑波大学医学医療系 整形外科)
吉岡 友和、菅谷 久 (筑波大学医学医療系 整形外科 運動器再生医療学)

筑波大学では 2003 年より大腿骨頭壊死症に対して濃縮自家骨髄血移植術を行ってきた。今回その 10 年成績を報告する。2003 年から 2008 年に 69 例 109 関節に対して手術を行い、そのうち 44 例 80 関節が 10 年以上経過観察可能であった。平均年齢 42 歳、男性 21 例、女性 23 例、追跡率は 73%で、平均観察期間は 12 年だった。

1. 研究目的

濃縮自家骨髄血移植術の 10 年成績を報告すること。
THA 移行の予測因子を検討すること。

2. 研究方法

2003 年から 2008 年に非外傷性大腿骨頭壊死に対して濃縮自家骨髄血移植術を行った 69 例 109 股のうち、10 年以上経過観察可能だった 44 例 80 股(追跡率:73.4%)を対象とした。平均年齢は 42 歳、男性 21 例、女性 23 例、平均観察期間は 12 年、ステロイド関連が 56 股、アルコール関連が 19 股、狭義特発性が 5 股だった。Stage1, 2, 3A, 3B, 4 がそれぞれ 12, 31, 14, 18, 5 股で、TypeA, B, C1, C2 がそれぞれ 4, 1, 27, 48 股だった。

THA 移行率、Stage 1, 2 での圧潰発生率、THA 移行の予測因子を評価した。

3. 研究結果

THA 移行率は全体で 34% (27/80)、圧潰率は 49% (21/43)だった。THA 移行を目的変数とし、性別、年齢、BMI、観察期間、関連因子、Type、Stage を説明変数として名義ロジスティック回帰分析を行うと BMI と Stage が有意な関連因子だった。

4. 考察

濃縮自家骨髄血移植術による治療効果のメカニズムはまだはっきりと解明はされていないが、いくつか

推察はなされている。壊死領域においては、骨髄内圧の上昇や、間葉系幹細胞、成長因子の減少、血流減少などが観察される。濃縮自家骨髄血移植術は core decompression を行い、壊死領域に間葉系幹細胞や種々の成長因子を含んだ buffy coat 層を移植する手術である。Core decompression による骨髄内圧の減少、周囲正常組織からの骨髄血の paracrine 効果、間葉系幹細胞、成長因子を含んだ buffy coat 層を移植することにより壊死の修復に寄与していると考えられている。

本研究の THA 移行率は 34%だったが、これは自然経過や、core decompression 単独と比較すると低い傾向だった。Hernigou P らは自然経過では平均 14 年の経過で THA 移行率は 75%、Koo KH らは core decompression 後平均 2 年での THA 移行率は 72% だったと報告している。一方で Hernigou P らは core decompression と骨髄血移植を組み合わせることで THA 移行率は 18%まで低下したと報告している。本研究の限界点として、後ろ向き研究で対称群が無いことが挙げられる。

5. 結論

濃縮自家骨髄血移植術後の平均 12 年の経過で THA 移行率は 34%、Stage1, 2 の圧潰発生率は 49% だった。THA 移行は BMI・術前 Stage と有意な関連があった。

6. 研究発表

1. 論文発表

Ten-year results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for osteonecrosis of the femoral head: a retrospective study. Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Kumagai H, Hyodo K, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Sep 5;20(1):410.

学会発表

- 1) Yohei Tomaru, Tomokazu Yoshioka, Junichi Nakamura, Hisashi Sugaya, Shigeo Hagiwara, Kento Nawata, Seiji Ohtori, Masashi Yamazaki, Hajime Mishima: Treatment outcomes of corticosteroid induced osteonecrosis of the femoral head in system lupus erythematosus: matching adjusted comparison between femoral head preserving surgery and natural history in two different centers. ARCO, 2019.5.3-5.5
- 2) Yohei Tomaru, Tomokazu Yoshioka, Hisashi Sugaya, Hiroshi Kumagai, Yukiyo Shimizu, Katsuya Aoto, Hiroshi Wada, Hiroshi Akaogi, Naoyuki Ochiai, Masashi Yamazaki, and Hajime Mishima: Hip preserving surgery with concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: outcomes of more than 10 years postoperatively. ARCO, 2019.5.3-5.5
- 3) Yohei Tomaru, Tomokazu Yoshioka, Hisashi Sugaya, Hiroshi Kumagai, Yukiyo Shimizu, Katsuya Aoto, Hiroshi Wada, Hiroshi Akaogi, Naoyuki Ochiai, Masashi Yamazaki, and Hajime Mishima: Results of a 10-year follow-up study on concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for osteonecrosis of the femoral head, and proposal of a method for quantitative evaluation of necrotic volume. EFORT, 2019.6.5-8

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¹²³⁴

8. 参考文献

- 1) Hernigou PM, Beaujean FM. Treatment of Osteonecrosis With Autologous Bone Marrow Grafting. *Clinical Orthop Relat Reserch*. 2002;405:pp14-23.
- 2) Gangjii V, Hauzeur J-P, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow mononuclear cells. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;17(6):910-915.
- 3) Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, Marwaha N, Sharma RR, Khandelwal N. Early Results of Core Decompression and Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells Instillation in Femoral Head Osteonecrosis. A Randomized Control Study. *J Arthroplasty*. 2012;27(5):679-686.
- 4) Sakai S, Mishima H, Ishii T, et al. Concentration of bone marrow aspirate for osteogenic repair using simple centrifugal methods. *Acta Orthop*. 2008;79(3):445-448.

濃縮自家骨髄血移植術の手術手技移植骨髄血の組成に関する検討

都丸 洋平、熊谷 洋、清水 如代、青戸 克哉、和田 大志、赤荻 博、落合 直之、山崎 正志、三島 初
(筑波大学医学医療系 整形外科)
吉岡 友和、菅谷 久 (筑波大学医学医療系 整形外科 運動器再生医療学)

筑波大学では2003年より大腿骨頭壊死症に対して濃縮自家骨髄血移植術を行ってきた。

これまでに行ってきた濃縮自家骨髄血移植に関して、手技の変遷、含有する細胞や成分に関する検討について報告する。両腸骨稜からおよそ400mlの骨髄血を採取し、2回遠心分離を行い10倍程度に濃縮したBuffy Coat層を抽出する。Buffy Coat層には間葉系幹細胞の他に、b-FGF, PDGF-BB, VEGF, TGF- β 1, BMP-2などの種々の成長因子が含まれる。中空の直径4.8mmのドリルでcore decompression、直径2.4mmのguide pinを用いてmultiple drillingを行ったのちに直径3.8mmの注入棒を介して壊死部に圧入する事で移植を行う。ゲル化や、人工骨などのscaffoldは用いていない。

1. 研究目的

濃縮自家骨髄血移植術の術式に関して報告すること。骨髄血組成(MSC,成長因子)に関して報告すること。

2. 研究方法

2003年から2019年11月に311例、484関節に対して濃縮自家骨髄血移植術を行った症例に関して、その術式、後療法、合併症に関して調査した。

2015年1月から2015年6月に10例(男性8 女性2)を対象とし、採取骨髄血量、骨髄血中の間葉系幹細胞数、成長因子を調査した。平均年齢:40歳(28-59)、ステロイド関連8例、アルコール関連:2例だった。間葉系幹細胞はCFU-F、FACS(CD31-45-90+105+)、成長因子はELISA法を用いて評価した。

3. 研究結果

2003年から2012年までは4.8mmのドリルを用いてcore decompressionを行い、paracrine効果を狙い、

2.4mm K-wireを用いてmultiple drillingを行った。2013年からは3.8mmのドリルを用いた。両腸骨翼から採取した骨髄血を2回遠心分離することによりBuffy coat層を抽出した。濃縮には遠心分離器と、血

液バッグを用いた。先端に4方向に孔が空いた中空の注入棒を用いて壊死層へ骨髄血を圧入した。手術時間は2時間30分程度で、手術は小皮切で行い、出血量は少量だった。術後合併症として表層感染1例、転子下骨折2例認めた。腫瘍形成はなかった。

濃縮後の骨髄血中の有核細胞数: $4.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、CD31-45-90+105+細胞の割合:0.030%、CFU-F: $4.62 / 10^6$ nucleated cells だった。成長因子に関してb-FGF: $6.78 \pm 5.87 \times 10^1$, PDGF-BB: $5.28 \pm 2.57 \times 10^3$, VEGF: $1.76 \pm 1.18 \times 10^6$, TGF- β 1: $1.56 \pm 1.33 \times 10^4$, BMP-2: $9.99 \pm 0.59 \times 10^1$ pg/ml だった。

4. 考察

大腿骨頭壊死に対する骨髄血移植に関する報告は多数あり、自然経過、core decompression 単独と比較して良好な成績が報告されている。濃縮方法は様々であり、本報告では遠心分器と血液バッグを用いた。Hernigou Pはcell separator, Matthew TはBioCue, Zhaoは体外in vitroでの間葉系幹細胞培養を用いてそれぞれCFU-Fは $12 / 10^6$ nucleated cells, $19 / 10^6$ nucleated cells, 2×10^6 MSC だったとそれぞれ報告しており、本報告よりも高い傾向があった。本手法は簡便・低コストで、一期的に行えるという利点がある。

成長因子は、Kuroda Y らは rhFGF の含有量は 8×10^8 pg/ml と報告しており本研究よりも多かった。本手法では FGF のみならず種々の成長因子が含まれるという利点がある。本研究の限界点として、後ろ向き研究で対称群が無いことが挙げられる。

5. 結論

手術方法、骨髄血組成について報告した。本術式は一期的に行い、MSC 以外にも種々の成長因子が含まれることが特徴だった。今後は濃縮方法の変更 (cell separator, BioCue など)、骨髄血の留まり機械的強度の改善のため、人工骨との組み合わせを検討していく。

6. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Kumagai H, Hyodo K, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H. Ten-year results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for osteonecrosis of the femoral head: a retrospective study. BMC Musculoskelet Disord. 2019; 20(1):410.

2. 学会発表

- 1) Yohei Tomaru, Tomokazu Yoshioka, Junichi Nakamura, Hisashi Sugaya, Shigeo Hagiwara, Kento Nawata, Seiji Ohtori, Masashi Yamazaki, Hajime Mishima: Treatment outcomes of corticosteroid induced osteonecrosis of the femoral head in system lupus erythematosus: matching adjusted comparison between femoral head preserving surgery and natural history in two different centers. ARCO, 2019.5.3-5.5
- 2) Yohei Tomaru, Tomokazu Yoshioka, Hisashi Sugaya, Hiroshi Kumagai, Yukiyo Shimizu, Katsuya Aoto, Hiroshi Wada, Hiroshi Akaogi, Naoyuki Ochiai, Masashi Yamazaki, and Hajime Mishima: Hip preserving surgery with concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: outcomes of more than 10 years postoperatively. ARCO,

2019.5.3-5.5

- 3) Yohei Tomaru, Tomokazu Yoshioka, Hisashi Sugaya, Hiroshi Kumagai, Yukiyo Shimizu, Katsuya Aoto, Hiroshi Wada, Hiroshi Akaogi, Naoyuki Ochiai, Masashi Yamazaki, and Hajime Mishima: Results of a 10-year follow-up study on concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for osteonecrosis of the femoral head, and proposal of a method for quantitative evaluation of necrotic volume. EFORT, 2019.6.5-8

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) Hernigou PM, Beaujean FM. Treatment of Osteonecrosis With Autologous Bone Marrow Grafting. Clin Orthop Relat Reserch. 2002;405:14-23.
- 2) Gangjii V, Hauzeur J-P, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow mononuclear cells. J Bone Joint Surg Am. 2004;17(6):910-915.
- 3) Sakai S, Mishima H, Ishii T, et al. Concentration of bone marrow aspirate for osteogenic repair using simple centrifugal methods. Acta Orthop. 2008;79(3):445-8.
- 4) Kuroda Y, Asada R, So K, et al. 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;40(8):1747-54.
- 5) Houdek MT, Wyles CC, Collins MS, et al. Stem Cells Combined with Platelet-rich Plasma Effectively Treat Corticosteroid-induced

Osteonecrosis of the Hip: A Prospective Study.
In: Clinical Orthopaedics and Related Research.
Vol 476. Lippincott Williams and Wilkins;
2018:388-97.

予防に向けた先進医療の現況(平成 29 年度～令和元年度総括報告)

本村 悟朗、宇都宮 健、畑中 敬之、馬場 省次、河野 紘一郎、山本 典子、池村 聡、中島 康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
山本 卓明
(福岡大学医学部 整形外科学)

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。2017 年 7 月に先行医療機関における 5 例目の投薬が終了したため、規定に則って本先進医療の継続可否に関する審議を厚労省先進医療技術審査部会に依頼し、同年 9 月に継続が許可された。これをもって、本先進医療の協力医療機関を追加することが可能となった。その後、2018 年 4 月に制定された臨床研究法に伴い、本研究を継続するために必要であった特定臨床研究への移行が 2019 年 3 月に承認された。2019 年 11 月時点で本先進医療を実施可能な医療機関は全国 11 施設となり、総登録症例数は 18 例となった。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。

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:リバロ®またはリバロ OD®)、およびビタミン E(トコフェロール酢酸エステル:ユベラ®)の 3 剤で、大腿骨頭壊死発生の評価は治療開始 180 日後に MRI により行う。

2. 先進医療制度下での本試験の流れ

まず、規定により先行医療機関において 5 例の症例登録を行う必要がある。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、協力医療機関の追加が可能となった。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. 臨床研究法への対応

製薬企業と大学との「薬とお金」を巡る不祥事が相次いだことから、臨床研究の不正を防止するための臨床研究法が 2018 年 4 月 1 日に施行された。同法により適応外薬の臨床研究が特定臨床研究と規定されたことから、本先進医療の継続には特定臨床研究への移行が必須となった。本研究の最大の課題は患者登録の促進であることから、これを機会に後発医薬品の使用を可能とすることや試験期間の延長(2024 年 3 月まで)などのマイナーチェンジを行ったプロトコルで承認申請を行い、中央 IRB 審査委員会、厚労省の先進医療部会での審査・承認を経て、2019 年 3 月 15 日に jRCT(臨床研究実施計画・研究概要公開システム)に特定臨床研究として公表された。

4. 進行状況

特定臨床研究への移行承認手続きの際に、厚労省より症例登録促進策を検討し推進することが課せられたことを受け、2019 年 1 月より協力医療機関からの SLE 新患数等の報告・全施設での情報共有、各施設の関連病院への周知依頼(パンフレットの作成・配布)を開始した。協力医療機関は 2019 年 11 月までに 11 施設となり(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、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、福岡大学病院)、総登録症例数は18例となった。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。

5. 今後の展望

中間解析が行える50症例の登録を目指している。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本村悟朗 池村聡 中島康晴 山本卓明:三剤併用による骨壊死予防の試み、整形・災害外科 2017;60:1369-1372.
- 2) 本村悟朗 中島康晴 山本卓明: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 2018;53:246-248

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

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、館田 健児、山下 敏彦 (札幌医科大学 整形外科)
 名越 智 (札幌医科大学 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

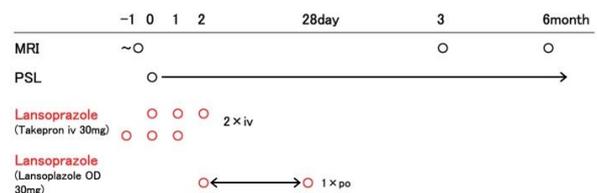


図 1：試験のアウトライン

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)。

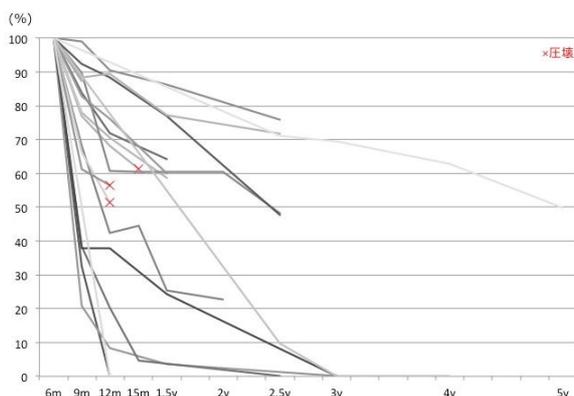


図 2 : 壊死体積の縮小率

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 C 1 の壊死の発生を認めた(図 3 a,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 3 c,d)。

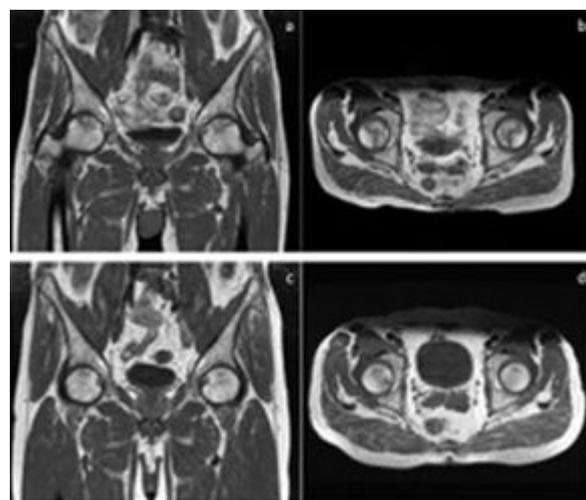


図 3a,b : 高容量ステロイド両方開始後 3 か月時の単純 MRI T1WI

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 osteoblastgenesis. *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 整形外科)

本研究の最終目標は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することである。本研究では、2014年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016年度から2018年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016年11月末で症例リクルートを終了した。現在2年間の経過観察が終了した。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。両者のデータから治験の有効性を解析した。

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。また、治験症例を骨頭圧潰をエンドポイントとして生存率を解析し、観察研究の結果を統計学的に比較検討した。

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 システムの構築もを行い、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。治験症例では、関節単位で24ヶ月後の圧潰率は24.6%であり、観察研究症例と比して半分以下の圧潰率であった。

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、その効果は限定的であり、大腿骨頭圧潰に進行する症例も多い。

我が国で実施されている関節温存手術として、大腿骨頭回転骨切り術、大腿骨内反骨切り術、血管柄付き骨移植術が行われているものの、侵襲は極めて大きく、また進行例には適応が無い。よって、一般的には人工股関節置換術が施行されているのが現状である。近年、骨髄単核球移植術など低侵襲手術も開発されているものの、未だ効果は限定的である。

我々のグループは、家兔の特発性大腿骨頭壊死症モデルを作成し、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲルの壊死骨への単回注入が、壊死骨の再生を促し骨頭圧潰を抑制する事を報告した。本邦では、50%の患者がステロイド投与歴が有り、両側罹患で広範囲の壊死が認められる事も多い。よってこれらの症例

では、症状が明らかとなり病院に受診するまでに、または経過観察中に骨頭圧潰をきたす症例も少なくない。このような症例には、やむなく人工股関節置換術を実施しているのが現状である。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、骨壊死部に血管および骨芽細胞を誘導し、骨新生を期待する極めて低侵襲的な治療法であり、未だこのような方法で治療を試みた報告は無い。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、このような治療方法が無く経過観察しかし方の無い壊死範囲が広い患者、社会復帰を急ぐ必要の有り侵襲性の高い骨切り術を施行困難な患者、比較的若年者で人工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。現在Phase 3に向けての準備を行っている。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Kawai T, Goto K, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H. Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery? Bone Joint Res. 2019; 8(10):451-8.

2. 学会発表

- 1) 秋山 治彦ほか: 特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチン製剤による壊死骨再生治療の開発. 第37回日本骨代謝学会. 令和元年

10月12日

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. Inflammation and Regeneration 2016;36:4
- 2) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2016;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 2016; 2(2): 93-101

特発性大腿骨頭壊死症と変形性股関節症に対する CT-based navigation 使用

人工股関節全置換術後の臨床成績比較

高嶋 和磨、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)
濱田 英敏、高尾 正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

過去には特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する人工股関節全置換術(THA)の臨床成績は、脱臼や非感染性ゆるみが多く、変形性股関節症(OA)と比較して不良であるとの報告が散見される。しかし、近年の技術進歩により良好な成績が報告されている。本研究では、患者背景を合致させた ONFH 群と OA 群での CT-based navigation 使用 THA の臨床成績を調査したので報告する。

1. 研究目的

2000 年以前は、ONFH に対する THA の臨床成績は、脱臼や非感染性ゆるみが多く、OA と比較して不良であるとの報告が散見される。しかし、2000 年以降はインプラントデザイン、摺動面といった技術進歩により良好な成績が報告されている¹⁾。一方で、ONFH 症例において、技術進歩の一つであるコンピュータ支援手術を用いた臨床成績の報告は少ない。本研究の目的は、CT-based navigation 使用下に THA を施行した ONFH 群と OA 群の臨床成績を調査することである。

2. 研究方法

2004 年 3 月から 2014 年 12 月の期間で、初回 THA を施行し、2 年以上追跡可能であった、631 関節を対象とした。ONFH 群が 129 関節、OA 群が 502 関節であった。両群で、年齢、性別、body mass index (BMI)、骨頭径、手術進入法において傾向スコアを用いてマッチングさせた各群 82 関節を調査した(図 1)。経過観察期間は、平均 71 か月、術前日本整形外科学会股関節機能判定基準(JOA スコア)は、ONFH 群で 48.1 点、OA 群で 45.4 点であった(図 2)。

評価項目として、最終観察時の JOA スコア、合併症(脱臼・深部感染)の有無、X 線学的評価として非感染性ゆるみと、非感染性ゆるみを終点とした累積生存率及び、Cup 設置角度を調査した。統計学的検討

には、Mann-Whitney U test、二乗検定及び Fisher の正確検定、Log-rank 検定を用いた。

	ONFH群	OA群	p値
年齢(歳)	55.7	58.8	0.17
性別(男性:女性)	56:26	46:36	0.11
BMI(kg/m ²)	22.7	22.7	0.84
骨頭径 (≤32mm:≥36mm)	50:32	56:26	0.41
手術進入法 (前外方:後外方)	20:62	17:65	0.58

図 1 マッチング後の患者背景

	ONFH群	OA群	p値
観察期間(月)	71	71	0.88
術前JOA score	48.1	45.4	0.25
THA (Cementless:Hybrid)	73:9	73:9	1

図 2 マッチング後の観察期間等

3. 研究結果

最終観察時の JOA スコアは ONFH 群で 93.0 点、OA 群で 91.9 点であった。合併症は、脱臼が ONFH 群で 2 関節、OA 群で 0 関節、深部感染が ONFH 群で 0 関節、OA 群で 2 関節であった(図 3)。非感染性

ゆるみはそれぞれ 1 関節ずつ認め、非感染性ゆるみを終点とした累積生存率は両群 99%で臨床成績に差はなかった。

Cup 設置角度については、ONFH 群で外転角が 39.2°、前捻角が 15.7°、OA 群でそれぞれ 39.4°、15.8°であった(図 4)。術前計画値からの正確度及び精度は 2°程度であった(図 5、6)。

	ONFH群	OA群	p値
術後JOA score	93.0	91.9	0.25
脱臼	2関節(2.4%)	0関節	0.24
深部感染	0関節	2関節(2.4%)	0.24
非感染性ゆるみ	1関節(1.2%)	1関節(1.2%)	1

図 3 調査結果

	ONFH群	OA群	p値
外転角(°)	39.2 (35.0-44.1)	39.4 (36.0-44.4)	0.56
前捻角(°)	15.7 (9.5-22.7)	15.8 (9.6-20.6)	0.78

図 3 Cup 設置角度

	ONFH群	OA群	p値
外転角(°)	1.7	1.8	0.25
前捻角(°)	1.9	2.0	0.25

図 4 術前計画値からの正確度

	ONFH群	OA群	p値
外転角(°)	0.3±2.3	0.3±2.1	0.67
前捻角(°)	-0.1±2.4	-0.7±2.4	1

図 5 術前計画値からの精度

4. 考察

従来 ONFH に対する THA は、OA 患者と比較して、併存症や骨質不良が懸念されることや、ONFH は若年から青壮年期に多く、活動性が高いことからインプラントの固定性不良、ストレスを生じるとされ成績不良であると考えられてきた。しかし、近年の摺動面やインプラント表面加工の進歩により、強固な初期固定性の担保と生物学的固着が得られるようになり、OA 症例と

同等に良好な臨床成績が報告されている(図 7)²⁻⁵⁾。一方で、2000 年以降の THA 症例においても、ONFH で合併症が高いといった報告もある⁶⁾。技術進歩の一つであるコンピュータ支援手術においては、正確なインプラント設置が可能で合併症の軽減等に有用で、良好な臨床成績が数多く報告されているが⁷⁾、ONFH 症例を調査した報告は少ない。本研究において、症例数は少ないものの、傾向スコアにて患者背景を合致させた ONFH 群と OA 群での CT-based navigation 使用 THA の成績に大きな差はなく良好であった。

	2000年以前		2000年以降	
	Hartley et al. ²⁾	Kim et al. ³⁾	Mont et al. ⁴⁾	Kim et al. ⁵⁾
症例数	55	65	52	73
平均年齢(歳)	31	53	38	45.5
観察期間(年)	9.8	12.5	3.1	8.5
脱臼	3関節(6%)	2関節(3%)	1関節(1.9%)	1関節(1.4%)
深部感染	1関節(2%)	2関節(3%)	1関節(1.9%)	0関節
再置換	10関節(21%)	16関節(25%)	2関節(3.8%)	0関節
累積生存率(%)	-	70	96	100

図 7 過去の報告

5. 結論

傾向スコアにて患者背景を合致させた ONFH 群と OA 群での CT-based navigation 使用 THA の臨床成績は同様に良好であった。

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) Johansson HR, Zywiol 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*. 2011;35(4):465-473.
- 2) Hartley WT, McAuley JP, Culpepper WJ, Engh CA Jr, Engh CA Sr. Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82(10):1408-1413.
- 3) Kim YG, Kim SY, Park BC, Kim PT, Ihn JC, Kim ID. Uncemented Harris-Galante total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. A 10-16-year follow-up study. *Acta Orthop*. 2005;76(1):42-8.
- 4) Mont MA, Seyler TM, Plate JF, Delanois RE, Parvizi J. Uncemented total hip arthroplasty in young adults with osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(3):104-109.
- 5) Kim YH, Choi Y, Kim JS. Cementless total hip arthroplasty with alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearing in young patients with femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 2011;26(2):218-223.
- 6) Yang S, Halim AY, Werner BC, Gwathmey FW, Cui Q. Does osteonecrosis of the femoral head increase surgical and medical complication rates after total hip arthroplasty? A comprehensive analysis in the United States. *Hip Int*. 2015;25(3):237-244.
- 7) Sugano N, Takao M, Sakai T, Nishii T, Miki H. Does CT-based navigation improve the long-term survival in ceramic-on-ceramic THA? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(11):3054-3059.

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 -令和元年度調査結果-

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 31 施設(表2)の過去 23 年間(1996 年 1 月～2018 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,771 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 28%、それら両者なしが 11%、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 66%で、手術の種類としては THA が 82%、BP が 15%、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 6.2 年(最長 23 年)で、術後脱臼は 4.2%(内、単回 38%、反復性 62%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.1%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

[術後脱臼の危険因子]術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.0%、BP で 0.9%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢 4 分位の第 1 分位(41 歳以下)が Odds 比 1.475 と高リスクの傾向があり($p=0.0524$)、BMI (体重でも同結果)の 3 分位の第 3 分位(24.3 以上)、手術進入方向が後方の場合は側方と前側方と比べ Odds 比がそれぞれ 2.44 と 3.41 と高リスクであり、骨頭径が 32mm 以上と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.91、3.49、7.55 と有意に($p<0.05$)術後脱臼リスクが高かった。

[耐用性に関する危険因子]感染を生じた 36 関節(0.62%)と耐用性が著しく悪く(11 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 5,692 関節での検討では、ONFH の背景と手術の種類が有意な危険因子となっていた。ONFH の背景としてステロイド剤使用とアルコール多飲が無い場合と比べ、アルコール多飲はハザード比 1.73 で耐用性が劣る傾向があり($p=0.0783$)、両者有ではハザード比 3.00 と耐用性が有意に低かった($p=0.0200$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP はハザード比 0.41 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 5.76 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 23 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,771 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い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	
	手術関連	J)Approach: できるだけ記入例をコピー & ペーストで記入、MISは進入路と内容も記載
K)手術の種類: できるだけ記入例をコピー & ペーストで記入、 Bipolarは新世代 Bipolar-N を区別して記入。 Bipolar-N=細い(径が約10mm)polished neckでoscillation角が70°前後以上(従来のBipolarは50°前後)		
L)股臼コンポーネントの 会社名 : 製造会社名(手術時の社名)を記入。		
M)股臼コンポーネントの 機種 :機種・ 表面加工等 、Bipolarではその世代が分かる様に詳しく記入。		
N)股臼側揺動面の 材質 :polyethylene(PE)はhighly X-linkedを区別して下さい		半角入力
O)股臼側セメント使用の有無:N, Y, *(not applicable; Bipolar, Unipolarなど)を入力		半角入力
P)大腿骨コンポーネントの 会社名 : 製造会社名(手術時の社名)を記入。		
Q)大腿骨コンポーネントの 機種 :機種・ 表面加工等 が分かる様に詳しく記入。		
R)大腿側セメント使用の有無:N, Yを入力		半角入力
S)人工骨頭径: Bipolarは内骨頭径、単位はmm		半角入力
術後経過	T)人工骨頭の 材質 : Bipolarは内骨頭、材質を記入	
	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、浅野 毅、清水智弘
札幌医科大学:	名越 智、小助川維康、岡崎俊一郎
山形大学:	高木理彰、伊藤重治
千葉大学:	中村順一、萩原茂生
東京大学:	田中 栄、田中健之、橋倉一彰
東医歯大:	平尾昌之、宮武 和正、高田亮平、[神野哲也]
東京医大:	山本謙吾、穴戸孝明、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、崔 賢民、池 裕之、手塚太郎
昭和大藤が丘:	中西亮介、渡辺 実、小林愛宙、石川 翼、田邊智絵
信州大学:	[小林千益、堀内博志、小平博之]
金沢大学:	加畑多文、榎野良知
金沢医科大学:	兼氏 歩、市堰 徹
名古屋大学:	関 泰輔、竹上靖彦
三重大学:	須藤啓広、長谷川正裕
京都府立医科大学:	久保俊一、上島圭一郎、後藤 毅、齋藤正純
京都大学:	松田秀一、黒田 隆
大阪大学:	安藤 涉、菅野伸彦、[坂井孝司]
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:	安井広彦
大阪市立大学:	大田陽一、中村博亮、瀧川滋一、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、大田悠貴、坂 英樹
愛媛大学:	間島直彦
九州大学:	本村悟朗、池村 聡、宇都宮 健、畑中敬之、馬場省次、 河野敏一郎、中島康晴
佐賀大学:	馬渡正明、北島 将、河野俊介
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

*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 31 施設(**表 2**)で ONFH に対して行った初回人工物置換術は 5,771 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 162 cm(132～194 cm)、体重は平均 60 kg(28～120 kg)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 28%、両者なしが 11%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。

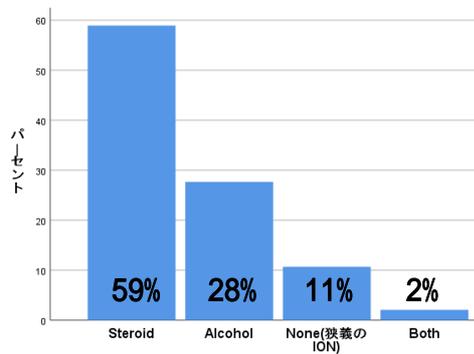


図1. ONFH の背景

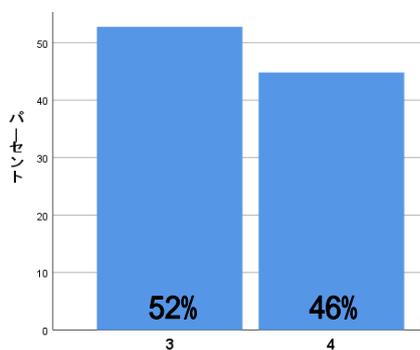


図2. ONFH の病期 Stage

[手術関連] 手術の進入法は、進入方向で分類すると後方が66%、側方が19%、前外方が9%、前方が6%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75%で、小切開の MIS(minimum incision surgery)が25%であった。

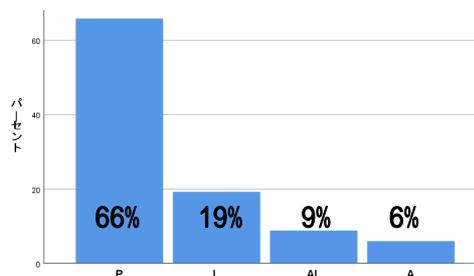


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THAが82%、BP15%(従来のBP8%、新世代のBP7%[BPの47%]、金属外骨頭11%、アルミナ外骨頭4%)、SR4%(全SR3%、骨頭SRが1%)であった。(図4)。

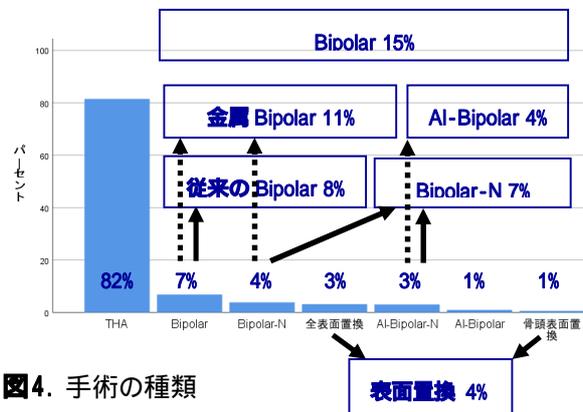


図4. 手術の種類

股臼部品は12社(上位3社はZimmer-Biomet、Stryker、京セラ)、79機種が用いられていた。股臼部品外表面は頻度の高いものから、porous coating 40%、HA添加porous coating 39%、金属BP 11%、アルミナBP 4%などであった(図5)。

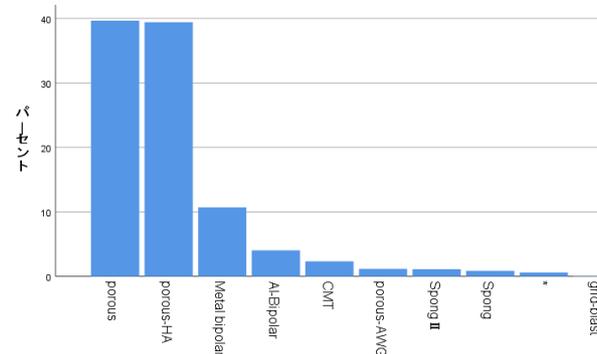


図5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左からporous coating 40%、HA添加porous coating 39%、金属BP 11%、アルミナBP 4%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が82%、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15%であった(図6)。

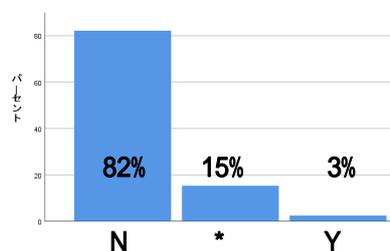


図6. 股臼部品のセメント固定

*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)23%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)17%、CoCr7%、Al(アルミナ-アルミナTHA)5%などであった。(図7)。

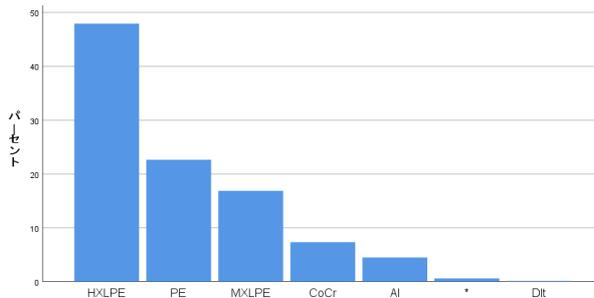


図7. 股臼部品の摺動面の材質：グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)48%、PE(従来のポリエチレン)23%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)17%、CoCr7%、Al(アルミナライナー)5%など。

大腿骨コンポーネントは18社(上位3社はZimmer-Biomet、Stryker、京セラ)、124機種が用いられていた。人工骨頭径(BP15%を除外)は、32mm以上：43%、28mm：23%、26mm：16%、22mm：4%であり以前と比べ径の大きな32mm以上や28mmの骨頭の割合が高くなっていった(図8)。

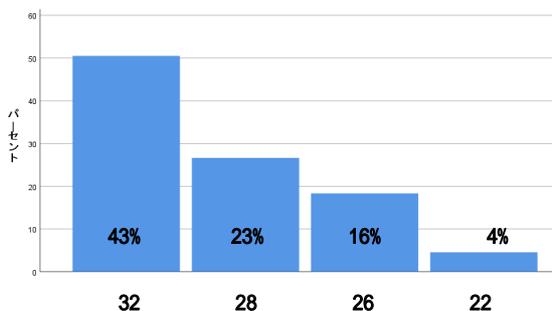


図8. 人工骨頭径(BP15%は除外)：左より32mm以上、28mm、26mm、22mm。

人工骨頭(BPは内骨頭)の材質は、CoCr42%、アルミナ20%、Delta15%、ジルコニア12%、AZ4%、Oxinium4%、ステンレス鋼2%であった。(図9)。新材料であるDelta、AZ、Oxiniumの使用が最近徐々に増加していた。

