

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向上に資する大規模多施設研究

令和 2 年度 総括研究報告書

研究代表者 菅野 伸彦

令和 3 (2021)年 5月

目次

I. 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究	-----	1
研究代表者 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)		
II. 分担研究報告		
1. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学		
—2019年11月～2020年10月に報告された新患症例・手術症例の集計結果—	-----	7
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)	
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)	
中島康晴	(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)	
本村悟朗	(九州大学大学院医学研究院 人工関節・生体材料学講座)	
久保俊一	(京都地域医療学際研究所)	
上島圭一郎、久保俊一	(京都地域医療学際研究所 がくさい病院)	
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 生体工学・運動器治療開発講座)	
渡邊 実	(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)	
宍戸孝明、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)	
神野哲也	(獨協医科大学医学部 整形外科学)	
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	(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人工関節・生体材料学講座)	
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 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)
今釜 崇、坂井孝司	(山口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)
小川 剛	(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)
藤元祐介	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 整形外科学)

2. 特発性大腿骨頭壊死症の主要関連因子:年齢層別にみたリスク推定値 ----- 19

福島若葉、浄弘祐介、永木佑一良(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
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)

3. 年代別大腿骨頭壊死症の発生頻度の経時的変化 ----- 25

竹上靖彦、関泰輔、大澤郁介、牧田和也 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

4. 琉球大学病院における特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査 ----- 27

仲宗根 哲、石原昌人、翁長正道、平良啓之、石川 樹、西田康太郎
(琉球大学大学院医学研究科 整形外科学講座)

5. 特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の新たな知見 ～飲酒と喫煙は生物学的交互作用を示す～
----- 29

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)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

6. 両側大腿骨頭壊死の初診時に無症状側の自然経過と予後不良因子 ----- 34

大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦、牧田和也 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

7. 定点モニタリングデータ利活用: 特発性大腿骨頭壊死症の確定診断から手術に至るまで
の期間の検討 -第1報- ----- 37

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)
仕子優樹、川崎洋平 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室)
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)
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)

8. Aldehyde dehydrogenase 2 活性を考慮した飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の関連について
----- 39

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)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

9. 臨床調査個人票 (更新)作成時の記載マニュアルの作成 -----	45
楫野良知、井上大輔、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)	
10. 特発性大腿骨頭壊死症に対する SPECT/CT 所見の特徴 -----	50
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)	
11. 特発性大腿骨頭壊死症における骨頭圧潰量と QOL の関連 -----	55
岩佐 諒、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)	
12. 特発性大腿骨頭壊死症に対する術前術後 QOL 評価 ～術後 2 年の経過～ -----	63
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 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻 運動形態外科学)	
林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科)	
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)	
13. 予防に向けた先進医療の現況(令和 2 年度報告) -----	76
本村悟朗、河野紘一郎、山本典子、田中秀直、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)	
14. 大転子前壁の形状は大腿骨前捻角を反映する -----	77
鈴木正弘、木下浩一、坂本哲哉、小林知弘、瀬尾哉、山本卓明	
(福岡大学医学部 整形外科学)	
15. 大腿骨頭壊死症と変形性股関節症の人工股関節置換術費用対効果の比較 -----	79
牧田和也、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)	
16. 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 2 年度調査結果 -----	81
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)	
17. 慢性肉芽腫症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症 -----	92
竹上靖彦、関泰輔、大澤郁介、牧田和也 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)	
18. Stage 3A 骨頭の軟骨陰影評価～マイクロ CT を用いた検討～ -----	94
山本典子、本村悟朗、池村聡、山口亮介、河野紘一郎、徐明剣、田中秀直、中島康晴	
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)	

19. 広範な臼蓋骨壊死により臼蓋関節面の圧潰を来した特発性大腿骨頭壊死症の1例	-----	96
田中秀直、山口亮介、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、河野紘一郎、徐明剣、 山本典子、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
20. 特発性大腿骨頭壊死組織に組織特異的に発現するmicroRNAの骨/血管再生効果	-----	98
坂英樹、安達伸生 (広島大学大学院医系科学研究科 整形外科) 庄司 剛士 (広島大学大学院 人工関節・生体材料学) 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)		
21. γ GTPはアルコール関連特発性大腿骨頭壊死症における習慣性飲酒の有用なマーカーである	-----	100
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) 安藤渉、上村圭亮、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)		
22. 壊死域の骨微細構造評価	-----	103
河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、山口亮介、馬場省次、徐明剣、山本典子、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
23. ラマン分光分析法による特発性大腿骨頭壊死症の分子構造の観察	-----	106
江浪秀明、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)		
24. 「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン2019」の検証	-----	110
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)		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	113
IV. 研究者名簿	-----	136

特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究

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。令和元年 10 月 30 日に、当研究班と日本整形外科学会の監修により「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン」が発刊された

当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、年間新患数は全国で約 2,100 人と推計された。年間受療者数は人口 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、2014 年が 18.2 人となっており、20 年で 3 倍以上となり、経年的に増加し続けていることが明らかとなった。一方で、年間新患数を同じ定義で算出した場合、1994 年が 1,500 人、2004 年が 2,200 人、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。今後の調査において疾患特性が変化してきているかを明らかとするために 10 年毎の疫学調査のみならず、当研究班で毎年調査している研究班施設 における ONFH 定点モニタリングシステム、治療成績である人工物置換登録調査、さらには臨床調査個人票など多角的・継続的な疫学調査が必要である。

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、現在流行し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。

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いる。好発年齢が青・壮年期と勤労世代であるが、股関節障害による歩行障害・生活機能低下、就労制限は社会経済学的に大きな損失となる。本疾患の疫学研究により病因病態・治療・就労状況を明らかにでき、対策を検討する上で重要である。本研究は、費用対効果の高い治療体系の確立と根治的な骨壊死再生治療開発の礎として必要性が高い。そこで、令和 2 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.大規模データベース(定点モニタリング、人工物置換登録調査、臨床調査個人票)を活用した疫学研究
- 2.精度の高い診断基準の検証と標準化
- 3.病型・病期分類に基づく QOL 評価と就労状態調査
- 4.診療ガイドラインの普及と検証

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。

1. 研究の目的

1) 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する疾患データベースである全国規模の定点モニタリング、人工物置換登録、臨床調査個人票による疫学調査とその解析 2) 診断基準の検証と改訂 3) 病型・病期分類に基づく QOL 評価・就労調査 4) 策定した診療ガイドラインの国内外への普及と、改訂に向けた残された課題の検討

2. 研究の必要性

ONFH の発生機序は不明で治療は長期間に及ぶことが多い。好発年齢が青・壮年期と勤労世代であるが、股関節障害による歩行障害・生活機能低下、就労制限は社会経済学的に大きな損失となる。本疾患の疫学研究により病因病態・治療・就労状況を明らかにでき、対策を検討する上で重要である。本研究は、費用対効果の高い治療体系の確立と根治的な骨壊死再生治療開発の礎として必要性が高い。

3. 研究の特色・独創的な点

1.大規模データベース(定点モニタリング、人工物置換登録調査、臨床調査個人票)を活用した疫学研究
本研究班での全国疫学調査による推計年間新患者数は 2100 人程度で、45 年間継続してきた定点モニタリングでその 40%を捉える体制であり、疫学像の経年変化の鋭敏な把握が可能である。難治性疾患研究班中、このような大規模定点モニタリングを行う研究班は他になく、臨床個人調査票からの疫学情報との整合性も検証でき、本疫学研究は世界的にも注目され

る。人工物置換登録調査も、20 年成績が評価できる段階となり、長期成績の向上した人工関節各種デザインや手術法の優劣を検討する上で貴重な情報が得られる。

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

日本整形外科学会で承認された精度の高い診断基準を確立しているが、その運用を含めた検証を行い、ONFH と他股関節疾患との鑑別診断の標準化を目指す。また、更なる早期診断法の確立に取り組む

3.病型・病期分類に基づく QOL 評価と就労状態調査
病型・病期分類と、QOL や就労能力との関連を探索する研究は他になく、本指定難病の社会経済学的影響を明らかにする独創的な研究である。

4.診療ガイドラインの普及と検証

2019 年に日本整形外科学会から出版した診療ガイドラインの英文化を通じ国内のみならず海外への発信、普及を行い、骨壊死骨循環国際学会(ARCO)との連携を図り診療ガイドラインの国際化に取り組む。また、本研究より得られた情報により 5 年後の改訂に向けた診療ガイドラインの検証を行う。

4. 研究計画

全体研究計画

1.大規模データベース(定点モニタリング、人工物置換登録調査、臨床調査個人票)を活用した疫学研究

大規模多施設研究における定点モニタリング・人工物置換登録調査の拡大と継続、及び臨床調査個人票の活用

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

最新で精度の高い診断基準の検証

3.病型・病期分類に基づくQOL評価と就労状態評価 非手術例・手術例のQOL評価と就労状態の調査

4.診療ガイドラインの普及と検証

策定された診療ガイドラインの国内外への発信と普及と、1～3の研究結果に基づく診療ガイドラインの検証

本年度の研究手法を以下に記す。

1.大規模データベース(定点モニタリング、人工物置換登録調査、臨床調査個人票)を活用した疫学研究
全国の研究分担者から収集される疫学データの大量・確実な取得の体制を整える。これまで45年にわたり継続してきた世界最大の新患・手術症例データベース(令和元年12月時点;新患:5938症例、手術:5274症例)である定点モニタリングを継続して行い、令和3年度中旬以降には記述疫学特性の経年変化の解析・検討を行う。これまで20年以上継続してきた人工物置換術の登録監視システムによる調査を拡大・継続する。このデータを解析することで人工物置換術の長期成績を明らかとし、さらに、人工物の合併症と耐用性および危険因子を明らかにする。また、臨床調査個人票を利用したデータ集積システムを構築し、令和3年度以降には収集データによる疫学像と定点モニタリングの疫学像を比較検討し、多角的な患者像比較を行う。

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

病期初期の診断状況を明らかにし、診断基準の問題点を明らかにし、早期の正確な診断項目(検査法・検査所見・診断法)の検証を行う。さらに、令和3年度以降においては、鑑別疾患の混入状況を調査し、疫学因子との対比により明らかにし、診断基準の検証と標準化を行う。

3.病型・病期分類に基づくQOL評価と就労状態評価
これまで、手術前患者、保存療法患者である非手術例については274例の蓄積があり、また、人工関節置換術症例が162例、関節温存手術症例の102例追

跡を行っている。これらの患者について、引き続き追跡調査を行い、病期分類、病型分類の見直しに向けて情報収集を行い、QOL評価(日本股関節学会股関節疾患評価質問票:JHEQ, Oxford hip score: OHS, SF12)と画像評価に基づく病型・病期分類の妥当性を検証する。また、非手術例、手術例における就労状態の調査を行い、現在の病型・病期分類に基づいた就労状態との関連を評価する。

4.診療ガイドラインの普及と検証

2019年に発刊された診療ガイドラインを国内のみならず、ガイドラインの英文化を行い、整形外科分野で世界最大級の国際学会での発表(アメリカ整形外科学会;AAOS)を通じて一般整形外科医に対して世界に広く普及すると共にONFHに関する情報収集を行う。また、ONFH研究専門の国際学会である骨壊死骨循環国際学会(ARCO)とも連携を行い、診療ガイドラインの国際化に取り組む。さらに、令和4年度には上記の研究結果を踏まえ、現在の診療ガイドラインの問題点を検証し令和6年度の診療ガイドライン改訂を目指した準備を行う。

5. 研究結果の概要 :

1 .定点モニタリングの2019年11月から2020年10月の報告症例(新患:541例;手術:612例)について、男性は40代に女性は50代に1峰性のピークを認め、女性は30代と60代に2峰性のピークを認めていた平成27年度の全国疫学調査結果とは異なっていた。手術治療について、人工物置換術の登録監視システムの調査結果について報告された。

2.診断基準に関して、診断項目の一つである骨シンチとして、SPECT/CT所見の特徴が明らかとなった。

3.QOL評価と就労状態評価について、ONFH患者の術前から術後2年の就業実態の調査を行った。術後123名のうち、術後も就業していたのは68名であり、術前無職が術後就業ありになったのは8名であった。

4, 2019年10月に発刊したONFH診療ガイドラインについて、その検証を行った。また、ONFH診療ガイドラインの英文化を行い、Journal of Orthopaedic Scienceにacceptされ、令和3年1月に公開された。

6. 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) 大阪市立大学の福島らは、わが国における ONFH 患者の最新の記述疫学像を明らかにするため、疾患レジストリである ONFH 定点モニタリングシステムに報告された新患症例・手術症例について、臨床疫学特性を集計した。2019 年 11 月～2020 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例は 538 症例、手術症例は 612 症例であった。このうち、新患症例は 2018～2020 年の 3 年間に確定診断された 449 症例 734 関節、手術症例は 2018～2020 年の 3 年間に手術を施行された 484 症例 552 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 40～50 歳代、男性では 40 歳代、女性では 50 歳代の割合が高かった。ステロイド全身投与歴「あり」と報告された者は 276 症例(61%)であり、投与対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であった(33 症例、12%)。しかし、SLE が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。移植歴、習慣飲酒歴、喫煙歴の情報が得られた者のうち、各既往が「あり」と報告された者は、それぞれ 24/446 症例(5%)、251/442 症例(57%)、204/429 症例(48%)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 447 症例について情報が得られ、「検査なし」が 350 症例(78%)、「検査あり、壊死なし」が 76 症例(17%)、「検査あり、壊死あり」が 21 症例(5%)であった。確定診断時の MRI による異常所見は 707 関節(96%)で認められた。病型は Type C-2 が多く(52%)、病期は Stage 3A が多かった(34%)。

手術症例の手術時年齢(10 歳毎)は、対象者全員では 50 歳代、男性では 50 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(68%)、病期は Stage 3A と 3B が多かった(それぞれ 34%と 32%)。人工関節置換術が 433 関節(78%)と最も多く、骨切り術が 82 関節(15%)と続いた。

1997 年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、わが国における ONFH 患者の最新の記述疫学像を継続的に把握できていることに加え、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設置しており、

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モニタリングしていくと共に、データベースのさらなる利活用が望まれる。

(2) 大阪市立大学の福島らは過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータ(2010 年 6 月～2016 年 3 月、28 施設 437 人)を用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と ONFH の関連を年齢層別に検討した。年齢層ごとに特徴的なリスク因子が認められたものの、ステロイドについては背景となる基礎疾患の好発年齢や病態、飲酒・喫煙については各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映している可能性があるため、結果の解釈には注意すべきと考えられた。

(3) 名古屋大学の竹上らは、ONFH の基本特性の検討として、定点モニタリングのデータを利活用して、2003 年から 2017 年の 15 年間に於いて ONFH における年代別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 60 歳以上での ONFH の発生割合は増加していた。

(4) 琉球大学の仲宗根らは、2010 年 1 月～2020 年 6 月に所属施設で ONFH に対し手術を施行した 88 例 117 例の患者背景を検討した。ステロイド関連 27 関節(31.6%)、アルコール関連 57 関節(48.7%)、両方あり 21 関節(17.9%)、両方なし 2 関節(1.7%)であった。男女別に誘因の割合を見てみると、男性のアルコール関連は 59%、女性では 22%と、全国調査と比べ男女ともアルコール関連の割合が高かった。

(5) 大阪大学の谷らは厚労省研究班による多施設共同症例対照研究を使用し ONFH と危険因子(飲酒、喫煙)の関連、それらの因子の交互作用を検討した。ONFH と確定診断された 123 例、対照は性・年齢を対応させた 217 例とした。週あたり 320g 以上の飲酒歴、喫煙歴(1 日当たり 20 本以上)のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出し、生物学交互作用を検討した。ONFH の発症に対して週あたり 320g 以上の飲酒と 20 本/日以上以上の喫煙は同等の関連を認め、2 因子の組み合わせは ONFH の発症に対し相乗効果を示した。