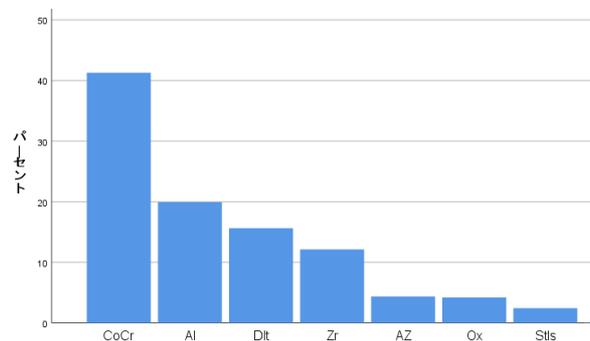


図9. 人工骨頭 (BPは内骨頭)の材質：左よりCoCr42%、アルミナ20%、Delta15%、ジルコニア12%、AZ4%、Oxinium4%、ステンレス鋼2%。

ステムの表面仕上げはHA添加porous coating：43%、porous coating：23%、bone-on-growthタイプ：11%、polishedでないセメントステム：8%、polishedのセメントステム：7%、HA-coating：5%などであった(図10)。

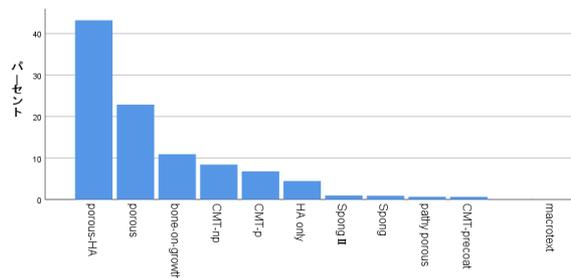


図10. ステム表面仕上げ：グラフは左からHA添加porous coating：43%、porous coating：23%、bone-on-growthタイプ：11%、polishedでないセメントステム：8%、polishedのセメントステム：7%、HA-coating：5%など。

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)。

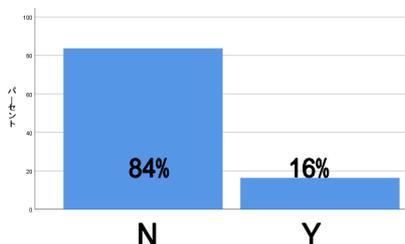


図11. 大腿骨部品(ステム)のセメント固定：N：セメント非使用84%、Y：セメント固定16%。

[術後経過] 経過観察期間は平均 6.2 年(最長 23 年)で、脱臼を 243 関節 4.2%に生じた(この内反復性脱臼が 62%)。再手術を要する臨床的破綻を 239 関節 4.1%に生じ(表 3)、その 90%に再手術が行われていた。

表 3 . 臨床的破綻 239 関節の判別理由(破綻内容)

破綻内容	関節数	備考
反復性脱臼	47	THA
感染	36	
Stem 周囲骨折	22	
Osteolysis	21	THA
Bipolar 近位移動	20	BP
Stem aseptic loosening	15	
AI liner breakage (ABS)	14	ABS
PE wear	12	THA
疼痛(骨頭 SR5, BP3, THA2, 全 SR1)	11	骨頭 SR, BP
ARMD	8	MoM
Socket aseptic loosening	8	THA
SR の骨頭 aseptic loosening	5	SR
骨頭 SR 近位移動	4	骨頭 SR
SR の頸部骨折	4	SR
PE liner breakage	4	THA
IP 腫れ impingement (THA, 全 SR)	3	MoM
Stem 折損	2	
その他各 1	3	

度数順。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 5.0%、BP で 0.9%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術 4,612 関節(THA4,450 関節、全 SR 162 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、年齢 4 分位の第 1 分位(41 歳以下)が Odds 比 1.475 と高リスクの傾向があり($p=0.0524$)、BMI (体重でも同結果)の 3 分位の第 3 分位(24.3 以上)、手術進入方向が後方の場合は側方と前側方と比べ Odds 比がそれぞれ 2.44 と 3.41 と高リスクであり、骨頭径が 32mm 以上と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.91、3.49、7.55 と有意に($p<0.05$)術後脱臼リスクが高かった。これらのトレンドも有意で、骨頭径が小さくなるほど脱臼のリスクが高くなった。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(4,408 関節)でも同様の結果であった。

[耐用性に関する危険因子] 臨床的破綻(再手術を要する状態)を终点とした多変量生存率解析(Cox 比例ハザードモデル)を、感染を生じた 36 関節(0.62%)と耐用性が著しく悪く(11 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 5,692 関節で検討を行った。その結果、ONFH の背景と手術の種類が有意な危険因子となっていた。ONFH の背景としてステロイド剤使用とアルコール多飲が無い場合と比べ、アルコール多飲はハザード比 1.73 で耐用性が劣る傾向があり($p=0.0783$)、両者有ではハザード比 3.00 と耐用性が有意に低かった($p=0.0200$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP(M-N-BP)はハザード比 0.41 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 5.76 と有意に耐用性が劣った(図 12)。THA、金属外骨頭の従来型 BP、AI-N-BP の間に、生存率の有意差はなかった。

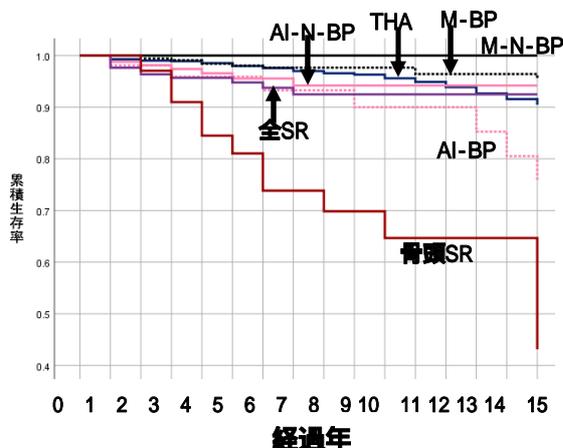


図 12.白蓋の機種による耐用性(生命表法: 終点 = 臨床的破綻[要再手術])。M-N-BP: 金属外骨頭の新型 BP、M-BP: 金属外骨頭の従来型 BP、AI-N-BP: アルミナ外骨頭の新型 BP、AI-BP: アルミナ外骨頭の従来型 BP。

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、最大のコホート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 23 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,771 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、男性の割合が高く過半数を占めた。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い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 23 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 10 mm] 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、金属外骨頭の新世代の 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 25%、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%、CoCr7%、アルミナ 5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 51%など)。手術進入の方向では、後外側法が 66%を占めたが、外側法 19%、前外側法 9%、前方法 6%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 82%と多く、BP が 15%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 12 社 79 機種、大腿骨部品は 18 社 124 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、32 mm 以上の大骨頭が 43%で、28 mm、26 mm、22 mm がそれぞれ 23%、16%、4%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 23%、中等度架橋ポリエチレン 17%、CoCr 7%、アルミナ 5%となっていた。人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr42%、アルミナ 20%、Delta 15%、ジルコニア 12%、AZ 4%、Oxinium 4%、ステンレス鋼 2%で、セラミックが 51%を占めた。

後経過は平均 6.2 年(最長 23 年)の観察で、脱臼は 4.2%に生じ、その 62%は反復性であった。再手術を要する臨床的破綻が 239 関節 4.1%にあり、その 90%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 47 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 20 関節、疼痛 3 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。骨頭 SR の近位移動が 4 関節あった。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 5.0%、BP で 0.9%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢 4 分位の第 1 分位(41 歳以下)が Odds 比 1.475 と高リスクの傾向があり($p=0.0524$)、BMI (体重でも同結果)の 3 分位の第 3 分位(24.3 以上)、手術進入方向が後方の場合は側方と前側方と比べ Odds 比がそれぞれ 2.44 と 3.41 と高リスクであり、骨頭径が 32 mm 以上と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.91、3.49、7.55 と有意に($p<0.05$)術後脱臼リスクが高かった。

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、32 mm 径骨頭と比べた相対リスクが、22 mm 径で 1.7、28 mm 径で 1.3 であったと述べている⁷⁾。その後も、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、32 mm 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 36 関節(0.62%)と耐用性が著しく悪く(11 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 5,692 関節で検討した。その結果、ONFH の背景と手術の種類が有意な危険因子となっていた。ONFH の背景としてステロイド剤使用とアルコール多飲が無い場合と比べ、アルコール多飲はハザード比 1.73 で耐用性が劣る傾向があり($p=0.0783$)、両者有ではハザード比 3.00 と耐用性が有意に低かった($p=0.0200$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP はハザード比 0.41 と有意に耐用性が優れ、骨頭 SR はハザード比 5.76 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 で金属外骨頭の 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 5.0%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、金属外骨頭の新型 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 5.76 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 12 の生存率曲線を見るに、骨頭 SR は経時的に生存率が低下している所以他の手術と比べ耐用性が悪いと結論して良いと思われる。

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 23 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 5,771 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、男性の割合が高く、ステロイド全身投与率が約 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 25%、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 17%、CoCr 7%、アルミナ 5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 51%など)。

平均 6.2 年(最長 23 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(4.1%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。脱臼に関し、年齢 4 分位の第 1 分位(41 歳以下)、BMI の 3 分位の第 3 分位(24.3 以上)、後方進入方は高リスクであり、径 32 mm 以上の大骨頭に脱臼予防効果があった。

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。ONFH の背景と手術の種類が有意な危険因子となっていた。ONFH の背景で両者なしと比べ、アルコール多飲は耐用性が劣る傾向があり($p=0.0783$)、両者有は耐用性が有意に低かった($p=0.0200$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 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ため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

Seneki Kobayashi, Toshikazu Kubo, Yukihide Iwamoto, Wakaba Fukushima, Nobuhiko Sugano (2018) 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

小林千益、福島若葉、久保俊一、岩本幸英、菅野伸彦：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工物置換術の過去、現在。シンポジウム『大腿骨頭壊死にまつわる過去、現在、未来』、第 46 回日

本股関節学会学術集会，宮崎市，10 月 25 日，2019.

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 (1997) Factors affecting aseptic failure of fixation after primary Charnley total hip arthroplasty: multivariate survival analysis. *J Bone Joint Surg Am* 79:1618-1627
2. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, Morris BJ, Mannino D, Hoellein A, Donegan RP, Crofford LJ (2017) 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 (1997) 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*, 79(8):1202-1210
4. Ortiguera CJ, Pulliam IT, Cabanela ME (1999) Total hip arthroplasty for osteonecrosis: matched-tair analysis of 188 hips with long-term follow-up. *J Arthroplasty* 14(1):21-28
5. Berry DJ, vonKnoch M, Schleck CD, Harmsen S (2004) The cumulative long-term risk of dislocatin after primary Charnley total hip arthroplasty. *J Bone and Joint Surg Am* 86 (1):9-14
6. Masonis JL, Bourne RB (2002) Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty

- dislocation. *Clin Orthop Relat Res* 405:46-53
7. Berry DJ, von Knoch M, Schleck CD, Harmsen WS (2005) Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 87(11):2456-2463
 8. Kostensalo, Junnila IM, Virolainen P, Remes V, Matilainen M, Vahlberg T, Pulkkinen P, Eskelinen A, Mäkelä KT (2013) 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* 84:342-347
 9. Howie DW, Holubowycz OT, Middleton R, Large Articulation Study Group (2012) Large femoral heads decrease the incidence of dislocation after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 94(12):1095-1102
 10. Cornell CN et al (1985) Long-term follow-up of total hip replacement in patients with osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 16(4): 757-769
 11. Bergh C, Fenstad AM, Furnes O, Garellick G, Havelin LI, Overgaard S, Pedersen AB, Mäkelä KT, Pulkkinen P, Mohaddes M, Kärrholm J (2014) Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis. *Acta Orthop* 85(1):11-17
 12. Ito H, Matsuno T, Kaneda K (2000) Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 374:201-211
 13. Lee SB, Sugano N, Nakata K, Matsui M, Ohzono K (2004) Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 424:161-165
 14. Kobayashi S, Takaoka K, Tsukada A, Ueno M (1998) Polyethylene wear from femoral bipolar neck-cup impingement as a cause of femoral prosthetic loosening. *Arch Orthop Trauma Surg* 117:390-391
 15. Kim SJ, Kang DG, Park SB, Kim JH (2015) Is Hemiresurfacing Arthroplasty for Osteonecrosis of the Hip a Viable Solution? *J Arthroplasty*. 30(6):987-992

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

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

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

MLO-Y4 を、1)20%酸素環境下、2-6)20%酸素環境下で hemin 1,5,10,20,30 μ M 添加、の 6 群に分けた。6 群を各条件で 18 時間培養した後、HO-1 の遺伝子発現を real time RT-PCR で、蛋白発現を Western blotting 法を用いて 2 群間で比較した。統計学的には Student T 検定を用い危険率 5 %未滿を有意差ありとした。

MLO-Y4 を、1)control 群: 20%酸素環境下、2)DH

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

MLO-Y4 の caspase-3 の活性を control 群、DH 群、DH-h 群間で経時的に比較した。Dex (1 μ M) 投与と低酸素環境 (1% O₂) で各時間 (0, 6, 12, 24 時間後) において caspase-3 活性を計測し、control 群、DH 群、DH-h 群間で比較した。

3. 研究結果

10, 20, 30 μ M hemin 投与群では、非投与群よりも HO-1 の遺伝子発現が有意に増加した ($p < 0.01$) (図 1 a)。10, 20, 30 μ M hemin 投与群では、非投与群よりも HO-1 の蛋白発現量が増加した (図 1 b)。

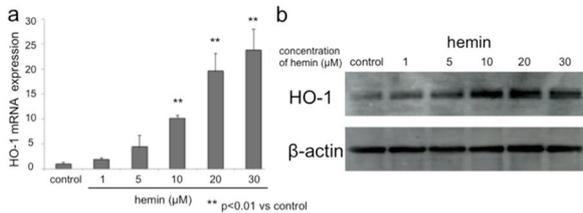


図1 hemin 添加による HO-1 の遺伝子・蛋白発現

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

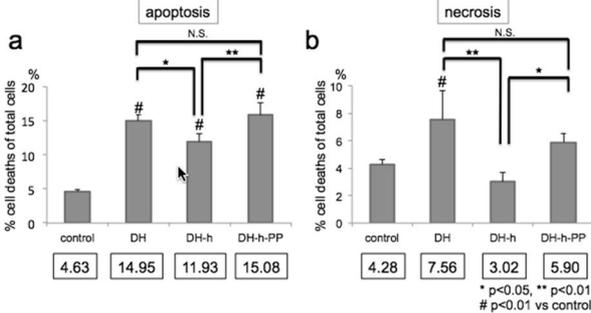


図 2 ステロイド投与と低酸素による MLO-Y4 の apoptosis と necrosis に対する HO-1 の効果の検討

12 時間後に DH 群で、control 群および DH-h 群と比較して caspase-3 活性が有意に増加した。24 時間後に DH-h 群で、control 群および DH 群と比較して caspase-3 活性が有意に減少した。

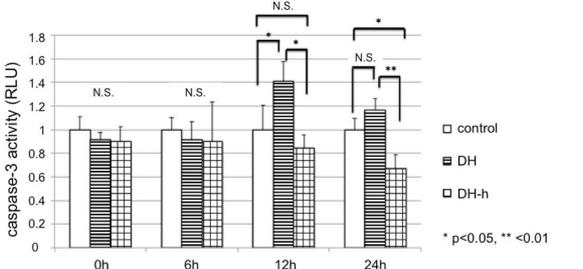


図 3 ステロイド投与・低酸素環境で caspase-3 の活性に対する hemin の抑制効果の検討

4. 考察

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

hemin による細胞死抑制効果は HO-1 を介していることが示唆された。

hemin による HO-1 誘導によって caspase-3 の活性が抑制されることで、ステロイドと低酸素環境における骨細胞死を減少させた考察した。

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

5. 結論

本研究では、ステロイド投与と低酸素により誘導される骨細胞死に対し、hemin によって誘導される HO-1 の細胞死抑制効果を評価した。Hemin の細胞死抑制効果は HO-1 の誘導を介することが示唆された。HO-1 の細胞死抑制の機序の一つとして、caspase-3 の活性の抑制が関与していると考えた。HO-1 の誘導が阻血性疾患であるステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防に応用できる可能性があると考えた。

6. 研究発表

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

形外科学会基礎学術集会.沖縄、2017.10.26

- 3) 山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、石田雅史、後藤 毅、林 成樹、池上 徹、久保俊一:Heme Oxygenase-1 のステロイドと低酸素による骨細胞死の抑制効果の評価、第33回日本整形外科学会基礎学術集会.奈良、2018.10.11
- 4) 山本浩基、齊藤正純、上島圭一郎、石田雅史、後藤 毅、林 成樹、池上 徹、久保俊一:Heme Oxygenase-1 のステロイドと低酸素による骨細胞死の抑制効果の評価、第45回日本股関節学会学術集会.愛知、2018.10.26

promotes dexamethasone-induced apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells by inhibiting the Nrf2/HO-1 pathway. Arch Toxicol. 2017 Sep 22.

- 6) Sendoel A, Hengartner MO. Apoptotic cell death under hypoxia. Physiology (Bethesda). 2014 May;29(3):168-176
- 7) Hangaishi M, Ishizaka N, Aizawa T, Kurihara Y, Taguchi J, Nagai R, Kimura S, Ohno M. Induction of heme oxygenase-1 can act protectively against cardiac ischemia/reperfusion in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Dec 20;279(2):582-588

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) Ueda S, Ichiseki T, Yoshitomi Y, Yonekura H, Ueda Y, Kaneuji A, Matsumoto T. Osteocytic cell necrosis is caused by a combination of glucocorticoid-induced Dickkopf-1 and hypoxia. Med Mol Morphol 2015;48:69-75.
- 2) Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM. Ferritin: a cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium. J Biol Chem 1992;267:18148-18153
- 3) Idelman G, Smith DL, Zucker SD. Bilirubin inhibits the up-regulation of inducible nitric oxide synthase by scavenging reactive oxygen species generated by the toll-like receptor 4-dependent activation of NADPH oxidase. Redox Biol.2015 Aug;5:398-408
- 4) Ryter SW, Choi AM. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. Transl Res. 2016 Jan;167(1):7-34
- 5) Han D, Gao J, Gu X, Hengstler JG, Zhang L, Shahid M, Ali T, Han B.P21Waf1/Cip1 depletion

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

植田 修右、市堰 徹、土屋 雅信、相馬 大輔、兼氏 歩、川原 範夫 (金沢医科大学医学部 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兎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、ステロイド投与家兎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)を日本白色家兎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ブロット法による 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

ウエスタンブ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。

6. 研究発表

1. 論文発表

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

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.

特発性大腿骨頭壊死組織に特異的に発現する microRNA の骨再生効果

坂 英樹、庄司 剛士、大田 悠貴、安達 伸生 (広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学)
山崎 琢磨 (国立病院機構呉医療センター 中国がんセンター 整形外科)

ONFH患者の大腿骨頭骨組織に高発現するmicroRNA(miR)の骨再生効果を検討した。ステロイド関連ONFH患者の大腿骨頭骨組織から、マイクロアレー法によるmiRNAの網羅的発現解析を行い、in vitro実験系、またラット大腿骨偽関節骨折モデルを用いたin vivo実験系において血管/骨再生効果を検討した。網羅的発現解析ではmiR-31、-34a、-146、-210、-218の高発現を認め、in vitro実験系の結果からmiR-31、-210の混合群において高い血管/骨再生効果を認めた。また、In vivo実験系ではmiR-31、-210混合投与群において高い血管/骨再生効果を認めた。本検討から、ONFHの骨組織では血管/骨再生効果を有する特異的なmiRNAが高発現しており、miRを標的とした新たな治療法とな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)において壊死組織自体に対する骨修復を目的とした治療法は未だ確立されておらず、骨頭圧潰を予防しうる早期骨修復を目的とした新しい治療法の開発が望まれる。我々はmicroRNA(miRNA)に着目し、ONFH患者の大腿骨頭の骨組織に高発現するmiRNAの骨修復促進効果を検討した。

2. 研究方法

ステロイドONFH症例から採取した大腿骨頭の修復領域の骨組織を分離し、マイクロアレー法によるmiRNAの網羅的発現解析を行った。in vitro実験系では、ヒト骨髄由来間葉系細胞(hMSC)と骨芽細胞誘導培地を用いて、同定されたmiRNAの投与が骨分化に及ぼす影響を検討した。評価法として、collagen type 1、Runx2の発現についてreal-time PCRにより評価し、組織評価としてアリザリンレッド染色を行った。またヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて、同定されたmiRNAの投与が血管新生に及ぼす影響を検討した。次にin vivo実験系において、骨分化、血管新生促進効果を認めたmiRNAをラット大腿骨骨幹部偽関節骨折モデルの偽関節部に局所投与して骨修復促進効果を検討した。評価法として、投与後2、4、8週でレントゲン、micro-CT撮影を行った。

3. 研究結果

マイクロアレー法による解析からmiR-31、-34a、-146、-210、-218がONFHの大腿骨頭の修復領域に高発現していることを確認した。in vitro実験系では、hMSCの骨分化において、miR-210投与群が対照群に比しアリザリンレッド染色が濃染し、collagen type 1、Runx2の発現量が高値を示した。またHUVECの管腔形成においてmiR-31投与群が対照群に比し亢進していた。in vivo実験系では、miR-31、-210混合投与群が対照群に比し投与後4週で偽関節部の骨癒合傾向を認めた。

4. 考察

本検討から、ステロイド関連ONFHの骨組織では特異的なmiRNAの発現が亢進し、特にmiR-31、-210の局所投与は骨修復促進効果を有する可能性が示唆された。

5. 結論

ONFHの骨組織において、miR-31、miR-34a、miR-146、miR-210、miR-218の発現が亢進していた。miR-210、miR-31は骨分化、血管新生促進効果を認め、miR-210、miR-31を混合投与することで骨再生効果を認めた。

6. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 坂 英樹、庄司剛士、大田悠貴、山崎琢磨、安達伸生：特発性大腿骨頭壊死組織に特異的に発現する microRNA の骨修復促進効果、第 34 日本整形外科学会基礎学術集会、横浜、2019.10.17

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイド値の検討

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

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

3. 研究結果

血清総カロテノイド値は ON 群で 2.36 ± 1.26 μmol/l、健常群で 3.79 ± 2.36 μmol/l であり、ON 群で有意に低値であった($p < 0.001$)。カロテノイドのうちゼアキササンチン/ルテイン、リコペン、カロテンは ON 群で有

意に低値であった($p < 0.001$)。トコフェロールは ON 群で 26.37 ± 6.90 μmol/l、健常群で 26.24 ± 6.28 μmol/l であり、両群間に差を認めなかった($p = 0.920$)。(表 1)

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

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

表 1. 血清抗酸化栄養素値の比較

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

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

Values are shown as mean (SD).

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

表 2. 喫煙者におけるサブグループ解析

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

Values are shown as mean (SD).

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

表 3. 飲酒者におけるサブグループ解析

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

Values are shown as mean (SD).

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

4. 考察

カロテノイドは酸化ストレスによる血管内皮機能障害

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

5. 結論

ONFH 患者の血清カロテノイド値は健常者と比較して有意に低値であった。

6. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 大倉俊昭、関泰輔、池内一磨、竹上靖彦、天野貴文、石黒直樹、長谷川幸治：特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイドの検討、第29回日本整形外科学会基礎学術集会・鹿児島、2014.10.9-10

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami T, Fukui K, Matsumoto T. Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):2138-41.
- 2) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010 Feb;81(1): 154-60.

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

特発性大腿骨頭壊死症のゲノム研究 - 成果と現況の報告

末次 弘征、坂本 悠磨、中島 康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
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 の発生に関与している可能性が示唆された。

20q12 の領域において、その疾患感受性領域内にある遺伝子は、*LINC01370* のみであった (図 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¹⁾、*LINC01370* をは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 の疾患感受性に関与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 次元的に 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 (図 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 (図 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 (図 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 (図 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²⁾。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(図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

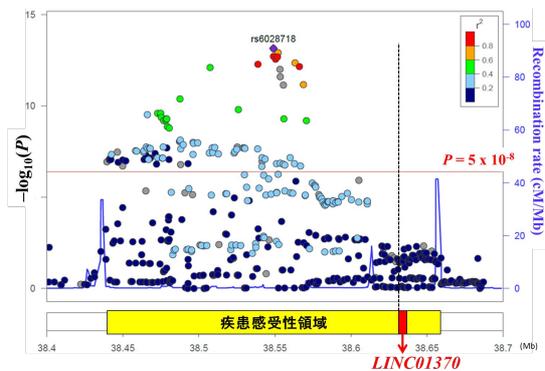
rs6065171がMAFBの発現を調節しているか否かを検討するため、EMSAを行った。rs6065171に関して、アレル間で転写因子の結合に差を認めた。(図7)。

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。

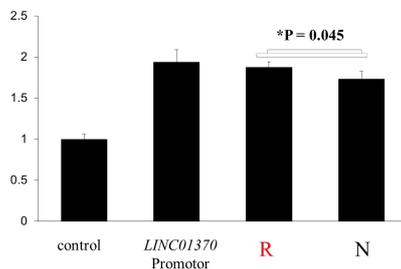
(図1)



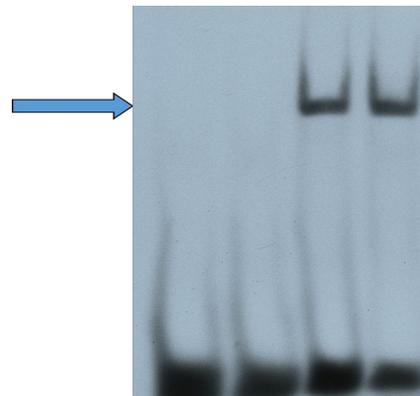
(図2)

細胞: Huh-7

R: リスクアレル
N: ノンリスクアレル



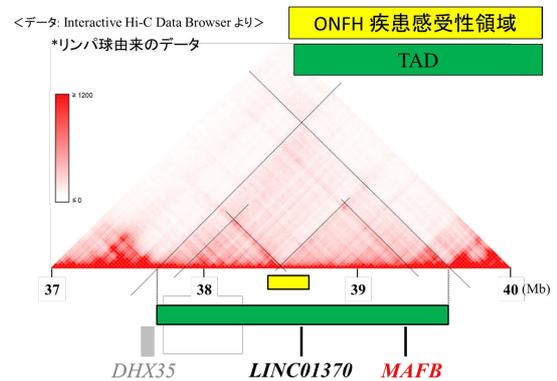
(図3)



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

(図4)

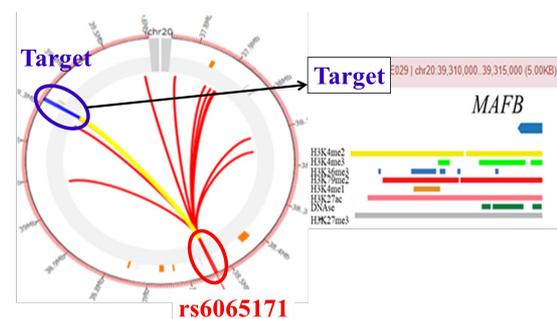


(図5)

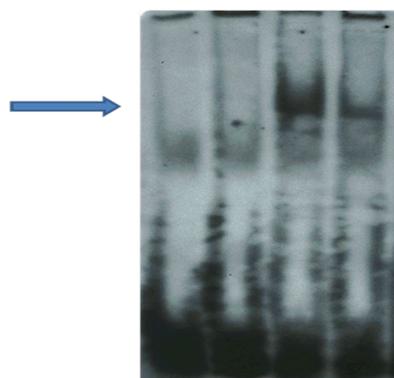
Top 300 coexpressed genes to MAFB (Hsa c4.0 coexpression data)

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

(図6)



(図 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

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

10. 参考文献

- 1) Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jingushi Y, Noguchi Y, Iwamoto Y. Bone Marrow Fat Cell Enlargement and a Rise in Intraosseous Pressure in Steroid-treated Rabbits With Osteonecrosis. *Bone*. 2002 Jan;30(1):185-190
- 2) 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
- 3) 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, Fjje A, Kubo T, Tada Y, Kaneu j A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yama j 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.
- 4) 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

荷重負荷が圧潰骨頭に及ぼす力学的影響

宇都宮 健、本村 悟朗、久保 祐介、池村 聡、中島 康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
下戸 健 (福岡工業大学情報工学部情報 システム工学科)
日垣 秀彦 (九州産業大学生命科学部 生命科学科)

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

1. 研究目的

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

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

2. 研究方法

実験 1. Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭での比較

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

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

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

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

統計学的検討は Wilcoxon 検定を行い、5%未満を有意水準とした。

3. 研究結果

実験 1. Stage 3A 骨頭と Stage 3B 骨頭での比較

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

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

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

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

実験2. CPC 充填による力学的影響の検討

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

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

実験2. 結果

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

4. 考察

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

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

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

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

5. 結論

ONFH 圧潰骨頭を用いた圧縮試験を行った。

圧潰の程度が大きいほど力学的負荷が圧潰骨頭に与える影響は大きかった。

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 宇都宮健、本村悟朗、久保祐介、池村聡、下戸健、日垣秀彦、中島康晴:力学的負荷が圧潰壊死骨頭に及ぼす影響 - 圧潰の程度が与えるインパクト - . 第33回日本整形外科学会基礎学術集会. 奈良、2018.10.11-10.12

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic

- avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 Mar;77(3):459-74.
- 2) Brown TD, Way ME, Ferguson AB Jr. Mechanical characteristics of bone in femoral capital aseptic necrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 May;(156):240-7.
 - 3) Wang C, Wang X, Xu XL, Yuan XL, Gou WL, Wang AY, Guo QY, Peng J, Lu SB. Bone microstructure and regional distribution of osteoblast and osteoclast activity in the osteonecrotic femoral head. *PLoS One.* 2014 May;6;9(5):e96361.
 - 4) Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Yamamoto T, Nakashima Y. Factors influencing progressive collapse of the transposed necrotic lesion after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017 Apr; 103(2):217-222.
 - 5) 久保祐介、本村悟朗、池村聡、中島康晴、山本卓明. 大腿骨頭回転骨切り術後の関節症性変化の進行防止に向けた試み 整・災外 2017; 60: 1401-1406.
 - 6) Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, Duda GN. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech.* 2001 Jul;34:859-71.
 - 7) Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, Ochi M. Progressive collapse of transposed necrotic area after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change; mid-term results of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004 Mar; 124(2):77-81.

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 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

- 1) Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Hatanaka H, Baba S, Kawano K, Xu M, Nakashima Y: Risk Matrix for Prediction of Collapse Progression in Symptomatic Osteonecrosis of the Femoral Head. The 65th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Austin, USA, February 2-5, 2019

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.

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 整形外科)

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) Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Hatanaka H, Baba S, Kawano K, Xu M, Nakashima Y: Risk Matrix for Prediction of Collapse Progression in Symptomatic Osteonecrosis of the Femoral Head. The 65th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Austin, USA, February 2-5, 2019

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.

荷重部における壊死領域体積の検討 単純X線評価と比較して

草野 大樹、竹上 靖彦、関 泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科 運動・形態外科学)

荷重部における壊死領域体積が圧潰の予後予測因子になるかを検討した研究はない。本研究はCTデータを用いて荷重部における壊死体積を解析し、その割合が55%以上になると圧潰が起こることを示した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症において荷重部の壊死領域体積が圧潰の予後予測因子になるか検討した。

2. 研究方法

対象は大腿骨弯曲内反骨切り術を目的に術前CTを撮影した7例12関節で、女性4例、男性3例、平均年齢は37.1歳、ステロイド関連が5例、アルコール関連が2例、片側罹患2例、両側罹患5例であった。JIC分類にて病型はType Bが4関節、Type C1が8関節、病期はStage 2が5関節、Stage 3Aが5関節、Stage 3Bが2関節であった。検討項目は、X線学的評価として荷重面に対する壊死領域割合(radiographic necrotic ratio: RNR)をX線正面像にて計測し、CT評価として荷重面に対する壊死領域の体積割合(necrotic volume ratio: NVR)をLexi社Zed Hipを用いて計測し、それぞれJIC分類のType、圧潰の有無と比較検討を行い、圧潰を予測するためのROC解析を行った。

3. 研究結果

平均RNRはType B $57.5 \pm 11.2\%$ 、Type C1 $78.3 \pm 5.7\%$ で有意差を認めたが($P < 0.01$)、圧潰なし(Stage 2) $67.9 \pm 16.3\%$ 、圧潰あり(Stage 3a, 3b) $73.9 \pm 9.9\%$ で圧潰の有無では差を認めなかった($P=0.44$)。平均NVRはType B $41.8 \pm 24.3\%$ 、Type C1 $56.3 \pm 18.9\%$ で差を認めなかったが($P = 0.28$)、圧潰なし $37.1 \pm 21.4\%$ 、圧潰あり $61.7 \pm 14.5\%$ であり、NVRが高値であると有意に圧潰が発生し($P < 0.05$)、ROC解析の結果、圧潰が発生するNVRのカットオフ値は55.2%であった(AUC 0.83、感度 85.7%、特異度

80%)。

4. 考察

本邦ではJIC分類にて圧潰予後予測を行っているが、本研究にて荷重部における壊死領域体積割合を計測することにより、高い感度と特異度で圧潰を予測できることが分かった。今後は前向き研究にて本研究結果を検証していく必要があると考えられた。

5. 結論

荷重部における壊死領域の体積割合に注目し計測し、その値が55%以上で圧潰リスクが高い。

6. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 草野大樹 竹上靖彦 関泰輔: 荷重部における壊死領域体積の検討 単純X線評価と比較して、第46回日本股関節学会. 宮崎、2019.10.25

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

8. 参考文献

- 1) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J

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 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。

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(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

1) 河野紘一郎,本村悟朗,池村聡,山口亮介,馬場省次,徐明剣,中島康晴:大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と大腿骨頭壊死症の圧潰形態の違い、第34回日本整形外科学会基礎学術集会.横浜、2019.10.17

2) Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hatanaka H, Baba S, Xu M, Nakashima Y. Bone microarchitecture at the lateral subchondral collapsed lesion in osteonecrosis of the femoral head: a comparison with subchondral insufficiency fracture. Association Research Circulation Osseous 2019

Biennial Meeting, Dalian, China May 3-5, 2019,

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における MRI axial 像所見の検討

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

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

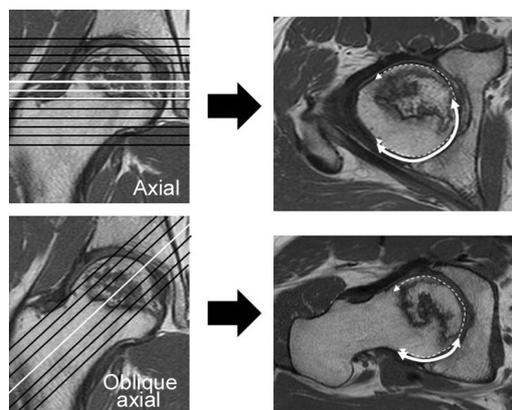


図 1. 後方健全域/骨頭前後径の比(%)で算出

3. 研究結果

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

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

4. 考察

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

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

5. 結論

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

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

6. 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) 池村聡、他. 特発性大腿骨頭壊死症における MRI axial 像所見の検討. Hip Joint 2019; 45:

528-530.

2. 学会発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Utsunomiya T, Nakashima Y. The Utility of Contrast-enhanced MR Imaging for Precise Assessment of Necrotic Area in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. 2017 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (March 19-22, 2017, San Diego, CA, USA).
- 2) 池村聡、他: 特発性大腿骨頭壊死症における MRI axial 像所見の検討: 第 45 回日本股関節学会学術集会. 名古屋. 2018.10.26

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

大腿骨頭壊死症に対する転子間彎曲内反骨切り術後の 前方壊死部の圧潰進行の検討

久保 祐介、本村 悟朗、池村 聡、宇都宮 健、畑中 敬之、馬場 省次、河野 紘一郎、中島 康晴

(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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

1. 研究目的

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

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

2. 研究方法

2000年1月～2012年12月の間にONFHに対してCVOを施行した38患者44症例の中で、術後合併症をきたした4症例(感染:1例、偽関節:1例、骨

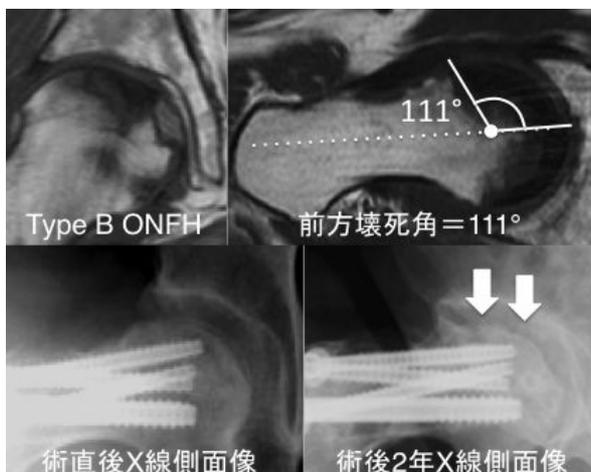
折:2例)、術後健常部占拠率が34%より小さい3症例、およびMRI頸部軸像が撮像されていない6症例を除外した27患者31症例(男性:13患者、女性:14患者、手術時平均年齢34歳:14～55歳)を対象とした。術後平均観察期間は10.5年であった。臨床項目として、年齢、性別、BMI、関連因子、術前HHS、術前Stage、Type、および観察期間を評価した。前方分界部の位置はMRI頸部軸像中央スライスを用いた前方壊死角(分界部前方端と骨頭中心を結ぶ線と頸部軸中央線とのなす角)で定義した³⁾。その他画像項目として術後健常部占拠率および壊死範囲⁴⁾を評価した。前方壊死部の圧潰進行幅は術直後および経過観察時のX線側面像で計測し、2mm以上きたしたものを前方壊死部圧潰群(圧潰群)、きたさなかったものを非圧潰進行群(非圧潰群)と定義した⁵⁾。

3. 研究結果

前方壊死部の圧潰進行(圧潰群)は平均2.2年(0.2～3.6年)で5例(16%)に認められた。圧潰群の平均術後HHS(69.8 ± 22.1)は非圧潰群(93.1 ± 4.4)と比して有意に低値であった(p<0.001)。単変量解析では、圧潰群の前方壊死角(102.6 ± 11.1°)および壊死範囲(205.6 ± 40.5°)は非圧潰群の前方壊死角(74.4 ± 13.6°)および壊死範囲(151.6 ± 51.2°)と比して有

意に高値であった($p < 0.01$, $p < 0.05$)。また、圧潰群の術後健常部占拠率($39.5 \pm 4.4\%$)は非圧潰群($53.3 \pm 9.9\%$)より有意に低値であった($p < 0.01$)。多変量解析では、前方壊死角および術後健常部占拠率が前方壊死部の圧潰進行に独立して影響を及ぼす因子であった(前方壊死角オッズ比: 1.22、95%信頼区間: 1.04-1.92、 $p < 0.01$ 、術後健常部占拠率オッズ比: 0.77、95%信頼区間: 0.43-0.99、 $p < 0.05$)。ROC 曲線を用いた前方壊死角のカットオフ値は 89° (感度: 100%、特異度: 85%)であった。前方壊死部の圧潰進行をエンドポイントとしたカプランマイヤー生存曲線では、生存率が前方壊死角 $< 89^\circ$ の症例で 92.3% であるのに対し、前方壊死角 89° の症例で 40.0% と有意に低値であった(ログランク検定: $p < 0.05$)。

症例提示: 43 歳女性、右 Type B ONFH に対して CVO 施行。前方壊死角 = 111° 。術後 2 年の X 線側面像で前方壊死部の圧潰進行を認めた。



4. 考察

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

また、Zhao らは CVO 後の関節症性変化の危険因子として 41.9% 以下の術後健常部占拠率を報告しているが²⁾、X 線正面像のみで評価していることから関節症性変化の詳細な原因は明らかではない。本研究において、前方壊死部の圧潰進行をきたした症例の多くは、前方壊死部の圧潰出現を X 線側面像で認め

た時点では正面像での術後変化はなく、圧潰が進行した後に関節症性変化が正面像で顕在化する経過をたどった。このことから、前方壊死部の圧潰進行の評価は X 線正面像のみでは難しく、CVO 術後の関節症性変化に前方壊死部の圧潰進行が関与している可能性が示唆された。

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表

Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Hatanaka H, Utsunomiya T, Hamai S, Fujii M, Fukushi JI, Nakashima Y. Effects of anterior boundary of the necrotic lesion on the progressive collapse after varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2019 Mar 7. pii: S0949-2658(19)30063-6. doi: 10.1016/j.jos.2019.02.014.

2. 学会発表

なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Nishio A, Sugioka Y. A new technique of the varus osteotomy at the upper end of the femur. Orthop Trauma 1971;20:381-386
- 2) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. Radiological outcome analysis of

transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 12.4 years. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(6):781-786.

- 3) 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.* 2018;42(7):1449-1455.
- 4) Ha YC, Kim HJ, Kim SY, Kim KC, Lee YK, Koo KH. Effects of age and body mass index on the results of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(2):314–321.
- 5) 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; 103(2): 217-222.

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 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。

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.

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Mingjian Xu, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Ryosuke Yamaguchi, Takeshi Utsunomiya, Hiroyuki Hatanaka, Shoji Baba, Koichiro Kawano, Yasuharu Nakashima: Three-dimensional CT-based simulation study of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. 2019 ARCO Biennial Meeting. Dalian, China, May 3-5, 2019

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

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 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

1) 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、2018.6.2-3.

2) 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、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.

特発性大腿骨頭壊死症における圧潰後骨吸収の臨床的・画像的特徴

馬場 省次、本村 悟朗、池村 聡、久保 祐介、宇都宮 健、畑中 敬之、河野 紘一郎、中島 康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

骨頭圧潰後の特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)では様々な程度の骨吸収が見られるが詳細は不明である。当院で人工物置換術を施行された stage 3・4 の ONFH36 骨頭を対象に、マイクロ CT を用いて骨吸収の特徴を調査し、骨吸収の程度に関連する因子(臨床項目)を検討した。骨頭体積に対する骨吸収体積の割合は平均 8.2% であり、骨頭の後方に比べ前方で有意に多かった。臨床項目との関連では、骨吸収体積は ONFH の stage と有意な相関を認め、ONFH の圧潰進行に圧潰後の骨吸収が関与している可能性が示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)では骨頭圧潰後に様々な程度の骨吸収性変化が出現し、圧潰の進行に関与している可能性があるが、その詳細はよくわかっていない。今回 ONFH 患者の摘出骨頭を用いて圧潰後骨吸収の臨床的画像的特徴を調査した。

2. 研究方法

2012 年 1 月から 2017 年 3 月までの間に ONFH に対して当院で人工股関節(または人工骨頭)置換術を施行され、摘出骨頭のマイクロ CT を撮像された 36 患者 36 骨頭(男性 17 例、女性 19 例、平均年齢 48.9 歳)を対象とした。

まず、骨頭のマイクロ CT の coronal 画像を、骨微細構造解析ソフトウェア(TRI/3D-BON, Ratoc System Engineering)を用いて Chiba らの方法¹⁾に準じて画像処理を行った。本研究では骨頭内の直径 1mm 以上のスペースを骨吸収領域と定義した。続いて、骨頭のマイクロ CT の coronal 像を前後方向に 7 分割し、それぞれのスライスで骨頭面積に対する骨吸収領域の面積の比を算出し、全てのスライスの骨頭面積の和に対する骨吸収領域の面積の和の比を骨吸収体積(%)と定義した。骨吸収の分布について骨頭の前(2スライス)・中央(3スライス)・後(2スライス)で評価し、骨吸収体積と臨床項目:手術時年齢、性別、ONFH の関連因子、ONFH の stage・type、combined necrotic angle²⁾、発症から手術までの期間との関連に

ついて統計学的に検討した。また、スライス毎の骨頭圧潰(軟骨下骨折を含む)の有無と骨吸収体積との関連についても検討を行った。

3. 研究結果

骨吸収体積は平均 $8.2 \pm 6.4(1.3-31.2)\%$ と大きなばらつきを認め、発症から手術までの期間と有意な相関を認めなかった($P=0.84$)。骨吸収の分布に関しては、前方の骨吸収体積($11.9 \pm 12.7\%$)は後方($5.9 \pm 5.4\%$)に比べて有意に大きかった($p=0.021$)。また、骨吸収体積は stage と有意な相関($p<0.01$)を認め、stage の進行に伴い骨吸収体積が増加するという結果であった。一方、その他の臨床項目との関連は認めなかった。骨頭圧潰と骨吸収体積の関係については、骨頭圧潰のあるスライスでは骨吸収体積は有意に大きいという結果であった($p<0.01$)。また、圧潰のあるスライス同士の比較においても、骨吸収体積は後方よりも前方で有意に大きかった($p<0.01$)。

4. 考察

本研究では、stage のみが骨吸収体積に影響を及ぼす唯一の因子であった。また、発症からの期間と関連を認めなかったことから、stage の進行(3A 3B 4)につれて骨吸収体積は増加するが、圧潰後に経過した時間には影響されないことが示唆された。骨頭圧潰のあるスライスでは骨吸収体積が有意に大きかったことや、骨吸収抑制剤である bisphosphonate が

ONFH の X 線所見の進行を抑制したという報告³⁾を考慮すると、圧潰後の骨吸収は圧潰の進行と関連している可能性が考えられた。

また、本研究では、骨吸収体積は骨頭の前方で有意に大きいという結果であった。力学的負荷の影響について過去の報告では、骨頭の前方は臼蓋被覆の影響で、後方よりも力学的負荷が大きく⁴⁾、壊死域が前方にある場合は骨頭圧潰が生じやすい⁵⁾とされている。本研究の結果から、前方壊死部の圧潰進行には、力学的負荷に加えて骨吸収量が多いことも影響している可能性が示唆された。

5. 結論

ONFH における骨吸収は骨頭の前方および圧潰部で有意に多く、stage と有意な相関を認めた。本研究の結果から、ONFH の圧潰進行に圧潰後の骨吸収が関与している可能性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

Quantitative evaluation of bone-resorptive lesion volume in osteonecrosis of the femoral head using micro-computed tomography.

Baba S, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Nakashima Y.

Joint Bone Spine. 2019 Sep 12. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Shoji Baba, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Kazuhiko Sonoda, Yusuke Kubo, Takeshi Utsunomiya, Hiroyuki Hatanaka, Yasuharu Nakashima : Clinical and radiological factors associated with bone resorption in patients with osteonecrosis of the femoral head. Association research circulation osseous (ARCO) annual meeting, Berlin, Germany, 2017.10.24-27
- 2) Shoji Baba, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Yusuke Kubo, Takeshi Utsunomiya, Hiroyuki Hatanaka, Koichiro Kawano, Yasuharu Nakashima: Bone resorption volume within the femoral head is associated with post-collapsed disease stage in osteonecrosis of the femoral

head. The 64th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, New Orleans, USA, 2018.3.10-13.

- 3) 馬場省次 本村悟朗 池村聡 園田和彦 久保祐介 宇都宮健 畑中敬之 中島康晴: 特発性大腿骨頭壊死症における圧潰後骨吸収の特徴 第 32 回日本整形外科学会基礎学術集会 2017.10.26-27

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Chiba K, Burghardt AJ, Osaki M, Majumdar S. Three-dimensional analysis of subchondral cysts in hip osteoarthritis; an ex vivo HR-pQCT study. Bone. 2014; Sep;66:140-145.
- 2) Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88 Suppl 3:35-40.
- 3) Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. Rheumatology (Oxford). 2005;4(3):352-359.
- 4) Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Kubo Y, et al. Common site of subchondral insufficiency fractures of the femoral head based on three-dimensional magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol. 2016; 45(1):105-113.
- 5) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H. Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic

resonance imaging. J Orthop Res. 2002;
20(1):130-136.

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 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った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 での大腿骨頸部の骨密度(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・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
 - 1) Shoji Baba, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Ryosuke Yamaguchi, Takeshi Utsunomiya, Hiroyuki Hatanaka, Koichiro Kawano, Mingjian Xu, Yasuharu Nakashima: Bone mineral density of necrotic area in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. Association Research Circulation Osseous (ARCO) 2019 Biennial Meeting, 2019.5.3-5, Dalian, China
 - 2) 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: 骨壊死領域の骨密度は低下しているのか? CT Hounsfield 値を用いた propensity-matched study、第 34 回日本整形外科学会基礎学術集、2019.10.17-18
 - 3) 馬場 省次、本村 悟朗、池村 聡、山口 亮介、河野 紘一郎、中島 康晴: 骨壊死領域の骨密度は低下しているのか? CT Hounsfield 値を用いた propensity-matched study、第 46 回日本股関節学会学術集会、2019.10.25-26
 - 4) Shoji Baba, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Ryosuke Yamaguchi, Koichiro Kawano, Mingjian Xu, Yasuharu Nakashima: Is the bone mineral density of necrotic area decreased in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head? A propensity-matched study using CT Hounsfield unit values. The 105th Radiological Society of North America, 2019.12.1-6, Chicago, USA

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 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.

Pre-collapse stage における疼痛と MRI 所見の検討

畑中 敬之、本村 悟朗、池村 聡、久保 祐介、宇都宮 健、馬場 省次、河野 紘一郎、中島 康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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

1. 研究目的

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

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

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

本研究の目的は pre-collapse stage ONFH 患者

における疼痛の有無の割合を調査し、疼痛の有無と MRI 所見の関連を明らかにすることである。

2. 研究方法

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

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

3. 研究結果

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

BME、関節液貯留、軟骨下骨折は疼痛ありではそれぞれ 42/47(89.3%)、38/47(80.8%)、16/47(34.0%)に認め、疼痛なしでは 0/74(0%)、21/74(28.4%)、0/74(0%)であった。疼痛の有無は BME、関節液貯留、軟骨下骨折と相関しており ($p < 0.001$)、BME が疼痛

と最も相関のある因子であった(BME: $r = 0.888$, 関節液貯留: $r = 0.434$, 軟骨下骨折: $r = 0.254$).

4. 考察

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表

Differences in magnetic resonance findings between symptomatic and asymptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head.

Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Baba S, Kawano K, Nakashima Y. Eur J Radiol. 2019 Mar;112:1-6.

2. 学会発表

- 1) 畑中敬之、本村悟朗、池村聡、久保祐介、宇都宮健、馬場省次、河野紘一郎、中島康晴(九州大学整形外科).Pre-collapse stage における疼痛と MRI 所見の検討.第 135 回西日本整形・災害外科学会学術集会 (2018.6.2-3 福岡).

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) Floerke T, Thorey F, Daentzer D, Lerch M, Klages P, Windhagen H, von Lewinski G. Clinical and radiological outcome of the treatment of osteonecrosis of the femoral head using the osteonecrosis intervention implant. Int Orthop. 2011 Apr;35(4):489-95.
- 2) Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. Bone. 2011 Nov;49(5):1005-9.
- 3) Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. AJR Am J Roentgenol. 2006 Jun;186(6):1761-70.
- 4) 井村慎一: 日本整形外科学会股関節機能判定基準. 日本整形外科学会誌, 69: 860-867, 1995.
- 5) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal

allograft recipients. Magn Reson Imaging. 1997;15(9):1017-23.

- 6) Theruvath AJ, Sukerkar PA, Bao S, Rosenberg J, Luna-Fineman S, Kharbanda S, Daldrup-Link HE. Bone marrow oedema predicts bone collapse in paediatric and adolescent leukaemia patients with corticosteroid-induced osteonecrosis. Eur Radiol. 2018 Jan;28(1):410-417.
- 7) Meier R, Kraus TM, Schaeffeler C, Torka S, Schlitter AM, Specht K, Haller B, Waldt S, Rechl H, Rummeny EJ, Woertler K. Bone marrow oedema on MR imaging indicates ARCO stage 3 disease in patients with AVN of the femoral head. Eur Radiol. 2014 Sep;24(9):2271-8.

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 整形外科)

ボーダ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) に対して寛骨臼移動術を施行した。MRI で骨髄浮腫を認めなかった事より痛みは ONFH の圧潰由来ではなく、DDH による前股関節症によるものと判断した。本症例の術中股関節鏡所見と過去に当科で施行した Stage 3A の術中股関節鏡所見と比較したが、鏡視所見では痛みが ONFH によるものか DDH によるものか判別困難であった。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONFH) と寛骨臼形成不全 (DDH) の合併は稀ではない。今回、ボーダーライン DDH 合併の圧潰後 ONFH の1例 (Stage 3A, type B) に対して寛骨臼移動術を施行した。また術中股関節鏡で寛骨臼、大腿骨頭の軟骨、関節唇の評価を行い、過去に当科で施行した Stage 3A の術中股関節鏡所見 (29 例) と比較した。

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、ボーダーライン 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。画像所見より 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、大腿骨頭は骨頭の軽度陥凹を認め、直上の軟骨の軟化を認めた (図 2)。

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 Stage 3A ONFH に対して手術時に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臼蓋軟骨、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に基づいて臼蓋、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。

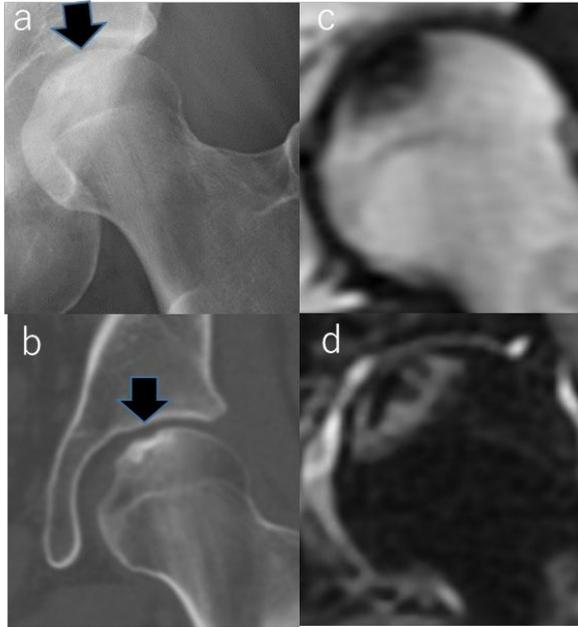


図1(a.b)X線,CT で荷重部内側に軽度の圧潰を伴う壊死域(stage 3A, type B)を認める。(c.d) MRI にて壊死域周辺の骨髄浮腫を認めない。

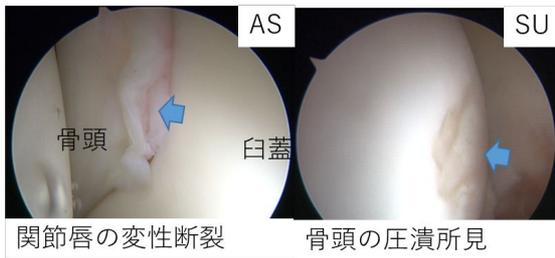


図2 関節唇の変性断裂と骨頭の圧潰所見。

3. 研究結果

過去に施行した股関節鏡 Stage 3A 29 例と本症例の鏡視結果の比較を表 1 に示す。臼蓋軟骨、大腿骨軟骨ともに領域に差はなく、Grade 1 未満もしくは Grade 1 程度であった。93% の症例で何らかの関節唇損傷を認めたが、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
臼蓋軟骨変性 (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 Stage 3A 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臼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、また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、圧潰部上の軟骨の軟化、AS 部の関節唇の断裂を認めたものの、過去の Stage 3A 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臼蓋・大腿骨の軟骨変性は前上方・上方に多く、変性の度合いは臼蓋側が有意大きいと報告されている¹⁾。当科における Stage 3A ONFH 29 例においてもその傾向は同様であり、DDH と Stage 3A ONFH において股関節鏡のみで両者を区別することは難しいと考えた。

5. 結論

DDH を合併する Stage 3A 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。鏡視所見では病態の判別(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

畑中敬之、本村悟朗、藤井政徳、池村聡、中島康晴. 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. 第 136 回西日本整形・災害外科学会学術集会 (2018.11.23-24 長崎)

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Noguchi Y, Miura H, Takasugi SI, et al. Cartilage and labrum degeneration in the dysplastic hip generally originates in the anterosuperior weight-bearing area: An arthroscopic observation. *Arthroscopy* 1999; 15:496-506.
- 2) Roush TF, Olson SA, Pietrobon R, et al. Influence of acetabular coverage on hip survival after free vascularized fibular grafting for femoral head osteonecrosis. *J Bone Jt Surg Am* 2006;88:2152-2158.
- 3) Motomura G, Yamamoto T, Nakashima Y, et al. Midterm results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: A preliminary report. *J Orthop Sci* 2012;17:239-243.
- 4) Izumida H, Kanaji A, Nishiwaki T, et al. 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;8:1-4.
- 5) Meier R, Kraus TM, Schaeffeler C, et al. Bone marrow oedema on MR imaging indicates ARCO stage 3 disease in patients with AVN of the femoral head. *Eur Radiol* 2014;24:2271-2278.

圧潰後 1 年以上保存的に経過観察した大腿骨頭壊死症の臨床経過

本村 悟朗、久保 祐介、河野 紘一郎、池村 聡、濱井 敏、藤井 政徳、福士 純一、中島 康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

時期に送付した。生存時間分析は手術治療への移行をエンドポイントとして Kaplan-Meier 法で行った。

3. 研究結果

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

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

4. 考察

骨頭圧潰後の保存的に経過観察に関して、平均 5 年の経過観察期間で 69%が手術に移行したという報告⁵⁾や、平均 16 ヶ月の経過観察期間で 68%が THA に移行したという報告¹⁾があり、一般的に圧潰後の ONFH に対する保存的に経過観察は効果的ではないと考えられている。

本研究においては、調査対象を保存的治療で少なくとも1年以上経過観察されていた症例に限定したため、手術へ移行した割合は49%と過去の報告に比べると低いものであったが、圧潰後のONFHに対する保存的治療の困難さを裏付ける結果であった。

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

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

5. 結論

- 1) 圧潰後に少なくとも1年以上保存的に経過観察できたONFH症例においても、約半数は数年で手術治療を要していた。
- 2) 経過観察を継続していた症例の2/3で病期の進行を認め、QOLおよび股関節機能の平均は低く、過半数で活動性は低いものであった。
- 3) 本結果は、圧潰後のONFHに対する保存的治療

の結果を患者側から評価したものであり、ONFH患者が治療を選択する際に提供すべき情報である。

6. 研究発表

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

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA. Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. Clin Orthop Relat Res. 1986;207:209-15.
- 2) Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical Care 1996;34:220-33.
- 3) Uesugi Y, Makimoto K, Fujita K, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Validity and responsiveness of the Oxford hip score in a prospective study with Japanese total hip arthroplasty patients. J Orthop Sci. 2009;14:35-9.
- 4) Naal FD, Impellizzeri FM, von Eisenhart-Rothe R, Mannion AF, Leunig M. Reproducibility, validity, and responsiveness of the hip outcome score in patients with end-stage hip osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2012;64:1770-5.

- 5) Churchill MA, Spencer JD. End-stage avascular necrosis of bone in renal transplant patients. The natural history. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:618-20.
- 6) Kubo Y, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Iwamoto Y. Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. *Springerplus.* 2016;5:1880.

Deep learning を用いた 3D-MRI 上での壊死領域セグメンテーション

高嶋 和磨、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)

濱田 英敏、高尾 正樹

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

松岡 拓未、日朝 祐太、Soufi Mazen、大竹 義人、佐藤 嘉伸

(奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科)

我々は、特発性大腿骨頭壊死症患者の 3D-MRI を用いて、人工知能による壊死領域のセグメンテーションを試み、臨床応用への導入を目指している。Preliminary な結果であるが、これまでの成果について報告する。

1. 研究目的

近年、医療ビッグデータベースの重要性や、医用画像領域における Deep learning を活用した人工知能の発展が注目されている¹⁻³⁾。本研究の目的は、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)患者の 3D-MRI を用いて、人工知能による壊死領域のセグメンテーションを試みることである。

2. 研究方法

骨頭圧潰を認めない班会議分類⁴⁾stage 1 または 2 と判定した、28 関節を対象とした。2 mm スライス厚 spoiled gradient-echo sequence 法で撮像した 1 mm スライス間隔 3D-MRI を用いて、班会議分類 type 及び Steinberg 分類⁵⁾grade を評価した。

28 関節の内、無作為に抽出した 10 関節の壊死領域マニュアルトレース画像を ground truth として、人工知能(convolution neural network, CNN)に学習させ、学習データを用いて、28 関節の 3D-MRI から壊死領域をセグメンテーションした。セグメンテーションの手法としては、第一に正規化した画像データより、骨盤及び壊死領域を含む大腿骨全体のセグメンテーションを行い、次いで、抽出した大腿骨全体より、壊死領域と健全領域のセグメンテーションを行った(図 1)。

マニュアルトレースとセグメンテーション結果の壊死部体積と Steinberg 分類 grade の合致率、平均表面間距離誤差(average symmetric surface distance, ASD) 及び DICE 係数を評価した。

班会議分類 type は A が 10 関節、B が 6 関節、C1 が 10 関節、C2 が 2 関節であった。Steinberg 分類 grade は A が 15 関節、B が 11 関節、C が 2 関節であった。マニュアルトレースとセグメンテーションより算出した壊死部体積の差は、1 関節で大きく外れ値(50%以上)を認めたものの、平均値 4%、中間値 2%で、25/28 関節(89%)で Steinberg 分類 grade が合致した(図 2)。班会議分類 type 別に評価した ASD は、骨盤、大腿骨ともに平均 1 mm 以下であり、壊死領域では、type C1/C2 は 1 mm 以下であった(図 3)。同様に DICE 係数は、大腿骨、骨盤ともに平均 0.9 で、壊死領域では、type A/B は 0.7 前後、C1/C2 では 0.8 以上であった(図 4)。代表例を図 5 に示す。

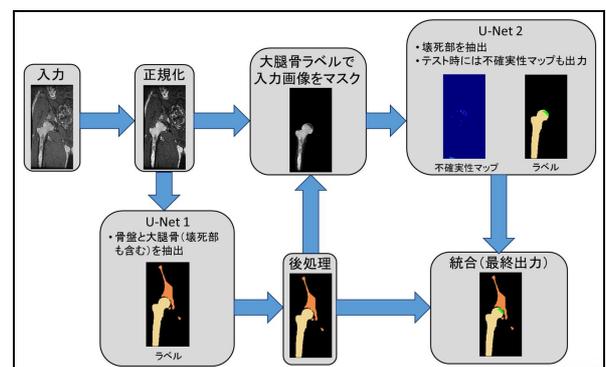


図 1 CNN を用いたセグメンテーション手法

3. 研究結果

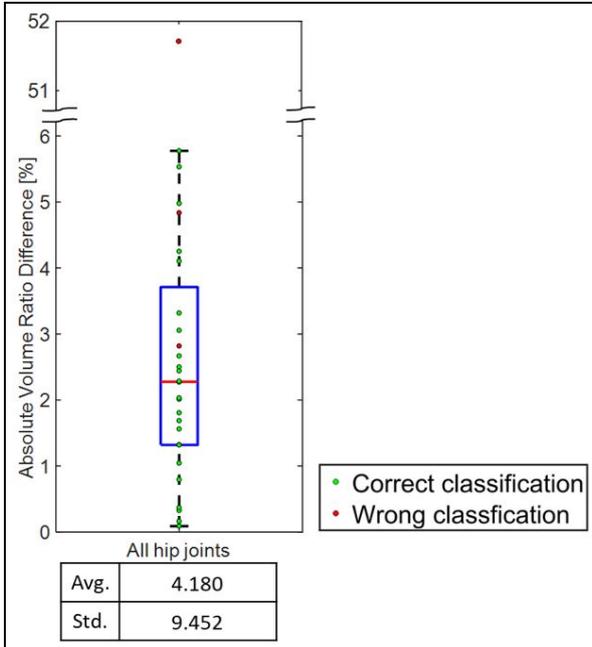


図2 壊死部体積と Steinberg 分類 grade の差

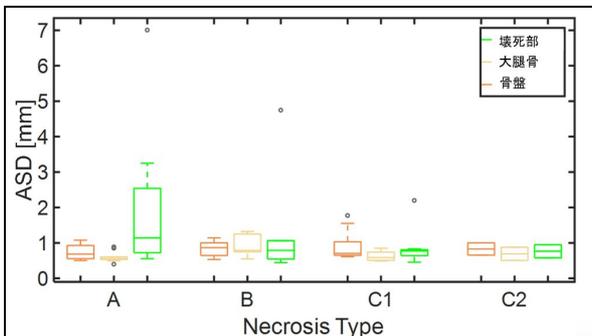


図3 平均表面間距離誤差

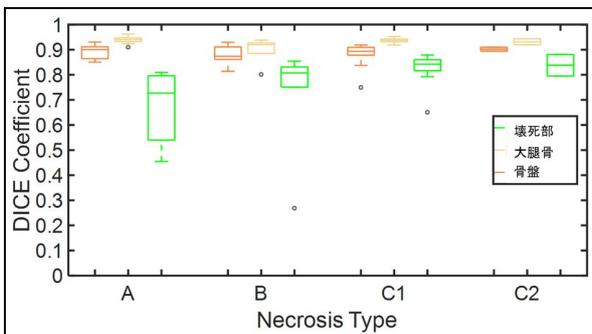


図4 DICE 係数

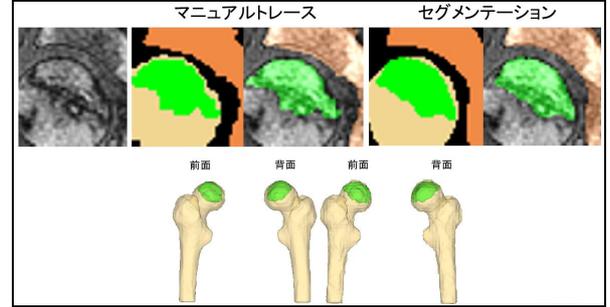


図5 代表症例

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症患者の3D-MRIを用いて、人工知能による壊死領域のセグメンテーションを試み、マニュアルトレースとの比較では、Steinberg 分類 grade は89%で合致し、ASDは平均約1mm、DICE 係数は0.8程度であり、良好な結果であった。ONFHの予後予測や治療法の決定には、壊死領域の大きさと同局在が重要であり、壊死部体積評価は詳細な予後予測が可能との報告があるが、測定には労力を要し、検者内・検者間誤差も危惧される⁶⁾。CNNを用いることで、簡便かつ再現性に優れた評価が可能である。一方で、図6に示すように、骨頭内信号変化を壊死領域としてセグメンテーションしてしまう場合や、図7に示すように、前方に大きく広がる壊死領域を有する際に、セグメンテーションが不確実になるケースがあった。今後の展望として、班会議分類への応用とともに、上記課題の克服を目指したい。

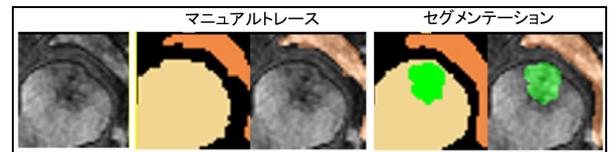


図6 平均表面間距離誤差が大きい症例

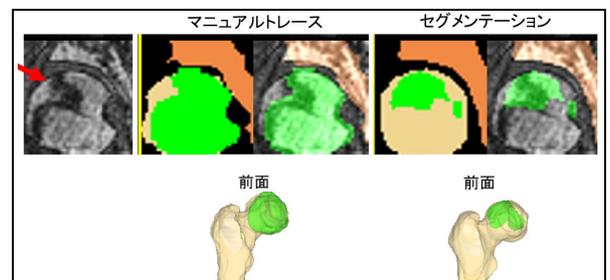


図7 セグメンテーションが不確実であった症例

5. 結論

CNNを用いた壊死領域のセグメンテーションを行い、Type C1/C2ではASDが1mm以下、DICE係数は0.8以上であり、高精度に壊死領域のセグメンテーションが可能であった。

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) Cabitza F, Locoro A, Banfi G. Machine Learning in Orthopedics: A Literature Review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018;6:75.
- 2) Jones LD, Golan D, Hanna SA, Ramachandran M. Artificial intelligence, machine learning and the evolution of healthcare: A bright future or cause for concern? *Bone Joint Res.* 2018;7(3):223-225.
- 3) Bini SA. Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, and Cognitive Computing: What Do These Terms Mean and How Will They Impact Health Care? *J Arthroplasty.* 2018;33(8):2358-2361.
- 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;7:601-605.
- 5) Steinberg ME, Brighton CT, Steinberg DR, Too SE, Hayken GD. Treatment of avascular necrosis of the femoral head by a combination of grafting, decompression and electrical stimulation. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(186):137-153.

- 6) 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.* 2018; 476(6): 1240-49.

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

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

統計学的解析に関しては2群間の比較に関しては

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

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

St: Steroid Al: Alcohol ION: Idiopathic Osteonecrosis

表1: 患者背景

3. 研究結果

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

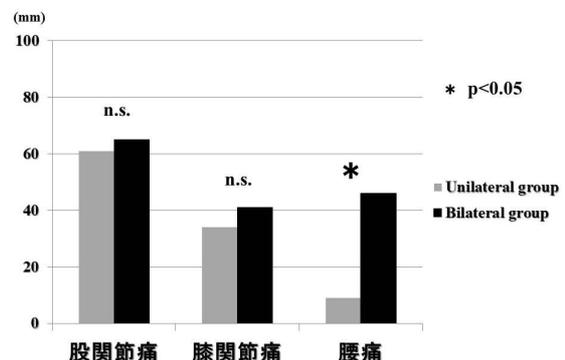


表2: 片側及び両側股関節痛でのVASの比較

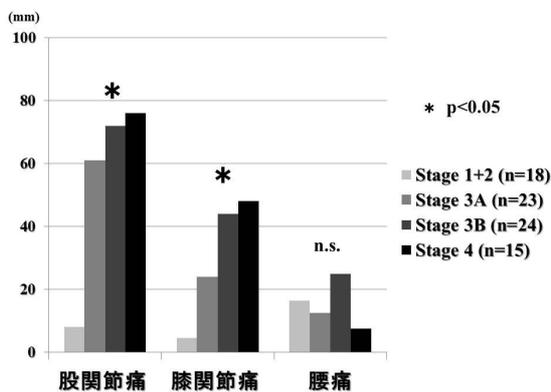


表 3: 骨頭の圧潰と VAS の推移

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし(現在投稿中)
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
3. 実用新案登録
なし
4. その他
なし

8. 参考文献

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

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 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 骨髓浮腫像	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べ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

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。

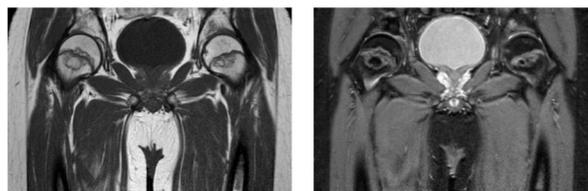


図2. 投与開始8か月後の股関節MR画像。両大腿骨頭骨端線の遠位にT1低信号、STIR高信号のバンド像を認める。



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髓浮腫を認める。

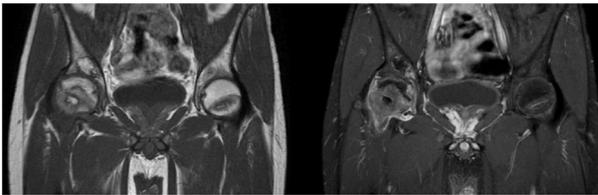


図 5 .ステロイド投与開始 1 年 4 か月後の股関節造影 MRI. 右大腿骨頭骨端線の近位と遠位の T1 低信号域で囲まれた部分は造影効果を認めない。

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 . 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;13(9):906-915 .

- 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 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:CRP0.16mg/dL、血沈25mmと炎症反応は軽度上昇、HbA1C7.5%、eGFR43、UA6.6mg/dLであり、TRACP5bは602mU/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)

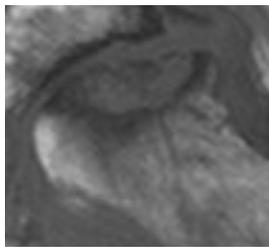


図 4. MRI T1 像

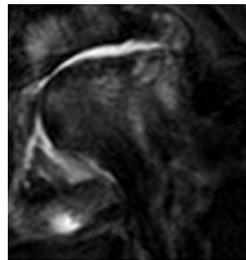


図 5. STIR 像



図 6. 摘出骨頭断面

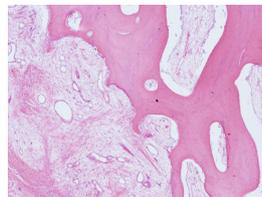


図 7. バンド部 (H&E)

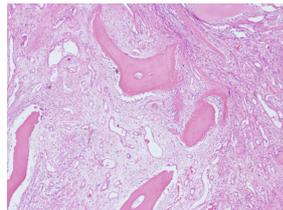


図 8. バンドより中枢



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.