(6) 名古屋大学の澤村らは、所属施設に初回受診した片側のみ症状を呈する 89 例の ONFH 患者の無症候側の自然経過を調査した。4 年生存率は有症状側の治療法(THA:29%/保存:63%)、Type 分類(B+C1:55%/C2:25%)のみ有意差を認め、年齢(hazard 比 0.475、 $p=0.024$)、有症状側の治療法(hazard 比 2.24、

p=0.013)、Type 分類(hazard 比 2.72、p=0.003)が有意な予後不良因子として抽出された。

(7) 千葉大学の中村らは、ONFH 定点モニタリングシステムの手術データを利活用して、ONFH の確定診断から手術に至るまでの期間を調査した。ステロイド全身投与歴ありに対して、習慣飲酒歴あり、両方ありは確定診断日から手術までの期間が短かった。Type B に対して Type C、さらに C1 に対して C2 は確定診断日から手術までの期間が短かった。Stage 4 に対して、Stage 2 と Stage 3 は確定診断日から手術までの期間が短かった。人工物置換術に対して、関節温存術は確定診断日から手術までの期間が短かった。全関節と片側例は同様の傾向を示した。

(8) 大阪大学の谷らは多施設共同症例対照研究から飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に評価した。飲酒を 3 種類の飲酒ステータスで解析し、どのステータスでも ONFH に対する飲酒の OR は、ALDH2 活性無よりも ALDH2 活性有が高かったが、その差が有意であるかを交互作用の p 値で評価したところ有意な ALDH2 活性による作用修飾は認めなかった。

(9) 金沢大学の楫野らは、臨床調査個人票 (更新) 作成時の記載内容を標準化し、統計情報のデータベースとして使用できるようにするため、本研究反での記載マニュアルの作成を行った。今後は、『臨床調査個人票』を記載する現場の医師がアクセスしやすいよう、関連ホームページへの記載マニュアルの掲載を目指し整備を進めていく予定である。

(10) 大阪大学の安藤らは ONFH 17 例 24 股に対して、骨シンチグラムと同様に放射性医薬品 (RI) を投与し、画像を得る単一光子放射断層撮影 (SPECT) 及び CT の組み合わせである SPECT/CT 検査と従来の骨シンチグラムとを比較した。骨シンチでは RI のびまん性の集積を示した症例でも SPECT/CT では全例冠状断か矢状断で cold in hot 所見を認めた。Stage 3a, stage 3b で、大腿骨側の RI 集積部に相対する白蓋に RI 集積を、Stage 4 では白蓋全体に RI 集積を認めた。

(11) 大阪大学の岩佐らは、ONFH 患者 40 例 57 関節の単純 X 線画像を用いて病期及び stage 3 での最大骨頭圧潰量を計測し、JHEQ、OHS、SF12 などの QOL スコアと圧潰量の関連を調査した。骨頭圧潰量と QOL score は JHEQ での左右股関節を分けて評価した項目でのみ関連を認めた。VAS と骨頭圧潰量と

は有意な正の相関を認め、JHEQ pain と physical function score は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。本研究により ONFH における骨頭圧潰量と QOL には有意な相関を認めることが明らかとなった。

(12) 神戸大学の上杉らは、ONFH に対する治療である人工股関節全置換術 (THA) と大腿骨骨切り (FO) 術における術前後の経時的 QOL の推移を調査した。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 FO 患者を選択し、追跡不能例や重複例を除外して 157 例で検討した。THA 群は対象者の年齢幅が大きいため年齢により 2 分し、49 歳以下を yTHA 群とし、50 歳以上を oTHA 群とした。yTHA 群、oTHA 群、FO 群とも術前から術後 2 年において QOL は有意に改善していた。yTHA 群は術前から術後 6 カ月でほとんどの項目が有意に改善していたのに対し、oTHA 群や FO 群では術後 1 年で有意に改善している項目があり、その回復過程の違いが示された。術後 2 年時には、股関節の不满を表す「股関節の状態」「痛みの VAS」は yTHA 群、oTHA 群が FO 群より良好であった。

(13) 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」の現況について報告を行った。2019 年 3 月に特定臨床研究への移行が承認されて以降、症例登録は順調に伸び、総登録症例数は 30 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。

(14) 福岡大学の鈴木らは大腿骨頭回転骨切り術において、意図した内反を得るために、術中に前捻角を確認できる解剖学的指標として大転子前壁の大腿骨軸に対する角度 (前壁角) に注目し、大腿骨前捻角との関連を、重回帰分析を用いて検討した。男性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 - 0.1」、女性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 + 4.3」と表され、 $p < 0.001$ 、調整済み決定係数 $R^2 = 0.507$ であり、前捻角は前壁角から予測可能であることを明らかとした。

(15) 名古屋大学の牧田らは、所属施設で人工股関節置換術を施行した ONFH 及び変形性股関節症の患者の術前後の JHEQ 及び SF-36 を評価し、さらに SF-6D を用いて質調整生存年 (QALY) の変化を算出した。術前においては大腿骨頭壊死群で JHEQ 痛みと SF-36 RCS が低値であったが、術後の値に差はなかった。術後 20 年間人工股関節が機能すると仮定し

た場合、1QALY の改善に要する医療費は大腿骨頭壊死症で約84万円、変形性股関節症で約96万円であり、両者の間に差は認めなかった。

(16) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 31 施設の過去 22 年間(1996 年 1 月～2017 年 12 月)に登録された ONFH に対する初回人工物置換術 5,711 関節について集計し、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 の背景は全身ステロイド剤投与歴が 59%、習慣性飲酒が 28%、両者なしが 11%、両者ありが 2%で、stage 3 が 52%、stage 4 が 46%であった。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り(THA: 5.0%、BP: 0.9%、SR: 0%)、THA 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 以上の骨頭は、28mm 以下と比べ有意な脱臼予防効果があった。

(17) 名古屋大学の竹上らは、伴性劣性遺伝である原発性免疫不全症の慢性肉芽腫症の兄弟でそれぞれ HLA 非一致骨髄幹細胞移植後に GVHD を発症し、その治療のためにステロイド投与を行ったところ、兄弟ともに ONFH を発症した症例が報告された。

(18) 九州大学の山本らは、ONFH の Stage 3A 症例を対象に、マイクロ CT を用いて軟骨陰影の不整の有無を評価し、軟骨陰影不整に影響を与える因子について検討した。圧潰が軽微な骨頭においても、軟骨陰影不整に影響を与えた因子は圧潰幅であった。

(19) 九州大学の田中らは臼蓋にも広範な骨壊死像を呈し、臼蓋関節面の圧潰により股関節痛を生じたと考えられる特発性大腿骨頭壊死症の 1 例を報告した。64 歳男性。アルコール性肝障害あり。1 年前より両股部痛が出現、徐々に右股関節痛が増悪した。単純 X 線で大腿骨頭圧潰なく、MRI では両側大腿骨頭と臼蓋に広範な T1 低信号バンド像が認められ、右側では

骨髄浮腫像を伴っていた。CT では右臼蓋関節面に圧潰所見があり、手術時に圧潰所見が確認された。

(20) 広島大学の坂らは、ONFH 患者の大腿骨頭の骨組織に高発現する miRNA の骨/血管再生効果を検討した。マイクロアレイ法による解析から 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。ラット大腿骨骨幹部偽関節モデルの偽関節部に miR-31、-210 を混合局所投与したところ、対象群で見られなかった偽関節部の骨癒合を認め、miR-31、-210 は骨/血管再生効果を有する可能性が示唆された。

(21) 大阪大学の濱田らは ONFH 関連因子の一つである飲酒について、飲酒量に関する情報は自己申告に依存し、客観性に乏しい一方、血液検査は、ONFH の関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標となると考え、日常使用する血液検査で、ONFH の関連因子が習慣性飲酒であると予測する能力を検証した。ONFH 関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標としては、術前 1-3 週の γ GT、AST、ALT、MCV、TG、TC の血液検査項目の中では、 γ GT が最も鋭敏であった。カットオフ値は γ GT 36.5U/L で、感度 76%、特異度 80%であった。

(22) 九州大学の河野らは、術前造影 MRI にて造影効果のない壊死域を有していた摘出骨頭を用いて、壊死域の骨微細構造を評価した。壊死域の骨微細構造は健常域と比較し、低下は認めなかった。

(23) 大阪大学の江浪らは、光科学技術の応用であるラマン分光法を用い、正常骨及び大腿骨頭壊死部の分子構造や結晶構造を解析する技術を確立し、ラマン分光法を用いて、ステロイド関連およびアルコール関連 ONFH の壊死部の分子構造を解析し、その差異を評価した。ステロイド関連 ONFH はアルコール関連 ONFH と比べ、タンパク質に対する脂質関連領域の強度が高値であった。

(24) 大阪大学の安藤らは、令和元年 10 月に発刊された「特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン 2019」の問題点を検証するため、班員から問題点等の意見を収取した。また、最新の関連した論文を整理し、診療ガイドライン改訂の際には、これらの意見を反映される予定である。

7. 健康危険情報

今年度に新たに把握した健康危険情報はない。

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

—2019年11月～2020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 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	(岡山大学病院 整形外科)
加畑 多文	(金沢大学医薬保健研究域医学系学 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)
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)
本村 悟朗	(九州大学大学院医学研究院 人工関節・生体材料学講座)
久保 俊一	(京都地域医療学際研究所)*
上島 圭一郎	(京都地域医療学際研究所 がくさい病院)*
* [2020年3月まで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	(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)
渡邊 実	(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)
神野 哲也	(獨協医科大学医学部 整形外科学)
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	(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 人工関節・生体材料学講座)
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)
今釜 崇、坂井孝司	(山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)

稲葉 裕	(横浜市立大学医学部 整形外科)
仲宗根 哲	(琉球大学 琉球大学病院 整形外科)
小川 剛	(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)
藤元 祐介	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 整形外科)

わが国における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)患者の最新の記述疫学像を明らかにするため、疾患レジストリである ONFH 定点モニタリングシステムに報告された新患症例・手術症例について、臨床疫学特性を集計した。2019年11月～2020年10月の1年間に報告された新患症例は538症例、手術症例は612症例であった。このうち、新患症例は2018～2020年の3年間に確定診断された449症例734関節、手術症例は2018～2020年の3年間に手術を施行された484症例552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40～50歳代、男性では40歳代、女性では50歳代の割合が高かった。ステロイド全身投与歴「あり」と報告された者は276症例(61%)であり、投与対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であった(33症例、12%)。しかし、SLEが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。移植歴、習慣飲酒歴、喫煙歴の情報が得られた者のうち、各既往が「あり」と報告された者は、それぞれ24/446症例(5%)、251/442症例(57%)、204/429症例(48%)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447症例について情報が得られ、「検査なし」が350症例(78%)、「検査あり、壊死なし」が76症例(17%)、「検査あり、壊死あり」が21症例(5%)であった。確定診断時のMRIによる異常所見は707関節(96%)で認められた。病型はType C-2が多く(52%)、病期はStage 3Aが多かった(34%)。

手術症例の手術時年齢(10歳毎)は、対象者全員では50歳代、男性では50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(68%)、病期はStage 3Aと3Bが多かった(それぞれ34%と32%)。術式の内訳は、人工関節置換術が433関節(78%)と最も多く、骨切り術が82関節(15%)と続いた。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、わが国におけるONFH患者の最新の記述疫学像を継続的に把握できていることに加え、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設置しており、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)に疾患レジストリである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、わが国における最新のONFH患者の臨床疫学像を明らかにするため、2019年11月～2020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。2020年10月31日現在の登録症例数は新患6,454症例、手術5,791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⁾。

久留米大学医療センター
 広島県立障害者リハビリテーションセンター
 (2017 年まで参加:鹿児島大学)

(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
 (現在 36 施設)

施設名
【班員所属施設】
旭川医科大学
愛媛大学
大分大学
大阪大学
大阪市立大学
岡山大学
金沢大学
金沢医科大学
九州大学
京都府立医科大学
神戸大学
国立病院機構大阪医療センター
佐賀大学
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
東京大学
東京医科大学
東京医科歯科大学
獨協医科大学
長崎大学
名古屋大学
弘前大学
広島大学
福岡大学
北海道大学
三重大学
宮崎大学
山形大学
山口大学
横浜市立大学
琉球大学
【班員所属施設の関連施設】
関西労災病院

3. 研究結果

A. 新患症例の集計

2019 年 11 月～2020 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例は 538 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
2020	131
2019	203
2018	115
2017	41
2016	6
2015	6
2014	2
2013	1
2012	2
2011	2
2010	1
2009	2
2007	3
2005	1
2004	2
2003	1
2002	1
2000	1
1998	1
1995	1
1992	1
1989	1

1987	1
不明	12
計	538

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、2018～2020 年の 3 年間に確定診断された新患 449 症例(男性 267 症例、女性 182 症例)を解析対象とした。

片側罹患は 161 症例、両側罹患は 288 症例であった。両側罹患のうち 3 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 734 関節を解析対象とした。

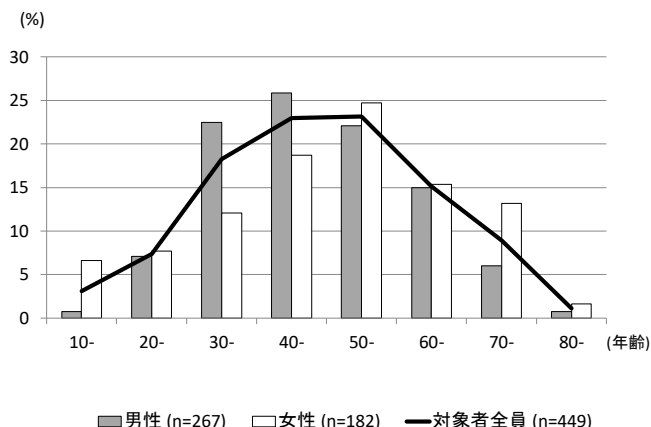
1) 確定診断時の年齢分布(表 A-2、図 A-1)

新患 449 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 40～50 歳代、男性では 40 歳代、女性では 50 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(449 症例)

年齢(歳)	n (%)					
	対象者全員 (N=449)	男性 (N=267)		女性 (N=182)		
10-19	14	(3)	2	(1)	12	(7)
20-29	33	(7)	19	(7)	14	(8)
30-39	82	(18)	60	(22)	22	(12)
40-49	103	(23)	69	(26)	34	(19)
50-59	104	(23)	59	(22)	45	(25)
60-69	68	(15)	40	(15)	28	(15)
70-79	40	(9)	16	(6)	24	(13)
80-	5	(1)	2	(1)	3	(2)

図 A-1 【新患】 確定診断時の年齢分布(449 症例)



2) ステロイド全身投与歴

新患 449 症例のうち、ステロイド全身投与歴「あり」と報告された者は 276 症例(61%)であった。ステロイド全身投与対象疾患(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)(33 症例、12%)、腫瘍性疾患(29 症例、11%)、多発性筋炎・皮膚筋炎(20 症例、7%)であった(図 A-2)。腫瘍性疾患 29 症例は、1 例が良性腫瘍(脳)、28 症例は悪性腫瘍であった。悪性腫瘍 28 症例の部位は、血液 21 症例、乳房 2 症例、脳 1 症例、腎 1 症例、前立腺 1 症例、頭頸部 1 症例、皮膚 1 症例、であった。血液悪性腫瘍 21 症例のうち、19 例については当該腫瘍の確定診断時の年齢が報告されており、平均 33 歳、中央値 31 歳(範囲:10 歳～59 歳)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)、パルス投与有無を示す。いずれの変数も、約 1/3 の症例(97～113 人)で情報が不明であった。情報があつた者についてみると、投与期間は 1 年未満が最も多く、次いで 5 年以上が多かった。1 日当たりの最高投与量(パルスを除く)を 10mg 毎にみると、30～59mg が多かった。パルス投与は「なし」が 70 症例、「あり」が 93 症例であった。