寛骨臼側にも骨壊死を認めたステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症の一例

山崎 和大、藤井 裕之、武藤 正記

(小郡第一総合病院 整形外科)

徳重 厚典、今釜 崇、中島 大介、坂井 孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)

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)

寛骨臼側にも骨壊死を認めたステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症の一例を経験したので報告する。44 歳女性で急性リンパ性白血病に対しステロイド全身投与歴がある。約 2 年前より両股関節痛が出現し、単純 X 線像にて両側大腿骨頭に帯状硬化像を、また MRI T1 強調像で band 像を認め、右 type C2、stage 2、左 type C2、stage 3A と判定した。さらに MRI T1 強調像で両寛骨臼にも骨頭と同様の所見を認めた。左 THA を施行し、大腿骨頭及び寛骨臼の病理標本にて骨壊死所見を確認した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)において寛骨臼側にも骨壊死を認める症例は稀である。寛骨臼側にも骨壊死を認めた、ステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症の一例を経験したので報告する。

2. 症例提示

症例は 44 歳女性。主訴は両股関節痛で、約 2 年前より誘因なく左優位に両股関節痛が出現し、徐々に増悪傾向のため近医整形外科より当科へ紹介となった。

既往に急性リンパ性白血病があり、ステロイド全身投与および骨髄移植を施行され、当科初診時は寛解状態であった。ステロイド全身投与歴としては、投与期間は約 5 ヶ月、PSL 換算で一日平均投与量 55.0mg、開始投与量 94.2mg、総投与量 8863mg であった。

初診時現症は、身長 156.5cm、体重 57.6kg、BMI 23.5m/s²。両股関節に歩行時痛、左股関節に安静時痛、夜間痛があり、歩行は跛行が著明で 1 本杖を使用し、階段昇降は疼痛のため不可能であった。可動域(右/左)は屈曲 130°/110°、外転 45°/30°、外旋 40°/10°、内旋 25°/10°と左股関節で軽度の制限を認め、左股関節で Patrick test、Trendelenburg sign が陽性であった。JOA score は右 79 点、左 38 点であった。

単純レントゲンでは右 Stage 2、左 Stage 3A、MRI では両側とも T1WI で骨頭に帯状低信号域を認め、両側とも Type C1 と判定した(図 1-3)。また両寛骨臼側にも骨頭側と同様に T1WI で高信号域を取り巻く低信号域を認めた(図 3)。両膝関節には MRI で明らかな異常信号域は認めなかった。



図 1. 股関節正面単純 X 線像



図 2. 両股関節単純 X 線ラウエンスタイン像

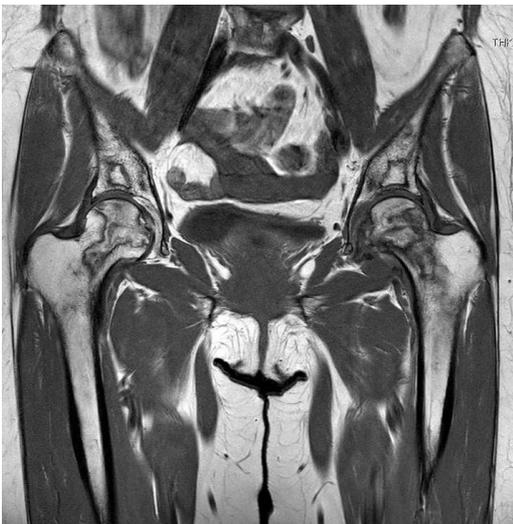


図 3. 股関節単純 MRI T1 強調像

3. 術中所見、臨床経過

保存治療でも疼痛の改善に乏しく、初診から9ヶ月後に後方アプローチで左 THA を施行した (Zimmer-Biomet 社、Osseo Ti cup + Taperloc stem)。寛骨臼側、大腿骨側ともにインプラントの固定性は良好であった。骨頭は荷重面の関節軟骨が剥離し、軟骨下骨は圧潰していた。寛骨臼側は荷重部の関節軟骨は変性していた。

術後 7 か月経過し、単純レントゲン上、明らかな

sinking や migration は認めていない。患側に疼痛なく、独歩も安定して可能であり、術後経過は良好である。

4. 病理所見

骨頭側は関節近傍および壊死域で、empty lacunae を呈する骨梁とその周囲に好酸球性の debris を認め、典型的な骨壊死所見を認め、修復域では empty lacunae を呈する骨梁の周囲に添加骨形成を認めた(図 4-5)。

寛骨臼側においても、empty lacunae を呈する壊死骨梁とそれを取り巻く添加骨形成を認め、その周囲には骨髓壊死を呈する壊死組織が存在しており、骨頭と同様に典型的な骨壊死所見を認めた(図 6)。

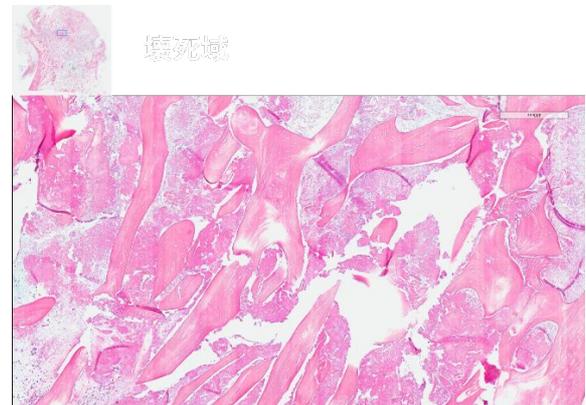


図 4. 大腿骨頭病理組織画像(壊死域)

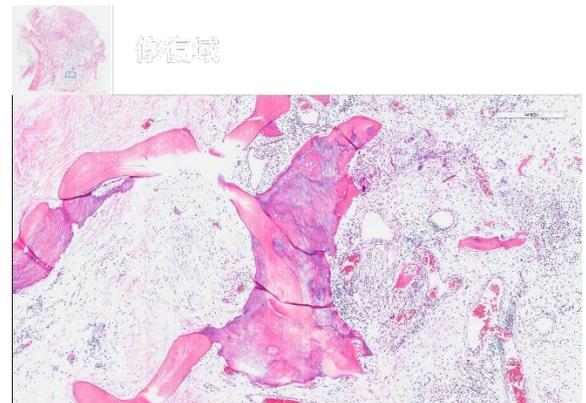


図 5. 大腿骨頭病理組織画像(修復域)

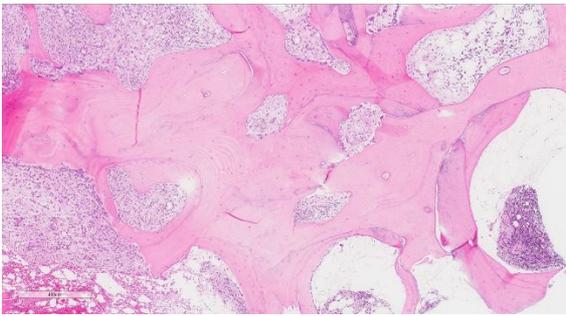


図 6. 寛骨臼病理組織画像

本症例では、厚労省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班診断基準のうち、単純レントゲン所見の2項目およびMRI、病理所見の計4項目が該当し、大腿骨頭壊死と確定診断可能である。さらに寛骨臼側のみを対象とした場合においても、MRI および病理所見の2項目を満たし、寛骨臼の骨壊死とも診断可能と考えた。

また同診断基準には特発性大腿骨頭壊死症の除外診断も含まれており、その中に本症例と同様に寛骨臼側にもMRIで異常信号域を示す疾患として骨端異形成症が記載されている。実際に、骨端異形成症を特発性大腿骨頭壊死症と誤診したと思われる報告もあり、注意を要する疾患である¹⁾。しかし、本症例では病理所見で典型的な骨壊死を呈していること、MRIのT1強調画像で骨頭と同様に帯状低信号域を呈していることが特徴として挙げられる。

同様の報告は非常に少なく、渉猟し得た限りではFinkらの報告のみであった²⁾。Finkらは179名の非外傷性大腿骨頭壊死症患者の単純レントゲンおよびMRIを後ろ向きに調査し、17名22股で寛骨臼側にも信号変化を認めた。その内訳はステロイド性8名、アルコール性2名、狭義の特発性が7名であった。このうち、4名で病理学的にも骨壊死を確認したと報告している。

5. 結語

寛骨臼側にも骨壊死所見を認めたステロイド関連特発性大腿骨頭壊死の一例を報告した。稀ではあるが、寛骨臼側にも病理所見として骨壊死を呈する症例は存在すると考える。

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) Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II Collagen Gene Variants and Inherited Osteonecrosis of the Femoral Head. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*. 2005; 352(22):2294-2301.
- 2) Fink B, Assheuer J, Enderle A, Schneider T, Rütther W. Avascular osteonecrosis of the acetabulum. *Skeletal Radiology*. 1997; 26: 509-16.

圧潰前に関節裂隙狭小を来した特発性大腿骨頭壊死症の1例

山本 典子、本村 悟朗、池村 聡、藤井 政徳、山口 亮介、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 整形外科)

今回、関節裂隙狭小を伴った圧潰のない骨頭を精査したところ、MRI ならびに病理組織所見から大腿骨頭壊死と診断した症例を経験したので報告する。

症例は55歳女性、アルコール多飲歴やステロイド治療歴はなく、BMIは33.4と肥満を認めた。初診時単純X線およびCTでは右股関節荷重部内側に関節裂隙狭小化を認めたが、明らかな帯状硬化像や骨頭圧潰は認めなかった。MRIでは荷重部内側に抹消凸のT1 low bandで境界された病変を認め、同部は組織学的には壊死骨梁から成っており、その周辺には添加骨形成を伴った壊死骨梁を認めた。骨頭関節軟骨の菲薄化は壊死領域で最も顕著であった。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONFH)に伴う関節症性変化は通常骨頭圧潰後に起こるとされている。今回、関節裂隙狭小を伴った圧潰のない骨頭を精査したところ、MRIならびに病理組織所見から大腿骨頭壊死と診断した1例を経験したので報告する。

2. 症例

症例は55歳女性。職業は看護師。2018年初頭より特に誘引なく右股関節痛が出現。2019年2月、症状増悪を認めたため前医を受診。MRIにて右ONFHを指摘され、増悪から2週後に当科受診した。既往歴にステロイド治療歴やアルコール多飲歴はなかった。

初診時身体所見は、身長:170.0cm、体重:96.5kg、BMI 33.4。歩行は1本杖歩行。右股関節痛著明であり、夜間痛も認めていた。股関節可動域は屈曲110°/110°、外転20°/30°、外旋15°/40°、内旋20°/20°と右優位の軽度の制限を認めた。

初診時単純X線およびCTにおいて、右股関節に内側優位の関節裂隙狭小化を認めた。CE角は33°/30°で、明らかな帯状硬化像や骨頭圧潰は認めなかった。MRIでは、骨頭の荷重部内側に末梢凸のT1 low bandで境界された病変を認めたが、骨髄浮腫は認めなかった。

その後も症状改善なく、初診から約1ヶ月後に右人

工股関節全置換術を施行した。摘出骨頭の肉眼所見では、荷重部やや内側を中心に広範囲に軟骨変性を認めた。断面では、MRIにおけるT1 low bandで境界された病変と一致した部分に黄白色調の領域を認めた。

病理組織学的には、上記の黄白色調の領域は壊死骨梁からなっており、その周辺は添加骨形成や骨芽細胞の配列を伴った壊死骨梁を認めた(図1)。また、骨頭関節軟骨の菲薄化は荷重部内側の壊死領域で最も顕著であった。軟骨下骨の連続性は保たれており、骨頭圧潰は認めなかった。

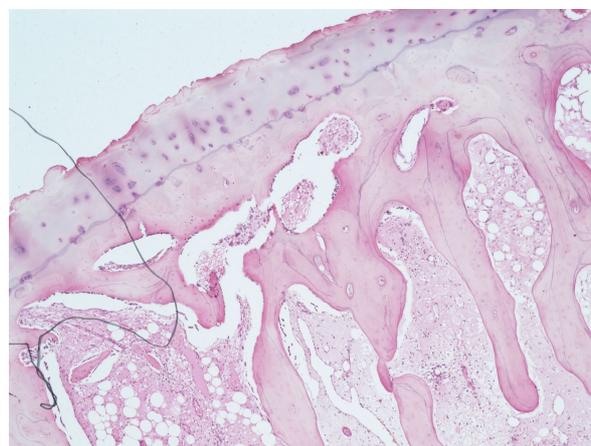


図1:壊死域に隣接する修復域

3. 考察

大腿骨頭壊死症(ONFH)に伴う関節症性変化は通常骨頭圧潰後に起こるとされているが、本症例は骨頭圧潰前にも関わらず骨頭軟骨変性が著明であった。渉猟しうる限り本症例と同様の報告はなく、ONFHとしては非典型的である。本症例の骨頭軟骨変性は荷重部ではなく、その内側の壊死領域を中心に分布しており、骨頭軟骨の菲薄化は壊死領域で最も顕著であった。安倍らは、圧潰前に得られた生検標本の関節軟骨は正常軟骨とは異なった所見を認めたと報告しているが¹⁾、ONFHの軟骨に関する報告は極めて少なく、本症における軟骨変性と骨壊死との因果関係は不明である。

本邦で多いDDH由来の変形性関節症(OA)では荷重部、特に関節辺縁の上外側部を中心に関節症性変化が進行する²⁾。本症例は臼蓋形成不全を認めずDDH由来のOAとは異なる所見であったが、OAには少ないながら内側型も存在する³⁾。本症例の病理所見はONFHの特徴である3層構造(壊死域、修復域、健全域)を呈しており、OAに続発したものではないことが示唆されるが、BMI33.4と肥満体型で看護師という患者背景を考慮すると、ONFHに偶発的に内側型OAを合併した可能性は否定できない。

4. 結論

関節裂隙狭小を伴った圧潰のない骨頭を精査したところ、MRIならびに病理組織所見から大腿骨頭壊死と診断した1例を経験した。軟骨変性は荷重部内側の壊死領域を中心に生じていた。

5. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 山本典子 本村悟朗 河野紘一郎 馬場省次 山口亮介 藤井政徳 池村聡 中島康晴:骨頭圧潰なく関節症性変化を来した特発性大腿骨頭壊死症の1例、第46回日本股関節学会学術集会。宮崎、2019.10.26

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) 安倍吉則、高橋新、肥後直彦、土肥修、渡辺茂、関谷元彦、長沼廣、佐藤真一. 軽度圧潰期(stage ,)特発性大腿骨頭壊死症の病理組織学的骨頭関節軟骨病変 仙台市立病院医誌 1996;16:9-15
- 2) 為貝秀明、大谷卓也、川口泰彦、藤井英紀、上野豊、加藤努、羽山哲生、丸毛啓史. 単純X線所見から見た末期股関節症の原因疾患特定の試み 発育性形成不全と他疾患の比較 Hip joint 2012;38:745-749
- 3) 川那部圭一、古屋佑樹、笠原仁菜. 外側関節裂隙の狭小が軽微な内側型変形性股関節症 Hip joint 2018;44:173-175

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 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

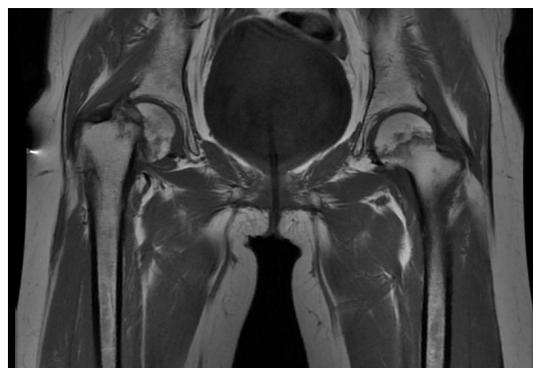


図1-b 前医初診時の股関節単純MRI T1強調像

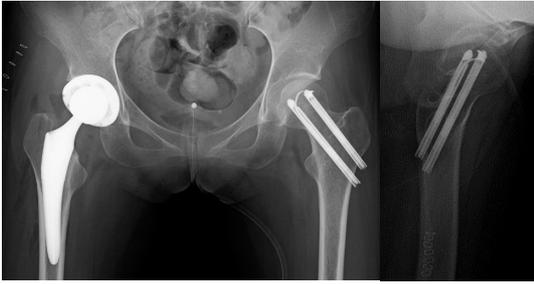


図 1-c 前医術後 1 週の股関節単純 X 線像

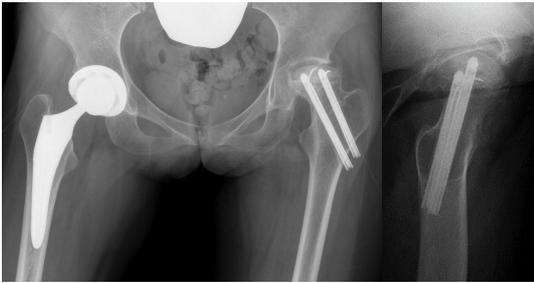


図 1-d 前医術後 17 ヶ月後の股関節単純 X 線像

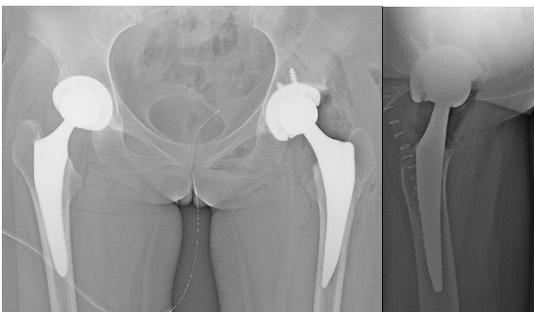


図 1-e THA 術後の単純 X 線像

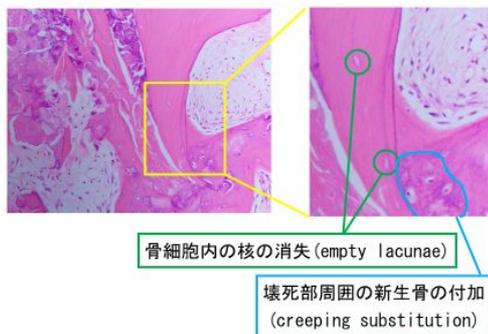


図 1-f 病理画像

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

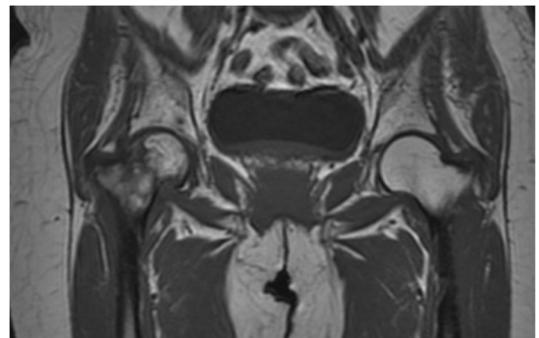


図 2-b 前医初診時の股関節単純 MRI T1 強調像



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

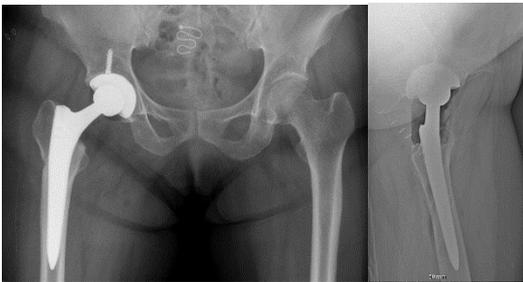


図 2-e THA 術後の単純 X 線像

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、Stage 2 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

なし

7. 参考文献

- 1) Miyahara HS, Rosa BB, Hirata FY, Gurgel HMC, Eijnisman 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

特発性大腿骨頭壊死症 診療ガイドライン策定の進捗報告

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)

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、梶野 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、齊藤 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、穴戸 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、3つの Background question (BQ; 1. 疫学、2. 病態、3. 診断) と、4つの、clinical question (CQ; 4. 保存療法、5. 手術治療・再生治療・骨移植 6. 手術治療・骨切り術、7. 手術治療・人工物置換) を設定し、Pubmed 及び医中誌から各 BQ 及び 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。平成 31 年 2 月に一般にむけてホームページ上でパブリックコメントを、また、日本整形外科学会会員に対し、平成 31 年 4 月より日本整形外科学会ホームページ上で、さらに令和元年 5 月第 92 回日本整形外科学会学術集会においてパブリックコメントを収集しガイドライン発刊に向けて準備を行い、同年 10 月に発刊となった。

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、の Background question (BQ) 及び clinical question (CQ) について文献を選択し、エビデンスをまとめ、各 BQ/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た。また、ガイドラインの修正を行い、推奨 Grade の合意率を集計した。さらに、パブリックコメントを収集し、Minds 2014 に準拠するようにガイドラインの修正を行った。

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、3つの Background question (BQ; 1. 疫学、2. 病態、3. 診断) と、4つの、clinical question (CQ; 4. 保存療法、5. 手術治療・再生治療・骨移植 6. 手術治療・骨切り術、7. 手術治療・人工物置換) を設定し文献検索式から 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 12 Background question (BQ) と 13 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しかないと考えられます。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で、「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%

平成 31 年 2 月ホームページ掲載

一般に向けてパブリックコメントを収集するために、2019 年 2 月に大阪大学整形外科ホームページ内にガイドライン案を 1 か月間公開した。また、一般社団法人“全国膠原病友の会”患者団体に告知を行った。一般からのパブリックコメントはなく、数名のガイドライン委員から本文修正のコメントを収集した。

Minds2014 年版に準拠したガイドラインに校正

次に、日本整形外科学会ホームページ内にパブリックコメント収集のためのガイドライン公開の準備を行った。

2017 年以降発行の日整会診療ガイドラインは、これまでの Minds 2007 年版から Minds 2014 年版に準拠

して作成することが決まっていた。そのため、国際医学情報センターにMinds2014年版に準拠するように、エビデンス評価の修正を依頼した。

Clinical question (CQ) は治療に対してのみに用いる用語で、疫学、病態、診断である CQ1-3 については疾患トピックの基本的特徴としてバックグラウンドクエスチョン(Background question: BQ)と名称を変更することとなった。また、「エビデンスレベル」を「エビデンスの強さ」に変更し、BQ については、推奨度、エビデンスの強さを記載しないこととなった。

第 92 回日整会シンポジウムにて告知及び日整会ホームページ内掲載

平成 31 年 4 月 26 日より 1 か月間日整会ホームページ内掲載し、令和元年 5 月に第 92 回日整会シンポジウムにて告知した。パブリックコメントはなく、この案で決定となった。

4. 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、3 つの Background question (BQ; 1. 疫学、2. 病態、3. 診断) と、4 つの clinical question (CQ; 4. 保存療法、5. 手術治療・再生治療・骨移植 6. 手術治療・骨切り術、7. 手術治療・人工物置換) を設定、パブリックコメントを収集し、ガイドライン案を決定し、令和元年 10 月に発刊となった。

5. 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

日本整形外科学会、厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班監修、特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019. 南江堂、2019 年 10 月発刊

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
日本整形外科学会・厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班 監修	特発性大骨頭壊死症診療ガイドライン2019	日本整形外科学会・厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班 監修	特発性大骨頭壊死症診療ガイドライン 2019	南江堂	日本	2019	
Fukushima W	Descriptive and analytical epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors.		Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer			2018	pp33-45

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
Kaneko S, Takegami Y, Seki T, Fukushima W, Ando W, Ishiguro N, Sugano N	Surgery trends for osteonecrosis of the femoral head: a fifteen-year multi-center study in Japan.	Int Orthop	in press		
Sakamoto M, Hiasa Y, Otake Y, Takao M, Suzuki Y, Sugano N, Sato Y	Bayesian segmentation of hip and thigh muscles in metal artifact-contaminated CT using convolutional neural network-enhanced normalized metal artifact reduction.	Journal of Signal Processing Systems	in press		
Takashima K, Nakahara I, Uemura K, Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N	Clinical outcomes of proximal femoral fractures treated with a novel carbon fibre-reinforced polyetheretherketone intramedullary nail.	Injury	in press		
Jodeiri A, Zoroofi RA, Hiasa Y, Takao M, Sugano N, Sato Y, Otake Y	Fully automatic estimation of pelvic sagittal inclination from anterior-posterior radiography image using deep learning framework.	Comput Meths Programs Biomed	Feb	23;184:105282 doi:10.1016/j.compbi.2019.105282.	2020

Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford MW, Iorio R, Jo WL, Jones LC, Khanduja V, Kim HKW, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Nakamura J, Parvizi J, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Zhao DW	The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head.	J Arthroplasty	34(1)	169-174.e1. pii:S0883-5403(19)31101-5. doi:10.1016	2019
Tani T, Takao M, Uemura K, Otake Y, Hamada H, Ando W, Sato Y, Sugano N	Posterior Pelvic Tilt from Supine to Standing in Patients with Symptomatic Developmental Dysplasia of the Hip.	J Orthop Res	38(3)	578-587. doi:10.1002/jor.24484.	2020
Hiasa Y, Otake Y, Takao M, Ogawa T, Sugano N, Sato Y	Automated Muscle Segmentation from Clinical CT using Bayesian U-Net for Personalized Musculoskeletal Modeling.	IEEE Trans Med Imaging	39(4)	1030-1040. doi:10.1109/TMI.2019.2940555.	2020
Tsuda K, Takao M, Kim JH, Abe H, Nakamura N, Sugano N	Asymptomatic deep venous thrombosis after elective hip surgery may be allowed to be left without thromboprophylaxis, minimum two-year follow-up.	J Arthroplasty	35(2)	563-568. doi:10.1016/j.arth.2019.08.062.	2020
Takao M, Abe H, Sakai T, Hamada H, Takahara S, Sugano N	Transitional changes in the incidence of hip osteonecrosis among renal transplant recipients.	J Orthop Sci	25(3)	466-471. doi:10.1016/j.jos.2019.06.009.	2020
Uemura K, Boughton OR, Logishetty K, Halewood C, Clarke SG, Harris SJ, Sugano N, Cobb JP	A single-use, size-specific, nylon arthroplasty guide: a preliminary study for hip resurfacing.	Hip Int	30(1)	71-77. doi:10.1177/1120700019834918.	2020
Ogawa T, Takao M, Otake Y, Yokota F, Hamada H, Sakai T, Sato Y, Sugano N	Validation study of the CT-based cross-sectional evaluation of muscular atrophy and fatty degeneration around the pelvis and the femur.	J Orthop Sci	25(1)	139-144. doi:10.1016/j.jos.2019.02.004.	2020

Maeda Y, Nakamura N, Takao M, Hamada H, Sugano N	Risk of injury to the femoral blood vessels based on the extent of acetabular dysplasia in total hip arthroplasty.	J Artif Organ	Dec;22(4)	324-329 doi:10.1007/s10047-019-01116-4. Epub 2019 Jul 5.	2019
Sato R, Takao M, Hamada H, Sakai T, Marumo K, Sugano N	Clinical accuracy and precision of hip resurfacing arthroplasty using computed tomography-based navigation.	Int Orthop	Aug;43(8)	1807-1814 doi:10.1007/s00264-018-4113-6. Epub 2018 Aug 22.	2019
Tanaka T, Takao M, Sakai T, Hamada H, Tanaka S, Sugano N	Variations in Sagittal and Coronal Stem Tilt and Their Impact on Prosthetic Impingement in Total Hip Arthroplasty.	Artif Organs	Jun;43(6)	569-576 doi:10.1111/aor.13388. Epub 2018 Dec 21.	2019
Boughton OR, Uemura K, Tamura K, Takao M, Hamada H, Cobb JP, Sugano N	Gender and Disease Severity Determine Proximal Femoral Morphology in Developmental Dysplasia of the Hip.	J Orthop Res	May;37(5)	1123-1132 doi:10.1002/jor.24272. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30839114.	
Maeda Y, Nakamura N, Tsujimoto T, Sugano N	Higher blood glucose and larger fluctuations detected postoperatively using continuous glucose monitoring: a preliminary study following total knee or hip arthroplasty.	J Exp Orthop	Apr 1;6(1)	15 doi:10.1186/s40634-019-0181-9. PubMed PMID: 30937670.	2019
Sakai T, Abe H, Nakamura N, Hamada H, Takao M, Sugano N	Differences in activities of daily living after hip arthroplasty among hip resurfacing, anterolateral THA, and posterolateral THA: a propensity score matched analysis.	J Artif Organ	Mar;22(1)	84-90 doi:10.1007/s10047-018-1069-7. Epub 2018 Sep 24.	2019
Tamura K, Takao M, Hamada H, Ando W, Sakai T, Sugano N	Femoral morphology asymmetry in hip dysplasia makes radiological leg length measurement inaccurate.	Bone Joint J	Mar;101-B(3)	297-302 doi:10.1302/0301-620X.101B3.BJJ-2018-0965.R1.	2019
Takao M, Hamada H, Sakai T, Sugano N	Factors influencing the accuracy of iliosacral screw insertion using 3D fluoroscopic navigation.	Arch Orthop Trauma Surg	Feb;139(2)	189-195 doi:10.1007/s00402-018-3055-1. Epub 2018 Oct 29.	2019
Nakaya R, Takao M, Hamada H, Sakai T, Sugano N	Reproducibility of the Dorr classification and its quantitative indices on plain radiographs.	Orthop Traumatol Surg Res	Feb;105(1)	17-21 doi:10.1016/j.otsr.2018.11.008. Epub 2018 Dec 26.	2019

Uemura K, Takao M, Otake Y, Koyama K, Yokota F, Hamada H, Sakai T, Sato Y, Sugano N	Reproducibility of pelvic sagittal inclination while acquiring radiographs in supine and standing postures.	J Orthop Surg (Hong Kong)	Jan-Apr;27(1)	2309499019828515. doi:10.1177/2309499019828515. PMID: 30798713.	2019
Whitmarsh T, Otake Y, Uemura K, Takao M, Sugano N, Sato Y	A cross-sectional study on the age-related cortical and trabecular bone changes at the femoral head in elderly female hip fracture patients.	Sci Rep	Jan 22;9(1)	305 doi:10.1038/s41598-018-36299-y.	2019
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	Jan;34(1)	163-168.e1 doi:10.1016/j.arth.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30348552.	2019
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	Jan;34(1)	169-174.e1 doi:10.1016/j.arth.2018.09.006. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30348559.	2019
Zhu W, Fujiwara A, Nishiike N, Nakashima S, Gu H, Marin E, Sugano N, Pezzotti G	Mechanisms induced by transition metal contaminants and their effect on the hydrothermal stability of zirconia-containing bioceramics: an XPS study.	Phys Chem Chem Phys	Nov21;20(45)	28929-28940. doi:10.1039/c8cp06027d.	2018

Nakamura N, Sugano N, Sakai T, Nakahara I	Does Robotic Milling For Stem Implantation in Cementless THA Result in Improved Outcomes Scores or Survivorship Compared with Hand Rasping? Results of a Randomized Trial at 10 Years.	Clin Orthop Relat Res.	Nov;476(11)	2169-2173. doi:10.1097/CORR.0000000000000467. PMID: 30179958.	2018
Ogawa T, Takao M, Hamada H, Sakai T, Sugano N	Soft tissue tension is four times lower in the unstable primary total hip arthroplasty.	Int Orthop	Sep;42(9)	2059-2065. doi:10.1007/s00264-018-3908-9. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29589084.	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	Jul;42(7)	1661-1668. doi:10.1007/s00264-018-3980-1. Epub 2018 May 12. PMID: 29754187.	2018
Hamada H, Takao M, Sakai T, Sugano N	Subchondral fracture begins from the bone resorption area in osteonecrosis of the femoral head: a micro-computerised tomography study.	Int Orthop	Jul;42(7)	1479-1484. doi:10.1007/s00264-018-3879-x. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29541811.	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	Jul;42(7)	1517-1525. doi:10.1007/s00264-018-3897-8. Epub 2018 Mar 23.	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	Jul;42(7)	1557-1563. doi:10.1007/s00264-018-3898-7. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29602969.	2018
Yokota F, Otake Y, Takao M, Ogawa T, Okada T, Sugano N, Sato Y.	Automated muscle segmentation from CT images of the hip and thigh using a hierarchical multi-atlas method.	Int J Comput Assist Radiol Surg	Jul;13(7)	977-986 doi:10.1007/s11548-018-1758-y. Epub 2018 Apr 6.	2018

Pezzotti G, Zhu W, Sugano N, Marin E, Yamamoto K, Nishiike N, Hori T, Rondinella A, McEntire BJ, Bock R, Sonny Bal B	Oxide ceramic femoral heads contribute to the oxidation of polyethylene liners in artificial hip joints.	J Mech Behav Biomed Mater	Jun;82	168-182 doi:10.1016/j.jmbbm.2018.03.021. Epub 2018 Mar 17.	2018
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	Jun;476(6)	1240-1249 doi:10.1007/s11999-00000000000245.	2018
Hamada H, Takao M, Sakai T, Sugano N	Morphological variation of the anterior inferior iliac spine affects hip range of motion in flexion after rotational acetabular osteotomy.	Int Orthop	Jun;42(6)	1247-1252 doi:10.1007/s00264-017-3673-1. Epub 2017 Oct 28.	2018
Uemura K, Takao M, Otake Y, Hamada H, Sakai T, Sato Y, Sugano N	The distribution of bone mineral density in the femoral heads of unstable intertrochanteric fractures.	J Orthop Surg (Hong Kong)	May-Aug;26(2)	2309499018778325 doi:10.1177/2309499018778325. PMID: 29852815.	2018
Ogawa T, Takao M, Sakai T, Sugano N	Factors related to disagreement in implant size between preoperative CT-based planning and the actual implants used intraoperatively for total hip arthroplasty.	Int J Comput Assist Radiol Surg	Apr;13(4)	551-562 doi:10.1007/s11548-017-1693-3. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29236207.	2018
Uemura K, Takao M, Hamada H, Sakai T, Sugano N	Change in Axial Rotation of the Femur in the Resting Supine Position Following Total Hip Arthroplasty.	Artif Organs	Mar;42(3)	290-296 doi:10.1111/aor.12998. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28975643.	2018
Uemura K, Takao M, Hamada H, Sakai T, Ohzono K, Sugano N	Long-term results of Birmingham hip resurfacing arthroplasty in Asian patients.	J Artif Organs	Mar;21(1)	117-123 doi:10.1007/s10047-017-0981-6. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856453.	2018
Takao M, Otake Y, Fukuda N, Sato Y, Armand M, Sugano N	The Posterior Capsular Ligamentous Complex Contributes to Hip Joint Stability in Distraction.	J Arthroplasty	Mar;33(3)	919-924 doi:10.1016/j.arth.2017.10.026. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29137900.	2018

Uemura K, Takao M, Otake Y, Koyama K, Yokota F, Hamada H, Sakai T, Sato Y, Sugano N	Can Anatomic Measurements of Stem Anteversion Angle Be Considered as the Functional Anteversion Angle?	J Arthroplasty	Feb;33(2)	595-600 doi:10.1016/j.arth.2017.09.027. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28993085.	2017
Sakai T, Hamada H, Takao M, Murase T, Yoshikawa H, Sugano N	Validation of patient-specific surgical guides for femoral neck cutting in total hip arthroplasty through the anterolateral approach.	Int J Med Robot	Sep;13(3)	doi:10.1002/rcs.1830. Epub 2017 May 8.	2017
Zhu W, Marin E, Sugano N, Pezzotti G	Tensor-resolved Raman spectroscopic analysis of wear-induced residual stress fields in long-term alumina hip-joint retrievals.	J Mech Behav Biomed Mater	Feb;66	201-210 doi:10.1016/j.jmbm.2016.11.016. Epub 2016 Nov 20. PMID: 27912168.	2017
Pezzotti G, Zhu W, Zanocco M, Marin E, Sugano N, McEntire BJ, Bal BS	Reconciling in vivo and in vitro kinetics of the polymorphic transformation in zirconia-toughened alumina for hip joints: II. Theory.	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	Feb 1;71	446-451 doi:10.1016/j.msec.2016.10.031. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27987730.	2017
Pezzotti G, Bal BS, Zanocco M, Marin E, Sugano N, McEntire BJ, Zhu W	Reconciling in vivo and in vitro kinetics of the polymorphic transformation in zirconia-toughened alumina for hip joints: III. Molecular scale mechanisms.	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	Feb 1;71	552-557 doi:10.1016/j.msec.2016.11.007. Epub 2016 Nov 4 PMID: 27987743.	2017
Tamura S, Nishihara S, Takao M, Sakai T, Miki H, Sugano N	Does Pelvic Sagittal Inclination in the Supine and Standing Positions Change Over 10 Years of Follow-Up After Total Hip Arthroplasty?	J Arthroplasty	Mar;32(3)	877-882 doi:10.1016/j.arth.2016.08.035. Epub 2016 Sep 9.	2017
Bal BS, Zhu W, Zanocco M, Marin E, Sugano N, McEntire BJ, Pezzotti G	Reconciling in vivo and in vitro kinetics of the polymorphic transformation in zirconia-toughened alumina for hip joints: I. Phenomenology.	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	Mar 1;72	252-258 doi:10.1016/j.msec.2016.11.059. Epub 2016 Nov 20. PMID: 28024583.	2017
Pezzotti G, Marin E, Adachi T, Rondinella A, Boschetto F, Zhu W, Sugano N, Bock RM, McEntire B, Bal SB	Bioactive silicon nitride: A new therapeutic material for osteoarthritis.	Sci Rep	Mar 22;7	44848. doi:10.1038/srep44848. PMID: 28327664.	2017
Takao M, Nishii T, Sakai T, Sugano N	Comparison of rotational acetabular osteotomy performed with navigation by surgeons with different levels of experience of osteotomies.	Int J Comput Assist Radiol Surg	May;12(5)	841-853 doi:10.1007/s11548-016-1494-0. Epub 2016 Oct 25.	2017

Fukuda N, Otake Y, Takao M, Yokota F, Ogawa T, Uemura K, Nakaya R, Tamura K, Grupp RB, Farvardin A, Armand M, Sugano N, Sato Y	Estimation of attachment regions of hip muscles in CT image using muscle attachment probabilistic atlas constructed from measurements in eight cadavers.	Int J Comput Assist Radiol Surg	May;12(5)	733-742 doi:10.1007/s11548-016-1519-8. Epub 2017 Feb 10.	2017
Maeda Y, Nakamura N, Sugano N	Improvement of activities of daily living after total hip arthroplasty using a computed tomography-based navigation system.	J Artif Organ	Jun;20(2)	152-157 doi:10.1007/s10047-017-0950-0. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28243756.	2017
Abe H, Sakai T, Ogawa T, Takao M, Nishii T, Nakamura N, Sugano N	Characteristics of bone turnover markers in rapidly destructive coxopathy.	J Bone Miner Metab	Jul;35(4)	412-418 doi:10.1007/s00774-016-0769-4. Epub 2016 Aug 22.	2017
Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fujie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y, Ikegawa S	Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head.	Sci Rep	Nov8;7(1)	15035 doi:10.1038/s41598-017-14778-y.	2017
Uemura K, Takao M, Otake Y, Koyama K, Yokota F, Hamada H, Sakai T, Sato Y, Sugano N	Change in Pelvic Sagittal Inclination From Supine to Standing Position Before Hip Arthroplasty.	J Arthroplasty	Aug;32(8)	2568-2573 doi:10.1016/j.arth.2017.03.015. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28392134.	2017
Takao M, Sakai T, Hamada H, Sugano N	Error range in proximal femoral osteotomy using computer tomography-based navigation.	Int J Comput Assist Radiol Surg	Dec;12(12)	2087-2096 doi:10.1007/s11548-017-1577-6. Epub 2017 Apr 1.	2017

Shirai T, Tsuchiya H, Terauchi R, Tsuchida S, Mizoshiri N, Mori Y, Takeuchi A, Hayashi K, Yamamoto N Ikoma K, Kubo T	A retrospective study of antibacterial iodine-coated implants for postoperative infection.	Medicine (Baltimore)	Nov;98(45)	e17932 doi:10.1097/MD.000000000017932. PubMed PMID:31702678; PubMed Central PMCID:PMC6855576.	2019
Arai Y, Hara K, Inoue H, Minami G, Kida Y, Fujiwara H, Kubo T	Early Clinical Results of Arthroscopically Assisted Drilling via the Radius in a Distal-to-Proximal Direction for Osteochondritis Dissecans of the Elbow.	Orthop J Sports Med	Sep 6;7(9)	2325967119868937. doi:10.1177/2325967119868937. Collection 2019 Sep. PubMed PMID:31523694; PubMed Central PMCID: PMC6732861.	2019
Mizoshiri N, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S, Mori Y, Hayashi D, Kishida T, Arai Y, Mazda O, Nakanishi T, Kubo T	The tetraspanin CD81 mediates the growth and metastases of human osteosarcoma.	Cell Oncol (Dordr)	Dec;42(6)	861-871 doi:10.1007/s13402-019-00472-w. Epub 2019 Sep 7. PubMed PMID:31494861.	2019
Imoto D, Itoh N, Kubo S, Yamaguchi M, Shimizu N, Seo K, Sawada K, Ohashi S, Mikami Y, Kubo T	Motion analysis of operating a balance exercise assist robot system during forward and backward movements.	J Phys Ther Sci	Jun;31(6)	475-481 doi:10.1589/jpts.31.475. Epub 2019 Jun 1. PubMed PMID:1320782; PubMed Central PMCID: PMC6565836.	2019
Goto R, Toyama S, Sawada K, Takamuku K, Kubo T, Takahashi T	The Usefulness of Basic Movement Scale in Hip Fracture Patients: Construct Validity from a Cross-Sectional Study.	Am J Phys Med Rehabil	Dec;98(12)	1099-1105 doi:10.1097/PHM.0000000000001254. PubMed PMID: 31246614.	2019
Asada M, Tokunaga D, Arai Y, Oda R, Fujiwara H, Yamada K, Kubo T	Degeneration of the Sacroiliac Joint in Hip Osteoarthritis Patients: A Three-Dimensional Image Analysis.	J Belg Soc Radiol	May 23;103(1)	36 doi:10.5334/jbsr.1648. PubMed PMID:31149653; PubMed Central PMCID: PMC6534012.	2019

Tanaka K, Yoshida T, Hosoi K, Okubo N, Okada N, Hara Y, Kabuto Y, Kubo T	Intracerebral hemorrhage due to cerebral venous thrombosis during posterior cervical decompression and fusion for traumatic cervical cord injury: A case report.	Medicine (Baltimore)	May;98(19)	e15531 doi:10.1097/MD.0000000000155311. PubMed PMID:31083201; PubMed Central PMCID: PMC6531142.	2019
Wada H, Ikoma K, Oka Y, Nishida A, Onishi O, Kim WC, Tanida T, Yamada S, Matsuda KI, Tanaka M, Kubo T	Status of growth plates can be monitored by MRI.	J Magn Reson Imaging	Jan;51(1)	133-143 doi:10.1002/jmri.26771. Epub 2019 May 1. PubMed PMID:31044458.	2020
Kido M, Ikoma K, Sotozono Y, Ikeda R, Imai K, Maki M, Ohashi S, Kubo T	The influence of hallux valgus and flatfoot deformity on metatarsus primus elevatus: radiographic study.	J Orthop Sci.	Mar;25(2)	291-296. doi:10.1016/j.jos.2019.03.020. PubMed PMID:31010610.	2020
Kido M, Ikoma K, Ikeda R, Hosokawa T, Hara Y, Imai K, Maki M, Ohashi S, Mikami Y, Kubo T	Reproducibility of radiographic methods for assessing longitudinal tarsal axes: Part 1: Consecutive case study.	Foot (Edinb)	ep;40	1-7 doi:10.1016/j.foot.2019.03.003. PubMed PMID:30978533.	2019
Ikoma K, Kido M, Maki M, Imai K, Hara Y, Ikeda R, Ohashi S, Shirai T, Kubo T	Early stage and small medial osteochondral lesions of the talus in the presence of chronic lateral ankle instability: A retrospective study.	J Orthop Sci	Jan;25(1)	178-182 doi:10.1016/j.jos.2019.02.003. PubMed PMID:30797664.	2020
Yamamoto H, Saito M, Goto T, Ueshima K, Ishida M, Hayashi S, Ikoma K, Mazda O, Kubo T	Heme oxygenase-1 prevents glucocorticoid and hypoxia-induced apoptosis and necrosis of osteocyte-like cells.	Med Mol Morphol	Sep;52(3)	173-180 doi:10.1007/s00795-018-00215-0. PubMed PMID:30706191.	2019
Otakara E, Nakagawa S, Arai Y, Inoue H, Kan H, Nakayama Y, Fujii Y, Ueshima K, Ikoma K, Fujiwara H, Kubo T	Large deformity correction in medial open-wedge high tibial osteotomy may cause degeneration of patellofemoral cartilage: A retrospective study.	Medicine (Baltimore)	Feb;98(5)	e14299 doi:10.1097/MD.000000000014299. PubMed PMID:30702601; PubMed Central PMCID: PMC6380813.	2019

Itoh N, Imoto D, Kubo S, Yamaguchi M, Shimizu N, Toyama S, Mikami Y, Kubo T	Kinematic, kinetic, and electromyographic characteristics during quiet standing on a balance exercise assist robot.	J Phys Ther Sci	Oct;30(10)	1262-1266 doi:10.1589/jpts.30.1262. Epub 2018 Oct 12. PubMed PMID: 30349161; PubMed Central PMCID: PMC6181658.	2018
Hosokawa T, Ikoma K, Kido M, Hara Y, Maki M, Ohashi S, Kubo T	Subcutaneous rupture of the flexor hallucis longus tendon at the musculotendinous junction in a soccer player.	J Orthop Sci	Sep 14	pii:S0949-2658(18)30235-5. doi:10.1016/j.jos.2018.08.011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30224230.	2018
Maeda H, Ikoma K, Toyama S, Taniguchi D, Kido M, Ohashi S, Kubo S, Hishikawa N, Sawada K, Mikami Y, Kubo T	A kinematic and kinetic analysis of the hip and knee joints in patients with posterior tibialis tendon dysfunction; comparison with healthy age-matched controls.	Gait Posture	Oct;66	228-235 doi:10.1016/j.gaitpost.2018.08.040. Epub 2018 Sep 5. PubMed PMID:30212782.	2018
Itoh N, Imoto D, Kubo S, Takahashi K, Hishikawa N, Mikami Y, Kubo T	Gait training using a stationary, one-leg gait exercise assist robot for chronic stroke hemiplegia: a case report.	J Phys Ther Sci	Aug;30(8)	1046-1051 doi:10.1589/jpts.30.1046. Epub 2018 Jul 24. PubMed PMID: 30154598; PubMed Central PMCID: PMC6110205.	2018
Kitanaka S, Takatori R, Arai Y, Nagae M, Tonomura H, Mikami Y, Inoue N, Ogura T, Fujiwara H, Kubo T	Facet Joint Osteoarthritis Affects Spinal Segmental Motion in Degenerative Spondylolisthesis.	Clin Spine Surg	Oct;31(8)	E386-E390 doi:10.1097/BSD.0000000000000674. PubMed PMID: 29912734.	2018
Kan H, Arai Y, Nakagawa S, Inoue H, Fujii Y, Fujiwara H, Kubo T	All-Inside Meniscus Repair Method for Injury of the Margin of the Anterior Segment of the Meniscus.	Arthrosc Tech	Feb;7(3)	e215-e218 doi:10.1016/j.eats.2017.08.072. eCollection 2018 Mar. PubMed PMID:29881692; PubMed Central PMCID: PMC5989657.	2018

Murakami K, Arai Y, Ikoma K, Kato K, Inoue H, Nakagawa S, Fujii Y, Ueshima K, Fujiwara H, Kubo T	Total resection of any segment of the lateral meniscus may cause early cartilage degeneration: Evaluation by magnetic resonance imaging using T2 mapping.	Medicine (Baltimore)	Jun;97(23)	e11011 doi:10.1097/MD.0000000000110111. PubMed PMID:29879063; PubMed Central PMCID:PMC5999468.	2018
Shimomura S, Inoue H, Arai Y, Nakagawa S, Fujii Y, Kishida T, Ichimaru S, Tsuchida S, Shirai T, Ikoma K, Mazda O, Kubo T	Treadmill Running Ameliorates Destruction of Articular Cartilage and Subchondral Bone, Not Only Synovitis, in a Rheumatoid Arthritis Rat Model.	Int J Mol Sci	Jun3;19(6)	pii: E1653 doi:0.3390/ijms19061653. PubMed PMID:29865282; PubMed Central PMCID: PMC6032207.	2018
Hatta Y, Tonomura H, Nagae M, Takatori R, Mikami Y, Kubo T	Clinical Outcome of Muscle-Preserving Interlaminar Decompression (MILD) for Lumbar Spinal Canal Stenosis: Minimum 5-Year Follow-Up Study.	Spine Surg Relat Res	May29;35(1)	54-60 doi:10.22603/ssrr.2017-0097. eCollection 2019 Jan 25. PubMed PMID:31435552; PubMed Central PMCID: PMC6690127.	2018
Sasaki K, Morihara T, Kida Y, Furukawa R, Arai Y, Fujiwara H, Kubo T	Visualization of rotator cuff tear morphology by radial magnetic resonance imaging.	Clin Imaging	Jul Aug;50	264-272 doi:10.1016/j.clinimag.2018.04.005. Epub 2018 Apr 10. PubMed PMID:29715640.	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	2018;37(2)	84-94 doi:10.1080/1538378.2018.1466310. Epub 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29708772.	2018
Inoue H, Hara K, Arai Y, Nakagawa S, Kan H, Hino M, Fujiwara H, Kubo T	Outcome of Low-Invasive Local Split-Thickness Lengthening for Iliotibial Band Riction Syndrome.	Int J Sports Med	Feb;39(3)	232-236 doi:10.1055/s-0043-122152. Epub 2018 Jan 23. PubMed PMID: 29361639.	2018

Sakata M, Tonomura H, Itsuji T, Ishibashi H, Takatori R, Mikami Y, Nagae M, atsuda KI, Tabata Y, Tanaka M, Kubo T	Bone Regeneration of Osteoporotic Vertebral Body Defects Using Platelet-Rich Plasma and Gelatin β -Tricalcium Phosphate Sponges.	Tissue Eng Part A	Jun;24(11-12)	1001-1010 doi:10.1089/ten.TEA.2017.0358. Epub 2018 Apr 12. PubMed PMID:29272991.	2018
Kan H, Arai Y, Kobayashi M, Nakagawa S, Inoue H, Hino M, Komaki S, Ikoma K, Ueshima K, Fujiwara H, Yokota I, Kubo T	Fixed-flexion view X-ray of the knee superior in detection and follow-up of knee osteoarthritis.	Medicine (Baltimore)	Dec;96(49)	e9126 doi:10.1097/MD.0000000000009126. PubMed PMID:29245351; PubMed Central PMCID: PMC5728966.	2017
Inoue A, Arai Y, Nakagawa S, Inoue H, Yoshihara Y, Yamazoe S, Kubo T	Differences in patellofemoral alignment as a result of patellar shape in cruciate-retaining total knee arthroplasty without patellar resurfacing at a minimum three-year follow-up.	Knee	Dec;24(6)	1448-1453 doi:10.1016/j.knee.2017.08.050. Epub 2017 Sep 30. PubMed PMID:28974398.	2017
Hosoi K, Tonomura H, Takatori R, Nagae M, Mikami Y, Osawa T, Arai Y, Fujiwara H, Kubo T	Usefulness of anterior cervical fusion using titanium interbody cage for treatment of cervical degenerative disease with preoperative segmental kyphosis.	Medicine (Baltimore)	Aug;96(32)	e7749 doi:10.1097/MD.0000000000007749. PubMed PMID:28796062; PubMed Central PMCID:PMC5556228	2017
Nakagawa S, Arai Y, Inoue H, Hino M, Fujii Y, Komaki S, Ikoma K, Ueshima K, Fujiwara H, Kubo T	Length change patterns and shape of a grafted tendon after anatomical medial patellofemoral ligament reconstruction differs from that in a healthy knee.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	Apr;26(4)	1245-1251 doi:10.1007/s00167-017-4620-9. Epub 2017 Jul 24. PubMed PMID:28741155	2018
Horii M, Fujiwara H, Sakai R, Sawada K, Mikami Y, Toyama S, Ozaki E, Kuriyama N, Kurokawa M, Kubo T	New quantitative ultrasound techniques for bone analysis at the distal radius in hip fracture cases: differences between femoral neck and trochanteric fractures.	Clin Cases Miner Bone Metab	14	23-27 .doi:10.11138/ccm/bm/2017.14.1.023. Epub 2017 May 30. PubMed PMID: 28740521; PubMed Central PMCID: PMC5505710.	2017

Hosokawa T, Arai Y, Nakagawa S, Kubo T	Total knee arthroplasty with corrective osteotomy for knee osteoarthritis associated with malunion after tibial plateau fracture: a case report.	BMC Res Notes	Jun 26;10(1)	223 doi:10.1186/s13104-017-2553-5. PubMed PMID: 28651579; PubMed Central PMCID: PMC5485551.	2017
Nakagawa H, Morihara T, Fujiwara H, Kabuto Y, Sukenari T, Kida Y, Furukawa R, Arai Y, Matsuda KI, Kawata M, Tanaka M, Kubo T	Effect of Footprint Preparation on Tendon-to-Bone Healing: A Histologic and Biomechanical Study in a Rat Rotator Cuff Repair Model.	Arthroscopy	Aug;33(8)	1482-1492 doi:10.1016/j.arthro.2017.03.031. Epub 2017 Jun 9. PubMed PMID: 28606577.	2017
Ikoma K, Hara Y, Kido M, Imai K, Maki M, Ohashi S, Kubo T	Relationship Between Grading With Magnetic Resonance Imaging and Radiographic Parameters in Posterior Tibial Tendon Dysfunction.	J Foot Ankle Surg.	Jul-Aug;56(4)	718-723 doi:10.1053/j.jfas.2017.01.046. Epub 2017 May 6. PubMed PMID: 28487048.	2017
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	84-94 doi:10.1080/15368378.2018.1466310. Epub 2018 Apr 30.	2018
Kobayashi T, Morimoto T, Mawatari M	Letter to the Editor Regarding "Effects of Sagittal Spinal Alignment on Postural Pelvic Mobility in Total Hip Arthroplasty Candidates".	J Arthroplasty	May;35(5)	1448-1449. doi:10.1016/j.arth.2019.12.016. PubMed PMID: 31902615.	2020
Morimoto T, Sonohata M, Hirata H, Shiraki M, Ikuta K, Ogawa K, Mawatari M	Is a Fracture of the Transverse Process of L5 an Indicator of the Presence and/or Severity of a Pelvic Fracture?	Spine Surg Relat Res	Feb 28;3(4)	342-347 doi:10.22603/ssrr.2019-0001. eCollection 2019. PubMed PMID:31768454; PubMed Central PMCID: PMC6834465.	2019
Morimoto T, Sonohata M, Kitajima M, Yoshihara T, Hirata H, Mawatari M	Hip-Spine Syndrome:the Coronal Alignment of the Lumbar Spine and Pelvis in Patients with Ankylosed Hips.	Spine Surgery and Related Research	Apr 26;4(1)	37-42. doi.org/10.22603/ssrr.2019-0008	2019

Yakushiji K, Fujita K, Matsunaga-Myoji Y, Mawatari M	Expectations and depression in patients who have undergone total hip arthroplasty in Japan: A prospective cohort study.	Int J Orthop Trauma Nurs	Nov;35	100708 doi:10.1016/j.ijotn.2019.07.004. Epub 2019 Jul 10. PubMed PMID: 31522957.	2019
Matsunaga-Myoji Y, Fujita K, Ide S, Tabuchi Y, Mawatari M	Improved levels of physical activity in patients over 75 years following total knee arthroplasty.	J Orthop Surg (Hong Kong)	Sep-Dec; 27(3)	2309499019873363 doi:10.1177/2309499019873363. PubMed PMID: 31496426.	2019
Matsunaga-Myoji Y, Fujita K, Makimoto K, Tabuchi Y, Mawatari M	Three-Year Follow-Up Study of Physical Activity, Physical Function, and Health-Related Quality of Life After Total Hip Arthroplasty.	J Arthroplasty	Jan;35(1)	198-203 doi:10.1016/j.arth.2019.08.009. PubMed PMID:31481288.	2020
Kobatake T, Miyamoto H, Hashimoto A, Ueno M, Nakashima T, Murakami T, Noda I, Shobuike T, Sonohata M, Mawatari M	Antibacterial Activity of Ag-Hydroxyapatite Coating Against Hematogenous Infection by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in the Rat Femur.	J Orthop Res	Dec;37(12)	2655-2660 doi:10.1002/jor.24431. Epub 2019 Aug 20. PubMed PMID: 31373384.	2019
Hashimoto A, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M	Complications of total hip arthroplasty for patients with osteoporosis: A report of four hips in two patients.	J Orthop Sci	Jun 21: 30179-4. 0949-2658 (19)	doi:10.1016/j.jos.2019.05.019. PubMed PMID:31235196.	2019
Kobayashi T, Morimoto T, Kitajima M, Sonohata M, Mawatari M	Comments on: "The influence of spine-hip relations on total hip replacement: A systematic review" of Rivière C, Lazenneq JY, Van Der Straeten C, Auvinet E, Cobb J, Muirhead-Allwood S.	Orthop Traumatol Surg Res	Sep; 105(5):.	1025 doi:10.1016/j.otsr.2019.05.001. Epub 2019 Jun 5. PubMed PMID: 31176660.	2019
Sonohata M, Doi A, Yasaka T, Uta D, Mawatari M, Yoshimura M	Noradrenaline modulates mechanically evoked responses in the rat spinal dorsal horn: an in vivo patch-clamp study.	J Pain Res	Apr 17;12	1269-1278 doi:10.2147/JPR.S181210. eCollection 2019. PubMed PMID:31114307; PubMed Central PMCID: PMC6489873.	2019

Hashimoto A, Sonohata M, Senba H, Mawatari M	Spontaneous Flexor Tendon Rupture due to Primary Distal Radioulnar Joint Osteoarthritis.	Case Rep Orthop	Apr 9	7604897 doi:10.1155/2019/7604897. eCollection 2019. PubMed PMID:31093400; PubMed Central PMCID: PMC6481123.	2019
Shiraki M, Xu X, Iovanna JL, Kukita T, Hirata H, Kamohara A, Kubota Y, Miyamoto H, Mawatari M, Kukita A	Deficiency of stress-associated gene Nupr1 increases bone volume by attenuating differentiation of osteoclasts and enhancing differentiation of osteoblasts.	FASEB J	Aug;33(8)	8836-8852 doi:10.1096/fj.201802322RR. Epub 2019 May 8. PubMed PMID:31067083.	2019
Fukumori N, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Kurata T, Sakanishi Y, Sugioka T, Mawatari M	Reduction of Postoperative Pain by Addition of Intravenous Acetaminophen after Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study.	Acta Med Okayama	Feb;73(1)	7-14 doi:10.18926/AMO/56453. PubMed PMID: 30820049.	2019
Kawano S, Sonohata M, Eto S, Kitajima M, Mawatari M	Bone ingrowth of a cementless silver oxide-containing hydroxyapatite-coated antibacterial acetabular socket.	J Orthop Sci	Jul;24(4)	658-662 doi:10.1016/j.jos.2018.12.031. Epub 2019 Feb 2. PubMed PMID:30718042.	2019
Toda Y, Sonohata M, Ikebe S, Uchihashi K, Mawatari M	Chondromyxoid fibroma with a secondary aneurysmal bone cyst of the distal radius: A case report.	J Orthop Sci	Dec 20	S0949-2658(18)30343-9. doi:10.1016/j.jos.2018.11.017. [Epub ahead of print] PubMed PMID:30580890.	2018
Maeda K, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Risk Factors of Neuropathic Pain after Total Hip Arthroplasty.	Hip Pelvis	Dec;30(4)	226-232 doi:10.5371/hp.2018.30.4.226. Epub 2018 Dec 6. PubMed PMID:30534541; PubMed Central PMCID: PMC6284076.	2018
Sonohata M, Eriguchi M, Ogata A, Muranaka K, Mawatari M	Paradoxical brain embolism due to a popliteal venous aneurysm after minor orthopedic surgery in a 19-year-old man with patent foramen ovale: A case report.	J Orthop Sci	Oct 20	pii:S0949-2658(18)30291-4 doi:10.1016/j.jos.2018.09.019. [Epub ahead of print] PubMed PMID:30352723.	2018

Nonaka T, Sonohata M, Takeshita S, Oba Y, Fujii Y, Mawatari M	Intramuscular Myxoma in the Supinator Muscle with Transient Postoperative Posterior Interosseous Nerve Palsy: A Case Report.	Open Orthop J	Aug 31;12	353-357 doi:10.2174/1874325001812010353. eCollection 2018. PubMed PMID:30288189; PubMed Central PMCID: PMC6142668.	2018
Mizuta K, Sonohata M, Nozaki O, Kobatake T, Nakayama D, Morimoto T, Mawatari M	Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with pyogenic spondylitis: a case report.	BMC Musculoskelet Disord	Sep 18;19(1)	336 doi:10.1186/s12891-018-2255-8. PubMed PMID: 30223809; PubMed Central PMCID: PMC6142345.	2018
Fujita K, Kang HS, Mawatari M, Makimoto K, Lee M, Hwang J	Quality of life, effects on Asian Lifestyle, and perceived satisfaction after total hip arthroplasty in Japan and Korea.	Int J Orthop Trauma Nurs	Nov;31	20-25 doi:10.1016/j.ijotn.2018.07.001. Epub 2018 Jul 9. PubMed PMID: 30049583.	2018
Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Comparison of Total Hip Arthroplasty Outcomes after Failed Femoral Wedge or Curved Varus Osteotomy.	Open Orthop J	Jun 25;12	208-217 doi:10.2174/1874325001812010208. eCollection 2018. PubMed PMID:30008970; PubMed Central PMCID: PMC6018131.	2018
Kawano S, Sonohata M, Kitajima M, Mawatari M	Risk Factors for the Development of Nerve Palsy Following Primary Total Hip Arthroplasty.	Open Orthop J	Apr 23;12	164-172 doi:10.2174/1874325001812010164. eCollection 2018. PubMed PMID:29755607; PubMed Central PMCID: PMC5925863.	2018
Sonekatsu M, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Total Hip Arthroplasty for Patients with Residual Poliomyelitis at a Mean Eight Years of Follow-up.	Acta Med Okayama.	Apr;72(2)	203-210 doi:10.18926/AMO/55864. PubMed PMID: 29674772.	2018

Sonekatsu M, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Total Hip Arthroplasty for Patients with Residual Poliomyelitis at a Mean Eight Years of Follow-up.	Acta Med Okayama	Feb;72(1)	17-22 doi:10.18926/AM/O/55658. PubMed PMID: 29463934.	2018
Ikebe S, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Total hip arthroplasty following Girdlestone arthroplasty.	J Orthop Sci	May;23(3)	532-537 doi:10.1016/j.jos.2018.01.014. Epub 2018 Feb 17. PubMed PMID: 29459080.	2018
Morimoto T, Tsukamoto M, Yoshihara T, Sonohata M, Mawatari M	Minimally Invasive Endoscopic Approach to the Cervicothoracic Junction for Vertebral Osteomyelitis.	Case Rep Orthop	2017	2495041 doi:10.1155/2017/2495041.Epub 2017 Dec 11. PubMed PMID: 29375921; PubMed Central PMCID: PMC5742434.	2017
Sonohata M, Tsuruta T, Mine H, Asami A, Ishii H, Tsunoda K, Mawatari M	The Effect of Carpal Tunnel Release on Neuropathic Pain in Carpal Tunnel Syndrome.	Pain Res Manag	2017	8098473 doi:10.1155/2017/8098473. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 29081681; PubMed Central PMCID: PMC5610835.	2017
Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Wear of XLPE liner against zirconium heads in cementless total hip arthroplasty for patients under 40 years of age.	Hip Int	Nov 21;27(6)	532-536 doi:10.5301/hipint.5000513. Epub 2017 May 27. PubMed PMID: 28574118.	2017
Tsunoda K, Sonohata M, Kugisaki H, Someya S, Honke H, Komine M, Izumi M, Ide S, Mawatari M	The Effect of Air Tourniquet on Interleukin-6 Levels in Total Knee Arthroplasty.	Open Orthop J	Jan 30;11	20-28 doi:10.2174/1874325001711010020. eCollection 2017. PubMed PMID: 28217217; PubMed Central PMCID: PMC5301297.	2017

Sonohata M, Nakashima T, Suetsugi H, Kitajima M, Ueno M, Mawatari M	Medial Condyle Fracture (Kilfoyle Type III) of the Distal Humerus with Transient Fishtail Deformity after Surgery.	Case Rep Orthop.	2017	9053949 doi:10.1155/2017/9053949. Epub 2017 Dec 14. PubMed PMID: 29527370; PubMed Central PMCID: PMC5745729.	2017
Sonohata M, Yonekura Y, Kitajima M, Kawano S, Mawatari M	Transpositional periacetabular osteotomy with allografting in patients with severe dysplasia: mid-term results.	Hip Int	Feb 21;27(1)	35-41 doi:10.5301/hipint.5000417. Epub 2016 Oct 26. PubMed PMID:27791243.	2017
Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A	Second rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation.	Arch Osteoporos	Jan 2;15(1)	7 doi:10.1007/s11657-019-0676-0. Review. PubMed PMID:31898803.	2020
Suzuki Y, Hasegawa M, Matsui Y, Unno H, Iino T, Yoshida T, Sudo A	Intra-articular injection of recombinant chondroitinase prevents articular cartilage degeneration in murine post-traumatic osteoarthritis models.	Mod Rheumatol	Jul 24	1-8 doi:10.1080/14397595.2019.1641912. PubMed PMID:31339809.	2019
Wakabayashi H, Kino H, Kondo M, Yamanaka K, Hasegawa M, Sudo A	Efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis overlap syndrome: a report of two cases and review of the literature.	BMC Rheumatol	Apr 24;3	15 doi:10.1186/s41927-019-0063-x. eCollection 2019. PubMed PMID:31049490; PubMed Central PMCID: PMC6480678.	2019
Unno H, Hasegawa M, Suzuki Y, Iino T, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Sudo A	Tenascin-C promotes the repair of cartilage defects in mice.	J Orthop Sci	Mar;25(2)	324-330. doi: 10.1016/j.jos.2019.03.013. PubMed PMID: 30975540.	2020

Tone S, Hasegawa M, Puppulin L, Pezzotti G, Sudo A	Corrigendum to "Surface modifications and oxidative degradation in MPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners retrieved from short-term total hip arthroplasty"	Acta Biomater Acta Biomater	66 Jan 1;83	157-165 487-488 doi:10.1016/j.actbio.2018.10.044. Epub 2018 Nov 10. PubMed PMID:30424988.	2018 2019
Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A	Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial.	JBMR Plus	Jun 2;2(5)	289-294 doi:10.1002/jbm4.10054. eCollection 2018 Sep. PubMed PMID:30283910; PubMed Central PMCID: PMC6139701.	2018
Hasegawa M, Wakabayashi H, Sudo A	A case of bone necrosis with pseudotumor following metal-on-metal total hip arthroplasty.	Arthroplast Today	Oct 25;4(3)	291-294 doi: 10.1016/j.artd.2017.09.008. eCollection 2018 Sep. PubMed PMID: 30186907; PubMed Central PMCID: PMC6123320.	2017
Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A	Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab for the treatment of maxillitis.	Osteoporos Int	Mar;29(3)	769-772 doi:10.1007/s00198-017-4334-3. Epub 2017 Dec 11. PubMed PMID: 29230512.	2018
Matsui Y, Hasegawa M, Iino T, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Sudo A	Tenascin-C Prevents Articular Cartilage Degeneration in Murine Osteoarthritis Models.	Cartilage	Jan;9(1)	80-88 doi:10.1177/1947603516681134. Epub 2016 Dec 4. PubMed PMID:29219023; PubMed Central PMCID: PMC5724670.	2018
Tone S, Hasegawa M, Puppulin L, Pezzotti G, Sudo A	Surface modifications and oxidative degradation in MPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners retrieved from short-term total hip arthroplasty.	Acta Biomater	Jan 15;66	157-165 doi:10.1016/j.actbio.2017.11.012. Epub 2017 Nov 7. Erratum in: Acta Biomater. 2019 Jan 1;83:487-488. PubMed PMID: 29127066.	2018

Ikejiri M, Wada H, Tone S, Wakabayashi H, Hasegawa M, Matsumoto T, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Nakatani K, Sudo A	Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant.	Thromb J	Oct 12;15	27 doi:10.1186/s12959-017-0150-4. eCollection 2017.	2017
Hasegawa M, Wada H, Tone S, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Ikejiri M, Watanabe M, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Yamashita Y, Katayama N, Sudo A	Monitoring of hemostatic abnormalities in major orthopedic surgery patients treated with edoxaban by APTT waveform.	Int J Lab Hematol	Feb;40(1)	49-55 doi:10.1111/ijlh.12727. Epub 2017 Sep 4. PubMed PMID: 28869359.	2018
Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A	Role of tenascin-C in articular cartilage	Mod Rheumatol	Mar;28(2)	215-220 doi:10.1080/14397595.2017.1349560. Epub 2017 Jul 19. Review. PubMed PMID: 28722504.	2018
Hasegawa M, Naito Y, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Sudo A	Factors Contributing to Patient Satisfaction and Expectations following Computer-Assisted Total Knee Arthroplasty.	J Knee Surg	May;31(5)	448-452 doi:10.1055/s-0037-1604144. Epub 2017 Jul 18. PubMed PMID: 28719942.	2018
Hasegawa M, Wada H, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Fujimoto N, Matsumoto T, Hasegawa K, Yamada N, Ito M, Yamashita Y, Katayama N, Nakatani K, Sudo A	The Evaluation of D-Dimer Levels for the Comparison of Fibrinogen and Fibrin Units Using Different D-Dimer Kits to Diagnose VTE.	Clin Appl Thromb Hemost	May;24(4)	655-662 doi:10.1177/1076029617706755. Epub 2017 May 8. PubMed PMID:28480752; PubMed Central PMCID: PMC6714702.	2018
Wakabayashi H, Hasegawa M, Niimi R, Yamaguchi T, Naito Y, Sudo A	The risk factor of preoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total knee arthroplasty.	J Orthop Sci	Jul;22(4)	698-702 doi:10.1016/j.jos.2017.04.007. Epub 2017 May 3. PubMed PMID:28478964.	2017

Tone S, Hasegawa M, Pezzotti G, Puppulin L, Sudo A	Effect of e-beam sterilization on the in vivo performance of conventional UHMWPE tibial plates for total knee arthroplasty.	Acta Biomater	Jun;55	455-465 doi:10.1016/j.actbio.2017.03.040. Epub 2017 Mar 27. PubMed PMID:28359857.	2017
Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A	Efficacy of Daily Teriparatide Treatment in Low Levels of Walking State Patients.	Clin Drug Invest	Jun;37(6)	551-557 doi:10.1007/s40261-017-0511-6. PubMed PMID: 28247298.	2017
Wakabayashi H, Inada H, Nishioka Y, Hasegawa M, Nishioka K, Sudo A	Efficacy of Switching from Infliximab to Subcutaneous Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis to Control Disease Activity or Adverse Events.	Drugs R D	Mar;17(1)	233-239 doi:10.1007/s40268-016-0162-8. PubMed PMID: 28025727; PubMed Central PMCID: PMC5318330.	2017
Wakabayashi H, Inada H, Nishioka Y, Hasegawa M, Sudo A, Nishioka K	Maintenance of efficacy and safety with subcutaneous golimumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity who previously received TNF inhibitors.	Clin Rheumatol	Apr;36(4)	941-946 doi:10.1007/s10067-016-3502-8. Epub 2016 Dec 9. PubMed PMID:27942977.	2017
Hasegawa M, Naito Y, Yamaguchi T, Miyazaki S, Wakabayashi H, Sudo A	Factors associated with symptomatic pseudotumors following metal-on-metal total hip arthroplasty.	BMC Musculoskelet Disord	Nov 7;17(1)	456 PubMed PMID: 27821101; PubMed Central PMCID: PMC5100170.	2016
Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Kawai T, Goto K, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H	Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery?	Bone Joint Res	44(4)	118-123 doi:10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0022.R1. eCollection 2019 Oct.	2019
Moro T, Ishihara K, Takatori Y, Tanaka S, Kyomoto M, Hashimoto M, Ishikura H, Hidaka R, Tanaka T, Kawaguchi H, Nakamura K	Effects of a roughened femoral head and the locus of grafting on the wear resistance of the phospholipid polymer-grafted acetabular liner.	Acta Biomater	86	338-349 doi:10.1016/j.actbio.2018.12.025. Epub 2018 Dec 25.	2019
Tanaka T, Takao M, Sakai T, Hamada H, Tanaka S, Sugano N	Variations in sagittal and coronal stem tilt and their impact on prosthetic impingement in total hip arthroplasty.	Artif Organs	43(6)	569-576 doi:10.1111/aor.13388. Epub 2018 Dec 21.	2019

Tanaka T, Moro T, Takatori Y, Oshima H, Ito H, Sugita N, Mitsuishi M, Tanaka S	Evaluation of the three-dimensional bony coverage before and after rotational acetabular osteotomy.	Int Orthop	42(11)	2527-2534 doi:10.1007/s00264-018-3851-9. Epub 2018 Feb 26.	2018
Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S	Total hip arthroplasty in a patient with Oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia planned by three-dimensional motion analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones.	Case Rep Orthop	8384079	doi:10.1155/2018/8384079. eCollection 2018.	2018
Oshima H, Tanaka S, Takatori Y, Tanaka T, Ishikura H, Moro T	Clinical and Radiographic Outcomes of Total Hip Arthroplasty With a Specific Liner in Small Asian Patients: Influence of Patient-Related, Implant-Related, and Surgical Factors on Femoral Head Penetration.	J Arthroplasty	32(10)	3065-3070 doi:10.1016/j.arth.2017.04.053. Epub 2017 May 4.	2017
Ito H, Tanaka S, Tanaka T, Oshima H, Tanaka S	A Patient-Specific Instrument for Femoral Stem Placement During Total Hip Arthroplasty.	Orthopedics.	40(2)	e374-e377 doi:10.3928/01477447-20161108-06. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27841929.	2017
Moro T, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K, Oda H, Kim YT, Umeyama T, Fukatani E, Ito H, Kyomoto M, Oshima H, Tanaka T, Kawaguchi H, Nakamura K	Clinical safety and wear resistance of the phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner.	J Orthop Res	35(9)	2007-2016 doi:10.1002/jor.23473. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27813260.	2017
Ito J, Takakubo Y, Momma R, Oki H, Sasaki K, Takagi M	Disassembly of bilateral bipolar heads within 10 years after hemiarthroplasties for avascular necrosis of femoral heads: a case report.	Modern Rheumatology Case Reports	4(1)	147-151 doi:10.1080/24725625.2019.1662596.	2020
Maruyama M, Lin T, Pan CC, Moeinzadeh S, Takagi M, Yang YP, Goodman SB	Cell-Based and Scaffold-Based Therapies for Joint Preservation in Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head.	J Bone Joint Surg	7(9)	e5 doi:10.2106/JBJS.RVW.18.00202.	2019
Takakubo Y, Yuki H, Ito J, Oki H, Satake H, Sasaki K, Takagi M	Comment on Imai et al: Manual calf massage and passive ankle motion reduce the incidence of deep vein thromboembolism after total hip arthroplasty.	J Orthop Sci	May; 23(3)	607 doi:10.1016/j.jos.2018.01.016.	2018

Maruyama M, Nabeshima A, Pan CC, Behn AW, Thio T, Lin T, Pajarinen J, Kawai T, Takagi M, Goodman SB, Yang YP	The effects of a functionally-graded scaffold and bone marrow-derived mononuclear cells on steroid-induced femoral head osteonecrosis.	Biomaterials	Dec; 187	39-46 doi:10.1016/j.biomaterials.2018.09.30. Epub 2018 Sep 20.	2018
Pajarinen J, Gallo J, Takagi M, Goodman SB, Mjöberg B	Particle disease really does exist.	Acta Orthopaedica	02;89(1)	133-136 doi:10.1080/17453674.2017.1402463. Epub 2017 Nov 16.	2018
Maruyama M, Satake H, Suzuki T, Honma R, Naganuma Y, Takakubo Y, Takagi M	Comparison of the effects of osteochondral autograft transplantation with platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin on osteochondral defects in a rabbit model.	Am J Sports Med	45(14)	3280-3288 doi:10.1177/0363546517721188. Epub 2017 Aug 30.	2017
Suzuki A, Kimura Y, Sasaki E, Narita A, Takagi M, Ishibashi Y	Recurrent patellar dislocation with spontaneous valgus knee deformity treated by distal femoral osteotomy alone	A report of two cases	Sep 1.	pii:S0949-2658(17)30216-6. doi:10.1016/j.jos.2017.08.009. [Epub ahead of print]	2017
Suzuki T, Takakubo Y, Oki H, Liu X, Honma R, Naganuma Y, Goodman SB, Kato Y, Takagi M	Immunohistochemical analysis of inflammatory rheumatoid synovial tissues using anti-human monoclonal podoplanin antibody panel.	Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy.	Feb;37(1)	12-19 doi:10.1089/mab.2017.0047. Epub 2018 Jan 29.	2018
Iwazaki K, Takana T, Hozumi Y, Okada M, Tsuchiya R, Iseki K, Topham MK, Kawamae K, Takagi M, Goto K	DGK ζ downregulation enhances osteoclast differentiation and bone resorption activity under inflammatory conditions.	J Cellular physiology.	232(3)	617-624 doi:10.1002/jcp.25461. Epub 2016 Jun 30.	2017
Kadoma C, Takahara M, Maruyama M, Satake H, Takagi M	Ultrasonographic assessment of the Flexor pollicis longus tendon after plate fixation.	Orthopaedics	40(1)	e104-e108 doi:10.3928/01477447-20161017-01. Epub 2016 Oct 27.	2017
Kaneko MK, Nakamura T, Honma R, Ogasawara S, Fujii Y, Abe S, Takagi M, Harada H, Suzuki H, Nishioka Y, Kato Y	Development and characterization of anti-glycopeptide monoclonal antibodies against human podoplanin, using glycan-deficient cell lines generated by CRISPR/Cas9 and TALEN.	Cancer Medicine	6(2)	382-396 doi:10.1002/cam4.954. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28101903.	2017