図 A-2 【新患】 ステロイド全身投与の対象疾患(確定診断が最も早かったもの、276 症例)

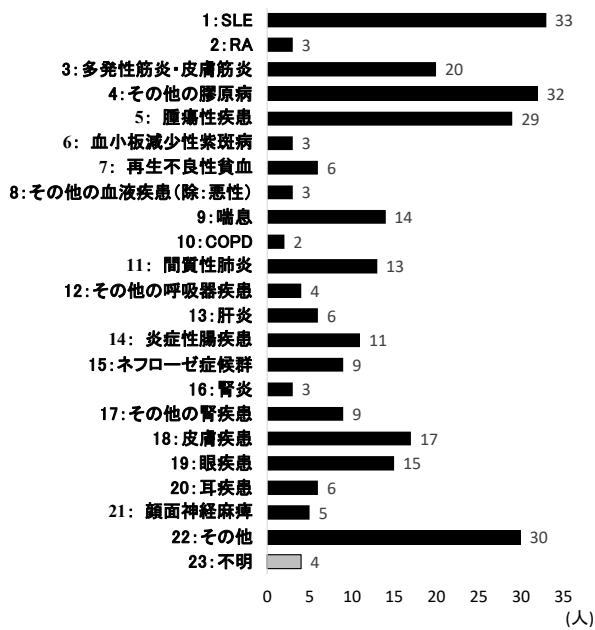
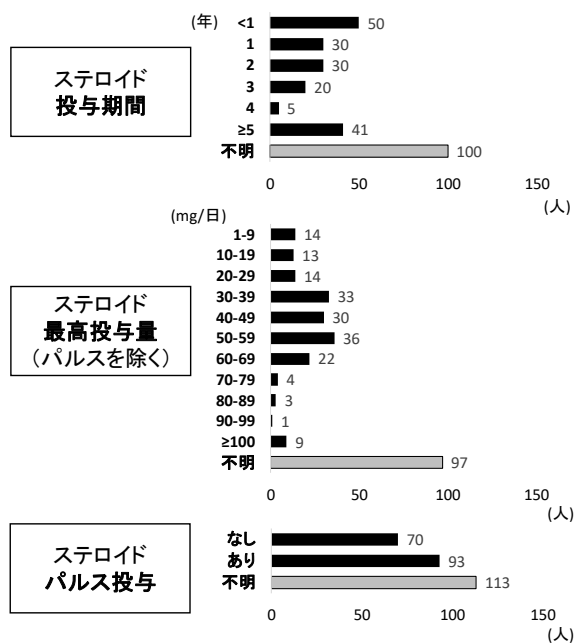


図 A-3 【新患】ステロイド全身投与の投与期間、1日当たりの最高投与量(パルスを除く)、パルス投与有無(確定診断が最も早かった疾患について、276 症例)



3) 移植歴

新患 449 症例のうち、移植歴の情報が得られた者は 446 症例であった。そのうち、「移植歴あり」と報告された者は 24 症例(5%)であった。移植臓器の内訳は骨髄 12 症例、腎 6 症例、肝 3 症例、角膜 1 症例、臍帯血 1 症例、不明 1 症例であった。

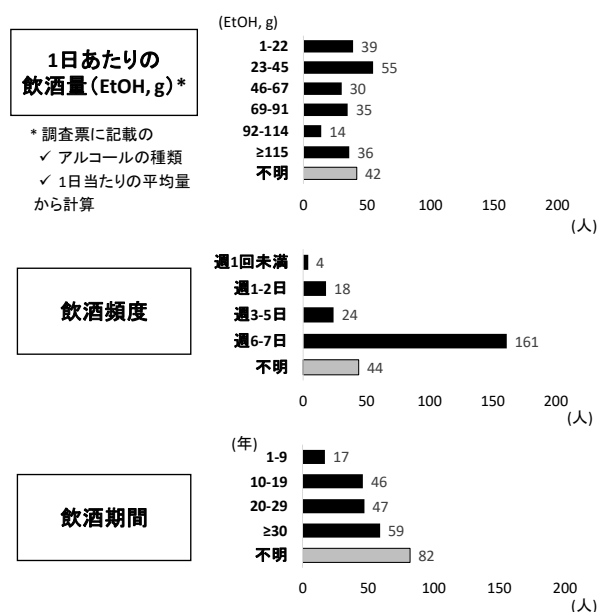
腎移植例 6 症例の移植時期については情報を収集していないが、いずれもステロイド全身投与歴を有していた。その背景疾患(および確定診断年)を図 A-2 の分類に沿って述べると、SLE1 例(1997 年診断)、腎炎 1 例(1995 年診断)、その他の腎疾患 1 例(IgA 腎症、1986 年診断)、その他の血液疾患 1 例(慢性骨髄性白血病、2018 年)、皮膚疾患 1 例(類天疱瘡、診断年不明)、眼疾患 1 例(ぶどう膜炎、2016 年診断)であり、背景疾患および確定診断年ともに多岐に渡っていた。

4) 習慣飲酒歴

新患 449 症例のうち、習慣飲酒歴の情報が得られた者は 442 症例であった。そのうち、「習慣飲酒歴あり」と報告された者は 251 症例(57%)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、23~45g(日本酒換算で 1 合以上 2 合未満)が最も多く、次いで 1~22g(日本酒換算で 1 合未満)が多かった。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 (251 症例)

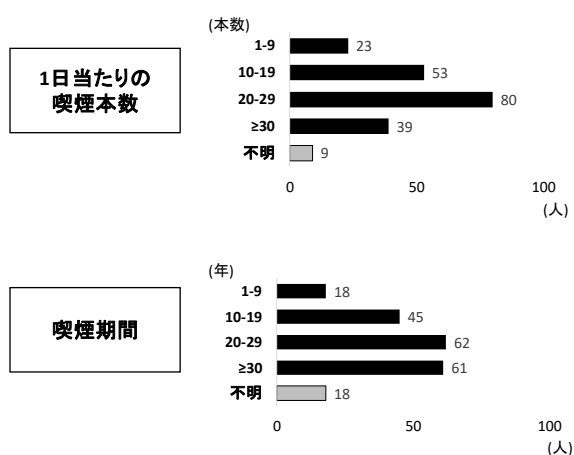


5) 喫煙歴

新患 449 症例のうち、喫煙歴の情報が得られた者は 429 症例であった。そのうち、「喫煙歴あり」と報告された者は 204 症例(48%)であった。

図 A-5 に、「喫煙歴あり」の 204 症例について、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 20~29 年および 30 年以上が最も多かった。

図 A-5 【新患】 1 日当たりの喫煙本数、喫煙期間(204 症例)



6) 画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死

新患 449 症例中、画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死について情報が得られた者は 447 症例であった。そのうち、「検査なし」が 350 症例(78%)、「検査あり、壊死なし」が 76 症例(17%)、「検査あり、壊死あり」が 21 症例(5%)であった。「検査あり、壊死あり」と報告された 21 症例の壊死部位は、膝関節が 17 症例、肩関節が 9 症例、足が 4 症例、肘が 1 症例であった。

7) 確定診断時の画像所見

表 A-3 に、新患症例 734 関節の所見内訳を示す。MRI による異常所見は 707 関節(96%)で認められた。

表 A-3 【新患】 確定診断前の画像所見(734 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	415	(56)
X 線所見:		
骨頭内の帯状硬化像の形成	586	(80)
骨シンチグラム:		
骨頭の cold in hot 像	95	(13)
MRI:		
骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)	707	(96)
骨生検標本:		
修復反応層を伴う骨壊死層像	8	(1)

8) 確定診断時の病型・病期分類

表 A-4 に、新患症例 734 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 82 関節のうち、MRI 所見のみで診断されていた関節は 57 関節(70%)であった。

表 A-4 【新患】 確定診断前の病型・病期分類(734 関節)

	関節数	(%)
病型分類(Type)		
A	37	(5)
B	79	(11)
C-1	239	(33)
C-2	377	(52)
不明	2	
病期分類(Stage)		
1	82	(11)
2	196	(27)
3A	247	(34)
3B	155	(21)
4	51	(7)
不明	3	

B. 手術症例の集計

2019年11月～2020年10月の1年間に報告された手術症例は612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
2020	159
2019	234
2018	91
2017	61
2016	35
2015	24
2014	5
2012	1
2007	1
2005	1
計	612

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、2018～2020年の3年間に手術が施行された484症例(男性293症例、女性191症例)を抽出して解析対象とした。

片側手術例416症例、両側手術例は68症例であった。従って、関節単位での集計では552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)

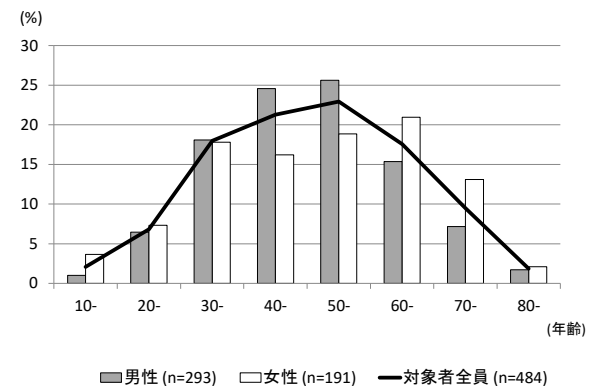
手術484症例について手術時年齢を10歳毎にみると、対象者全員では50歳代、男性では50歳代、女性では60歳代の割合が高かった。

表 B-2 【手術】手術時年齢の分布(484 症例)

年齢(歳)	n (%)					
	対象者全員 (N=484)	男性 (N=293)	女性 (N=191)			
10-19	10	(2)	3	(1)	7	(4)
20-29	33	(7)	19	(6)	14	(7)

30-39	87	(18)	53	(18)	34	(18)
40-49	103	(21)	72	(25)	31	(16)
50-59	111	(23)	75	(26)	36	(19)
60-69	85	(18)	45	(15)	40	(21)
70-79	46	(10)	21	(7)	25	(13)
80-	9	(2)	5	(2)	4	(2)

図 B-1 【手術】手術時年齢の分布(484 症例)



2) 術前の病型・病期分類

表B-3に、手術症例552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(552 関節)

	関節数	(%)
病型分類(Type)		
A	0	(0)
B	19	(4)
C-1	136	(25)
C-2	369	(68)
判定不能	17	(3)
不明	11	
病期分類(Stage)		
1	7	(1)
2	38	(7)
3A	188	(34)
3B	177	(32)
4	125	(23)

判定不能	13	(2)
不明	4	

3) 今回の術式

表B-4に、手術症例552関節の今回の術式を示す。術式の内訳は、人工関節置換術が433関節(78%)と最も多く、骨切り術が82関節(15%)と続いた。骨切り術の内訳は、前方回転骨切り術34関節、後方回転骨切り術7関節、内反骨切り術37関節であった。人工骨頭再置換術2関節(同一症例)の理由は、「骨溶解とゆるみ」であった。人工関節再置換術5関節の理由は、「BHAの移動」が2関節、「ステム周囲骨折」「感染」「反復性脱臼」がそれぞれ1関節ずつであった。

表 B-4 【手術】術式の分布(552 関節)

術式	関節数	(%)
骨切り術	82	(15)
骨移植術	0	(0)
人工骨頭置換術	23	(4)
人工関節置換術	433	(78)
人工骨頭再置換術	2	(0)
人工関節再置換術	5	(1)

4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに2019年11月～2020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2018～2020年の3年間に確定診断された449症例、手術症例については2018～2020年の3年間に手術を施行された484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患者の最新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50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のピークは、それぞれ10代ずつ高齢にシフトしていた。女性の確定診断時年齢は、これまでは30歳代から60歳代までなだらかに分布していたが、近年は、30～40歳代で確定診断される症例の割合が減少している可能性が指摘されている⁹⁾。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、わが国の人口構造の高齢化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ための分母人口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。移植歴については、過去には腎移植が最も多い時期があったものの、今回の集計を含め、最近では骨髄移植が最も多い状況である。これらの結果は、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際、腎移植の既往を有する者の割合が低下していたことや¹⁰⁾、腎移植患者におけるONFH発生率が近年低下している¹¹⁾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・本数などの情報を収集する様式になったことから、ONFH新患症例の特性の詳細が明らかになってきている。ここ数年は、喫煙歴に関する情報も実地臨床の範囲内でかなり聴取されており、リスク因子としての喫煙の認知度が上昇していると考えられた。飲酒については、頻度は週6～7日が最も

多かったものの、1日当たりの飲酒量は多量飲酒が目立つということではなく、23～45g(日本酒換算で1合以上2合未満)や1～22g(日本酒換算で1合未満)の者が多かった。喫煙については、1日当たり20本、期間は20年以上の者が多かった。なお、これらの量・頻度・年数・本数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ず、対照(control)との比較を行う分析疫学的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設置しており、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2019年11月～2020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2018～2020年の3年間に確定診断された449症例、手術症例は2018～2020年の3年間に手術を施行された484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50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, 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) 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.
- 11) (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.

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		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 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		
	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 (_____) 確定診断年 : (1.昭 2.平) _____ 年・不明 ステロイド { 投与期間 : (_____)年(_____)月・不明 最高投与量 : (※パルス投与は除いて、_____)mg/日・不明 パルス投与 : なし・あり・不明	
移植歴	1. なし 2. あり →	移植臓器 [a. 腎 b. 骨髄 c. その他(_____)]	
習慣飲酒歴	1. なし 2. あり →	アルコールの種類 : (_____)・不明 1日当たりの平均量 : (_____)・不明 頻度 : (_____)日/(1.週 2.月)・不明 期間 : (_____)年・不明	
喫煙歴	1. なし 2. あり →	1日当たりの平均本数 : (_____)本・不明 期間 : (_____)年・不明	

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

(2014年9月改訂)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 定点モニタリング(手術用)

--	--	--	--

施設名： _____

記入者氏名： _____

記入年月日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

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

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

(2014年9月改訂)

特発性大腿骨頭壊死症の主要関連因子:年齢層別にみたリスク推定値

福島若葉、浄弘祐介、永木佑一良（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）
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）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)のより効果的な予防戦略につながる知見を得るため、過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と ONFH の関連を年齢層別に検討した(2010年6月～2016年3月に28施設が437人を登録)。解析対象となった123症例217対照で検討したところ、最も高いリスク推定値を示した因子は、20～39歳ではステロイド全身投与、40～54歳では飲酒、55歳以上では喫煙であった。年齢層ごとに特徴的なリスク因子が認められたものの、ステロイドについては背景となる基礎疾患の好発年齢や病態、飲酒・喫煙については各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映している可能性があるため、結果の解釈には注意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)は30～50歳に好発し¹⁾、主要リスク因子として、ステロイド全身投与²⁾、飲酒³⁾、喫煙^{3,4)}が報告されている。しかしそれらのリスク因子とONFHとの関連を年齢層別に検討した報告はない。年齢層ごとに特徴的なリスク因子を明らかにできれば、より効果的な予防戦略につながる知見を得られる可能性がある。今回、過去に実施した疫学研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙とONFHとの関連を年齢層別に検討した。

2. 研究方法

ONFH 調査研究班で過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを使用して分析した。参加施設は、ONFH 調査研究班の班員が所属し、本研究の参加に同意が得られた28施設である(表1)。対象者の登録は2010年6月～2016年3月に行った。2014年5月までの登録者に関する中間解析結果は過去の報告書に掲載している^{5,6)}。

症例の採用基準は2010年6月以降に参加施設の整形外科を初診した患者で、ONFH 調査研究班の診断基準により初めてONFHと診断された20～74歳の日本人である。他院で確定診断後に参加施設を紹介受診した場合は、ONFHの診断が紹介受診前1か月以内であるものとした。除外基準は、二次性(症候性)