Maruyama M, Satake H, Takahara M, Harada M, Uno T, Mura N, Takagi M	Treatment for ulnar neuritis around the elbow in adolescent baseball players: Factors associated with poor outcome.	Am J Sports Med	45(4)	803-807 doi:10.1177/0363546516675169. Epub 2016 Dec 9.	2017
Takakubo Y, Ohta D, Ishi M, Ito J, Oki H, Naganuma Y, Uno T, Sasaki A, Akabane T, Dairaku K, Goto S, Goto Y, Kanauchi Y, Koabayashi S, Nakajima T, Masuda K, Matsuda M, Mura N, Takeuchi K, Tsuchida H, Onuma Y, Shibuya J, Seino M, Yamaguchi O, Hiragami K, Urayama Y, Furukawa T, Okuda S, Ogura K, Naganuma T, Okuda S, Ogura K, Naganuma T, Sasaki K, Konta T, Takagi M	The Incidence of atypical femoral fractures in Patients with rheumatic disease. Yamagata prefectural committee of atypical femoral fractures(YamaCAFe)study.	Tohoku J Exp Med	242	327-334 doi:10.1620/tjem.242.327.	2017
Takakubo Y, Oki H, Naganuma Y, Sasaki K, Sasaki A, Tamaki Y, Suran Y, Konta T, Takagi M	Distribution of podoplanin in synovial tissues in rheumatoid arthritis patients using biologic or conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs.	Curr Rheumatol Rev	13(1)	72-78 doi:10.2174/1573397112666160331143607.	2017
Takano M, Hashimoto J, Tsuchida H, Takagi M	The bone regeneration using bone marrow-derived mesenchymal stem cell with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in allogeneic repair model of femoral segmental defect of rats.	Yamagata Med J	35(2)	90-100	2017
Yamakawa J, Hashimoto J, Takao M, Takagi M	The bone regeneration using bone marrow stromal cells with moderate concentration platelet-rich plasma in femoral segmental defect of rats.	Open Orthop J	11	1-12 doi:10.2174/1874325001711010001. eCollection 2017.	2017
Kadoma C, Takahara M, Maruyama M, Satake H, Takagi M	Ultrasonographic assessment of the Flexor pollicis longus tendon following volar locking plate fixation for a distal radius fracture	Orthopaedics	Jan 1;40(1)	e104-e108 doi:10.3928/01477447-20161017-01. Epub 2016 Oct 27.	2017

Takagi M, Takakubo Y, Pajarinen J, Naganuma Y, Oki H, Masahiro M, Goodman SB	Danger of frustrated sensors: Role of Toll-like receptors and NOD-like receptors in aseptic and septic inflammations around total hip replacements.	J Orthop Translat	10	1-8	2017
Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Kawai T, Goto K, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H	Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery?	Bone Joint Res	Nov;8(10)	451-458 doi:10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0022.R1. eCollection 2019 Oct. PubMed PMID: 31728183; PubMed Central PMCID: PMC6825048.	2019
Kuroda Y, Kawai T, Goto K, Matsuda S	Clinical application of injectable growth factor for bone regeneration: a systematic review.	Inflamm Regen	Oct 22	39:20 doi:10.1186/s41232-019-0109-x. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 31660090; PubMed Central PMCID: PMC6805537.	2019
Okutani Y, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Okuzu Y, Kawata T, Shimizu Y, Matsuda S	Long-term outcome of cemented total hip arthroplasty with the Charnley-type femoral stem made of titanium alloy.	J Orthop Sci	Nov;24(6)	1047-1052 doi:10.1016/j.jos.2019.07.013. Epub 2019 Aug 16. PubMed PMID: 31422864.	2019
Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Kawanabe K, Matsuda S	The use of a bioactive bone cement containing apatite-wollastonite glass-ceramic filler and bisphenol-a-glycidyl methacrylate resin for acetabular fixation in total hip arthroplasty: long-term follow-up results of a clinical trial.	Bone Joint J	Jul;101-B(7)	787-792 doi:10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1391.R2. PubMed PMID:31256668.	2019
Okuzu Y, Goto K, Okutani Y, Kuroda Y, Kawai T, Matsuda S	Hip-Spine Syndrome: Acetabular Anteversion Angle Is Associated with Anterior Pelvic Tilt and Lumbar Hyperlordosis in Patients with Acetabular Dysplasia: A Retrospective Study.	JB JS Open Access	Jan 29;4(1)	e0025 doi:10.2106/JBJS.OA.18.00025. eCollection 2019 Mar 27. PubMed PMID: 31161147; PubMed Central PMCID: PMC6510466.	2019

Kawai T, Kuroda Y, Goto K, Matsuda S	Does Prophylactic Administration of Edoxaban Increase D-Dimer Levels after Total Hip Arthroplasty?	J Clin Med	May 14;8(5)	pii: E678 doi:10.3390/jcm8050678. PubMed PMID: 31091769; PubMed Central PMCID: PMC6571743.	2019
Yamaguchi A, Goto K, Kawai T, Kuroda Y, Sano K, Matsuda S	Dose optimization of topical tranexamic acid for primary total hip arthroplasty: A prospective cohort study.	J Orthop Sci	Mar;24(2)	275-279 doi:10.1016/j.jos.2018.09.004. Epub 2018 Sep 29.	2019
Masamoto K, Fujibayashi S, Yabutsuka T, Hiruta T, Otsuki B, Okuzu Y, Goto K, Shimizu T, Shimizu Y, Ishizaki C, Fukushima K, Kawai T, Hayashi M, Morizane K, Kawata T, Imamura M, Matsuda S	In vivo and in vitro bioactivity of a "precursor of apatite" treatment on polyetheretherketone.	Acta Biomater	Jun;91	48-59 doi:10.1016/j.actbio.2019.04.041. Epub 2019 Apr 19. PubMed PMID: 1009758.	2019
Morizane K, Shikinami Y, Fujibayashi S, Goto K, Otsuki B, Kawai T, Shimizu T, Matsuda S	Implantable composite devices of unsintered hydroxyapatite and poly-L-lactide with dispersive marbling morphology to enhance in vivo bioactivity and biocompatibility.	Mater Sci Eng C Mater Biol Appl	Apr;97	698-706 doi:10.1016/j.msec.2018.12.024. Epub 2018 Dec 10. PubMed PMID: 30678958.	2019
Murotani Y, Kuroda Y, Goto K, Kawai T, Matsuda S	Unexpected dislocation following accurate total hip arthroplasty caused by excessive hip joint laxity during myasthenic crisis: a case report.	J Med Case Rep	Nov 6;12(1)	331 doi:10.1186/s13256-018-1886-6. PubMed PMID: 30396362; PubMed Central PMCID: PMC6219087.	2018
Kawai T, Kataoka M, Goto K, Kuroda Y, So K, Matsuda S	Patient- and Surgery-Related Factors that Affect Patient-Reported Outcomes after Total Hip Arthroplasty.	J Clin Med	Oct 15;7(10)	pii: E358 doi:10.3390/jcm7100358. PubMed PMID: 30326640; PubMed Central PMCID: PMC6211084.	2018

Yamaguchi A, Goto K, Kawai T, Kuroda Y, Sano K, Matsuda S	Dose optimization of topical tranexamic acid for primary total hip arthroplasty: A prospective cohort study.	J Orthop Sci	Mar;24(2)	275-279 doi:10.1016/j.jos.2018.09.004. Epub 2018 Sep 29. PubMed PMID:30279133.	2019
Imamura M, Goto K, Kawata T, Kataoka M, Fukuda C, Fujibayashi S, Matsuda S	Titania-containing bioactive bone cement for total hip arthroplasty in dogs.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater	May;107(4)	1238-1245 doi:10.1002/jbm.b.34216. Epub 2018 Sep 27. PubMed PMID: 30261123.	2019
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	Aug 14;14	1399-1405 doi:10.2147/TCRM.S164999. eCollection 2018. PubMed PMID:30147323; PubMed Central PMCID: PMC6098421.	2018
Okutani Y, Goto K, Kawata T, Okuzu Y, So K, Kuroda Y, Matsuda S	A long-term comparative study between two different designs of cemented stems: Distal-cylindrical versus distal-taper.	J Orthop	Feb 2;15(1)	190-195 doi:10.1016/j.jor.2018.01.019. eCollection 2018 Mar. PubMed PMID: 29657466; PubMed Central PMCID: PMC5895896.	2018
Goto K, Furuya Y, Oda K, Minami R, Sano K, Sugimoto M, Matsuda S	Long-term results of total hip arthroplasty using Charnley Elite-Plus stem and the effect of stem geometry on radiographic distal femoral cortical hypertrophy.	J Orthop Sci	Mar;23(2)	365-370 doi:10.1016/j.jos.2017.12.003. Epub 2017 Dec 21. PubMed PMID:29276040.	2018
Kataoka M, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Murata O, Sugimoto M, Matsuda S	Complete Resection of a Massive Synovial Osteochondromatosis of the Hip Using an Anterior Approach: A Report of Two Cases.	Case Rep Orthop	9806863	doi:10.1155/2017/9806863. Epub 2017 Sep 20. PubMed PMID: 29085689; PubMed Central PMCID: PMC5632487.	2017

Okuzu Y, Fujibayashi S, Yamaguchi S, Yamamoto K, Shimizu T, Sono T, Goto K, Otsuki B, Matsushita T, Kokubo T, Matsuda S	Strontium and magnesium ions released from bioactive titanium metal promote early bone bonding in a rabbit implant model.	Acta Biomater	Nov;63	383-392 doi:10.1016/j.actbio.2017.09.019. Epub 2017 Sep 14. PubMed PMID:28919512.	2017
Kawata T, Goto K, So K, Kuroda Y, Matsuda S	Polyethylene and highly cross-linked polyethylene for cemented total hip arthroplasty: A comparison of over ten-year clinical and radiographic results.	J Orthop	Aug 10;14(4)	520-524 doi:10.1016/j.jor.2017.08.010. eCollection 2017 Dec. PubMed PMID:28860686; PubMed Central PMCID: PMC5567818.	2017
Okuzu Y, Goto K, Kawata T, So K, Kuroda Y, Matsuda S	The Relationship Between Subluxation Percentage of the Femoroacetabular Joint and Acetabular Width in Asian Women with Developmental Dysplasia of the Hip.	J Bone Joint Surg Am	Apr 5;99(7)	e31 doi:10.2106/JBJS.16.00444. PubMed PMID:28375895.	2017
Tateuchi H, Akiyama H, Goto K, So K, Kuroda Y, Ichihashi N	Gait kinematics of the hip, pelvis, and trunk associated with external hip adduction moment in patients with secondary hip osteoarthritis: toward determination of the key point in gait modification.	BMC Musculoskelet Disord.	Jan 6;21(1)	18 doi:10.1186/s12891-019-3022-1. PubMed PMID: 31906926; PubMed Central PMCID: PMC6945754.	2020
Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Kawai T, Goto K, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H	Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery?	Bone Joint Res	Nov 2;8(10)	451-458 doi:10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0022.R1. eCollection 2019 Oct. PubMed PMID:31728183; PubMed Central PMCID: PMC6825048.	2019
Tateuchi H, Akiyama H, Goto K, So K, Kuroda Y, Ichihashi N	Gait- and Posture-Related Factors Associated With Changes in Hip Pain and Physical Function in Patients With Secondary Hip Osteoarthritis: A Prospective Cohort Study.	Arch Phys Med Rehabil	Nov;100(11)	2053-2062 doi:10.1016/j.apmr.2019.04.006. Epub 2019 May 1. PubMed PMID:31054296.	2019
Tateuchi H, Akiyama H, Goto K, So K, Kuroda Y, Ichihashi N	Sagittal alignment and mobility of the thoracolumbar spine are associated with radiographic progression of secondary hip osteoarthritis.	Osteoarthritis Cartilage	Mar;26(3)	397-404 doi:10.1016/j.joca.2017.12.005. Epub 2017 Dec 18. PubMed PMID:29269327.	2018

Tateuchi H, Koyama Y, Akiyama H, Goto K, So K, Kuroda Y, Ichihashi N	Daily cumulative hip moments associated with radiographic progression of secondary hip osteoarthritis.	Osteoarthritis Cartilage	Aug;25(8)	1291-1298 doi:10.1016/j.joca.2017.02.796. Epub 2017 Feb 21. PubMed PMID:28232145.	2017
Suzuki D, Otsubo H, Adachi T, Suzuki T, Nagoya S, Yamashita T, Shino K	Functional Adaptation of the Fibrocartilage and Bony Trabeculae at the Attachment Sites of the Anterior Cruciate Ligament.	Clin Anat	Nov 21	doi:10.1002/ca.23520. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31749212.	2019
Nagoya S, Tateda K, Okazaki S, Kosukegawa I, Shimizu J, Yamashita T	Restoration of proximal periprosthetic bone loss by denosumab in cementless total hip arthroplasty.	Eur J Orthop Surg Traumatol	Dec;28(8)	1601-1607 doi:10.1007/s00590-018-2223-x. Epub 2018 May 17. PubMed PMID:29774416.	2018
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 Reports	Mar 8;4(3)	20170098 doi:10.1259/bjrcr.20170098. eCollection 2018 Mar. PubMed PMID:31489211; PubMed Central PMCID: PMC6711272.	2018
Onishi H, Nagoya S, Takebayashi T, Yamashita T	Analysis of Proprioception of Hip Joint in Total Hip Arthroplasty.	Open Journal of Orthopedics	7	53-62	2017
Suzuki D, Nagoya S, Takashima H, Tateda K, Yamashita T	Three-dimensional orientation of the acetabulum.	Clin Anat	Sep;30(6)	753-760 doi:10.1002/ca.22945. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID:28631289.	2017
Itabashi T, Emori M, Shimizu J, Terashima Y, Hasegawa T, Nagoya S, Yamashita T	Hemangioma of the rib showing a relatively high 18 F-FDG uptake : A case report with a literature review.	Acta Radiol Open	Sep 7;6(9)	2058460117728416 doi:10.1177/2058460117728416. eCollection 2017 Sep.	2017
Abe K, Yuda S, Yasui K, Okubo A, Kobayashi C, Muranaka A, Ohnishi H, Hashimoto A, Teramoto A, Nagoya S, Tsuchihashi K, Yamashita T, Takahashi S, Miura T	Soleal vein dilatation assessed by ultrasonography is an independent predictor for deep vein thrombosis after major orthopedic surgery.	J Cardiol.	May;69(5):	756-762. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.004. Epub 2016 Jul 30. PubMed PMID:27484506.	2017

Ishida M, Saito M, Goto T, Ueshima K, Fujioka M, Yamaji K, Kuroda T, Fukushima W, Amano K, Ikoma K, Kubo T	The Effect of Atorvastatin on the Incidence of Steroid-associated Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial.	J Kyoto Pref Univ Med	128(5)	321-332	2019
Kondo K, Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Fukushima W, Maeda A, Inui M, Takahashi S, Hirota Y	Factors associated with functional limitations in the daily living activities of Japanese hip osteoarthritis patients.	Int J Rheum Dis	20(10)	1372-1382	2017
Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Kubota S, Saito T	Current risk factors for asymptomatic venous thromboembolism in patients undergoing total hip arthroplasty.	Mod Rheumatol	29(5)	874-879 doi:10.1080/14397595.2018.1524959. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30217133.	2019
Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, Drago L, Gehrke T, Marcelino Gomes LS, Goswami K, Hailer NP, Han SB, Higuera C, Inaba Y, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Lee M, Llinás A, Malizos K, Mont MA, Jones RM, Parvizi J, Peel P, Rivero-Boschert S, Romano C, Segreti J, Soriano A, Sousa R, Spangehl M, Tan TL, Tikhilov R, Tuncay I, Winkler H, Witso E, Wouthuyzen-Bakker M, Young S, Zhang X, Zhou Y, Zimmerli W	Hip and knee section, What is the definition of a periprosthetic joint infection (PJI) of the knee and the hip? Can the same criteria be used for both joints?: Proceedings of international consensus on orthopedic infections.	J Arthroplasty	34(2S)	S325-S327 doi:10.1016/j.arth.2018.09.045. Epub 2018 Oct 22.	2019

Abdelaziz H, Citak M, Fleischman A, Gavrankapetanović I, Inaba Y, Makar G, Memtsoudis SG, Soffin EM	General Assembly, Prevention, Operating Room - Anesthesia Matters: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections.	J Arthroplasty	34(2S)	S93-S95 doi:10.1016/j.arth.2018.09.058. Epub 2018 Oct 19.	2019
Nakamura N, Inaba Y, Aota Y, Machida J, Saito T	Characteristic of the Spinal Langerhans Cell Histiocytosis in Young Children.	J Pediatr Orthop	39(4)	e308-e311 doi:10.1097/BPO.0000000000001283. PMID: 30839484.	2019
Kohno M, Iwamura I, Inasaka R, Kaneko K, Tomioka M, Kawai T, Aota Y, Saito T, Inaba Y	Surgical Intervention for Osteoporotic Vertebral Burst Fractures in Middle-Low Lumbar Spine with Special Reference to Postoperative Complications Affecting Surgical Outcomes.	Neurol Med Chir(Tokyo)	59(3)	98-105 doi:10.2176/nmc.oa.2018-0232. Epub 2019 Feb 13.	2019
Higashi T, Eguchi H, Wakayama Y, Sumi M, Saitou T, Inaba Y	Analysis of the risk for tracheostomy and decannulation after traumatic cervical spinal cord injury in an aging population.	Spinal Cord	57(10)	843-849 doi:10.1038/s41393-019-0289-x. Epub 2019 May 10.	2019
GEDDO H, Ojima T, Inaba Y, Kaneuji A	Simulation analysis of age-dependent femoral bone density after proximal, fixed-type hip prosthesis step replacement.	Journal of Japanese Society for Bone Morphometry	Vol. 29	No.1	2019
Higashihara S, Kobayashi N, Oishi T, Choe H, Ike H, Tezuka T, Inaba Y	Comparison between 3-Dimensional multiple-echo recombined gradient echo magnetic resonance imaging and arthroscopic findings for the evaluation of acetabular labrum tear.	Arthroscopy	35(10)	2857-2865 doi:10.1016/j.arthro.2019.05.006.	2019
Higashi T, Eguchi H, Wakayama Y, Sumi M, Saito T, Inaba Y	Analysis of the risk factors for tracheostomy and decannulation after traumatic cervical spinal cord injury in an aging population.	Spinal Cord	57(10)	843-849 doi:10.1038/s41393-019-0289-x. Epub 2019 May 10	2019
Kobayashi N, Higashihara S, Inaba Y	The Practice of Computer-Assisted Planning and Navigation for Hip Arthroscopy, Hip Arthroscopy.	Intech Open		1-9	2019
Takagawa S, Mitsugi N, Mochida Y, Taki N, Harigane K, Yukizawa Y, Sasaki Y, Tsuji M, Sahara K, Inaba Y	In Asian women undergoing total knee arthroplasty, lower leg morphology in those with rheumatoid arthritis differed from those with osteoarthritis.	Mod Rheumatol	May;30(3)	489-494 doi:10.1080/14397595.2019.1621420.	2020

Takagawa S, Kobayashi N, Yukizawa Y, Oishi T, Tsuji M, Inaba Y	Preoperative soft tissue laxity around knee was associated with less accurate alignment correction after hybrid closed-wedge high tibial osteotomy.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	Nov 8	doi:10.1007/s00167-019-05762-2. [Epub ahead of print]	2019
Kohno M, Iwamura Y, Inasaka R, Akiyama G, Higashihira S, Kawai T, Niimura T, Inaba Y.	Influence of Comorbid Knee Osteoarthritis on Surgical Outcome and Sagittal Spinopelvic/Lower-Extremity Alignment in Elderly Patients With Degenerative Lumbar Spondylolisthesis Undergoing Transforaminal Lumbar Interbody Fusion..	J Neurosurg Spine	Jan 24	1-9. PMID: 31978880 DOI: 10.3171/2019.11.SPINE19978	2020
Kumagai K, Harigane K, Kusayama Y, Tezuka T, Choe H, Inaba Y, Saito T	Effects of once-monthly minodronate versus risedronate in osteoporosis patients with rheumatoid arthritis: a 12-month randomized head-to-head comparison.	Osteoporos Int	29(7)	1637-1642 doi:10.1007/s00198-018-4494-9. Epub 2018 Mar 24.	2018
Matsuda Y, Kobayashi N, Inaba Y, Kubota S, Yukiszawa Y, Choe H, Kato I, Ohashi K, Saito T	Reactive osteochondromatous lesion of the femoral neck in a highly active preadolescent patient: Is this the pathogenesis of a cam deformity?	Clin J Sport Med	28(6)	e95-e97 doi:10.1097/JSM.0000000000000479.	2018
Oishi T, Kobayashi N, Inaba Y, Choe H, Tezuka T, Kubota S, Kobayashi D, Saito T	The relationship between the location of uptake on positron emission tomography/computed tomography and the impingement point by computer simulation in femoroacetabular impingement syndrome with cam morphology.	Arthroscopy	34(4)	1253-1261 doi:10.1016/j.arthro.2017.10.055. Epub 2018 Feb 1.	2018
Kobayashi N, Inaba Y, Kubota S, Higashihira S, Choe H, Ike H, Kobayashi D, Saito T	Computer-assisted hip arthroscopic surgery for femoroacetabular impingement: Technical notes.	Arthrosc Tech	7(4)	e397-e403 doi:10.1016/j.eats.2017.10.013. eCollection 2018 Apr.	2018
Tezuka T, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Higashihira S, Saito T	The influence of patient factors on femoral rotation after total hip arthroplasty.	BMC Musculoskelet Disord	19(1)	189 doi:10.1186/s12891-018-2110-y. PMID: 29885651.	2018
Oba M, Kobayashi N, Inaba Y, Choe H, Ike H, Kubota S, Saito T	Mechanical strength of the proximal femur after arthroscopic osteochondroplasty for femoroacetabular impingement: Finite element analysis and three-dimensional image analysis.	Arthroscopy	34(8)	2377-2386 doi:10.1016/j.arthro.2018.03.036. Epub 2018 Jun 21.	2018

Ando W, Yasui H, Yamamoto K, Oinuma K, Tokubaga H, Inaba Y, Kobayashi N, Aihara M, Nakanishi R, Ohzono K	A comparison of the effect of large and small metal-on-metal bearings in total hip arthroplasty on metal ion levels and the incidence of pseudotumour. A five-year follow-up of a previous report.	Bone Joint J	100-B (8)	1018-1024 doi:10.1302/0301-620X.100B8.BJJ-2018-0414.R1.	2018
Oba T, Inaba Y, Saito I, Fujisawa T, Saito T	Risk factors for prolonged operative time in femoral neck fracture patients undergoing hemiarthroplasty through direct anterior approach.	J Orthop Sci	23(6)	977-981 doi:10.1016/j.jos.2018.07.003. Epub 2018 Aug 4.	2018
Oba T, Makita H, Inaba Y, Yamana H, Saito T	New scoring system at admission to predict walking ability at discharge for patients with hip fracture.	Orthop Traumatol Surg Res	104(8)	1189-1192 doi:10.1016/j.otsr.2018.07.024. Epub 2018 Oct 4.	2018
Hattori T, Inaba Y, Ichinohe S, Kitano T, Kobayashi D, Saisu T, Ozaki T	The Epidemiology of developmental dysplasia of the hip in Japan: findings from a nationwide multi-center survey.	J Orthop Sci	22	121-126 doi:10.1016/j.jos.2016.08.009. Epub 2016 Sep 5.	2017
Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Kubota S, Saito T	Efficacy of Alendronate for the Prevention of Bone Loss in Calcaneal Region Following Total Hip Arthroplasty.	J Arthroplasty	Jul;32(7)	2176-2180 doi:10.1016/j.arth.2017.02.036. Epub 2017 Feb 27. PubMed PMID:28318867.	2017
Tomioka M, Inaba Y, Kobayashi N, Tezuka T, Choe H, Ike H, Saito T	Ten-year survival rate after rotational acetabular osteotomy in adulthood hip dysplasia.	BMC Musculoskelet Disord	18(1)	191 doi:10.1186/s12891-017-1556-7.	2017
Ata Y, Inaba Y, Choe H, Kobayashi N, Machida J, Nakamura N, Saito T	Bone metabolism and inflammatory characteristics in 14 cases of chronic non-bacterial osteomyelitis.	Pediatr Rheumatol	11;15(1)	56 doi:10.1186/s12969-017-0183-z.	2017
Nakamura N, Inaba Y, Kato S, Momose T, Yamada S, Matsuda Y, Machida J, Aota Y, Saito T	Scoliosis surgery for handicapped children	Spine Surg Related Res	1(4)	185-190 doi:10.22603/ssrr.1.2017-0025. eCollection 2017.	2017
Machida J, Inaba Y, Nakamura N, Saito T	Management of foot deformity in children.	J Orthop Sci.	22(2)	175-183 doi:10.1016/j.jos.2016.12.009. Epub 2017 Jan 9.	2017

Kobayashi N, Inaba Y, Kubota S, Nakamura S, Tezuka T, Yukizawa Y, Choe H, Saito T	The distribution of impingement region in cam-type femoroacetabular impingement and borderline dysplasia of the hip with or without cam deformity: A computer simulation study.	Arthroscopy	33(2)	329-334 doi:10.1016/j.arthro.2016.08.018. Epub 2016 Nov 1.	2017
Kawamura M, Kobayashi N, Inaba Y, Choe H, Tezuka T, Kubota S, Saito T	A new multiplex real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of periprosthetic joint infection.	Mod Rheumatol	27(6)	1072-1078 doi:10.1080/14397595.2017.1295825. Epub 2017 Mar 8.	2017
Nawata S, Kaneta T, Ogawa M, Ishiwata Y, Kobayashi N, Shishikura-Hino A, Yoshida K, Inaba Y, Saito T, Inoue T	Differences in sodium fluoride-18 uptake in the normal skeleton depending on the location and characteristics of the bone.	Nuklearmedizin	56(3)	91-96 doi:10.3413/Nukmed-0867-16-12. Epub 2017 May 10.	2017
Kawabata Y, Matsuo K, Nezu Y, Kamiishi T, Inaba Y, Saito T	The risk assessment of pathological fracture in the proximal femur using a CT-based finite element method.	J Orthop Sci	22(5)	931-937 doi:10.1016/j.jos.2017.05.015. Epub 2017 Jul 5.	2017
Makita H, Kerboull L, Inaba Y, Tezuka T, Saito T, Kerboull M	Revision total hip arthroplasty using the Kerboull acetabular reinforcement device and a structural allograft for severe defects of the acetabulum.	J Arthroplasty	32(11)	3502-3509 doi:10.1016/j.arthro.2017.06.029. Epub 2017 Jun 23.	2017
Kubota S, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Tezuka T, Saito T	Comparison of improved range of motion between cam-type femoroacetabular impingement and borderline developmental dysplasia of the hip -Evaluation by virtual osteochondroplasty using computer simulation-	BMC Musculoskelet Disord	Oct 16;18(1)	417 doi:10.1186/s12891-017-1778-8.	2017
Momose T, Inaba Y, Choe H, Kobayashi N, Tezuka T, Saito T	CT-based analysis of muscle volume and degeneration of gluteus medius in patients with unilateral hip osteoarthritis.	BMC Musculoskelet Disord	18(1)	457 doi:10.1186/s12891-017-1828-2. PMID: 29037180.	2017
Momii K, Hamai S, Motomura G, Kubota K, Kiyohara M, Yamamoto T, Nakashima Y	Revascularization of the necrotic femoral head after traumatic open anterior hip dislocation in a child: a case report.	J Med Case Rep	Aug 16;13(1)	254 doi:10.1186/s13256-019-2192-7.	2019

Setoguchi D, Kinoshita K, Ishimatsu T, Ishii S, Yamamoto T	The short external rotators dissection during the posterior approach in total hip arthroplasty did not change the blood flow.	Hip Int	Jul 11	1120700019864077 doi:10.1177/1120700019864077. [Epub ahead of print]	2019
Ishii S, Naito M, Kinoshita K, Ishimatsu T, Akiho S, Yamamoto T	Effects of lateral circumflex femoral artery ligation on blood flow to the surrounding muscles in the direct anterior approach.	Hip Int	Jul;29(4)	412-417 doi:10.1177/1120700019827487. Epub 2019 Feb 7.	2019
Ohtsuru T, Yamamoto T, Murata Y, Morita Y, Munakata Y, Kato Y, Okazaki K	Incidence of osteonecrosis and insufficiency fracture of the hip and knee joints based on MRI in 300 renal transplant patients.	Hip Int.	May;29(3)	316-321 doi:10.1177/1120700018808693. Epub 2018 Nov 1.	2019
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	Dec;36(12)	3169-3177 doi:10.1002/jor.24124. Epub 2018 Aug 24.	2018
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Hatanaka H, Fukushi J, 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	Nov;36(11)	2987-2995 doi:10.1002/jor.24066. Epub 2018 Jul 13.	2018
Minokawa S, Naito M, Shiramizu K, Nakamura Y, Kinoshita K, Minamikawa T, Seo H, Yamamoto T	Preservation technique of the piriformis tendon is superior to reattachment technique in terms of contiguity and muscle atrophy: using magnetic resonance imaging.	Hip Int	Nov;28(6)	599-605 doi:10.1177/1120700017752565. Epub 2018 May 15.	2018
Seo H, Naito M, Kinoshita K, Minamikawa T, Yamamoto T	Clinical Outcomes According to Femoral and Acetabular Version After Periacetabular Osteotomy.	JB JS Open Access.	May 29;3(2)	e0048 doi:10.2106/JBJS.OA.17.00048. eCollection 2018 Jun 28.	2018
Ishimatsu T, Kinoshita K, Nishio J, Tanaka J, Ishii S, Yamamoto T	Motor-Evoked Potential Analysis of Femoral Nerve Status During the Direct Anterior Approach for Total Hip Arthroplasty.	J Bone Joint Surg Am	Apr 4;100(7)	572-577 doi:10.2106/JBJS.17.00679.	2018
Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Karasuyama K, Sonoda K, Kubo Y, Nakashima Y	Computed tomography findings of subchondral insufficiency fractures of the femoral head.	J Orthop	Feb 2;15(1)	173-176 doi:10.1016/j.jor.2018.01.044. eCollection 2018 Mar.	2018

Karasuyama K, Motomura G, Ikemura S, Fukushi J, Hamai S, Sonoda K, Kubo Y, Yamamoto T, Nakashima Y	Risk factor analysis for postoperative complications requiring revision surgery after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Surg Res	Jan 10;13(1)	6 doi:10.1186/s13018-018-0714-4.	2018
Matsunaga A, Akiho S, Kinoshita K, Naito M, Yamamoto T	The prevalence and risk factors for delayed union of the superior pubic ramus at one year after curved periacetabular osteotomy: its risk factor and outcome.	Int Orthop	Jun;42(6)	1253-1258 doi:10.1007/s00264-017-3706-9. Epub 2017 Dec 5.	2018
Akiho S, Kinoshita K, Matsunaga A, Ishii S, Seo H, Nishio J, Yamamoto T	Incidence of delayed union one year after periacetabular osteotomy based on computed tomography.	Int Orthop.	May;42(5)	1029-1034 doi:10.1007/s00264-017-3656-2. Epub 2017 Oct 10.	2018
Sakamoto Y, Yamamoto T, Kajino Y, Kabata T, Tsuchiya H, Miyake N, Iwamoto Y, Matsumoto N, Ikegawa S	Screening of the COL2A1 mutation in idiopathic osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Res.	Apr;35(4)	768-774 doi:10.1002/jor.23300. Epub 2016 May 29.	2017
Sakamoto Y, Yamamoto T, Kajino Y, Kabata T, Tsuchiya H, Miyake N, Iwamoto Y, Matsumoto N, Ikegawa S	Multiple epiphyseal dysplasia mimicking osteoarthritis due to acetabular dysplasia: A report of a familial case with a COMP mutation.	J Orthop Sci	Sep;22(5)	967-971 doi:10.1016/j.jos.2016.01.010. Epub 2016 Feb 23.	2017
Kamada S, Saeki K, Kiyama T, Maeyama A, Takata T, Koga M, Naito M, Yamamoto T	Pyoderma gangrenosum following bacterial infection of the patellar tendon.	Curr Orthop Pract	28(3)		2017
Kamada S, Shiota E, Saeki K, Kiyama T, Maeyama A, Yamamoto T	Sports and Physical Activities of Elderly Patients with Medial Compartment Knee Osteoarthritis after High Tibial Osteotomy.	Progress in Rehabilitation Medicine	vol.2	20170006	2017
Ishibashi T, Nishio J, Kobayashi S, Shiramizu K, Yamamoto T	Chondrolipoma of the Ankle in a Child: A Case Report.	Foot Ankle Surg	56	1284-1287 doi:10.1053/j.jfas.2017.04.031. Epub 2017 Jun 9.	2017
Seo H, Naito M, Yoshimura I, Kinoshita K, Nomura T, Minokawa S, Minamikawa T, Yamamoto T	New cross-table lateral radiography method for measuring acetabular component anteversion in total hip arthroplasty.	Hip Int	27(3)	293-298 doi:10.5301/hipint.5000456. Epub 2017 Jan 31.	2017

Ishimatsu T, Naito M, Kinoshita K, Ishii S, Yamamoto T	Three-dimensional computed tomography analysis on bony birt h canal after bilateral periaceta bular osteotomy.	J.Orthop.Sci	22(3)	531-535 doi:10.1016/j.jos.2017.01.019. Epub 2017 Feb 21.	2017
Ishimatsu T, Yoshimura I, Kanazawa K, Hagio T, Yamamoto T	Return to sporting activity after osteochondral autograft transplantation for Freiberg disease in young athletes.	Arch.Orthop.Trauma.Surg	137(7)	959-965 doi:10.1007/s00402-017-2712-0. Epub 2017 May 8.	2017
Akiho S, Yamamoto T, Kinoshita K, Matsunaga A, Ishii S, Ishimatsu T	The Utility of False-Profile Radiographs for the Detection of Osteoarthritis Progression in Ac etabular Dysplasia.	JBJS Open Access.	Oct 5;2(4)	e0023 doi:10.2106/JBJS.OA.17.00023. eCollection 2017 Dec 28.	2017
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Nakashima Y	Quantitative evaluation of bone-resorptive lesion volume in osteonecrosis of the femoral head using micro-computed tomography.	Joint Bone Spine	Jan;87(1)	75-80. doi:10.1016/j.jbspin.2019.09.004.	2020
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Hatanaka H, Utsunomiya T, Hamai S, Fujii M, Fukushi JI, Nakashima Y	Effects of anterior boundary of the necrotic lesion on the progressive collapse after varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Sci.	Jan;25(1)	145-151. doi:10.1016/j.jos.2019.02.014.	2020
Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Baba S, Kawano K, Nakashima Y	Differences in magnetic resonance findings between symptomatic and asymptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head.	Eur J Radiol	112	1-6 doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.002. Epub 2019 Jan 4.	2019
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	Jan;30(1)	184-190 doi:10.1080/14397595.2018.1558917. Epub 2019 Feb 18.	2020
Ikemura S, Mawatari T, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H	The depth of the low-intensity band on the T1-weighted MRI image is useful for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the collapsed femoral head.	Arch Orthop Trauma Surg	138(8)	1053-1058 doi:10.1007/s00402-018-2948-3. Epub 2018 May 4.	2018

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 doi:10.1002/jor.24066. Epub 2018 Jul 13.	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 doi:10.1007/s00264-018-3836-8. Epub 2018 Feb 18.	2018
Karasuyama K, Motomura G, Ikemura S, Fukushi JI, Hamai S, Sonoda K, Kubo Y, Yamamoto T, Nakashima Y	Risk factor analysis for postoperative complications requiring revision surgery after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Surg Res	10;13(1)	6 doi:10.1186/s13018-018-0714-4.	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	Feb 22: S0949-2658 (18)	30043-5. doi:10.1016/j.jos.2018.02.001.	2018
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Kubo Y, Utsunomiya T, Hatanaka H, Nakashima Y	Femoral head fracture similar to slipped capital femoral epiphysis in an elderly woman with antecedent hip osteoarthritis after subchondral insufficiency fracture: A case report.	J Orthop Sci	May;25(3)	533-536. doi:10.1016/j.jos.2017.09.009.	2020
Hara D, Hamai S, Komiyama K, Motomura G, Shiimoto K, Nakashima Y	Sports Participation in Patients After Total Hip Arthroplasty vs Periacetabular Osteotomy: A Propensity Score-Matched Asian Cohort Study.	J Arthroplasty	Feb;33(2)	423-430 doi:10.1016/j.arth.2017.08.035. Epub 2017 Sep 5.	2018
Sonoda K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Yamamoto T, Nakashima Y	Effects of intertrochanteric osteotomy plane and preoperative femoral anteversion on the postoperative morphology of the proximal femur in transtrochanteric anterior rotational osteotomy: 3D CT-based simulation study.	Orthop Traumatol Surg Res	103(7)	1005-1010 doi:10.1016/j.otsr.2017.06.012. Epub 2017 Aug 3.	2017
Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Kubo Y, Utsunomiya T, Yamamoto T, Nakashima Y	Use of a long distally fixed intramedullary stem to treat a periprosthetic femoral fracture following total hip arthroplasty using a thrust plate hip prosthesis: A case report.	Int J Surg Case Rep	37	65-68 doi:10.1016/j.ijscr.2017.06.010. Epub 2017 Jun 13.	2017

Hara D, Hamai S, Fukushi JI, Kawaguchi KI, Motomura G, Ikemura S, Komiyama K, Nakashima Y	Does Participation in Sports Affect Osteoarthritic Progression After Periacetabular Osteotomy?	Am J Sports Med	45(11)	2468-2475 doi:10.1177/0363546517707942. Epub 2017 Jun 6.	2017
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Yamamoto T, Nakashima Y	Effect of collapse on the deformity of the femoral head-neck junction in osteonecrosis of the femoral head.	Arch Orthop Trauma Surg	137(7)	933-938 doi:10.1007/s00402-017-2720-0. Epub 2017 May 24.	2017
Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Hamai S, Fukushi JI, Nakashima Y	The Results of Total Hip Arthroplasty After Sugioka Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy for Osteonecrosis.	J Arthroplasty	32(9)	2768-2773 doi:10.1016/j.arth.2017.04.034. Epub 2017 Apr 27.	2017
Sonoda K, Motomura G, Kawanami S, Takayama Y, Honda H, Yamamoto T, Nakashima Y	Degeneration of articular cartilage in osteonecrosis of the femoral head begins at the necrotic region after collapse: a preliminary study using T1 rho MRI.	Skeletal Radio	46(4)	463-467 doi:10.1007/s00256-017-2567-z. Epub 2017 Jan 21.	2017
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Yamamoto T, Nakashima Y	Factors influencing progressive collapse of the transposed necrotic lesion after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	Orthop Traumatol Surg Res	103(2)	217-222 doi:10.1016/j.otsr.2016.10.019. Epub 2016 Dec 23.	2017
Baba S, Motomura G, Fukushi J, Ikemura S, Sonoda K, Kubo Y, Utsunomiya T, Hatanaka H, Nakashima Y	Osteonecrosis of the femoral head associated with pigmented villonodular synovitis.	Rheumatol Int	37(5)	841-845 doi:10.1007/s00296-016-3624-y. Epub 2016 Dec 7.	2017
Nakashima Y, Fujii M, Noguchi Y, Suenaga K, Yamamoto T, Fukushi JI, Motomura G, Hamai S, Hara D, Iwamoto Y	Arthroscopic validation of radiographic minimum joint space width associated with the subchondral bone exposure in symptomatic hip dysplasia.	Mod Rheumat	27(3)	524-528 doi:10.1080/14397595.2016.1222663. Epub 2016 Sep 2.	2017
Sonoda K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Yamamoto T, Nakashima Y	Favorable Clinical and Radiographic Results of Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy for Collapsed Subchondral Insufficiency Fracture of the Femoral Head in Young Adults.	JBJS Open Access	2(1)	e0013 doi:10.2106/JBJS.OA.16.00013. eCollection 2017 Mar 30.	2017

Hoshino C, Koga D, Koyano G, Yamauchi Y, Sakai T, Okawa A, Jinno T	Femoral nerve palsy following primary total hip arthroplasty with the direct anterior approach.	PLoS One	14(5)	e0217068 doi:10.1371/journal.pone.0217068. eCollection 2019.	2019
Kimura A, Jinno T, Tsukada S, Matsubara M, Koga H	Detection of total hip prostheses at airport security checkpoints.	J Orthop Sci	Mar;25(2)	255-260. doi:10.1016/j.jos.2019.04.004.	2020
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Yagishita K, Yoshii T, Okawa A	Supine versus lateral position for accurate positioning of acetabular cup in total hip arthroplasty using the modified Watson-Jones approach: A randomized single-blind controlled trial.	Orthop Traumatol Surg Res	105(5)	915-922 doi:10.1016/j.otsr.2019.05.004. Epub 2019 Jun 14.	2019
Taniguchi N, Jinno T, Koga D, Ochiai S, Okawa A, Haro H	Comparative study of stem anteversion using a cementless tapered wedge stem in dysplastic hips between the posterolateral and anterolateral approaches.	Orthop Traumatol Surg Res	105(7)	1271-1276 doi:10.1016/j.otsr.2019.08.006. Epub 2019 Oct 12.	2019
Ikeda T, Matsunaga Y, Kanbara M, Kamono A, Masuda T, Watanabe M, Nakanishi R, Jinno T	Effect of exercise therapy combined with branched-chain amino acid supplementation on muscle strength in elderly women after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial.	Asia Pac J Clin Nutr	28(4)	720-726 doi:10.6133/apjcn.201912_28(4).0007.	2019
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Yamauchi Y, Koga D, Yagishita K, Okawa A	Longitudinal morphological change of acetabular subchondral bone cyst after total hip arthroplasty in developmental dysplasia of the hip.	Eur J Orthop Surg traumatol	28(4)	621-625 doi:10.1007/s00590-017-2115-5. Epub 2018 Jan 3.	2018
Taniguchi N, Jinno T, Takada R, Koga D, Ando T, Okawa A, Haro H	Do screws and screw holes affect osteolysis in cementless cups using highly crosslinked polyethylene? A 7 to 10-year follow-up case-control study.	Orthop Traumatol Surg Res.	104(3)	307-315 doi:10.1016/j.otsr.2017.12.009. Epub 2018 Jan 31.	2018
Ikeda T, Jinno T, Masuda T, Aizawa J, Ninomiya K, Suzuki K, Hirakawa K	Effect of exercise therapy combined with branched-chain amino acid supplementation on muscle strengthening in persons with osteoarthritis.	Hong Kong Physiother J	Jun;38(1)	23-31 doi:10.1142/S1013702518500038. Epub 2018 Mar 27.	2018
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Kimura A, Koga D, Yagishita K, Okawa A	Direct anterior versus anterolateral approach in one-stage supine total hip arthroplasty. Focused on nerve injury: A prospective, randomized, controlled trial.	J Orthop Sci	Sep 23(5)	783-787 doi:10.1016/j.jos.2018.05.005. Epub 2018 Jun 20.	2018

Jinno T, Watanabe T, Yagishita K	What 's new in orthopedics: Asian perspective - hip? Courtney PM, ed. Recent Advances in Orthopedics -2.	Jaypee Brothers Medical Publishers	4	130-142	2018
Watanabe T, Jinno T, Yagishita K	What 's new in orthopedics: Asian perspective - knee? Courtney PM, ed. Recent Advances in Orthopedics -2.	Jaypee Brothers Medical Publishers	4	143-149	2018
Taniguchi N, Jinno T, Koga D, Hagino T, Okawa A, Haro H	Cementless hip stem anteversion in the dysplastic hip: A comparison of tapered wedge versus metaphyseal filling.	J Arthroplasty	32(5)	1547-1552 doi:10.1016/j.arth.2016.12.020. Epub 2016 Dec 22.	2017
Takada R, Jinno T, Koga D, Miyatake K, Muneta T, Okawa A	Comparison of wear rate and osteolysis between second-generation annealed and first-generation remelted highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. A case control study at a minimum of five years.	Orthop Traumatol Surg Res	103(4)	537-541 doi:10.1016/j.otsr.2017.02.004. Epub 2017 Mar 11.	2017
Hyodo K, Masuda T, Aizawa J, Jinno T, Morita S	Hip, knee, and ankle kinematics during activities of daily living: a cross-sectional study.	Braz J Phys Ther	21(3)	159-166 doi:10.1016/j.bjpt.2017.03.012. Epub 2017 Apr 9.	2017
Fukui K, Kaneuji A, Kawahara N	External iliac vein compression and lower-extremity swelling caused by an iliopectineal ganglion: a case report.	J Med Case Rep	Sep 16;13(1)	293 doi:10.1186/s13256-019-2223-4.	2019
Fukui K, Kaneuji A, Hirata H, Tsujioka JI, Shioya A, Yamada S, Kawahara N	Bilateral spontaneous simultaneous femoral neck occult fracture in a middle-aged man due to osteoporosis and vitamin D deficiency osteomalacia: A case report and literature review.	Int J Surg Case Rep	60	358-362 doi:10.1016/j.ijscr.2019.06.058. Epub 2019 Jun 28.	2019
Wang X, Fukui K, Kaneuji A, Hirosaki K, Miyakawa H, Kawahara N	Inversion of the acetabular labrum causes increased localized contact pressure on the femoral head: a biomechanical study.	Int Orthop	Jun;43(6)	1329-1336 doi:10.1007/s00264-018-4266-3. Epub 2018 Dec 11.	2019
Laaksonen I, Donahue GS, Fukui K, Kaneuji A, Malchau H, Bragdon C	Developmental dysplasia treated with cementless total hip arthroplasty utilizing high hip center reconstruction: a minimum 13-year follow-up study.	J arthroplasty	33(9)	2899-2905 doi:10.1016/j.arth.2018.04.037. Epub 2018 Apr 30.	2018
Tsuchiya M, Ichiseki T, Ueda S, Ueda Y, Shimazaki M, Kaneuji A, Kawahara N.	Mitochondrial stress and redox failure in steroid-associated osteonecrosis.	Int J Med Sci.	15(3)	205-209 doi:10.7150/ijms.25255. eCollection 2018.	2018

Ichiseki T, Shimazaki M, Ueda Y, Ueda S, Tsuchiya M, Souma D, Kaneuji A, Kawahara N	Intraarticularly-Injected Mesenchymal Stem Cells Stimulate Anti-Inflammatory Molecules and Inhibit Pain Related Protein and Chondrolytic Enzymes in a Moniodoacetate-Induced Rat Arthritis Model.	Int J Mol Sci	Jan 9;19(1)	pii:E203 doi:10.3390/ijms19010203.	2018
Numata Y, Kaneuji A, Kerboul L, Takahashi E, Ichiseki T, Fukui K, Tsujioka J, Kawahara N	Biomechanical behaviour of a French femoral component with thin cement mantle: The 'French paradox' may not be a paradox after all.	Bone Joint Re	Aug 4;7(7)	485-493 doi:10.1302/2046-3758.77.BJR-2017-0288.R2. eCollection 2018 Jul.	2018
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	18(1)	480 doi:10.1186/s12891-017-1837-1. PMID: 29162088; PMCID: PMC5698964.	2017
Ichiseki T, Ueda S, Ueda Y, Tsuchiya M, Kaneuji A, Kawahara N	Involvement of necroptosis, a newly recognized cell death type, in steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model.	Int J Med Sci	14(2)	110-114 doi:10.7150/ijms.17134.	2017
Imagama T, Tokushige A, Seki K, Seki T, Nakashima D, Ogasa H, Sakai T, Taguchi T	Early diagnosis of septic arthritis using synovial fluid presepsin: A preliminary study.	J Infect Chemother	25(3)	170-174 doi:10.1016/j.jiac.2018.10.015. Epub 2018 Nov 23.	2019
Muramatsu K, Iwanaga R, Sakai T	Synovial hemangioma of the knee joint in pediatrics: our case series and review of literature.	Eur J Orthop Surg Traumatol	Aug;29(6)	1291-1296 doi:10.1007/s00590-019-02431-5. Epub 2019 Apr 12.	2019
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Kumagai H, Hyodo K, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H	Ten-year results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for osteonecrosis of the femoral head: a retrospective study.	BMC Musculoskelet Disord	20(1)	410 doi:10.1186/s12891-019-2797-4.	2019
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 aspirate transplantation for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: predictive factors and differences by etiology.	BMC Res Notes	Nov 29;11(1)	848 doi:10.1186/s13104-018-3949-6.	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	Jul;42(7)	1623-1630 doi:10.1007/s00264-018-3959-y. Epub 2018 Apr 28.	2018
Sugaya H T, Kato T, Taniguchi Y, Kumagai H, Hyodo K, Ohneda O, Yamazaki M, Mishima H, Yoshioka	Comparative Analysis of Cellular and Growth Factor Composition in Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma.	Bone Marrow Res	Feb 25	1549826 doi:10.1155/2018/1549826. eCollection 2018.	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	Jan 15;27(2)	85-99 doi:10.1089/scd.2017.0199.	2018
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, et al	Hip preserving surgery with concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for the treatment of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: retrospective review of clinical and radiological outcomes at 6 years postoperatively.	BMC Musculoskelet Disord	18(1)	292 doi:10.1186/s12891-017-1652-8.	2017
Takegami Y, Seki T, Osawa Y, Kusano T, Ishiguro N	The relationship between radiographic findings and patient-reported outcomes in adult hip dysplasia patients: A hospital cross-sectional study.	J Orthop Sci	Oct 10;30(19)	30281-7. doi:10.1016/j.jos.2019.09.007.	2019
Osawa Y, Hasegawa Y, Seki T	Long-Term Outcomes of Eccentric Rotational Acetabular Osteotomy Combined With Femoral Osteotomy for Hip Dysplasia.	J Arthroplasty	Jan;35(1)	17-22 doi:10.1016/j.arth.2019.07.041. Epub 2019 Aug 3.	2020
Higuchi Y, Seki T, Morita D, Komatsu D, Takegami Y, Ishiguro N	Comparison of Wear Rate between Ceramic-on-Ceramic, Metal-on Highly Cross-linked Polyethylene, and Metal-on-Metal Bearings.	Rev Bras Ortop (Sao Paulo)	54(3)	295-302 doi:10.1055/s-0039-1691762. Epub 2019 Jun 27.	2019
Morita D, Seki T, Takegami Y, Kasai T, Higuchi Y, Ishiguro N	Acetabular fracture non-union with pelvic discontinuity treated with two-stage total hip arthroplasty after intra- and extra-articular plate fixation.	Nagoya J Med Sci	81(1)	113-119 doi:10.18999/nagjms.81.1.113.	2019

Takegami Y, Seki T, Higuchi Y, Osawa Y, Ishiguro N	Measurement of equivalence between the web and paper versions of the Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire.	Mod Rheumatol	Mar;30(2)	397-401. doi:10.1080/14397595.2019.1592799.	2019
Osawa Y, Seki T, Takegami Y, Kusano T, Ishiguro N, Hasegawa Y	Failed periacetabular osteotomy leads to acetabular defects during subsequent total hip arthroplasty.	Arch Orthop Trauma Surg	139(5)	729-734 doi:10.1007/s00402-019-03174-y. Epub 2019 Mar 23.	2019
Higuchi Y, Seki T, Takegami Y, Osawa Y, Kusano T, Ishiguro N	What factors predict ceramic liner malseating after ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty?	Orthop Traumatol Surg Res	105(3)	453-459 doi:10.1016/j.otsr.2019.01.009. Epub 2019 Mar 8.	2019
Okura T, Ohkawara B, Takegami Y, Ito M, Masuda A, Seki T, Ishiguro N, Ohno K	Mianserin suppresses R-spondin2-induced activation of Wnt/ β -catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis.	Sci Rep	26 9(1)	2808 doi:10.1038/s41598-019-39393-x.	2019
Hayashi K, Kako M, Suzuki K, Takagi Y, Terai C, Yasuda S, Kadono I, Seki T, Hiraiwa H, Ushida T, Nishida Y	Impact of variation in physical activity after total joint replacement.	J Pain Res	11	2399-2406 doi:10.2147/JPR.S178853.	2018
Higuchi Y, Seki T, Takegami Y, Komatsu D, Morita D, Ishiguro N	Same survival but higher rate of osteolysis for metal-on-metal Ultamet versus ceramic-on-ceramic in patients undergoing primary total hip arthroplasty after 8 years of follow-up.	Orthop Traumatol Surg Res	104(8)	1155-1161 doi:10.1016/j.otsr.2018.08.005. Epub 2018 Sep 27.	2018
Higuchi Y, Seki T, Hasegawa Y, Morita D, Komatsu D, Takegami Y, Ishiguro N	Comparison of cementless total hip arthroplasty survivorship between metal-on-highly cross-linked polyethylene and ceramic on ceramic bearings: A case control study with a 5-9-year follow-up.	Orthop Traumatol Surg Res	104(5)	663-669 doi:10.1016/j.otsr.2018.04.016. Epub 2018 Jun 12.	2018
Osawa Y, Seki T, Takegami Y, Kusano T, Makida K, Ishiguro N	Cementless total hip arthroplasty for osteonecrosis and osteoarthritis produce similar results at ten years follow-up when matched for age and gender.	Int Orthop	42(7)	1683-1688 doi:10.1007/s00264-018-3987-7. Epub 2018 May 24.	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 2309499018779833. doi:10.1177/2309499018779833.	2018
Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Seki T, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S	A low phase angle measured with bioelectrical impedance analysis is associated with osteoporosis and is a risk factor for osteoporosis in community-dwelling people: the Yakumo study.	Arch Osteoporos	13(1)	39 doi:10.1007/s11657-018-0450-8.	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 doi:10.1007/s00264-018-3867-1. Epub 2018 Mar 9.	2018
Kusano T, Seki T, Higuchi Y, Takegami Y, Osawa Y, Ishiguro N	Preoperative Canal Bone Ratio is Related to High-Degree Stress Shielding: A Minimum 5-Year Follow-Up Study of a Proximally Hydroxyapatite-Coated Straight Tapered Titanium Femoral Component.	J Arthroplasty	33(6)	1764-1769 doi:10.1016/j.arth.2017.12.019. Epub 2017 Dec 28.	2018
Osawa Y, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N	Patient-reported outcomes in patients who undergo total hip arthroplasty after periacetabular osteotomy.	J Orthop Sci	23(2)	346-349 doi:10.1016/j.jos.2017.11.001. Epub 2017 Nov 26.	2018
Okura T, Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Seki T, Ishiguro N, Kitoh H	Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia.	J Orthop Res	36(1)	300-308 doi:10.1002/jor.23608. Epub 2017 Jun 6.	2018
Yoshitoshi Higuchi, Yukiharu Hasegawa, Daigo Komatsu, Taisuke Seki, Naoki Ishiguro	Incidence of Ceramic Liner Malseating After Ceramic-on-Ceramic Total Hip Arthroplasty Associated With Osteolysis: A 5- to 15-Year Follow-Up Study.	The Journal of Arthroplasty	32(5)	1641-1646 doi:10.1016/j.arth.2016.11.044. Epub 2016 Dec 1.	2017
Yasuhiko Takegami, Taisuke Seki, Takafumi Amano, Yoshitoshi Higuchi, Daigo Komatsu, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro	The poor quality and reliability of information on periacetabular osteotomy on the internet in Japan.	Nagoya Journal of Medical Science	79(3)	375-385 doi:10.18999/nagjms.79.3.375.	2017

Yusuke Osawa, Taisuke Seki, Daigo Morita, Yasuhiko Takegami, Toshiaki Okura, Naoki Ishiguro	Total Hip Arthroplasty After Trochanteric Rotational Osteotomy for Osteonecrosis of the Femoral Head: A Mean 10-Year Follow-Up.	The Journal of Arthroplasty	32(10)	3088-3092 doi:10.1016/j.arth.2017.05.020. Epub 2017 May 18.	2017
Takegami Y, Seki T, Higuchi Y, Komatsu D, Nishida Y, Ishiguro N	Independent association of joint space narrowing, cyst formation and health-related quality of life of patients with hip osteoarthritis in Japan.	J Orthop Sci	22(6)	1096-1101 doi:10.1016/j.jos.2017.08.014. Epub 2017 Sep 4.	2017
Daigo Morita, Taisuke Seki, Yoshitoshi Higuchi, Yasuhiko Takegami, Naoki Ishiguro	Differences in Femoral Head Penetration Between Highly Cross-Linked Polyethylene Cemented Sockets and Uncemented Liners.	J Arthroplasty	32(12)	3796-3801 doi:10.1016/j.arth.2017.07.017. Epub 2017 Jul 21.	2017
Shimizu H, Shimizu T, Takahashi D, Asano T, Arai R, Takakuwa Y, Iwasaki N	Corticosteroid dose increase is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease and contralateral osteonecrosis of the femoral head: a case report.	BMC Musculoskelet Disord	20(1)	88 doi:10.1186/s12891-019-2468-5.	2019
Terkawi MA, Hamasaki M, *Takahashi D, Ota M, Kadoya K, Yutani T, Uetsuki K, Asano T, Arai R, Onodera T, Takahata M, Iwasaki N	Identification of IL-27 as potent regulator of inflammatory osteolysis associated with vitamin E-blended ultra-high molecular weight polyethylene debris of orthopedic implants.	Acta Biomater	Apr 15;89	242-251 doi:10.1016/j.actbio.2019.03.028. Epub 2019 Mar 14.	2019
Terkawi MA, Hamasaki M, *Takahashi D, Ota M, Kadoya K, Yutani T, Uetsuki K, Asano T, Irie T, Arai R, Onodera T, Takahata M, Iwasaki N	Transcriptional profile of human macrophages stimulated by ultra-high molecular weight polyethylene particulate debris of orthopedic implants uncovers a common gene expression signature of rheumatoid arthritis.	Acta Biomater	Jan;65	417-425 doi:10.1016/j.actbio.2017.11.001. Epub 2017 Nov 3.	2018
Asano T, Takahashi D, Shimizu T, Irie T, Arai R, Terkawi MA, Iwasaki N	A mathematical model for predicting postoperative leg shortening after curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	PLoS One	Dec 18;13(12)	e0208818 doi:10.1371/journal.pone.0208818. eCollection 2018.	2018
Arai R, Takahashi D, Inoue M, Irie T, Asano T, Konno T, Terkawi MA, Onodera T, Kondo E. Iwasaki N.	Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. A retrospective comparative study with alendronate.	BMC Musculoskelet Disord	Jan 19;18(1)	24 doi:10.1186/s12891-016-1379-y.	2017

前川 亮, 岡 佳伸, 西田敦士, 和田浩明, 久保俊一, 金 郁喆	大腿骨頭後方回転骨切り術で治療した不安定型大腿骨頭すべり症後大腿骨頭壊死症の1例	近畿小児整形外科	31	42-45	2019
久保俊一, 後藤 毅, 齊藤正純, 林 成樹, 上島圭一郎	【骨・関節疾患の診療の最前線(II)】股関節の痛みと治療の最前線(解説/特集)	医と薬学・自然科学社	75	1011-1019	2018
池上 徹, 上島圭一郎, 石田雅史, 久保俊一	ピタバスタチンカルシウム水和物投与を行った家兎ステロイド性骨壊死モデルの大腿骨内血行動態の評価	整形外科	68	250	2017
河野俊介, 北島 将, 園畑素樹, 馬渡正明	人工股関節全置換術感染症例の感染再燃リスクの検討	整形外科と災害外科	1	8-9	2017
田中里紀, 長嶺里美, 北島 将, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明	人工股関節全置換術を受けた関節リウマチ患者の患者背景の変化	整形外科と災害外科	2	283-285	2017
戸田 雄, 河野俊介, 北島 将, 園畑素樹, 馬渡正明	セメントレス人工股関節全置換術の中期成績-合併症率と生存率	整形外科と災害外科	2	375-378	2017
河野俊介, 馬渡正明	特集 外科学・整形外科領域における感染症対策 人工関節・インプラント感染症	臨床と微生物	2	167-172	2017
園畑素樹, 馬渡正明	大腿骨標準形態へのセメントレスステム Straight fit and fill.	Bone Joint Nerve	7(1)	79-84	2017
園畑素樹, 馬渡正明	慢性疼痛の治療戦略-治療法確立を目指して NSAIDS の位置付けと使い方	臨床整形外科	2	166-168	2017
園畑素樹, 馬渡正明	誌上シンポジウム 股関節疾患の保存的治療とリハビリテーション 股関節疾患に対する薬物療法による疼痛コントロール	臨床整形外科	3	209-212	2017
園畑素樹, 馬渡正明	卒後研修講座 慢性疼痛の薬物治療の実態	整形外科	3	261-265	2017
北島 将, 馬渡正明	特集:治療効率をあげる運動器装具療法のコツ 股関節装具と疾患	Orthopaedics	6	21-27	2017
園畑素樹, 森本忠嗣, 北島 将, 河野俊介, 馬渡正明	人工股関節全置換術前の鎮痛剤使用状況	日本運動器疼痛学会誌	1	54-59	2017
河野俊介, 北島 将, 園畑素樹, 馬渡正明	人工股関節全置換術後感染症に対する搔爬・洗浄術の適応と限界	整形外科と災害外科	3	443-445	2017

野中俊宏, 橋本 哲, 本家秀文, 隈元真志, 馬渡正明	人工股関節全置換術における SQRUM TT CUP の術後成績の検討	整形外科と災害外科	3	453-455	2017
北島 将, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明	後方アプローチでの人工股関節置換術の皮膚縫合方法の検討	整形外科と災害外科	3	456-459	2017
田中里紀, 長嶺里美, 北島 将, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明	当院にて下肢人工関節手術を受けた関節リウマチ患者の患者背景の変化	整形外科と災害外科	3	654-656	2017
北島 将, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明	強直股関節に対するセメントレス人工股関節全置換術の 10 年成績	Hip joint	43	306-309	2017
河野俊介, 江頭秀一, 上野雅也, 北島 将, 園畑素樹, 馬渡正明	銀含有ハイドロキシアパタイトコーティング抗菌人工股関節の臨床応用	Hip Joint	43	561-565	2017
田中里紀, 北島 将, 上野雅也, 古畑友基, 河野俊介, 園畑素樹, 馬渡正明, 堀川悦夫	片側転子下骨切り併用人工股関節全置換術後の歩行状態の経時的変化	Hip Joint	43	616-617	2017
東島直生, 古川拓馬, 河野俊介, 北島 将, 園畑素樹, 馬渡正明	人工股関節全置換術後患者に対する歩行アシストロボットを用いたリハビリテーションの効果検討	Hip Joint	43	S313-S316	2017
馬渡正明	抗菌性を有する人工関節の開発に関する研究 -銀含有ハイドロキシアパタイトコーティングは in vitro、in vivo においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成を阻害する-	第 10 回業績集 第 10 回ふくおか臨床医学研究賞		11-12	2017
刀根慎恵, 長谷川正裕, 内藤陽平, 宮本 憲, 若林弘樹, 須藤啓広	上方アプローチを用いた人工股関節置換術の短期成績	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	62(4)	707-708	2019
内藤陽平, 長谷川正裕, 刀根慎恵, 若林弘樹, 須藤啓広	3D テンプレートを用いた J-Taper と INITIA の大腿骨皮質骨との接触面積の評価	Hip Joint	45(2)	619-624	2019
内藤陽平, 長谷川正裕, 刀根慎恵, 若林弘樹, 須藤啓広	フィン付カップを用いたセメントレス人工股関節置換術後早期の成績	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	62(1)	145-146	2019
刀根慎恵, 長谷川正裕, 内藤陽平, 若林弘樹, 須藤啓広	寛骨臼骨欠損に対して Metal augment を用いた人工股関節再置換術の短期成績	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	62(1)	143-144	2019

刀根慎恵, 長谷川正裕, 内藤陽平, 若林弘樹, 須藤啓広	人工関節置換術後の DVT 予防 及び治療に対する Xa 阻害薬の 有用性	日本人工関節 学会誌	48	537-538	2018
内藤陽平, 長谷川正裕, 刀根慎恵, 若林弘樹, 須藤啓広.	側臥位での人工股関節置換術 における簡易ナビゲーション システム HipAlign の有用性	日本人工関節 学会誌	48	95-96	2018
内藤陽平, 長谷川正裕, 刀根慎恵, 若林弘樹, 須藤啓広	側臥位での人工股関節置換術 における簡易ナビゲーション システム HipAlign と Image-free navigation system の有用性	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	61(5)	1181-1182	2018
直江祐樹, 南端翔多, 長谷川正裕, 須藤啓広	THA アプローチの違いが術後 筋力回復におよぼす影響	Hip Joint	44(2)	S173-S176	2018
刀根慎恵, 長谷川正裕, 服部徹也, 細井 敬, 内藤陽平, 山口敏郎, Pezzotti Giuseppe, 山川徹, 須藤啓広	生体内より摘出された第二世 代 HXLPE ライナーの解析	Hip Joint	44(1)	374-378	2018
内藤陽平, 長谷川正裕, 刀根慎恵, 若林弘樹, 須藤啓広	THA 後の下肢アライメント変 化についての検討	Hip Joint	44(1)	125-129	2018
内藤陽平, 長谷川正裕, 刀根慎恵, 若林弘樹, 須藤啓広	セメントレスカップ設置後の 寛骨臼欠損部に自家海綿骨移 植を行った THA の中期成績	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	61(2)	225-226	2018
服部徹也, 長谷川正裕, 細井 敬, 伊東直也, 刀根慎恵, 内藤陽平, 山口敏郎, 若林弘樹, 須藤啓広	人工股関節周囲骨折に対して 横止めスクリュー付きセメン トレスフルポーラスロングス テムを用いて再々置換術を行 った一例	Hip Joint	43(2)	747-750	2017
内藤陽平, 長谷川正裕, 山口敏郎, 若林弘樹, 須藤啓広	32mm コバルトクロム骨頭とハ イリーククロスリンクポリエ チレンを用いた THA の長期成績	Hip Joint	43(1)	243-246	2017
内藤陽平, 長谷川正裕, 山口敏郎, 若林弘樹, 須藤啓広	ジルコニア骨頭とハイリーク ロスリンクポリエチレンを用 いた THA の長期成績	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	60(3)	499-500	2017
山口敏郎, 若林弘樹, 須藤啓広	人工股関節置換術後慢性感染 に対してステム併用抗菌薬含 有骨セメントスペーサーを使 用して二期的再置換術を行っ た 1 例	日本骨・関節 感染症学会雑 誌	30	64-67	2017
前田 純一郎, 穂積 晃, 千葉 恒, 宮本 力, 尾崎 誠	Synergy セメントレス人工股関 節の中期成績	日本人工関節 学会誌	第 46 巻	481-482.	
高木理彰, 佐々木幹, 高窪祐弥	股関節疾患の診断と治療 -Revi ew-	日本整形外科 学会雑誌	93(11)	947-958	2019

高窪祐弥, 佐々木幹, 高木理彰	THA における人工関節周囲感 染 (PJI: periprosthetic infectio n) の病理診断の現状と課題	Hip Joint	45(1)	14-16	2019
門馬亮介, 石井政次, 佐々木幹, 伊藤重治, 高窪祐弥, 高木理彰	初回セメント THA の出血量と 血液型の関係	Hip Joint	45(2)	885-886	2019
佐々木幹, 石井政次, 高木理彰, 高窪祐弥	Aseptic loosening の人工関節再 置換術 ゆるみのないカップは 温存すべきか?	MB Orthopae dics	31(13)	11-19	2018
伊藤重治, 佐々木幹, 高窪祐弥, 大木弘治, 大楽勝之, 門馬亮介, 川路博之, 石井政次, 高木理彰	Collarless Polished Tapered ste m におけるシステム沈下量と 皮質骨海綿骨化に関する検討	日本人工関節 学会誌	48	521-522	2018
門馬亮介, 石井政次, 川路博之, 高窪祐弥, 伊藤重治, 大木弘治, 佐々木幹, 高木理彰	Taper polish 型ステムを用いた 人工股関節全置換術後の大腿 骨ステム周囲骨折の機種別発 生頻度	Hip Joint	44(2)	847-849	2018
高窪祐弥, 伊藤重治, 大木弘治, 門馬亮介, 川路博之, 小林真司, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	KT プレートと魂状同種骨移植 により寛骨臼再建を行った人 工股関節再置換術の中期成績	日本人工関節 学会誌	48	519-520	2018
門馬亮介, 石井政次, 川路博之, 高窪祐弥, 伊藤重治, 佐々木幹, 高木理彰	当院における人工股関節のイン プラント周囲骨折の発生状 況	日本人工関節 学会誌	47	457-458	2017
高窪祐弥, 伊藤重治, 大木弘治, 梁 秀蘭, 長沼 靖, 門馬亮介, 川路博之, 佐々木明子, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	初回 THA において KT プレー トと圧詰法骨移植により寛骨 臼再建を行ったリウマチ股の 中期成績	日本人工関節 学会誌	47 巻		
高窪祐弥, 佐々木幹, 高木理彰	変形性股関節症のリハビリテ ーションに必須の評価法と活 用法	Jpn H Rehabi l Med			
五十嵐貴宏, 浅野多聞, 中島 拓, 高木理彰	恒久性蓋骨脱臼を伴う変形性 膝関節症に対して人工膝関節 全置換術を施行した 1 例	JOSKAS	42(3)	681-685	2017
伊藤重治, 佐々木幹, 高窪祐弥, 高木理彰	大腿骨転子下不顕性骨折を契 機に診断された Fanconi 症候群 に伴うくる病の 1 例	東日本震災会 誌	29	93-98	2017

伊藤重治, 佐々木幹, 高窪祐弥, 嶋村之秀, 鈴木智人, 高木理彰	ハイブリット手術室を使用した寛骨臼骨折に対する観血的骨接合術の経験	東北整災誌	60(1)	123-126	2017
伊藤重治, 高窪祐弥, 佐々木幹, 門馬亮介, 川路博之, 石井政次, 高木理彰	人工股関節全置換術後静脈血栓塞栓症の検索における造影CTと静脈エコーの比較検討	Hip Joint	43(1)	608-611	2017
伊東貴史, 佐々木幹, 高窪祐弥, 伊藤重治, 大木弘治, 高木理彰	Collarless polished couple stem 固定における高粘度骨セメントと中粘度骨セメントの比較	Hip Joint.	43(2)	1006-1008	2017
宇野智洋, 原田幹生, 丸山真博, 村成幸, 高木理彰, 高原政利	高校野球選手における投球数と投球時痛との関係	整スポ会誌	37(1)	89-93	2017
佐々木幹, 高窪祐弥, 伊藤重治, 大木弘治, 伊東貴史, 石井政次, 川路博之, 門馬亮介, 高木理彰	当科における人工股関節再置換術の短・中期成績	Hip Joint	43(2)	928-931	2017
佐々木幹, 石井政次, 井田英雄, 高窪祐弥, 伊藤重治, 門馬亮介, 小林真司, 大木弘治, 高木理彰	山形県における発育性股関節形成不全(脱臼)の検診と診断遅延例について	日小整会誌	26(1)	68-71	2017
佐竹寛史, 長沼 靖, 鈴木朱美, 高窪祐弥, 高木理彰	重なり趾変形の特徴	東日本整災会誌	29	437-441	2017
澁谷純一郎, 佐竹寛史, 長沼 靖, 高木理彰, 石垣大介	小児上腕骨顆上骨折に伴う神経麻痺	骨折	39(4)	948-951	2017
鈴木朱美, 成田 淳, 山本尚生, 高木理彰	膝関節周囲骨切り手術における3Dプリンターモデルの有用性	JOSKAS	42(2)	348-349	2017
鈴木朱美, 福島重宣, 村 成幸, 太田大地, 高木理彰	Osgood-Schlatter 病の遺残障害に対し鏡視下骨片摘出術を行った2例	整スポ会誌	37(3)	262-266	2017
鈴木朱美, 成田 淳, 山本尚生, 浅野多聞, 福島重宣, 高木理彰	解剖学的二十束前十字靭帯再建術における大腿骨骨孔作製法の比較検討	山形医学	35(2)	61-68	2017
鈴木智人, 橋本淳一, 山川淳一, 嶋村之秀, 赤羽 武, 高木理彰	脊椎固定術における手術部位感染の予防法 -ジベカシン筋肉注射とバンコマイシン粉末創内散布の比較検討-	東日本整災会誌	29	56-59	2017

鈴木智人, 橋本淳一, 山川淳一, 嶋村之秀, 高木理彰	成人脊柱変形の病態と治療	東北整災誌	60(1)	15-21	2017
鈴木智人, 橋本淳一, 山川淳一, 嶋村之秀, 高木理彰	脊椎・脊髄手術における肥満症 例の検討	東北整災誌	60(1)	22-25	2017
大楽勝之, 大石隆太, 高原大一郎, 篠村友紀, 渡邊忠良, 長谷川浩土, 松木宏史, 林 雅弘, 佐々木幹, 高木理彰	10 歳以上の年長児に発症した ペルテス病の 2 症例	東北整災誌	60(1)	119-122	2017
高窪祐弥, 太田大地, 奥田正太, 大木弘治, 長沼 靖, 高木理彰	当科のリウマチ性疾患におけ る非定型大腿骨骨折症例の検 討	関節の外科.	43(3-4)	101-106	2017
高窪祐弥, 伊藤重治, 佐々木幹, 門馬亮介, 川路博之, 大楽勝之, 小林真司, 石井政次, 高木理彰	過去 12 年間の股関節関節温存 骨切り術の手術件数の推移 -当院と関連病院の傾向と特徴-	Hip Joint	43(1)	612-615	2017
高窪祐弥, 佐々木幹, 高木理彰	変形性関節症(股関節)の手術 療法 -骨切り術から人工股関 節置換術まで-Surgical treatmen t for the patients with osteoarth ritis of hip – from osteotomy of hip to total hip joint arthrop lasty-	Pharma medic a	35	49-57	2017
玉井夢果, 小山響子, 八木橋崇仁, 高窪祐弥, 伊藤重治, 長沼 靖, 大木弘治, 梁 秀蘭, 佐々木明子, 佐々木幹, 鈴木 潤, 遠藤 誠, 大泉弘幸, 高木理彰	関節リウマチ治療中に肺癌に よる RS3PE 症候群様症状を呈 した腫瘍随伴症候群の 1 例	東北整災誌	60(1)	167-172	2017
鶴田大作, 鈴木朱美, 結城一声, 丸山真博, 高木理彰	疼痛の強弱に着目した肩腱板 断裂手術症例の臨床像に対す る検討	肩関節	41(2)	494-496	2017
豊野修二, 石垣大介, 佐竹寛史, 高木理彰	受傷後 8 週以上経過した舟状 骨骨折に対する経皮的内固定	骨折	39(4)	925-928	2017
成田淳, 鈴木朱美, 山本尚生, 高木理彰	透析患者に対する人工膝関節 全置換術の生命予後	JOSKAS	42(2)	208-209	2017
原田幹生, 高原政利, 丸山真博, 高木理彰	ジュニアテニス選手のパフォー マンスに關与する因子につ いての検討 -体の痛みや身体 所見との關係-	日臨スポーツ 医学会誌	25(1)	24-29	2017