大腿骨頭壊死症を有する者、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(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)とした。

表1. 参加施設一覧(28施設、50音順)

旭川医科大学	諏訪赤十字病院
大分大学	千葉大学
大阪大学	東京大学
大阪市立大学	東京医科大学
鹿児島大学	東京医科歯科大学
金沢大学	長崎大学
金沢医科大学	名古屋大学
関西労災病院	弘前大学
九州大学	広島大学
京都府立医科大学	北海道大学
神戸大学	三重大学
佐賀大学	宮崎大学
札幌医科大学	山形大学
昭和大学藤が丘病院	横浜市立大学

対照は、病院対照のみとし、症例・対照比は1:2とした。採用基準は、症例の初診日以降、同一施設を受診した日本人患者とした。各症例に対し、性、年齢(5歳階級:20～24歳、25～29歳、…、70～74歳)が

対応する患者 2 例を選定し、1 例は整形外科の患者、もう 1 例は他科(総合診療科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科など)の患者とした。ONFH の既往がある者、変形性股関節症を有する者、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(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)は除外した。

生活習慣・既往歴などの情報は自記式質問票で収集し、症例、対照ともに初診前の状況について回答を依頼した。過去 1 年間のステロイド投与歴(内服/点滴/吸入/関節内注射/塗布/点眼)、飲酒状況(非飲酒/過去飲酒/現在飲酒)、飲酒頻度、1 日当たりの平均飲酒量(アルコール種類別)、喫煙状況(非喫煙/過去喫煙/現在喫煙)、1 日あたりの平均喫煙本数、就学年数を調査した。飲酒頻度、平均飲酒量に関しては、「自宅での晩酌など『習慣的な飲み方』」と「宴会や接待など『機会があるときの飲み方』」に分けて質問した。症例の臨床情報は、ONFH 調査研究班で運用中の疾患レジストリである定点モニタリングシステムに報告された情報を用いた。

統計解析では、自記式質問票の回答内容に基づいた過去 1 年間のステロイド全身投与歴(内服あるいは点滴)、週当たり飲酒量(=週当たりの飲酒頻度×1 日当たりの平均飲酒量)、1 日喫煙本数、就学年数を説明変数とした。週当たり飲酒量については、「習慣的な飲み方」と「機会があるときの飲み方」のうち、エタノール換算量が多いものを採用した。「現在飲酒」の週当たり飲酒量及び「現在喫煙」の 1 日喫煙本数は、それぞれ対照群の中央値で高曝露群、低曝露群に 2 分した。条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、ONFH に対する各因子のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。年齢による層別分析は、対照群の年齢の 3 分位(20-39 歳/40-54 歳/55 歳以上)で行った。

(倫理面への配慮)

多施設共同症例・対照研究の実施にあたっては、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

2010 年 6 月～2016 年 3 月の期間に 437 人が登録された。本研究の解析対象は、図 1 に示すフローにより、123 症例 217 対照となった。

● 登録数 : 437 人 (2010年6月 ~ 2016年3月)

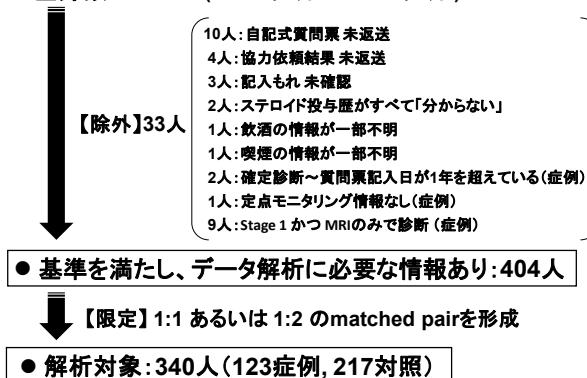


図 1. 解析対象の設定フロー

症例と対照の特性比較を表 2 に示す。年齢と性別はマッチング変数であるため差はなかったが、就学年数は対照群で有意に長くなった。

表2. 症例と対照の特性比較

	n(%)あるいは中央値(範囲)		P 値*
	症例 (N=123)	対照 (N=217)	
性(男性)	67 (54)	117 (54)	0.92
年齢(歳)	46 (21-72)	46 (20-74)	0.92
年齢(歳)			
20-39	41 (33)	75 (35)	0.96
40-54	43 (35)	73 (34)	
55-74	39 (32)	69 (32)	
就学年数	12 (9-27)	14 (9-29)	0.03
両側罹患	82 (67)	—	
病期分類**			
1	3 (2)	—	
2	14 (11)	—	
3A	63 (51)	—	
3B	29 (24)	—	
4	14 (11)	—	

* χ^2 乗検定またはウィルコクソン順位和検定

** 両側罹患の場合は進行度の高い方を採用

表 3 に、全対象者について、ONFH に対する各因子の OR を計算した結果を示す。多変量解析の結果、過去 1 年間のステロイド全身投与歴の OR が有意に上昇した(OR : 8.03, 95%CI : 4.11-15.7)。飲酒では現在飲酒のうち高曝露群の OR が有意に上昇した(OR: 2.48, 95%CI: 1.03-6.00)。喫煙では現在喫煙のうち高曝露群の OR が有意に上昇した(OR: 3.10、95%CI: 1.22-7.87)。

図 2 に、ONFH に対する各因子の調整 OR を年齢層別に示す(左側には、全対象者の結果を再掲)。過去 1 年間のステロイド全身投与の OR は、各年齢層で有意に上昇した(20-39 歳:105.5、40-54 歳:2.8、55 歳以上:6.7)。飲酒は、40-54 歳の層で現在飲酒の高曝露群の OR が境界域の有意性を伴って上昇した(OR: 5.0)。喫煙は、55 歳以上の層で、現在喫煙の高曝露群の OR が有意に上昇した(OR: 15.1)。

4. 考察

全対象者で検討したところ、「過去 1 年間のステロイド全身投与」、「週当たり飲酒量」の高曝露群、「1 日当たり喫煙本数」の高曝露群で有意な ONFH リスクの上昇を認めた。また、調整 OR の値は「過去 1 年間のステロイド全身投与」で最も高かった。ONFH 調査研究班では、過去にもリスク因子を検討するための症例・対照研究を実施している。例えば、Sakaguchi ら²⁾の研究では過去のステロイド内服歴の調整 OR は 20.3、Hirota ら³⁾の研究では現在飲酒(週当たり 320g 以上)の調整 OR は 14.8、Hirota ら³⁾と Takahashi ら⁴⁾の研究では現在喫煙(1 日当たり 20 本以上)の調整 OR は 2.6 と 3.9 であったと報告されている。今回の研究で算出された調整 OR はこれらと異なるが、過去の研究の対照は、整形外科受診者に限って 5 人まで登録したことに対し、本研究では整形外科とそれ以外の診療科から 1 人ずつ選定したというデザインの違いや、曝露変数のカテゴリー化の違い、さらに Hirota ら³⁾の研究では症例・対照ともにステロイド全身投与歴ありの者を除外していることも影響していると考えられる。しかし、全体的には過去の研究結果と大きく矛盾しておらず、整合しているといえる。

検索する限りでは、ONFH の主要リスク因子について年齢層別に評価した研究はない。本研究では、ステロイド全身投与は、すべての年齢層において、ONFH に対する有意なリスク上昇を示した。さらに、

年齢層別に最も高かった調整 OR をみると、20~39 歳ではステロイドによる影響(調整 OR : 105.5)、40~54 歳では飲酒による影響(調整 OR : 5.0)、55 歳以上では喫煙による影響(調整 OR : 15.1)がそれぞれ最も大きいと考えられ、各年齢層に特徴的なリスク因子が認められた。しかしながら、これらの解釈には注意が必要である。例えば、20~39 歳でステロイドによる ONFH リスクが約 100 倍という結果については、背景となる基礎疾患の好発年齢や病態を反映しているだけかもしれない。ステロイド全身投与の背景疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であり¹⁾、SLE は若年で後発する疾患であることから、ステロイド単独の影響ではないことが示唆される。また、40~54 歳における飲酒の影響、55 歳以上における喫煙の影響は、各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映しているのかもしれない。過去には、飲酒・喫煙による ONFH リスクは、即時効果・累積効果の両面を持つと報告されている³⁾。

本研究の長所として、ONFH の診断基準を策定している厚生労働省の調査研究班で研究を実施したため、症例の診断が確実かつ正確であるという点が挙げられる。ONFH は難病であり、症例数が少ないため、整形外科専門医であっても診断が難しいことがある。また、選択バイアスを避けるため、疫学の原理に従って、対照は症例と同一の病院を受診した者を選定していることも長所であるといえる。短所として、年齢層別の解析を行うには対象者数が十分とは言えないことが挙げられる。また、今回の検討では、週当たり飲酒量や 1 日喫煙本数のカテゴリー化にあたり、対照群の中央値で高曝露群、低曝露群に 2 分した。この方法は疫学的にみて公平な分類であるが、より多量の飲酒・喫煙(例えば週当たり 320g 以上の飲酒、1 日 20 本以上の喫煙など)に関しては評価ができていない。

5. 結論

ONFH の主要リスク因子は、年齢層ごとに異なるリスク推定値を示した。年齢層別の予防啓発が効果的である可能性が示唆されるものの、結果の解釈には注意すべきであり、結論を得るためにはさらなる詳細分析が必要である。

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) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2715-24.
- 2) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2010;15(2):185-91.
- 3) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiol. 1993;137(5):530-8.
- 4) Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2012;17(6):730-6.
- 5) 福島若葉, 高橋真治, 廣田良夫, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究. 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, 2014, pp 61-69.

設共同症例・対照研究. 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, 2014, pp 61-69.

- 6) 福島若葉, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究. 厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた全国学際研究 平成26年度委託業務成果報告書, 2015, pp 11-20.

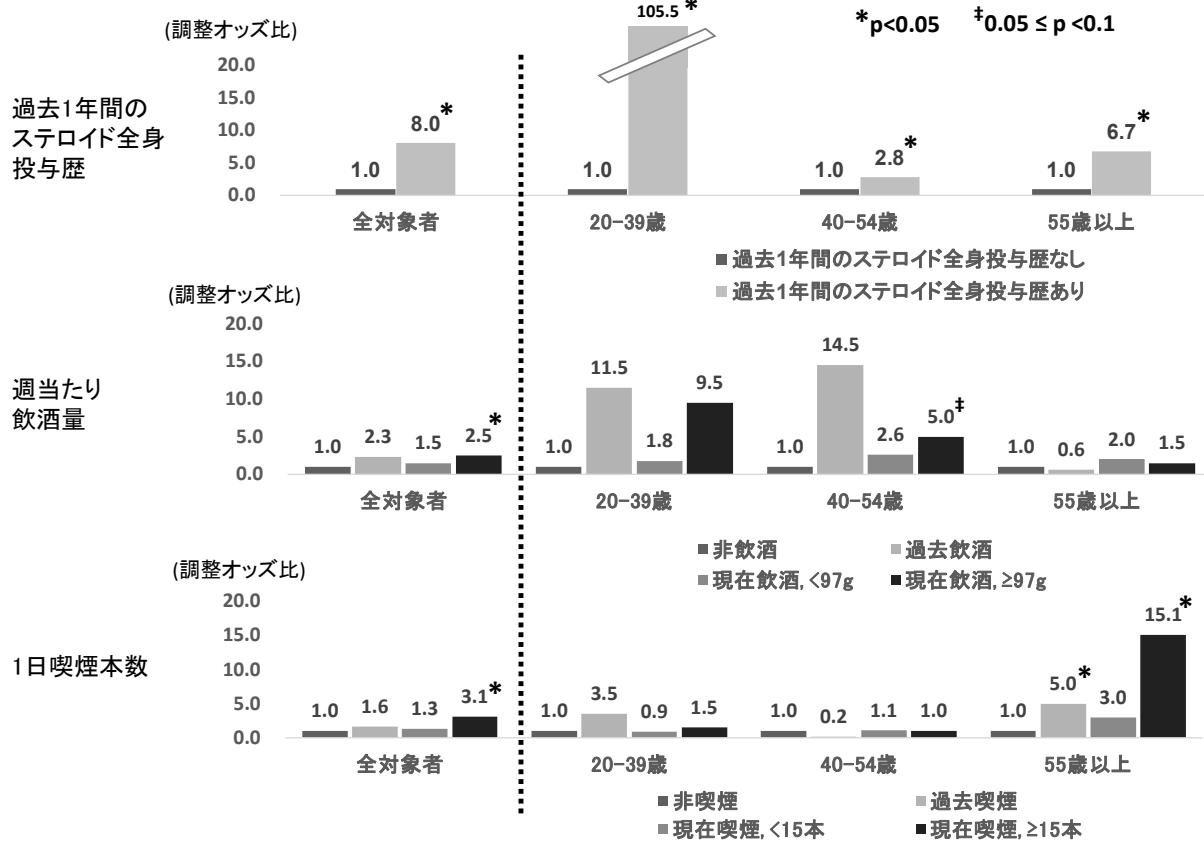
表3. 各因子とONFHの関連（全対象者）

	n (%)		粗 OR*(95%CI)	調整 OR* [‡] (95%CI)
	症例 (N=123)	対照 (N=217)		
過去1年間のステロイド全身投与歴				
なし	62 (50)	27(12)	1	1
あり	61 (50)	190 (88)	7.47 (3.98-14.0)	8.03 (4.11-15.7)
週当たり飲酒量 (g)				
非飲酒	18 (15)	42 (19)	1	1
過去飲酒	8 (7)	11 (5)	1.55 (0.54-4.50)	2.26 (0.61-8.41)
現在飲酒、<97g	37 (30)	82 (38)	1.16 (0.58-2.33)	1.54 (0.63-3.73)
現在飲酒、≥97g	60 (49)	82 (38)	1.94 (0.96-3.90)	2.48 (1.03-6.00)
1日喫煙本数				
非喫煙	44 (36)	103 (47)	1	1
過去喫煙	36 (29)	59 (27)	1.53 (0.81-2.88)	1.57 (0.73-3.37)
現在喫煙、<15本	15 (12)	26 (12)	1.61 (0.75-3.46)	1.27 (0.47-3.45)
現在喫煙、≥15本	28 (23)	29 (13)	2.73 (1.32-5.65)	3.10 (1.22-7.87)

ONFH：特発性大腿骨頭壊死症、OR：オッズ比、CI：信頼区間

* 条件付きロジスティック回帰モデルにより算出（マッチング変数である性・年齢を考慮）

[‡] モデルに含めた変数：表中のすべての変数と、就学年数



* 条件付きロジスティック回帰モデルにより算出(マッチング変数である性・年齢を考慮)
 説明変数: 過去1年間のステロイド全身投与歴、週当たり飲酒量、1日喫煙本数、就学年数。

図2. 各因子とONFHの関連 (全対象者と年齢層別)

年代別大腿骨頭壊死症の発生頻度の経時的变化

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

大腿骨頭壊死症(以下 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 における年代別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 60 歳以上での ONFH の発生割合は増加していた。

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および全国調査においても疾患罹患年代の変化が認められる^{1,2)}。本研究の目的は、定点モニタリングデータをもちいて ONFH における年代調整別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。この発生数を我が国の年齢別人口分布にて調整し、発生数の変化について検討を行った。

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。60 歳以上の女性の割合は、21%/30%/35%と徐々に増加する一方、40 歳以下の若年においては 42%/34%/27.8%と減少傾向を認めた。一方、男性においては、年代別の検討では 60 歳以上が 19.6%/22.2%/23%、40 歳 - 60 歳が 45.5%/44.7%/44%、40 歳未満が 34.

6%/32.1%/31.5%と経時的な変化を認めなかった。

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。一方飲酒歴においては男性が 49%/59%/66%。女性が 12%/14%/20%と男女とも経年的に飲酒歴を有する患者の割合が増加傾向にあった。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。

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 における罹患者が女性においては高齢者の割合が増加していること、また一方男性ではその疾患構造には大きな変化がないことが明らかとなった。

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。

我が国では、アルコール摂取量は年々低下傾向にある³⁾。しかしながら国民栄養調査の結果では、大量飲酒(平均純アルコール 60g を超えて摂取すること)の割合は平成 22 年から平成 28 年までの間で男性が 11%から 13%、女性で 4.9%から 7%で推移しており、特に増加減少傾向はない⁴⁾。以上から国民全体としてアルコール摂取患者は減少傾向にあるが、ONFH に関連するようなアルコールの多量飲酒者はあまり総数が減っていない可能性がある。

また、特に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。

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。

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における高齢者の割合は増加している。ステロイド使用歴のある罹患者の増加は認めない一方、飲酒歴がある罹患者の増加をみとめた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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>. 2020年8月1日アクセス
- 4) 厚生労働省 第19回アルコール健康障害対策関係者会議関係者向け資料 <https://www.mhlw.go.jp/content/12205250/000562423.pdf>. 2020年8月1日アクセス

琉球大学病院における特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査

仲宗根 哲、石原昌人、翁長正道、平良啓之、石川 樹、西田康太郎
(琉球大学大学院医学研究科 整形外科学講座)

2010年1月～2020年6月に当院で特発性大腿骨頭壊死症に対して手術を行った88例117例の患者背景を検討した。男性61例85関節、女性27例32関節、平均年齢43歳であった。ステロイド関連27関節(31.6%)、アルコール関連57関節(48.7%)、両方あり21関節(17.9%)、両方なし2関節(1.7%)であった。男女別に誘因の割合を見てみると、男性のアルコール関連は59%、女性では22%と、全国調査と比べ男女ともアルコール関連の割合が高かった。

1. 研究目的

今回、当院における特発性大腿骨頭壊死症の手術例においてアルコール関連の割合が多いかを調査した。

2. 研究方法

2010年1月から2020年6月までに琉球大学病院で特発性大腿骨頭壊死症に対して手術療法(骨切り術もしくは人工股関節全置換術)を行った88例117関節の患者背景を調査した。骨切り術25関節で、人工股関節全置換術は92関節であった。電子診療録より医師記録、看護記録、薬剤投与歴、呼吸機能検査からステロイド最大投与量や飲酒量、喫煙歴を調査した。習慣飲酒歴として飲酒歴としてエタノール量を400ml/週(泡盛換算で毎日2合)以上、もしくは積算飲酒量が4000drink-years以上をアルコール関連ありとした¹⁾。ステロイド全身投与量がプレドニン換算で15mg/日以上をステロイド関連ありとした²⁾。上記のどちらを満たすものを両方あり、いずれも満たさないものを両方なしに分けた。

喫煙歴は1パック(20本)×喫煙年数で10 pack-years以上を喫煙歴ありとした。

3. 研究結果

男性は61例85関節で平均42.7歳、喫煙歴は75.3%であった。ステロイド関連を17関節14.1%、ア

ルコール関連を50関節58.8%、両方ありが17関節14.1%、両方なしが1関節1%であった。女性は27例32関節で平均45歳、喫煙歴は37.5%であった。ステロイド関連は20関節62.5%で、アルコール関連7関節21.8%、両方ありが4関節12.5%、両方なしが1%であった。誘因別では、ステロイド関連が37関節31.6%、アルコール関連が57関節48.7%、両方ありが21関節17.9%で、両方なしが2関節1.7%であった。ステロイド関連は28例37関節で平均42.3歳、喫煙歴24.3%であった。男性は12例17関節、平均40.9歳、喫煙歴は41.2%であった。女性は16例20関節で、平均47.2歳、喫煙歴は10%であった。アルコール関連は、42例57関節で、平均40.9歳、喫煙歴は91.2%であった。男性37例50関節、平均41.7歳、喫煙歴は90%であった。女性6例7関節で、平均35.4歳、喫煙歴は100%であった。両方ありは、16例21関節で、平均48.3歳、喫煙歴は71.4%であった。男性は12例17関節で平均47.5歳、喫煙歴は71.4%であった。女性は4例4関節で平均51.8歳、喫煙歴は75%であった。両方なしは、2例2関節で、それぞれ27歳男性と60歳女性であった。

4. 考察

誘因別では、全国調査³⁾ではステロイド関連は45～55%、アルコール関連は28～36%、両方ありが3～6%であるのに対して、本調査ではそれぞれ32%、

49%、18%、2%で、アルコール関連や両方ありで全国調査に比べて過度の習慣飲酒歴のある割合が多かった。また、男性ではステロイド関連は 31~44%、アルコール関連は40~53%、両方ありは3~8%ですが、本調査では 14%、59%、14%、1%とアルコール関連や両方ありで過度の習慣飲酒歴のある割合が多かった。女性では、全国調査ではステロイド関連が70~74%、アルコール関連が7~13%、両方ありが2~4%に対して、本調査ではそれぞれ 63%、22%、13%、1%とアルコール関連や両方ありにおける過度の習慣飲酒歴のある割合が多く、当院における特発性大腿骨頭壊死症のアルコール関連の割合は多かった。

平成 28 年度の沖縄県民健康・栄養調査⁴⁾では、沖縄県民は飲酒習慣のある者(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)の割合は、男性は約 3 割、女性は約 1 割であり、男女ともに全国の割合との有意な差はなかったが、生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者(1 日あたりの純アルコール摂取量が男性で 40g 以上、女性 20g 以上の者とした)の割合は、男性は約 2 割、女性は約 1 割であり、全国の割合と比較すると、男女ともに有意に高いと報告している。本研究結果において男女のアルコール関連の特発性大腿骨頭壊死の手術例が多い原因の一つと思われた。飲酒の種類、頻度、飲酒量などを詳細に調査する必要があると思われた。

沖縄県の成人の現在習慣的に喫煙している者の割合は、男性は約 3 割、女性は約 1 割であり、男女ともに全国との有意な差は見られない⁴⁾。しかし、本研究では、男性の喫煙歴は75.3%で、女性の喫煙歴は 37.5%と高かった。また、アルコール関連ありの喫煙歴は 91.2%であり、アルコール関連と喫煙歴は今後の検討が必要である。

5. 結論

琉球大学病院では、全国調査よりもアルコール関連の特発性大腿骨頭壊死の割合が多かった。沖縄県で過度の習慣飲酒歴や喫煙歴の割合が多いことについては、さらなる検討が必要である。

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) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993; 137: 530-538.
- 2) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 115-123.
- 3) 久保俊和、菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症.2013; 第2章2.
- 4) H28 年度県民健康・栄養調査結果の概要、www.kenko-okinawa21.jp/090-docs/201801250010

特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の新たな知見

～飲酒と喫煙は生物学的交互作用を示す～

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）
福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の危険因子としてステロイド、飲酒、喫煙が報告されている。このうち、生活習慣因子である飲酒と喫煙については、飲酒の方が強い危険因子と報告が散見されるが、1980年代の data であり、生活習慣が変化している現在では関連の強さは変化している可能性がある。また、ステロイドと飲酒、喫煙についての交互作用の報告はあるが、生活習慣因子同士の交互作用があるかは不明のままである。今回、1)ONFH と危険因子(飲酒、喫煙)の関連、2)それらの因子の交互作用を検討した。今回、ONFH 厚労省研究班による多施設共同症例対照研究を使用し、症例は新たに ONFH と確定診断された 123 例、対照は性・年齢を対応させた 217 例とした。週あたり 320g 以上の飲酒歴、喫煙歴(1 日当たり 20 本以上)のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出し、生物学交互作用を検討した。ONFH の発症に対して週あたり 320g 以上の飲酒と 20 本/日以上喫煙は同等の関連を認め、さらに 2 因子の組み合わせは ONFH の発症に対して相乗効果を示した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の危険因子としてステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている¹⁻³⁾。生活習慣因子である飲酒と喫煙については、飲酒の方が ONFH と強い関連を示すと考えられてきたが、この結果は 1988-90 年の疫学調査に基づいている¹⁾。近年、喫煙率や習慣飲酒率が低下するなど、生活習慣は時代と共に変遷している。また、我々が実施した生態学的研究によると、日本における 2014 年の ONFH 発症率の地域性は飲酒率の分布より喫煙率の分布と相関していた⁴⁾。このように、近年調査に基づいて生活習慣と ONFH 発症との関連を改めて検討することが必要である。さらに、例えば循環器疾患の有病率は喫煙、飲酒、肥満を併せ持つと高くなると報告されているが⁵⁾、ONFH に対する各生活習慣の交互作用をみた報告はなく、交互作用を明らかにすることで ONFH の病因究明につながる可能性がある。本研究の目的は、近年実施された疫学調査データに基づいて、1)ONFH と生活習慣因子の関連を検討する

こと、2)生活習慣因子の交互作用を検討することである。

2. 研究方法

本研究は大腿骨頭壊死症研究班の班員所属施設が参加した多施設共同症例対照研究である。症例は 2010 年 6 月から 2016 年 3 月まで参加施設の整形外科を初診で受診した患者、または他院で確定診断を受け 1 か月以内に対象施設に紹介受診した患者で JIC 診断基準を満たした 123 例とした。除外基準は二次性 ONFH、アルコール性精神症状での入院歴、認知症がある患者とした。対照は、症例の初診後に同一施設を初診で受診した他疾患患者 217 例で、1 症例に対して性・年齢(5 歳階級毎)を対応させて整形外科から 1 例、他科から 1 例を登録した。対照の除外基準は ONFH の既往がある患者、変形性股関節症のある患者、二次性 ONFH 患者、アルコール性精神症状で入院歴、認知症がある患者とした。自記式質問票を用いて、初診前の過去 1 年間のステロイド投与

歴、初診前の飲酒状況と喫煙状況に関する情報を収集した。臨床情報については、研究班で運営中の疾病レジストリである定点モニタリングシステムの情報を利用した。

統計解析

飲酒歴については、飲酒歴なし/エタノール換算で週あたり 320g 未満/320g 以上の 3 カテゴリー^{1,6)}、喫煙については、喫煙歴なし/1 日当たり 20 本未満/20 本以上の 3 カテゴリーで検討した。条件付き多重ロジスティック回帰分析で ONFH に対する各因子のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。モデルに含めた説明変数は、飲酒、喫煙、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、就学年数、BMI とした。ONFH に対する飲酒と喫煙の交互作用は、「週あたり 320g 未満の飲酒」「1 日当たり 20 本未満の喫煙」を除外した extreme category で検討した。すなわち、飲酒歴なし・喫煙歴なし(reference category)/週あたり 320g 以上・喫煙歴なし(ORA)/飲酒歴なし・1 日当たり 20 本以上(ORB)/週あたり 320g 以上・1 日当たり 20 本以上(ORAB)の 4 カテゴリーについて、Rothman らによる synergy index $[(ORAB-1)/(ORA+ORB-2)]$ を算出し、synergy index が 1 を超える場合に生物学的交互作用ありと判定した⁷⁾。交互作用を検討する際の OR と 95% CI は、非条件付き多重ロジスティック回帰分析を使用し、調整変数に年齢、性別を追加して算出した。P 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

単変量解析では、ステロイド全身投与歴は OR :7.5 (95%CI: 4.0-14.0)、週あたり 320g 以上の飲酒は OR: 3.2 (95%CI: 1.5-7.1)、1 日当たり 20 本以上の喫煙は OR: 2.9 (95%CI: 1.5-5.5)と各々有意に上昇した。多変量解析でも、ステロイド全身投与歴は OR:9.3(95% CI 4.5- 19.2)、週あたり 320g 以上の飲酒は OR: 4.3(95%CI 1.6-11.6)、1 日当たり 20 本以上の喫煙は OR:3.0(95%CI 1.3-6.9)であり、いずれも有意であった。(表 1)

表 1:ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と特発性大腿骨頭壊死症の関連

項目	症例 (例)	対照 (例)	Crude OR(95%CI)	Adjusted OR(95%CI)
ステロイド全身投与歴無	61	190	1	1
ステロイド全身投与歴有	62	27	7.5* (4.0- 14.0)	9.3* (4.5- 19.2)
週あたりエタノール量(g)				
Never-drinker	18	42	1	1
<320	59	131	1.1 (0.59-2.2)	1.7 (0.73-3.9)
≥320	46	44	3.2* (1.5-7.1)	4.3* (1.6-11.6)
			Trend p=0.0014	Trend p=0.0022
喫煙本数/日(本)				
Never-smoker	44	103	1	1
<20	29	60	0.38 (0.72-2.4)	1.1 (0.48-2.4)
≥20	50	53	2.9* (1.5-5.5)	3.0* (1.3-6.9)
			Trend p=0.0023	Trend p=0.0098

OR: オッズ比、CI:信頼区間 *:p<0.05
条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

交互作用の検討では、飲酒あり(週当たり 320g 以上)かつ喫煙あり(1 日当たり 20 本以上)のカテゴリーの OR:14.2(95%CI:4.3-47.3)であった。Synergy index は 13.3 (95%CI:1.1-159)であり、有意な生物学的交互作用を認めた。(表 2)

表 2: 特発性大腿骨頭壊死症に対する飲酒と喫煙の交互作用

		喫煙本数 Adjusted OR(95%CI)			Synergy index (95% CI)
		Never smoking	<20 本 /日	≥20 本 /日	
飲酒量 Adjusted OR(95%CI)	Never drinki ng	1	2.4 (0.4-13.1)	1.5 (0.3-7.7)	13.3 (1.1-159.5)
	<320g /週	1.7 (0.6-4.7)	1.7 (0.5-5.2)	2.6 (0.8-8.7)	
	≥320g /週	2.2 (0.5-9.6)	2.2 (0.5-8.7)	14.2 (4.3-47.3)	

ロジスティック回帰モデル、調整変数: 年齢、性、ステロイド全身投与歴、BMI、就学年数

Synergy index は、「<320g/週」「<20 本/日」を除外した extreme category で検討

4. 考察

本研究は ONFH 関連因子のうち生活習慣である飲酒、喫煙について、過去の報告で提唱している閾値を用いて ONFH の発症リスクを算出するとともに、各々の交互作用を検討した初めての報告である。ステロイドの OR が最も高かったが、飲酒(エタノール 320g/週以上)と喫煙(20 本以上/日)の OR は同程度であり、喫煙と飲酒は同等の危険因子であった。また、飲酒、喫煙各々の習慣を両方有することで ONFH の発症リスクがさらに上がることが示された。

飲酒に関しては、骨循環研究国際会議である Association Research Circulation Osseous (ARCO) は危険因子として週当たり 320g 以上の飲酒を挙げている⁶⁾。この量は過去の報告¹⁾でも ONFH 発症の閾値で

ある可能性が示されており、本研究でも危険因子となることが示された。一方、過去の報告では週当たり 320g 以上の OR は 10 倍以上であるが、本研究では OR は 4 倍程度であった。この違いの理由として2つのことが考えられた。1つ目は、過去の報告では対象者からステロイド全身投与歴を有する者を除外しているという点である。本研究にはステロイド全身投与歴を有する患者が含まれていることから、対象者の飲酒量は全体として低く、飲酒と ONFH の関連が過小評価されている可能性がある。さらに、もう1つの理由として、1980 年代から現在に至る生活習慣の変化として、日本人男性の習慣飲酒率、多量飲酒率が減少していることも、関連を検出しづらい一因と考えられた。Hirota らの報告によると週当たりエタノール 320-799g の OR9.4 に対して週当たりエタノール 800g 以上の OR14.8 と上昇しており、320g を超えてもプラトーには達しておらず飲酒量が増えるほど OR は上昇している。本研究では近年の週当たりの飲酒量が少なくなっており、相対的に飲酒の OR が小さくなっている可能性があると考えられた。