原田幹生, 高原政利, 丸山真博, 高木理彰	ジュニアテニス選手における腰痛発症の危険因子についての検討	整スボ会誌	37(2)	78-83	2017
村田 宙, 佐々木幹, 高木理彰	THA 術後における腰背部運動機能と自覚的足長差の関連性の検討	Hip Joint	43(2)	S174-S177	2017
門馬亮介, 川路博之, 石井政次, 佐々木幹, 高窪祐弥, 伊藤重治, 高木理彰	反復性人工股関節脱臼に対してコンストレインドライナーのセメント固定を行った2例	東北整災誌	60(1):	127-130	2017
結城一声, 村 成幸, 鶴田大作, 鈴木朱美, 高木理彰	コンタクト・コリジョンスポーツ選手に対する鏡視下 Bankart 修復術 (footprint fixation 法) の治療成績	東日本整災会誌	29	131-136	2017
結城一声, 村 成幸, 高木理彰	肩甲関節窩前縁骨折に対しノットレス DAFF 法を用いた鏡視下骨接合術の治療経験	JOSKAS.	42(3)	475-479	2017
和根崎禎大, 佐々木幹, 高窪祐弥, 伊藤重治, 豊島定美, 高木理彰	副甲状腺亢進症後の大腿骨頸部骨折に人工股関節全置換術を施工した1例	東日本整災会誌	29	32-36	2017
鈴木朱美, 石垣大介, 高木理彰	腓骨筋腱脱臼の診断と治療	関節外科	36(1)	72-81	2017
高木理彰, 村川美幸, 高窪祐弥	関節リウマチ患者のリハビリテーション	医学と薬学	74(1)	29-39	2017
高窪祐弥, 佐々木幹, 高木理彰	変形性関節症(股関節)の手術療法 ~ 骨切り術から人工股関節置換術まで ~	Pharma Medica	35(6)	49-57	2017
河本 聡, 黒田 隆, 河井利之, 後藤公志, 松田秀一	3年の間隔を持って両側性に一過性大腿骨頭萎縮症を生じたと考えられる一例	中部整形外科災害外科学会雑誌	61	511-512	2018
黒田 隆, 猪原 登志子, 向井 久美, 浅田 隆太, 秋山 治彦, 松田 秀一	ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療 特発性大腿骨頭壊死に対する成長因子を用いた再生医療	整形・災害外科金原出版	第 60 巻 11 号	1393-1399	2017
黒田 隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 山本倫生, 南角 学, 宗和 隆, 後藤公志, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一	成長因子を用いた再生医療 - 特発性大腿骨頭壊死症に対する早期低侵襲治療 -	第 90 回日本整形外科学会学術総会	5	18-21	2017
黒田 隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 田畑泰彦, 秋山治彦, 松田秀一	rhFGF-2 を用いた大腿骨頭壊死症に対する再生医療 - 臨床試験から治験へ -	第 3 回日本骨免疫学会	6	27-29	2017

黒田 隆, 宗和 隆, 後藤公志, 松田秀一, 田中健介, 田中 栄, 瀧上伊織, 秋山治彦	特発性大腿骨頭壊死症の自然経過、骨頭圧潰率について	第 44 回日本 股関節学会	10	20-22	2017
黒田 隆, 浅田隆太, 猪原登志子, 後藤公志, 秋山治彦, 松田秀一	rhFGF-2 を用いた特発性大腿骨頭壊死症に対する低侵襲再生医療	第 44 回日本 股関節学会	10	20-22	2017
黒田 隆, 宗和 隆, 後藤公志, 秋山治彦, 松田秀一	大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療	第 32 回日本 整形外科学会 基礎学術集会	10	26-27	2017
名越 智	人工股関節全置換術におけるセメント固定,セメントレス固定の使い分け.特集 人工股関節全置換術 セメント固定 vs. セメントレス固定	関節外科	38	24-32	2019
名越 智, 渡邊耕太, 寺本篤志, 射場浩介, 吉本三徳, 山下敏彦, 辰巳治之, 藤宮峯子	整形外科卒後研修サージカルトレーニングの現状と今後 - 札幌医大の取り組み- 【シンポジウム】カダバー研修の現状と根との展望	日整会誌	93	584-589	2019
名越 智, 岡崎俊一郎, 館田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 金泉 新, 山下敏彦	日本整形外科学会股関節疾患評価質問表 (JHEQ) を用いた各種セメントレス人工股関節前置換術の評価	Hip Joint	45	721-725	2019
小助川維摩, 館田健児, 清水淳也, 金泉 新, 山下敏彦, 名越 智	寛骨臼荷重面曲率変化点を外側点とした CE 角の計測方法	Hip Joint	45	172-176	2019
勝又 顕, 小助川維摩, 館田健児, 山下敏彦, 名越 智	Metal-on-Polyethylene 人工股関節全置換術後に生じた巨大な後腹膜腫瘍の 1 例	北整災誌	61	47-51	2019
金泉 新, 名越 智, 館田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 山下敏彦	血小板減少に対する人工股関節全置換術の治療成績	Hip Joint	45	339-343	2019
館田健児, 名越 智, 鈴木大輔, 小助川維摩, 佐々木幹人, 清水淳也, 金泉 新, 山下敏彦	特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術	北海道整形災害外科学会雑誌	60	229-233	2019
館田健児, 名越 智, 小助川維摩, 佐々木幹人, 清水淳也, 山下敏彦	股関節の関節外病変の診断	整形・災害外科	62	967-972	2019
金泉 新, 名越 智, 館田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 山下敏彦	血小板減少症に対する人工股関節置換術の治療成績	Hip Joint	45	339-343	2019

金泉 新, 鈴木大輔, 名越 智, 舘田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 山下敏彦	異なるデザインの人工股関節 ショートステムの設置アライ メントの三次元座標評価	日本人工関節 学会誌	49 (12月収 載予定)		2019
名越 智	レジストリーデータの活用-me tal on metal hip arthroplasty-	整・災外	61	391-401	2018
金泉 新, 舘田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 名越 智, 山下敏彦	寛骨臼回転骨切り術時の関節 内病変と術後 JHEQ の関連	北海道整災外	59	221-224	2018
小助川維摩, 名越 智, 舘田健児, 清水淳也, 金泉 新, 山下敏彦	Forgotten joint score 12 を用い た人工股関節全置換術術後評 価	整形外科	69	905-909	2018
小助川維摩, 名越 智, 舘田健児, 佐々木幹人, 清水淳也, 金泉 新, 山下敏彦	インプラント設置が Forgotten joint score 12, JHEQ を用いた 人工股関節全置換術の術後評 価に及ぼす影響	人工関節学会 誌		submit	
喜澤史弥, 鈴木大輔, 室田英樹, 高橋大介, 名越 智, 岩崎倫政	人工股関節置換術後の大腿骨 頭中心変位が術後早期の股関 節外転力におよぼす影響	臨床バイオメ カニクス	39	31-36	2018
鈴木大輔, 名越 智, 喜沢史弥, 佐々木幹人, 山下敏彦	寛骨臼回転骨切り術における 被覆領域の検討	臨床バイオメ カニクス	39	161-166	2018
喜澤史弥, 鈴木大輔, 名越 智	大腿骨頸部軸と大腿骨頭中心 軸で計測したときの前捻角と 頸体角の差	Hip Joint	44	159-163	2018
岡崎俊一郎, 名越 智, 舘田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 山下敏彦	タブレット端末を用いた JHEQ データ収集法の評価	Hip Joint	44	252 -254	2018
鈴木大輔, 名越 智, 喜沢史弥, 高島弘幸, 舘田健児, 小助川維摩, 佐々木幹人, 岡崎俊一郎, 山下敏彦	男性骨盤の前方 CE 角は年齢 とともに増大する	Hip Joint	44	309 -313	2018
小助川維摩, 名越 智, 舘田健児, 清水淳也, 金泉 新, 山下敏彦	Forgotten joint score 12 を用い た人工股関節全置換術術後評 価 下肢可動域の検討	Hip Joint	44	750 -753	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

名越 智	メタル製人工股関節の課題 RMD	人工股関節のバイオマテリアル・材料選択からデザインまで (山本謙吾編)		216-224	2017
名越 智	Wedged taper cementless stem の役割と問題点-conical flat taper と rectangular taper ステム-	Bone Joint Nerve	7	71-78	2017
名越 智	整形外科手術 名人の know-how 寛骨臼回転骨切り術における acetabular reorientation.	整災外	60	232-236	2017
岡崎俊一郎, 名越 智	ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療. 覧粗プロザールによる骨壊死の予防と治療の可能性	整災外	60	1379-1384	2017
江森誠人, 塚原智英, 杉田真太郎, 園田智子, 村橋靖崇, 清水淳也, 水島衣美, 相馬 有, 佐々木幹人, 加谷光規, 名越 智, 長谷川匡, 和田卓郎, 山下敏彦	CD109 は粘液線維肉腫の予後予測因子である	北海道整災外	59	6-10	2017
名越 智, 鈴木大輔, 岡崎俊一郎, 舘田健児, 佐々木幹人, 小助川維摩, 大西史師, 清水淳也, 山下敏彦	JHEQ によるセメントレス THA の評価	Hip Joint	43	11-14	2017
清水淳也, 舘田健児, 加谷光規, 岡崎俊一郎, 小助川維摩, 名越 智, 山下敏彦	寛骨臼回転骨切り術時の関節内病変と画像所見の関連	Hip Joint	43	81-83	2017
喜澤史弥, 鈴木大輔, 名越 智	寛骨臼形成不全例における大腿骨近位部構造を指標とした大腿骨前捻角の予測	Hip Joint	43	378-381	2017
名越 智, 鈴木大輔, 岡崎俊一郎, 舘田健児, 佐々木幹人, 小助川維摩, 大西史師, 清水淳也, 山下敏彦	Reorientation RAO における navigation の有用性の評価	Hip Joint	43	422-424	2017
鈴木大輔, 名越 智, 喜澤史弥, 舘田健児, 小助川維摩, 佐々木幹人, 岡崎俊一郎, 山下敏彦	寛骨臼の前方開角は高位によって計測値が大きく異なる	Hip Joint	43	443-446	2017

小助川維摩, 舘田健児, 清水淳也, 山下敏彦, 名越 智, 鈴木大輔	前側方アプローチによる short あるいは標準 stem を用いた T HA の X 線像と JHEQ による評 価	Hip Joint	43	1030-1033	2017
河合 誠, 舘田健児, 池田祐真, 本村遼介, 加藤卓哉, 加谷光規, 小助川維摩, 名越 智, 山下敏彦, 片寄正樹	Femoroacetabular impingement に対する理学療法の有用性の 検討.	Hip Joint	43	S322-S327	2017
江森誠人, 塚原智英, 杉田新太郎, 園田智子, 村橋靖崇, 清水淳也, 水島衣美, 相馬 有, 佐々木幹人, 加谷光規, 名越 智, 長谷川匡, 和田卓郎, 山下敏彦	CD109 は粘液繊維肉腫の予後 予測因子である.	北海道整形災 害外科学会誌	59	6-10	2017
鈴木大輔, 鈴木智之, 大坪英則, 名越 智, 史野根生	ACL 付着部繊維軟骨とその軟 骨下骨の機能的適応 【学会優秀論文賞受賞論文】	臨床バイオメ カニクス	38	1-5	2017
鈴木大輔, 山川学志, 高木鉄矢, 藤江裕道, 名越 智	ACL の比較解剖と進化	臨床バイオメ カニクス	38	95-102	2017
鈴木大輔, 渡邊耕太, 喜澤史弥, 名越 智, 山下敏彦	中高年男女の内側縦アーチの 三次元変化	臨床バイオメ カニクス	38	139-144	2017
喜澤史弥, 鈴木大輔, 名越 智	前捻角・頸体角・オフセットは 大腿骨頭中心座標から導き出 すことができる	臨床バイオメ カニクス	38	145-149	2017
鈴木大輔, 池谷基志, 小倉孝之, 小山洋一, 名越 智, 山下敏彦	コラーゲンシートとコラーゲ ンペプチドを用いた膝蓋腱の 再生	臨床バイオメ カニクス	38	197-202	2017
小林千益, 青木哲宏, 中 川浩之, 岩浅智哉, 牧山 文亮	THA 術後脱臼ハイリスク症例 の頻度と脱臼関連因子の検討	中部整災誌	62	461-462	2019
小林千益, 青木哲宏, 中川浩之, 出田宏和, 黒河内大輔	Exeter セメント人工股関節置換 術の合併症と耐用性	中部整災誌	61	227-228	2018
小林千益, 青木哲宏, 中川浩之, 岩浅智哉, 牧山文亮	正確なソケット設置のためには ナビを用いるか、ナビがない 時は仰臥位で両側上前腸骨棘 を基準にするべきである	中部整災誌	61	713-714	2018
菅野伸彦, 坂井孝司, 小林千益, 福島若葉	特発性大腿骨頭壊死症のデー タベース	Bone Joint N erve	8(3)	353-360	2018

福島若葉	特発性大腿骨頭壊死症の疫学：ステロイド関連を中心に	整形・災害外科	60(11)	1355-1362	2017
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	特集 . 股関節を中心とした三次元アライメント hip-spine と hip-knee . THA 術後の脊椎 - 骨盤アライメントの変化	関節外科	37(2)	210-217	2018
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	誌上シンポジウム . THA の低侵襲性と大腿骨ステムの選択 . 高齢者に用いられる Zweymuller 型ステム (SL-PLUS, SL-PLUS MIA) の特徴と低侵襲 THA	臨床整形外科	53(3)	191-197	2018
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	特集「人工股関節置換術のトレンド」. ナビゲーション支援人工股関節全置換術	運動器リハビリテーション	28(4)	367-373	2018
池 裕之, 稲葉 裕, 齋藤知行	ステロイド関連大腿骨頭壊死症	リウマチ科	59(5)	547-553	2018
大石隆幸, 小林直実, 稲葉 裕, 久保田聡, 小林大悟, 齋藤知行	Cam-type FAI における 18F-fluoride PET/CT の異常集積部位とコンピュータシミュレーションによるインピンジメント部位の一致率	JOSKAS (日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会雑誌)	43	643-647	2018
北野利夫, 一戸貞文, 稲葉 裕, 大谷卓也, 尾崎敏文, 小林大介, 西須 孝, 高橋祐子, 服部 義, 星野裕信	大腿骨頭すべり症症例登録 (日本小児整形外科学会)	Bone Joint Nerve	8(3)	387-393	2018
稲葉 裕, 中村直行, 池 裕之, 町田治郎, 齋藤知行	IV. 小児股関節疾患に対する治療の実際 . Perthes 病の手術療法の実際	関節外科 10月増刊号	37	161-169	2018
東平翔太, 小林直実, 大石隆幸, 崔 賢民, 池 裕之, 稲葉 裕	Tesla Multiple Echo Recombined Gradient Echo MRI による関節唇損傷診断の有用性 - 鏡視下所見との比較検討 -	東日本整形災害外科学会雑誌	31(1)	61-65	2019
辻 雅樹, 赤松 泰, 熊谷 研, 小林秀郎, 稲葉 裕, 三ツ木直人, 瀧 直也	変形性膝関節症に施行した OHTO の病期によるナビゲーションの有用性の検討	日本関節病学会誌	38(2)	115-120	2019
藤巻 洋, 中澤明尋, 竹内 剛, 草山喜洋, 大庭真俊, 井出 学, 金 由梨, 稲澤 真, 東 親吾, 稲葉 裕	下肢関節症と腰椎骨盤矢状面アライメントの関連について	日本関節病学会誌	38(2)	127-132	2019
池 裕之, 大庭真俊, 稲葉 裕	股関節疾患に対する有限要素解析の有用性	Precision Medicine 北隆館	2(11)	22-25	2019

稲葉 裕, 池 裕之	1) 自然経過. 2. 保存療法 2 章 変形性股関節症の外来診療. 内尾祐司編集	ここが大事! 下肢変形性関節症の外来診療. 南江堂		38-40	2019
稲葉 裕, 池 裕之	1. 診断と専門医への紹介とタイミング 2 章 変形性股関節症の外来診療. 内尾祐司編集	ここが大事! 下肢変形性関節症の外来診療. 南江堂		30-37	2019
稲葉 裕, 斎藤 充, 羽山哲夫, 高平尚伸, 内山勝文	シンポジウム . 変形性股関節症診療ガイドラインの改訂のポイント . 変形性股関節症診療ガイドライン 2016 の疫学・自然経過における改訂のポイント	日整会誌	92	525-529	2018
小林直実, 崔 賢民, 友山瑛人, 稲葉 裕	特集: 整形外科手術部位感染対策マニュアル . II . Surgical Site Infection (SSI) への対応 . 人工関節周囲感染 (periprosthetic joint infection: PJI) の診断	MB Orthop	31(10)	63-70	2018
川端佑介, 竹本 暁, 鈴木迪哲, 菊池雄斗, 斎藤桂樹, 根津 悠, 松尾光祐, 稲葉 裕, 加藤生真, 齋藤知行	CT/有限要素解析を用いて病的骨折予測を行い低侵襲手術が可能であった大腿骨近位部骨病変の 1 例	関東整災誌	49(6)	419-424	2018
池 裕之, 稲葉 裕, 齋藤知行	バイオメカニクス . 股関節の診察 . I 診察の進め方 . 整形外科 日常診療のエッセンス 下肢 . 石橋恭之編集	MEDICAL VIEW		18-19	2018
池 裕之, 稲葉 裕, 齋藤知行	股関節・大腿の解剖 . 股関節の診察 . I 診察の進め方 . 整形外科 日常診療のエッセンス 下肢 . 石橋恭之編集	MEDICAL VIEW		8-17	2018
山田浩司, 市村正一, 森井健司, 山本謙吾, 立岩俊之, 正岡利紀, 稲葉 裕, 岡 敬之, 篠崎智大, 松下和彦	SSI 予防における手術室等の設備, 環境に関する整形外科領域のエビデンス	日関病誌	36(2)	89-95	2017
稲葉 裕, 手塚太郎, 齋藤知行	特集 . 変形性股関節症に対する関節温存手術の現状と将来展望 . . 骨切り術への新しい技術の導入 . CT-based ナビゲーションを応用した小皮切寛骨臼回転骨切り術 (RAO)	関節外科	36(9)	968-975	2017

稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	特集 .人工股関節置換法 - アプローチと最新の機器のトレンド . . 各論 .最新のナビゲーションシステムとロボット手術	関節外科	36(11)	1190-1197	2017
小林直実, 稲葉 裕, 齋藤知行	特集 .スポーツ外傷・障害に対する最先端の診断法と治療法 . Positron Emission Tomography (PET) によるスポーツ外傷・障害の画像診断	臨床スポーツ医学	34(12)	1248-1251	2017
川村正樹, 小林直実, 稲葉 裕, 崔 賢民, 齋藤知行, 友山瑛人	整形外科感染症診断における顆粒球エラストナーゼキットの有用性	日本骨・関節感染症学会雑誌	31	32-35	2017
友山瑛人, 小林直実, 稲葉 裕, 川村正樹, 崔 賢民, 茂原 茂, 山崎悦子, 齋藤知行	整形外科領域感染において分離された Staphylococcus 属の最小発育阻止濃度の検討 ~ 他科分離株との比較 ~	日本骨・関節感染症学会雑誌	31	96-101	2017
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	骨の構造・疾病とバイオメカニクスとの関係 1 章 .有限要素解析のための基礎知識 .骨のバイオメカニクス解析 . 稲葉 裕、東藤 貢 (編集)	MEDICAL VIEW		2-11	2017
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	股関節領域に応用する 3 章 .臨床への応用 .骨のバイオメカニクス解析 稲葉 裕、東藤 貢 (編集)	MEDICAL VIEW		114-125	2017
稲葉 裕	II. 再置換術 .人工股関節感染に対する二次的再置換術 . OS NEXUS 12.股関節の再建法 .成功への準備とコツ 中村 茂 (編集)	MEDICAL VIEW		136-145	2017
池 裕之, 稲葉 裕, 齋藤知行	Q&A から学ぶアクセプトされる論文の書き方 4 章 . Step up 英文雑誌への投稿 .稲葉 裕、東藤 貢 (編集)	MEDICAL VIEW		140-150	2017
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	セメント/セメントレスカップ 3 章 .人工股関節のデザイン .人工股関節のバイオマテリアル .材料選択からデザインまで .山本謙吾 (編集)	MEDICAL VIEW		150-158	2017
稲葉 裕, 池 裕之, 齋藤知行	変形性股関節症 2.人工股関節全置換術 .第 5 章外科療法 .診断と治療の ABC .変形性関節症 . 田中 栄 (編集)	最新医学社		200-210	2017

稲葉 裕	股関節～大腿 4.下肢の外傷・障害. 第3章少林寺拳法に伴う外傷・障害の特徴と予防のポイント. 武道のスポーツ医学 少林寺拳法・武藤芳照(監修) 山下俊彦、田中康仁(編集)	ベースボール・マガジン社		97-103	2017
池村 聡、本村悟朗、河野紘一郎、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おけるMRI axial 像所見の検討	Hip Joint	45	528-530	2019
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 巻	246-248	2018
久保祐介、本村悟朗、池村 聡、中島康晴、山本卓明	【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】 大腿骨頭回転骨切り術後の関節症性変化の進行防止に向けた試み	整形・災害外科	60(11)	1401-1406	2017
本村悟朗、池村 聡、中島康晴、山本卓明	【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】 三剤併用による骨壊死予防の試み	整形・災害外科	60(11)	1369-1372	2017
本村悟朗、園田和彦、池村 聡、濱井 敏、福士純一、中島康晴	若年性大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折に対する骨切り術の可能性	日本関節病学会誌	36(2)	103-106	2017
中島康晴、福士純一、本村悟朗、池村 聡、濱井 敏、藤井政徳	【四肢関節の骨切り術】 股関節 変形性股関節症に対する寛骨臼移動術	整形外科	68(8)	762-767	2017
伊東良広、本村悟朗、竹内直英、中島康晴、岩本幸英	保存的治療中に完全転位をきたした両側大腿骨非定型不全骨折の1例	整形外科	68(4)	335-337	2017
神野哲也、青田恵郎、阿部 功、古賀大介、大橋寛憲、瀬川裕子、平尾昌之、高田亮平	変形性股関節症診療ガイドラインの改訂ポイント -病態-	日本整形外科学会雑誌	92(9)	530-534	2018
神野哲也	専門医をめざす症例問題トレーニング 骨盤・股関節疾患	整形外科	69(10)	1059-1065	2018
高田亮平、神野哲也	変形性股関節症	整形外科看護	23(4)	351-354	2018
平尾昌之、神野哲也、宮武和正、高田亮平、瀬川裕子、大川 淳	人工股関節全置換術術後鎮痛における大腿神経ブロック (自己調節持続皮下注射との比較検討)	Hip Joint	44	88-93	2018

神野哲也	セメント/セメントレスステム	人工股関節の バイオマテリ アル 材料選 択からデザイ ンまで・山本 謙吾編・メジ カルビュー社		159-169	2017
高橋詠二, 兼氏 歩, 市堰 徹, 福井清数, 沼田優平, 川原範夫	低侵襲寛骨臼骨切り術(SPO)例 に対する日本整形外科学会股 関節疾患評価質問票(JHEQ)に よる術後評価	Hip Joint	44(1)	41-6	2018
川原誓子, 兼氏 歩, 高橋詠二, 神戸晃男, 影近謙治	術前指導内容が低侵襲寛骨臼 骨切り術後の筋力回復に及ぼ す影響	Hip Joint	44(2)	S244-S247	2018
兼氏 歩, 松本忠美, 川原範夫	人工股関節の研究と臨床成績 および今後の展望	金沢医科大学 雑誌	43	9-14	2018
兼氏 歩	低侵襲寛骨骨切り術について	石川医報	1671	34-36	2018
市堰 徹, 植田修右, 相馬大輔, 兼氏 歩, 川原範夫	リバーズ型人工肩関節置換術 後の短期成績と早期リハビリ の有用性	中部整災誌	61	133-134	2018
植田修右, 市堰 徹, 相馬大輔, 兼氏 歩, 川原範夫	化膿性肩関節炎に対して手術 加療を行った4例の治療成績	中部整災誌	61	333-334	2018
市堰 徹, 兼氏 歩, 川原範夫	特発性大腿骨頭壊死症の診断	MB Orthop	30(10)	161-168	2017
市堰 徹, 植田修右, 土屋雅信, 兼氏 歩, 松本忠美, 川原範夫	ステロイド関連骨壊死に対す る新たな予防の可能性	整形・災害外 科	60	1373-1377	2017
樋口善俊, 関 泰輔, 竹上靖彦, 笠井健広, 大倉俊昭, 大澤郁介, 金子慎哉, 牧田和也	32mm Ceramic on Ceramic TH A は 28mm Ceramic on Cerami c THA より良好な臨床成績と 同等の低摩耗性を示す	日本人工関節 学会誌	48	477-478	2018
関 泰輔, 竹上靖彦, 樋口善俊, 笠井健広, 大倉俊昭, 大澤郁介, 森田大悟, 草野大樹, 鈴木謙太郎	術前の心理的要因は人工股関節 全置換術の成績に影響する か?	Hip Joint	44	255-258	2018
森田大悟, 関 泰輔, 天野貴文, 竹上靖彦, 笠井健広, 樋口善俊, 大倉俊昭, 大澤郁介, 草野大樹	寛骨臼形成不全股における変 形性股関節症進行の新たな X 線学的予測因子	Hip Joint	44	138-143	2018

竹上靖彦, 関 泰輔, 樋口善俊, 笠井健広, 大倉俊昭, 大澤郁介, 森田大悟, 草野大樹, 金子慎哉, 長谷川幸治	大腿骨前捻角は、寛骨臼形成不全症に対する偏心性寛骨臼回転骨切り術の術前、術後の臨床成績と関連しない	Hip Joint	44	33-36	2018
天野貴文, 関 泰輔, 竹上靖彦, 笠井健広, 小松大悟, 樋口善俊, 大倉俊昭, 大澤郁介, 森田大悟, 草野大樹	偏心性寛骨臼回転骨切り術における術前 2D テンプレティング法の試み	Hip Joint	43(2)	1012-1016	2017
金子慎哉, 竹上靖彦, 関 泰輔	人工骨頭挿入術後脱臼における寛骨臼形成不全に関する X線学的パラメーターの検討	Hip Joint	43(1)	702-704	2017
天野貴文, 関 泰輔, 竹上靖彦, 笠井健広, 小松大悟, 樋口善俊, 大倉俊昭, 大澤郁介, 森田大悟, 草野大樹	60 歳時における偏心性寛骨臼回転骨切り術の臨床経過	Hip Joint	43(1)	431-434	2017
関 泰輔, 竹上靖彦, 天野貴文, 小松大悟, 樋口善俊, 笠井健広, 大澤郁介, 大倉俊昭, 森田大悟, 草野大樹	THA 患者の満足度における臨床的に意味のある改善に関わる因子	Hip Joint	43(1)	196-199	2017
竹上靖彦, 関 泰輔, 樋口善俊, 小松大悟, 笠井健広, 森田大悟, 大倉俊昭, 大澤郁介, 草野大樹	インターネット上の股関節骨切り術についての情報の質	Hip Joint	43(1)	24-28	2017
石原昌人, 仲宗根哲, 平良啓之, 金谷文則	大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術の注意点	Hip Joint	45(2)	700-706	2019
仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 金谷文則, 高江洲美香	仰臥位 THA における機能的骨盤基準面を参照とした術中カップ支援デバイスのカップ設置精度	Hip Joint	45(1)	538-542	2019
仲宗根哲, 石原昌人, 翁長正道, 仲宗根素子, 金谷文則, 長嶺覚子, 知花由晃, 瑞慶山良太, 亀谷 勇	【整形外科疾患のリハビリテーション最前線】 変形性股関節症	Journal of Clinical Rehabilitation	27(7)	677-687	2019
翁長正道, 大湾一郎, 仲宗根哲, 金谷文則	仰臥位前方アプローチ THA において大腿骨拳上操作に影響を与える患者因子	日本人工関節学会誌	48	303-304	2018
石原昌人, 仲宗根哲, 平良啓之, 金谷文則	Tritanium cup を用いた人工股関節全置換術の短期成績	日本人工関節学会誌	48	191-192	2018

平良啓之, 仲宗根哲, 石原昌人, 金谷文則	当院における特発性大腿骨頭壊死症の手術成績	Hip Joint	44(1)	455-458	2018
仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 金谷文則, 高江洲美香, 宮田佳英	【コンピュータ支援手術の現状と課題】 三次元テンプレティングシステムにリンクした術中支援デバイスを用いた人工股関節全置換術	整形外科・災害外科	61(10)	1225-1233	2018
平良啓之, 仲宗根哲, 石原昌人, 山中理菜, 親川 知, 松田英敏, 東 千夏, 神谷武志, 大城裕理, 金谷文則	片側性大腿骨頭壊死症の発症9年後に反対側に生じた特発性大腿骨頭壊死症の1例	整形外科と災害外科	67(2)	318-321	2018
仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 金谷文則, 宮田佳英	仰臥位前方アプローチ人工股関節全置換術における大腿骨挙上フックシステムの有用性	日本人工関節学会誌	47 巻	109-110	2017
石原昌人, 仲宗根哲, 平良啓之, 金谷文則	BiCONTACT stem を用いた人工股関節全置換術の短中期成績	日本人工関節学会誌	47	651-652	2017
石原昌人, 仲宗根哲, 平良啓之, 金谷文則	特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術の臨床成績	日本人工関節学会誌	47	649-650	2017
平良啓之, 仲宗根哲, 石原昌人, 金谷文則	VerSys Hip System を使用した人工股関節全置換術の臨床成績	日本人工関節学会誌	47	605-606	2017
仲宗根哲, 石原昌人, 仲宗根素子, 神谷武志, 東 千夏, 金谷文則, 高江洲美香, 宮田佳英	【MIS 股関節手術-最近の進歩-】 MIS 人工股関節手術と周術期管理プログラムによる早期退院とその医療経済効果	整形外科最小侵襲手術ジャーナル	85	35-40	2017
長嶺覚子(琉球大学医学部附属病院 リハビリテーション部), 上地一幸, 山内貴敬, 仲宗根哲, 石原昌人, 金谷文則	股関節手術後患者の身体活動とJHEQの関連性	Hip Joint	43(2)	S343-S347	2017
平良啓之, 仲宗根哲, 石原昌人, 金谷文則	当科における人工股関節全置換術・再置換術後感染の治療成績	Hip Joint	43(1)	566-569	2017
仲宗根哲, 石原昌人, 平良啓之, 神谷武志, 東 千夏, 松田英敏, 大城裕理, 金谷文則, 高江洲美香, 宮田佳英	【人工股関節置換法 アプローチと最新の機器のトレンド】 仰臥位前方アプローチ人工股関節全置換術における新しいレトラクターホルダーシステム	関節外科	36(11)	1183-1189	2017

長嶺覚子, 山内貴敬, 仲宗根哲, 神谷武志, 石原昌人, 金谷文則	当院における股関節術後患者 の就労に関する実態調査 JHE Qとの関連性	理学療法沖縄	18	10-13	2017
竹内博紀, 入江 徹, 下段 俊, 浅野 毅, 高橋大介, 岩崎倫政	大腿骨転子間弯曲内反骨切り 術が術後股関節外転角度に与 える影響	Hip Joint	44	450-454	2018
清水寛和, 浅野 毅, 高橋大介, 入江 徹, 新井隆太, 加藤琢磨, 林 晴久, 岩崎倫政	大腿骨転子間弯曲内反骨切り 術後に関節裂隙狭小化を生じ る因子の検討	Hip Joint	44	459-463	2018
浅野 毅, 高橋大介, 入江 徹, 岩崎倫政	全身性エリテマトーデス患者 における無症候性特発性大腿 骨頭壊死症の存在	東日本震災会誌	29	28-31	2017

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29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 運動器工医学治療学寄附講座	寄附講座教授
研究分担者	久保俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 整形外科学	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部 整形外科学	教授
	山本謙吾	東京医科大学医学部 整形外科学	主任教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学	教授
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座整形外科学	教授
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 展開医療科学講座 整形外科学	教授
	伊藤 浩	旭川医科大学大学院医学系研究科 整形外科学	教授
	高木理彰	山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科学	主任教授
	松田秀一	京都大学大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学	教授
	秋山治彦	岐阜大学大学院医学系研究科 医科学専攻 病態制御学 整形外科学	教授
	名越 智	札幌医科大学医学部 生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	副院長
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学講座・公衆衛生学	教授
	山本卓明	福岡大学大学院医学研究科 病態機能系専攻 整形外科学	教授
	中島康晴	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学	教授
	兼氏 歩	金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学	特任教授
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院医学研究科 運動器病態学	准教授
	加畑多文	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医薬保健学域医学類 外科系医学領域 整形外科学	准教授
	上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科 国際保健学領域	准教授
	神野哲也	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 医歯学系専攻 老化制御学講座 リハビリテーション医学	准教授
	山崎琢磨	広島大学大学院医歯薬保健学研究科 人工関節・生体材料学講座	寄附講座 准教授
三木秀宣	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 整形外科	医長	
関 泰輔	名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 運動・形態外科学 整形外科学	講師	
仲宗根哲	琉球大学大学院医学研究科 医学専攻 整形外科学	講師	
坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科学	講師	

研究分担者	小宮節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻 運動機能修復学講座 整形外科	教授
	石橋恭之	弘前大学大学院医学研究科 医科学専攻 臨床講座 整形外科	教授
	加来信広	大分大学大学院医学系研究科 整形外科	准教授
	西井 孝	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 整形外科	主任部長
	高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学寄附講座	寄附講座講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科 地域医療再生学講座	教授
	藤原一夫	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 運動器知能化システム開発講座	寄附講座 准教授
	三島 初	筑波大学医学医療系整形外科	准教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科	講師
	林 申也	神戸大学大学院医学研究科 整形外科	助教
	田中健之	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科	助教
	高橋大介	北海道大学大学院医学研究院 専門医学系部門 機能再生医学分野 整形外科	講師
	大田陽一	大阪市立大学大学院医学研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科	講師
	市堰 徹	金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科	准教授
	上島圭一郎	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 整形外科	准教授
	黒田 隆	京都大学大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科	助教
	中西亮介	昭和大学藤が丘病院 整形外科	講師
	穴戸孝明	東京医科大学医学部 整形外科	准教授
	佐々木幹	山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科	准教授
	本村悟朗	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科	講師
安藤 涉	独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 整形外科	副部長	
濱田英敏	大阪大学医学部附属病院 整形外科	医員	
事務局	坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科 〒565 - 0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 T E L 06-6879-3552 F A X 06-6879-3559 e-mail onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp	講師

特発性大腿骨頭壊死症の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 整形外科学	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部 整形外科学	教授
	山本謙吾	東京医科大学医学部 整形外科学	主任教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部 感覚運動医学講座 整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学	教授
	田中 栄	東京大学医学部附属病院 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
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学講座・公衆衛生学	教授
	山本卓明	福岡大学大学院医学研究科 病態機能系専攻 整形外科学	教授
	中島康晴	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学	教授
	兼氏 歩	金沢医科大学大学院医学研究科 臨床医学 整形外科学	特任教授
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部附属病院 整形外科	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	北海道大学大学院医学研究院 整形外科学教室	講師	
坂井孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学	教授	

研究協力者	石橋恭之	弘前大学大学院医学研究科 医科学専攻 臨床講座 整形外科学	教授
	加来信広	大分大学大学院医学系研究科 整形外科学	准教授
	西井 孝	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 整形外科	主任部長
	高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科学	講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座	教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科学	講師
	林 申也	神戸大学大学院医学研究科 整形外科学	助教
	田中健之	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学	助教
	大田陽一	大阪市立大学大学院医学研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学	講師
	市堰 徹	金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科学	臨床教授
	上島圭一郎	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 整形外科学	准教授
	黒田 隆	京都大学大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学	助教
	中西亮介	昭和大学藤が丘病院 整形外科	講師
	穴戸孝明	東京医科大学医学部 整形外科学	准教授
	伊藤重治	山形大学医学部整形外科学	助教
	本村悟朗	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学	講師
	安藤 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	寄附講座講師
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	助教	
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	助教	
伊藤一弥	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	助教	
濱田英敏	大阪大学医学部附属病院 整形外科	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
令和元年度研究者名簿

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	特任教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部 整形外科	教授
	山本謙吾	東京医科大学医学部 整形外科	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	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	教授
	伊藤 浩	旭川医科大学医学部 整形外科	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	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	教授
	秋山治彦	岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科	教授
	名越 智	札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	副院長
	福島若葉	公立大学法人大阪 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学	教授
	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科	教授
	山本卓明	福岡大学医学部 整形外科	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	教授
	神野哲也	獨協医科大学医学部 整形外科	教授
	兼氏 歩	金沢医科大学医学部 整形外科	特任教授
	坂井孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科	教授
	三島 初	筑波大学医学医療系 整形外科	准教授
	加畑多文	金沢大学 医薬保健研究域医学系 整形外科	准教授
	上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科 パブリックヘルス領域	准教授
山崎琢磨	国立病院機構呉医療センター 中国がんセンター 整形外科	リハビリテーション科 科長	
三木秀宣	国立病院機構大阪医療センター 整形外科	医長	
関 泰輔	名古屋大学医学部附属病院 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	北海道大学病院 整形外科	講師	

研究協力者	山本祐司	弘前大学大学院医学研究科 整形外科学	准教授
	加来信広	大分大学医学部 整形外科学	准教授
	西井 孝	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター 整形外科	主任部長
	高尾正樹	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 整形外科学	講師
	間島直彦	愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座	教授
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科学	講師
	林 申也	神戸大学医学部附属病院 整形外科	助教
	田中健之	東京大学大学医学部附属病院 整形外科	助教
	大田陽一	公立大学法人大阪 大阪市立大学大学院医学研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学	講師
	市堰 徹	金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科学	臨床教授
	伊藤一弥	保健医療経営大学 保健医療経営学部	教授
	上島圭一郎	京都地域医療学際研究所 がくさい病院	院長
	黒田 隆	京都大学医学部附属病院 整形外科	助教
	中西亮介	昭和大学藤が丘病院 整形外科	講師
	穴戸孝明	東京医科大学医学部 整形外科学	准教授
	伊藤重治	山形大学医学部 整形外科学	助教
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	准教授	
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	寄附講座講師	
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 整形外科学	助教	
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	助教	
庄司剛士	広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学	寄附講座助教	
濱田英敏	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	特任助教	
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