喫煙については、過去の報告と同様に、本研究でも 1 日 20 本以上で有意にリスクが上昇し、OR は飲酒と同程度の 3 倍であった。このことから喫煙も ONFH の発症に対する主要な危険因子であり、1 日 20 本の喫煙が ONFH 発症の閾値であることが示された。近年日本では飲酒と同様に喫煙率は減少傾向にあるが、飲酒と違い喫煙の OR が過去の報告と相違がなかったことの原因として、飲酒と違い、喫煙の量反応関係は 20 本を超えると量反応関係がプラトーに達している可能性が考えられた。

本研究では、飲酒と喫煙は ONFH の発症の構成要因であるだけでなく、ONFH 発症に対して生物学的交互作用を示した。すなわち、飲酒と喫煙による ONFH 発症のメカニズムは類似している可能性がある。例えば、ONFH 発症メカニズムの1つとして循環障害の関与が報告されている⁸⁾。飲酒については一定量であれば血管拡張作用などが報告されているが、一定量を超えると血管収縮作用が出現し高血圧に関与することが報告されている⁹⁾。さらに1日飲酒 2 合以上の飲酒であれば心血管系のリスクが上がることを報告されており¹⁰⁾、「毎日 2 合」と考えれば本研究で検討した飲酒量(週当たり 320g 以上)と同程度である。また、喫煙は血管内皮細胞への障害により血管収縮、

高血圧、動脈硬化などをもたらす。したがって、飲酒と喫煙の血管収縮作用が合わさることにより ONFH の発症リスクがさらに上昇するという解釈も成り立つかもしれない。なお、飲酒、喫煙の ONFH の発症機序として血管収縮作用が関与しているかについては、今後基礎研究を含めた検証が必要である。

本研究の Limitation は、自記式質問票で情報を収集していることである。飲酒者、喫煙者は、飲酒量や喫煙本数を過小に報告する傾向があるかもしれない。ステロイド全身投与歴に関しては、各参加施設の担当医から対象者に尋ねたり、診療録から情報を転記することが一般的かもしれないが、本研究の症例は ONFH 患者、対照は非 ONFH 患者であり、思い出しバイアスや聞き取りバイアスの影響により、症例と対照で比較可能な情報を入手できない。そのため、自記式質問票の情報を使用せざるを得なかったが、ステロイドの量、期間について検討できなかったことは限界点である。

5. 結論

ONFH の発症に対して週当たり 320g 以上の飲酒と 1 日 20 本以上の喫煙は有意なリスク因子であり、関連の大きさは同等であった。さらにこれらの 2 因子は ONFH の発症に対して生物学的交互作用を示した。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 谷哲郎 安藤渉 高尾正樹 濱田英敏 福島若葉 菅野伸彦:特発性大腿骨頭壊死症発症の関連因子の検討～飲酒と喫煙は同等の関連があり相乗効果を示す第 47 回日本股関節学会。三重 2020.10.23-24

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 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) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2010;15(2):185-91.
- 4) 谷哲郎 安藤渉 福島若葉 濱田英敏 高尾正樹 伊藤一弥ら. 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. 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 令和元年度総括・分担研究報告書. 2019.
- 5) Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, et al. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. *Preventive medicine*. 2009;48(2):128-33.
- 6) 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. The Journal of arthroplasty. 2019;34(1):169-74. e1.

- 7) Rothman KJ. Epidemiology: an introduction. New York: Oxford University Press. 2002.
- 8) Jarvik ME. Biological influences on cigarette smoking. NIDA research monograph. 1979(26):7-45.
- 9) Criqui MH, Langer RD, Reed DM. Dietary alcohol, calcium, and potassium. Independent and combined effects on blood pressure. Circulation. 1989;80(3):609-14.
- 10) Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2020;43(6):477-81.

両側大腿骨頭壊死の初診時に無症状側の自然経過と予後不良因子

大澤郁介、関 泰輔、竹上靖彦、牧田和也（名古屋大学医学部 整形外科）

当院に初回受診した片側のみ症状を呈する 89 例の両側大腿骨頭壊死(ONFH)の無症候側の自然経過を調査した。検討項目は性別(男 or 女)、年齢(40 歳< or 40 歳 \geq)、BMI(25kg/m²< or 25kg/m² \geq)、関連因子(steroid or alcohol+idiopathic)、有症状側の治療法(THA or 保存)、Type 分類(B+C1 or C2)とし、各項目を 3mm 以上の圧潰を endpoint とした Kaplan-Meier 検定による生存率で評価した。4 年生存率は有症状側の治療法(THA:29%/保存:63%)、Type 分類(B+C1:55%/C2:25%)のみ有意差を認め、Cox 回帰分析では年齢(hazard 比 0.475、p=0.024)、有症状側の治療法(hazard 比 2.24、p=0.013)、Type 分類(hazard 比 2.72、p=0.003)が有意な予後不良因子として抽出された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死(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。そして両側の股関節の圧潰による症状は著しく QOL を障害するため、常に対側股関節の状態を考えて治療計画を考える必要がある。ONFH に対する人工股関節置換術(THA)は最も代表的な治療法であるが、対側の THA が反対側の骨頭壊死の経過にどのような影響を与えるかは不明な点が多い。近年の報告では一側の THA が対側 ONFH の圧潰に影響を与えることが明らかになっている¹⁾。本研究では片側 THA を施行した症例と保存治療した症例において対側 ONFH の自然経過を調査し、予後不良因子について調査をした。

2. 研究方法

2009 年から 2017 年までに当院に初回受診した両側 ONFH の患者は 202 例であった。これらのうち、両側が無症状であった 5 例、両側の股関節痛を認めた 32 例、骨切りを施行した 37 例、3 年以上経過観察不能であった 26 例、圧潰のリスクが低い Type A の ONFH である 13 例の計 113 例を除外した。最終的に 89 例の片側のみ股関節を有する両側 ONFH の無症候側の自然経過を調査した。性別は男性 45 例女性 44 例で平均年齢は 43.2 歳、平均観察期間は 48.6 ヶ月であった。無症状側の術前の Type 分類は B が

17 例、C1 が 48 例、C2 が 24 例で Stage 分類は I が 38 例、II が 51 例であった。(表 1)

検討項目は性別(男性 or 女性)、年齢(40 歳< or 40 歳 \geq)、BMI(24kg/m²< or 24kg/m² \geq)、関連因子(steroid or non-steroid)、Type 分類(B+C1 or C2)、初診から 1 年以内の有症状側の治療法(THA or non-THA)とした。統計学的手法は各項目を 3mm 以上の圧潰を endpoint とした Kaplan-Meier 検定による生存率で評価し、2 群の比較は log-rank 検定を行った。p 値が 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした。

症例数	89
性別 (男性/女性)	45/44
BMI	24.1 \pm 3.8
年齢 (歳)	43.2 \pm 12.1
経過観察期間 (月)	48.6 \pm 18.4
関連因子 St/Al/ION	46/40/3
Stage分類 (I/II)	38/51
Type分類	
有症状側 Type B/C1/C2	2/33/54
無症状側 Type B/C1/C2	17/48/24

表 1: 患者背景

3. 研究結果

性別、年齢、BMI については各群間で有意差は認めなかった。一方で Type C2 は 4 年生存率が 24.8%

に対して Type B+C1 は 55.1%で両群間に有意差を認められた(p<0.01)。有症状側の治療法においても一側が THA となった症例の 4 年生存率は 29.9%に対して保存治療となった症例は 63.3%で両群間に有意差を認められた(p<0.01)。(表 2)

性別	男性 (n = 45)	47.3	0.814
	女性 (n = 44)	46.1	
年齢	<40 (n = 35)	39.2	0.277
	≥40 (n = 54)	51.5	
BMI	<24 (n = 64)	43.2	0.702
	≥24 (n = 25)	47.9	
関連因子	Steroid (n = 46)	47.6	0.923
	Non steroid (n = 43)	47.1	
Type分類(無症状側)	B + C1 (n = 65)	55.1	<0.01
	C2 (n = 24)	24.8	
治療法(有症状側)	THA (n = 45)	29.9	<0.01
	Non THA (n = 44)	63.3	

表 2: 圧潰をエンドポイントとした 4 年生存率の結果

サブ解析として Type 分類別で対側の治療法別の生存率を調査したところ、Type B+C1 では有症状側が THA となっている症例の 4 年生存率は 37%に対して保存治療となっている症例では 69%で有意差を認められた(p<0.01;図 1A)。一方で Type C2 に限定すると一側が THA となった症例の 4 年生存率は 20%に対して保存治療となった症例では 27%で有意差は認めなかった。(図 1B)

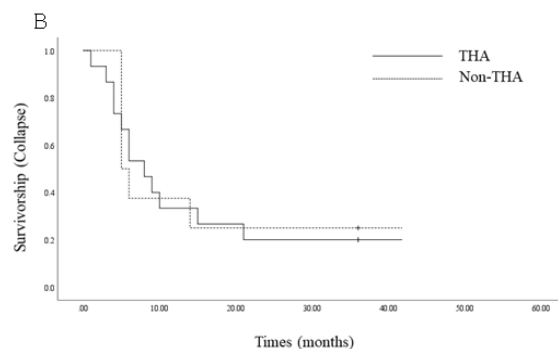
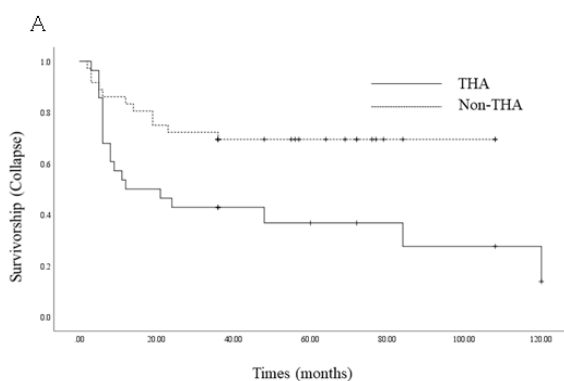


図 1: (A)Type B+C1 の症例における有症状側の治療法別の圧潰をエンドポイントとした生存率。(B) Type C2 の症例における有症状側の治療法別の圧潰をエンドポイントとした生存率

4. 考察

ONFH の特徴としては若年者に両側性に発症することが挙げられる。THA は ONFH の代表的な治療法であるが若年者に行うことについては将来的な複数回の再置換のリスクがあると考えられる²⁾。そのため、若年者の ONFH に関して我々は原則として関節温存治療が第一選択としている。本研究の結果、対側の THA が行われた症例では反対側も有意に予後が不良であった。以上より片側の壊死が進行性に圧潰する症例ではたとえ対側の股関節が無症候性であっても早期圧潰の可能性が高いと考えて治療戦略たてるべきと考えられた。

大腿骨頭壊死の予後不良因子については画像評価による壊死サイズや位置が関連していると考えられ、これまでに多くの研究がされてきた³⁻⁵⁾。システマティックレビューで Montらは Type B は 19%、Type C は 59%の圧潰率と報告している⁶⁾。壊死範囲が外側まで及び Type C2 に関しては特に予後が不良であり、Minらは圧潰率が 86%と報告している⁷⁾。本研究の結果も同様な結果であり、Type C2 の ONFH に関しては対側の状態に関わらず予後が不良であることから早期の圧潰を考慮した治療計画が望ましいと思われる。一方で Type B+C1 においては対側の経過により、圧潰の予後に有意な差を認めることが明らかとなった。そのため、片側の経過が対側の壊死の予後予測につながる可能性が考えられた。

本研究にはいくつかの Limitation として症例が 89 例と少なく、経過観察期間についても更なる長期が望ましいと考える。また本研究で THA が対側 ONFH

の圧潰を予防できないことは明らかとなったが THA 自体が圧潰の原因となったかは評価できていない。片側の THA を行うと一時的に反対側に負担がかかる可能性があること、反対に片側 THA により活動度があがり、結果的に対側壊死の圧潰を早めた可能性も推測される。症例数を増やして更なる詳細な検討が今後の課題と考える。

5. 結論

両側 ONFH において片側 THA を行った症例は保存加療を行った症例と比較して有意に対側 ONFH の予後が不良であった。例え一側に保存治療が行われていても Type C2 では予後不良であり、早期の圧潰の可能性を考慮した治療戦略をするべきである。

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
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Kim SC, Lim YW, Kwon SY, Jo WL, Heu JY, Kim YS. Effect of leg-length discrepancy following total hip arthroplasty on collapse of the contralateral hip in bilateral non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Bone Joint J.2019;101:303-310.
- (2) Tsukanaka M, Halvorsen V, Nordsletten L, EngesæTer IØ, EngesæTer LB, Marie Fenstad A, Röhrli SM. Implant survival and radiographic outcome of total hip replacement in patients less than 20 years old. Acta Orthop. 2016;87(5):479-84.
- (3) Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res.1999; 358:149-157.

(4) 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;90:477-84.

(5) 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; 88:35-40.

(6) Michael A Mont 1, Michael G Zywiell, David R Marker, Mike S McGrath, Ronald E Delanois. The Natural History of Untreated Asymptomatic Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Literature Review. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(12):2165-70.

(7) 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.

定点モニタリングデータ利活用:

特発性大腿骨頭壊死症の確定診断から手術に至るまでの期間の検討 -第1報-

中村順一、萩原茂生 (千葉大学大学院医学研究院整形外科)
仕子優樹、川崎洋平 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室)
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)
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) 定点モニタリングシステムの手術データを利活用して、ONFH の確定診断から手術に至るまでの期間を調査した。関連因子 (ステロイド全身投与歴あり、習慣飲酒歴あり、両方あり、両方なし)、病期分類、病型分類、術式 (関節温存術、人工物置換術)、全関節対片側例のそれぞれの項目について Kaplan-Meier 法で生存時間分析を行った。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 定点モニタリングシステムの手術データを利活用するために、疫学研究推進委員会が組織された。先行研究では、5 年毎の経時的変化で骨切り術と人工骨頭挿入術が減少し、人工股関節全置換術が増加していることが報告された¹⁾。本研究の目的は、ONFH の確定診断から手術に至るまでの期間を調査し、関連性を明らかにすることである。

2. 研究方法

対象は、1997 年から 2018 年までに定点モニタリングの手術データに登録された 4,388 例である。ただし、2006 年、2009 年、2014 年の 3 回調査票が改訂されているため、4 つの母集団からなる。調査票の変遷は、病期・病型分類が旧分類から新分類となり、ステロイド・アルコールの状況は「誘因」として 4 選択肢から選んで記載する形式から関連因子として独立して記載することになった。エンドポイントは、「手術施行」であり、観察期間は手術票に記載の確定診断日から手術日である。検討項目は、ONFH 関連因子 (ステロイド全身投与歴あり、習慣飲酒歴あり、両方あり、両方なし)、新旧の病期分類、新旧の病型分類、関節温存術と人工物置換術の術式の違い、全関節と片側例

の違いを検討した。分類に関しては古いデータを活かすために、あえて Type C1 と C2 を 1 つにまとめ、同様に Stage 3A と 3B を 1 つにまとめた。また、両側を手術した症例ではどちらか先に手術した日をエンドポイントとした。このため、データの欠測等で除外したため各群で対象症例数が異なる場合がある。統計法は Kaplan-Meier 法で生存時間分析を行った。

3. 研究結果

全関節では、関連因子について、ステロイドに対してアルコールは 1.147 倍、両方ありでは 1.345 倍手術までの期間が短いことが示唆された。病型分類について、Stage 4 に対して、Stage 2 は 1.608 倍、Stage 3 は 1.433 倍手術までの期間が短いことが示唆された。

片側例のみの結果は、対象症例数が 3 分の 2 程度に減るものの、全関節の場合とほぼ同様の結果であった。つまり、関連因子について、ステロイドに対してアルコールは 1.205 倍、両方ありでは 1.205 倍手術までの期間が短いことが示唆された。病型分類について、Stage 4 に対して、Stage 2 は 1.673 倍、Stage 3 は 1.4 倍手術までの期間が短いことが示唆された。

新分類について、全関節では、新病型分類の Type C1 と Type C2、及び新病期分類の Stage 3A と 3

B で、手術までの期間は共にほとんど差がなかった。片側例で比べた場合もほぼ同様の結果であった。

関節温存術と人工物置換の術式を比較すると、全関節でも片側例でも、人工物置換に比べて、関節温存術は 1.4 倍程度手術までの期間が短いことが示唆された。

病型分類と病期分類では、関節温存術の手術適応の違いにより影響を受けることが考慮されたため、多変量解析を行った。全関節と片側例の両方で有意差を示した項目をより強いと判断すると、旧分類では病型分類よりも関節温存術の影響が大きいことが示唆された。病期分類では Stage 2と3と関節温存術はそれぞれ独立した因子であると示唆された。新分類では、病型分類の C2 と関節温存術がそれぞれ独立した因子であると示唆された。

4. 考察

本研究の限界は、対象が定点モニタリングの手術データベースに登録された症例のみであることである。新患ファイルと手術ファイルを連結していないので、全例に手術が行われている。つまり、全例エンドポイントを発生することになる。したがって、生存曲線は最終的に 100%手術になる。そのため、手術になるだけでなく、なりやすさの目安を示した結果と解釈される。例えば、関節温存術は骨頭圧潰が進行しない内に早期手術になりやすいと解釈される。

今回は第 1 報として進捗状況を報告した。今後の検討課題は、骨切りと人工関節に分けて、それぞれ、病型、病期、ONFH 関連因子がどう影響したか？ Type B, C1, C2 で 2 種類の手術時期に差はあるか？ Stage によって 2 種類の手術時期に差はあるか？ 確定診断日から 2 年後、5 年後、10 年後の各群の手術率、ED50 のように、各群で 50%の患者が手術になる期間などについて検討する予定である。

5. 結論

- ・関連因子:ステロイド全身投与歴ありに対して、習慣飲酒歴あり、両方ありは確定診断日から手術までの期間が短い。
- ・病型分類:Type B に対して Type C、さらに C1 に対して C2 は確定診断日から手術までの期間が短い。
- ・病期分類:Stage 4 に対して、Stage 2 と Stage 3 は確定診断日から手術までの期間が短い。

- ・術式:人工物置換術に対して、関節温存術は確定診断日から手術までの期間が短い。
- ・全関節と片側例は同様の傾向を示した。

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) Kaneko S, Takegami Y, Seki T, Fukushima W, Sakai T, Ando W, Ishiguro N, Sugano N. Surgery trends for osteonecrosis of the femoral head: a fifteen-year multi-centre study in Japan. *Int Orthop*. 2020 Apr;44(4):761-769. doi: 10.1007/s00264-020-04480-6. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974641.

Aldehyde dehydrogenase 2 活性を考慮した

飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の関連について

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)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

飲酒は各種疾病のリスクファクターであるが、食道癌あるいは高血圧などについては、飲酒との関連の強さが aldehyde dehydrogenase2 (ALDH2)活性によって異なることが報告されている(作用修飾:effect modification)。飲酒は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)のリスクファクターとしても報告されているが、過去の報告では ALDH2 活性の有無と ONFH 発症との関連を検討したのみであり、飲酒と ONFH の関連が ALDH2 活性により作用修飾を受けるかという視点では検討されていない。今回、本研究班で過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に評価した。今回検討した飲酒ステータスでは、ALDH2 活性による作用修飾は有意ではなかった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の危険因子としてステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている¹⁻³⁾。このうち、飲酒に関しては、食道癌、高血圧、痛風など他疾患の危険因子でもあるが、そのリスク推定値は ALDH2 の活性によって異なると報告されている(作用修飾)¹⁻³⁾。ONFH に関する過去の報告では、ALDH2 活性の有無と ONFH 発症との関連が検討されており、ALDH2 活性を有する者で ONFH の発症リスクは上昇しないと報告されている。しかしながら、同じ飲酒量であっても、ALDH2 活性の有無によって ONFH の発症リスクに違いがあるか(作用修飾があるか)は不明である。本研究の目的は、近年実施された疫学調査のデータを用いて、飲酒と ONFH 発症の関連が ALDH2 活性により作用修飾を受けるかを検討することである。

2. 研究方法

本研究で使用したデータは、特発性大腿骨頭壊死症研究班の班員所属施設が参加した多施設共同症例・対照研究である。症例は2010年6月から2016年3月まで参加施設の整形外科(表1)を初診で受診した患者、または他院で確定診断を受け1か月以内

に参加施設に紹介受診した患者で厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班(JIC)診断基準を満たした123例とした。除外基準は二次性 ONFH 患者、アルコール性精神症状での入院歴がある患者、認知症がある患者とした。対照は、症例の初診後に同一施設を初診で受診した他疾患患者217例で、1症例に対して性・年齢(5歳階級毎)を対応させて整形外科から1例、他科から1例を登録した。対照の除外基準は ONFH の既往がある患者、変形性股関節症のある患者、二次性 ONFH 患者、アルコール性精神症状で入院歴がある患者、認知症がある患者とした。自記式質問票を用いて、初診前の過去1年間のステロイド投与歴、初診前の飲酒状況と喫煙状況に関する情報を収集した。臨床情報については、研究班で運営中の疾病レジストリである定点モニタリングシステムの情報を利用した。

表 1: 多施設共同症例・対照研究: 参加施設一覧

参加施設一覧
旭川医科大学
大分大学
大阪大学
大阪市立大学
鹿児島大学
金沢大学
金沢医科大学
関西労災病院
九州大学
京都府立大学
佐賀大学
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
東京大学
東京医科歯科大学
長崎大学
弘前大学
広島大学
北海道大学
三重大学
山形大学
横浜市立大学
25 施設、50 音順

ALDH2 の遺伝子多型の代理変数として、飲酒時の flushing (顔面紅潮) の状況を自記式質問票で情報収集し、ALDH2 活性を推定した。1) 初めて飲酒した時、2) 現在飲酒する時の flushing の有無の状況から、1) 初めて飲酒した時 flushing 有かつ 2) 現在飲酒する時も flushing 有を A) ALDH2 の完全欠損、1) 初めて飲酒した時 flushing 有かつ 2) 現在飲酒する時は flushing 無を B) ALDH2 の部分欠損、1) 初めて飲酒した時に flushing 無かつ 2) 現在飲酒するも flushing 無を C) ALDH2 欠損無と定義し、A)+B) を ALDH2 活性無、C) を ALDH2 活性有と定義した^{4,5)}。自記式質問票で flushing の状況に関する情報が得られなかった者を除外した結果、解析対象は症例 101 例、対照 190 例であった。

統計解析

飲酒については、3 種類のステータスで検討した。すなわち、「飲酒歴なし/エタノール換算で週あたり 320g 未満/320g 以上」、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+習慣飲酒なし/飲酒歴あり+習慣飲酒なし」、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+多量飲酒なし/飲酒歴あり+多量飲酒なし」、で検討した。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⁾。喫煙については、喫煙歴なし/1 日当たり 20 本未満/20 本以上のカテゴリーで検討した^{6,7)}。条件付き多重ロジスティック回帰分析で ONFH に対する各因子のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。モデルに含めた説明変数は、飲酒、喫煙、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、就学年数、BMI とした。飲酒と ONFH の関連に対する ALDH2 活性の作用修飾は、ONFH に対する飲酒の OR を ALDH2 活性の有無で層化して算出することにより検討した。作用修飾の統計学的有意性は、飲酒の変数と ALDH2 活性の変数の積項を非条件付き多重ロジスティック回帰分析の説明変数に追加し、積項の p 値 (交互作用の p 値) を算出することで判定した。非条件付き多重ロジスティック回帰分析では性・年齢のマッチングを考慮しないため、調整変数に年齢、性別を追加した。すべての P 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

ALDH2 活性と ONFH の関連を検討した結果、単変量解析では、ALDH2 活性有の OR: 2.2 (95% CI: 1.2-3.9, p = 0.03) であった。多変量解析で、飲酒に関する変数として習慣飲酒/多量飲酒/週あたり 320g 以上の 3 種類のステータスで調整した場合、ALDH2 活性有の OR は各々 OR: 2.2 (95% CI: 0.95-4.9, p = 0.07)/ OR: 2.8 (95% CI: 1.2-6.3, p = 0.02)/ OR: 2.2 (95% CI: 0.98-4.8, p = 0.06) であった。すなわち、多量飲酒で調整した場合も有意な関連であり、習慣飲酒と週あたり 320g 以上で調整した場合は境界域の有意性を認めた (表 2)。

表 2:ステロイド全身投与、飲酒(習慣飲酒、多量飲酒、週間飲酒量)、喫煙、ALDH2 活性と特発性大腿骨頭壊死症の関連

a:習慣飲酒		OR (95%CI)	p 値
因子			
ALDH2 無		1	-
活性 有		2.2 (1.0-4.9)	0.07
飲酒	Never drinker	1	-
	非習慣飲酒	1.0 (0.3-3.2)	0.99
	習慣飲酒	1.5 (0.4-5.3)	0.52
ステロイド内服歴	無	1	-
	有	5.0 (2.3-10.7)	0.001*
喫煙	Never smoker	1	-
1 日本数	20 本未満	1.0 (0.4-2.4)	0.99
	20 本以上	2.9 (1.1-7.4)	0.02*

*:p<0.05. OR: オッズ比、CI:信頼区間
条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

b: 多量飲酒		OR (95%CI)	p 値
因子			
ALDH2 無		1	-
活性 有		2.8 (1.2-6.3)	0.02
飲酒	Never drinker	1	-
	非習慣飲酒	1.2 (0.4-3.9)	0.78
	習慣飲酒	1.0 (0.3-3.5)	0.99
ステロイド内服歴	無	1	-
	有	5.5 (2.5-12.0)	0.01
喫煙	Never smoker	1	-
1 日本数	20 本未満	1.0	0.95

	(0.4-2.5)	
20 本以上	3.2 (1.2-8.2)	0.02

*:p<0.05. OR: オッズ比、CI:信頼区間

条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

c: 週間飲酒量		OR (95%CI)	p 値
因子			
ALDH2 無		1	-
活性 有		2.2 (1.0-4.8)	0.06
飲酒	Never drinker	1	-
	320g 未満	1.0 (0.3-3.1)	0.96
	320g 以上	2.0 (0.5-7.6)	0.29
ステロイド内服歴	無	1	-
	有	5.0 (2.4-10.8)	0.001
喫煙	Never smoker	1	-
1 日本数	20 本未満	0.9 (0.4-2.3)	0.89
	20 本以上	2.6 (1.0-6.8)	0.04

*:p<0.05. OR: オッズ比、CI:信頼区間

条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性の有無で層化して検討した結果、どの飲酒ステータスでも、ONFH に対する飲酒の OR は、ALDH2 活性無の層よりも ALDH2 活性有の層で高かった。しかし、その差が有意であるかを交互作用の p 値で評価した結果、いずれも有意ではなかった(表 3)。

表 3 ALDH2 活性別にみた、ステロイド全身投与、飲酒(習慣飲酒、多量飲酒、週間飲酒量)、喫煙と特発性大腿骨頭壊死症の関連

a:習慣飲酒

因子	ALDH 活性		交互作用の p 値
	有 OR (95%CI)	無 OR (95%CI)	
ALDH 2 活性	無 1 有 1.2 (0.4-4.1)	無 1 有 2.0 (0.2-24.7)	0.43
飲酒	Never 1.1 drinker 1 非習慣飲酒 14.9 習慣飲酒 (4.9-45.2)	Never 3.9 drinker 1 非習慣飲酒 5.6 習慣飲酒 (2.4-13.3)	0.15
ステロイド内服歴	無 1 有 2.5 (0.6-10.5)	無 1 有 1.1 (0.4-3.0)	0.87
喫煙	Never 2.1 smoker (0.5-9.1)	Never 4.0 smoker (1.5-10.7)	0.07
1 日本数	20 本 1 未満 1 20 本 1.2 以上 (0.4-4.1)	20 本 1 未満 1 20 本 2.0 以上 (0.2-24.7)	0.43

OR: オッズ比、CI:信頼区間

非条件付きロジスティック回帰モデル、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

b:習慣飲酒

因子	ALDH 活性		交互作用の p 値
	有 OR (95%CI)	無 OR (95%CI)	
ALDH 2 活性	無 1 有 1.1 (0.3-3.9)	無 1 有 3.5 (0.3-48.4)	0.25
飲酒	Never 1.2 drinker 1 非習慣飲酒 15.0 習慣飲酒 (5.0-43.6)	Never 2.2 drinker 1 非習慣飲酒 6.3 習慣飲酒 (2.6-15.2)	0.23
ステロイド内服歴	無 1 有 2.4 (0.6-10.1)	無 1 有 1.2 (0.5-3.2)	0.86
喫煙	Never 2.1 smoker (0.5-8.6)	Never 5.2 smoker (2.0-13.8)	0.05
1 日本数	20 本 1 未満 1 20 本 1.1 以上 (0.3-3.9)	20 本 1 未満 1 20 本 3.5 以上 (0.3-48.4)	0.25

OR: オッズ比、CI:信頼区間

非条件付きロジスティック回帰モデル、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

b: 週間飲酒量

因子		ALDH 活性		交互作用の p 値
		有 OR (95%CI)	無 OR (95%CI)	
ALDH 2 活性	無	1	1	0.29
	有	1.0 (0.31-3.2)	2.2 (0.18-27.4)	
飲酒	Never	2.5 (0.5-13.2)	4.4 (0.3-55.6)	0.31
	320g 未満	1	1	
	320g 以上	14.4 (4.7-43.8)	6.0 (2.5-14.1)	0.23
	ステロイド内服歴	無	1	
	有	2.3 (0.5-9.4)	1.1 (0.4-3.0)	
喫煙	Never	1.9 (0.5-8.1)	3.9 (1.5-10.6)	0.11
	smoker			
	1 日 本数	20 本 未満	1	1
	20 本 以上	1.0 (0.31-3.2)	2.2 (0.18-27.4)	

OR: オッズ比, CI:信頼区間

非条件付きロジスティック回帰モデル、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

4. 考察

本研究は ONFH 関連因子のうち、生活習慣の1つである飲酒と、そのリスク推定値に影響する可能性のある ALDH2 活性に着目して解析した。ALDH2 活性そのものについては、飲酒で調整後も、活性が有ると ONFH に対する OR が高くなる傾向を示した。また、飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に層化して解析したところ、ALDH2 活性による有意な作用修飾は認めなかった。

ALDH2 活性有無と ONFH の関連に関する過去の報告によると、単変量解析では有意な正の関連を認めるものの、飲酒を含む他の因子で調整した多変量解析を行うと関連は消失した。つまり、単変量解析では、「ALDH2 活性有の者のほうが飲酒する機会や量

も多い」といった、見かけ上の関連が反映されたと考察されている^{8,9)}。しかし、これらの報告は男性のみを対象とした検討であり、さらにステロイド内服患者は対象から除外されている。今回、男女あわせて、かつ、ステロイド内服患者を含めての検討を行った結果、単変量解析では、過去の報告と同様に有意な正の関連を認めた。一方、多変量解析では、多量飲酒で調整した場合は有意な正の関連が残り、習慣飲酒あるいは過量飲酒 320g 以上で調整した場合は境界域の有意性を伴う正の関連が残った(0.05 ≤ p < 0.1)。過去の報告とは対象が異なることが一因と考えられるが、今後、飲酒ステータスをさらに細かく分類し検討していく必要がある。

本研究で飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に層化して解析したところ、いずれの飲酒ステータスでも、ALDH2 活性による有意な作用修飾は認めなかった。近年、生活習慣病のうち高血圧、痛風、食道癌などの疾患では、同じ飲酒量でも ALDH2 活性を有すればリスクが高いという報告が散見される¹⁻³⁾。本研究でも、OR の点推定値をみると同様の傾向を示したものの、有意には至らなかった。しかしながら、近年、日本人の飲酒量は低下傾向にあることから、より少ない飲酒量での検討が必要と考えられる。

5. 結論

ALDH2 活性がある者は、ONFH 発症のリスクが高くなる傾向を示した。今回検討した飲酒ステータスでは、飲酒と ONFH の関連に対する ALDH2 活性の作用修飾は有意ではなかった。

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. Yukawa Y, Ohashi S, Amanuma Y, Nakai Y, Tsurumaki M, Kikuchi O, et al. Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion. *American journal of cancer research*. 2014;4(3):279-84.
2. Tsuchihashi-Makaya M, Serizawa M, Yanai K, Katsuya T, Takeuchi F, Fujioka A, et al. Gene-environmental interaction regarding alcohol-metabolizing enzymes in the Japanese general population. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32(3):207-13.
3. 崎山 真, 松尾 洋, 中山 昌, 大山 博, 清水 徹, 四ノ宮 成. アルデヒド脱水素酵素 <i>ALDH2</i>遺伝子のミスセンス変異 rs671 は痛風発症リスクを低下させる. *痛風と核酸代謝*. 2017;41(1):37-8.
4. Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(11 Pt 1):1227-33.
5. Fukushima W, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Alcohol drinking and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC neurology*. 2010;10:111.
6. 菅野伸彦 谷安福濱高伊坂. 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. 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 令和元年度総括・分担研究報告書. 2019.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

臨床調査個人票（更新）作成時の記載マニュアルの作成

楫野良知、井上大輔、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）

臨床調査個人票（更新）作成時の記載内容を標準化し、統計情報のデータベースとして使用できるようにするため、班会議発の記載マニュアルの作成を行った。

1. 研究目的

『臨床調査個人票』は、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）で定められたものであり、指定難病患者が支給認定を受けるため、指定難病にかかっていること及びその病状の程度を証する書面の1つである。行政としても難病対策を進める上での貴重なデータベースとなっていると考えられる。2019年11月30日に開催された令和元年度第2回班会議において、『臨床調査個人票（更新）』の書類作成時における、記載上の問題点について構成員で議論を行い、都道府県や記載者毎に記載内容にばらつきがあるという課題が明らかとなった。臨床調査個人票（更新）作成時の記載内容を標準化し、統計情報のデータベースとして使用できるようにするため、班会議発の記載マニュアルの作成を行った。

2. 研究方法

班会議の分担施設である金沢大学整形外科において、記載マニュアル（案）を作成した。各項目の記載内容は、(A) 更新書類作成時の内容を記載。もしくは(B) 初回申請時の内容と同じものを記載の2択とした。2020年8月22日に開催された令和2年度第1回班会議において、臨床、疫学、行政の各観点から、マニュアルの記載内容に問題がないか確認と検討を行った。

3. 研究結果

2020年10月、令和2年度第1回班会議での議論を受け、金沢大学整形外科において、最終版の記載マニュアル（資料1）を作成し、研究班事務局に提出した。

4. 考察および結論

『臨床調査個人票（更新）』の書類作成に関し、都道府県や記載者毎に記載内容にばらつきがあるという課題を解消するため、班会議発の記載マニュアルを作成した。今後は、『臨床調査個人票』を記載する現場の医師がアクセスしやすいよう、関連ホームページへの記載マニュアルの掲載を目指し整備を進めていく予定である。

5. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

6. 知的所有権の取得状況

該当なし

7. 参考文献

- 1) 指定難病ホームページ（厚生労働省）.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>
- 2) 難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）.
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=426AC0000000050#36>
- 3) 臨床調査個人票について（厚生労働省）.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000170897.html>

(資料 1)

特発性大腿骨頭壊死症 臨床調査個人票 更新書類作成時の記載マニュアル

「臨床調査個人票」は、指定難病の患者が指定難病にかかっていること及びその病状の程度を証する書面です。その内容はデータベースに登録され、厚生労働省の研究事業等の基礎資料として使用されます。難病指定医は、臨床調査個人票更新書類を作成する際、この記載マニュアルを参考にして、患者に関する正しい情報を記載するようお願いいたします。

各項目の記載内容は、下記のいずれかとする。

- (A)** 更新書類作成時の直近の内容を記載する。
- (B)** 初回申請時の内容と同じものを記載する。

	<p>1 ページ</p> <p>■ 基本情報</p> <p>(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。</p> <p>【補足】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 変更がなければ、<u>初回申請時の内容</u>でよい。・ 内容更新した場合は、3 ページの「特記すべき事項」欄に、その旨、記載する。
--	--

■ 治療その他

右股関節の治療法

1. 保存療法 2. 手術 (過去6か月以内及び今後6か月以内)

時期 西暦 年 月 日

手術の形式 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨関節置換
 4. 人工関節置換術 5. 人工骨節内置換術
 6. 人工関節内置換術 7. その他

左股関節の治療法

1. 保存療法 2. 手術 (過去6か月以内及び今後6か月以内)

時期 西暦 年 月 日

手術の形式 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨関節置換
 4. 人工関節置換術 5. 人工骨節内置換術
 6. 人工関節内置換術 7. その他

右膝関節の治療法 (手術)

1. 骨切り術・骨移植術あり 2. 人工骨関節置換・人工関節置換あり
 3. いずれもなし

骨切り術・骨移植術の種類 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. その他

骨切り術の時期 西暦 年 月 日

骨移植術の時期 西暦 年 月 日

人工骨関節置換・人工関節置換の種類 1. 人工骨関節置換 2. 人工関節置換

人工骨関節置換の時期 西暦 年 月 日

人工関節置換の時期 西暦 年 月 日

1703-0071-000-05

5 ページ

■ 治療その他

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

右股関節の治療法

1. 骨切り術・骨移植術あり 2. 人工骨関節置換・人工関節置換あり
 3. いずれもなし

骨切り術・骨移植術の種類 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. その他

骨切り術の時期 西暦 年 月 日

骨移植術の時期 西暦 年 月 日

人工骨関節置換・人工関節置換の種類 1. 人工骨関節置換 2. 人工関節置換

人工骨関節置換の時期 西暦 年 月 日

人工関節置換の時期 西暦 年 月 日

■ 重症度分類に関する事項

両股関節

右 4-Type A 2-Type B 3-Type C-1
 4-Type C-2 5. 正常

左 4-Type A 2-Type B 3-Type C-1
 4-Type C-2 5. 正常

右股関節

右 1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A
 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. 正常

左 1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A
 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. 正常

1703-0071-000-06

6 ページ

■ 治療その他 (つづき)

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

■ 重症度分類に関する事項

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

【補足】

- 何らかの手術を施行した場合には、手術直前の重症度分類を記載する。

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (Joh Hip score)

歩行

1. 杖無しに歩行可能な歩行速度がある (0点 2点)
2. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
3. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
4. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
5. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
6. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)

点数 右: 点 左: 点

歩行

1. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
2. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
3. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
4. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
5. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
6. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)

点数 右: 点 左: 点

歩行能力

1. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
2. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
3. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
4. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
5. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)
6. 歩行速度が歩行速度 (歩行速度) である (歩行速度) (0点 2点)

点数 右: 点 左: 点

1703-0071-000-07

7 ページ

■ 日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA hip score)

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

特発性大腿骨頭壊死症に対する SPECT/CT 所見の特徴

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)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)診断項目の一つに骨シンチグラムでの大腿骨頭の cold in hot 所見の有無がある。近年、骨シンチグラムと同様に微量の放射性医薬品投与し画像を得る単一光子放射断層撮影(SPECT)及び CT 検査の組み合わせである SPECT/CT が開発され、より詳細な情報の取得が可能となった。今回、ONFH 17 例 24 股に対する SPECT/CT 検査を従来の骨シンチグラムと比較した。骨シンチではびまん性の集積を示した症例も SPECT/CT では全例冠状断か矢状断で cold in hot 所見を認めた。Stage 3a, stage 3b で、臼蓋側の取り込みを大腿骨側の取り込みに相対する部位に認めた。Stage 4 では臼蓋全体に取り込みを認めた

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³⁾。

診断項目の一つである骨シンチグラフィは感度 70%と、骨生検標本の感度 100%について、高い感度を有している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⁾。

近年、骨シンチグラムと同様に、人体に微量の放射性医薬品投与し、その放射線を体外で測定し、コンピュータ処理して断層画像を得る単一光子放射断層撮影(SPECT)及び CT 検査の組み合わせである SPECT/CT が開発された。代謝等の機能情報の取

得としての SPECT 及び形態情報の取得である CT を組み合わせることにより、より詳細な集積分布の情報を得ることが可能となった。

2. 目的

ONFH に対する骨シンチ及び SPECT/CT 所見について調査することである。

3. 方法

対象は、2013 年から 2020 年に骨シンチグラフィ・SPECT/CT を施行した ONFH 患者 17 例 24 股。女性 8 例、男性 9 例、検査時平均年齢 48.9 才(17-81 才)であった。Type 分類では、A; 3 股、B; 1 股、C1; 11 股、C2; 9 股、関連因子はステロイド関連: 9 例、アルコール関連: 7 例(うち、+喫煙歴 6 例)アルコール(-)、喫煙(+): 1 例であった。17 股で発症しており、検査時期は発症から平均 26.2 か月(2-122 か月)であった。また、7 股は未発症であった。

調査項目として、1) 骨シンチ・SPECT/CT における Cold in hot 所見の有無、2) SPECT/CT における寛骨臼側の取り込みについて評価した。

4. 結果

症例提示

Stage 1: 骨シンチグラフィ、SPECT/CT において集積を認めなかった。(図 1)



図1: Stage 1 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

Stage 2: 骨シンチでは集積を認めなかったが、SPECT-CT では一部集積を認めた。(図 2)

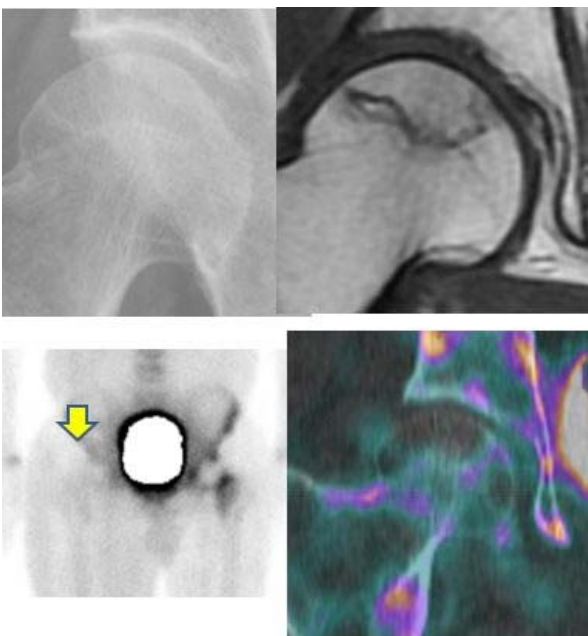


図 2: Stage 2 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

Stage 3a: 骨シンチで cold in hot 像を認め、SPECT/CT でも骨頭内部に cold 像を認めた。また、

SPECT/CT で骨頭の非壊死部に相対する臼蓋側に集積を認める一方、骨頭壊死部に相対する部位に集積のない所見を認めた。この所見を、“Mirror lesion” と定義した。(図 3)

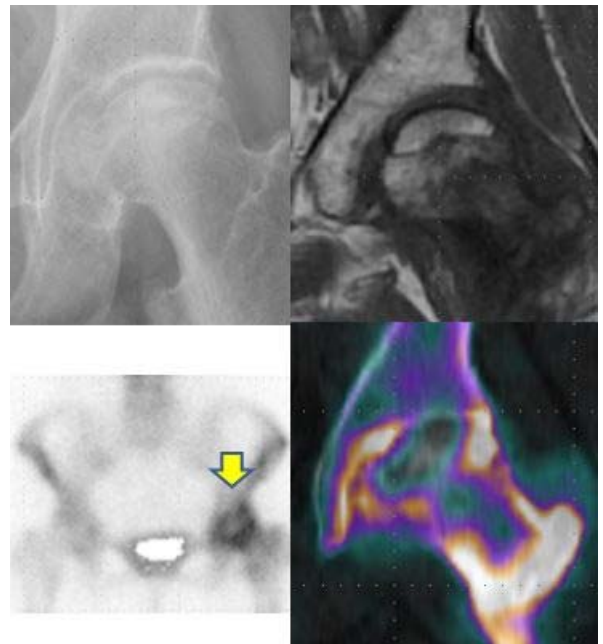


図 3: Stage 3a 症例①。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

また、別の stage 3a 患者において、骨シンチグラフィでびまん性に集積する像を認めた。SPECT/CT では矢状断像にて骨頭内部に cold 像を認めた。(図 4)

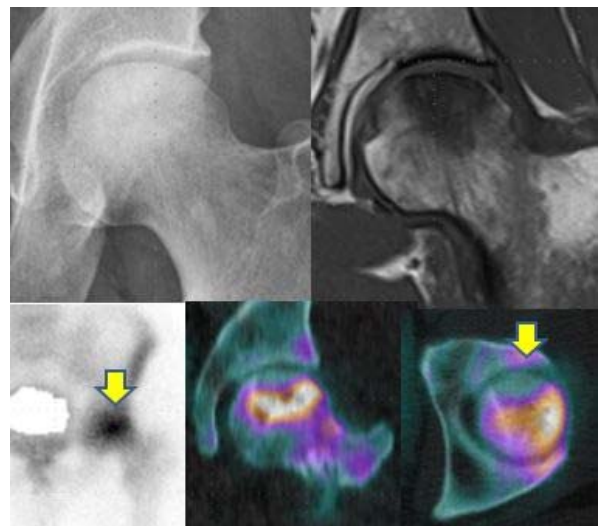


図 4: Stage 3a 症例②。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

Stage 3b: 骨シンチで cold in hot 像を認め、SPECT/CT でも骨頭内部に cold 像を認めた。臼蓋側は関節面荷重部全域にわたり集積像を認めた。(図 5)

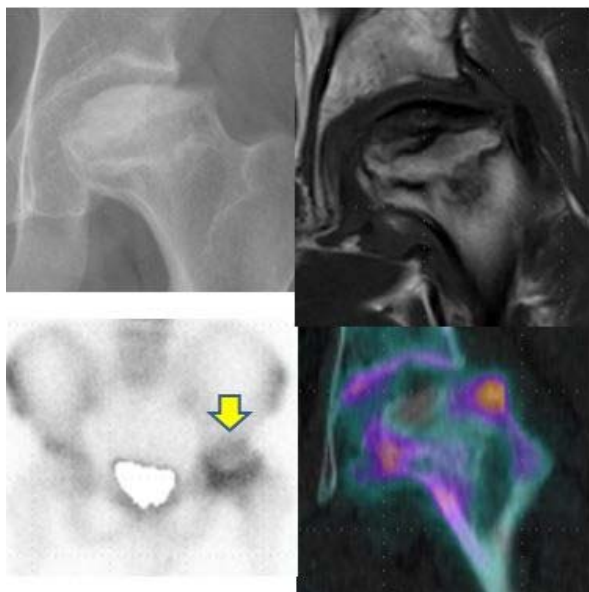


図 5: Stage 3b 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

Stage 4: 骨シンチグラフィにてびまん性の集積像を認めたが、SPECT/CT では骨頭内部に cold 像を認めた。また、SPECT/CT で臼蓋側は関節面荷重部全域にわたり集積像を認めた。(図 6)

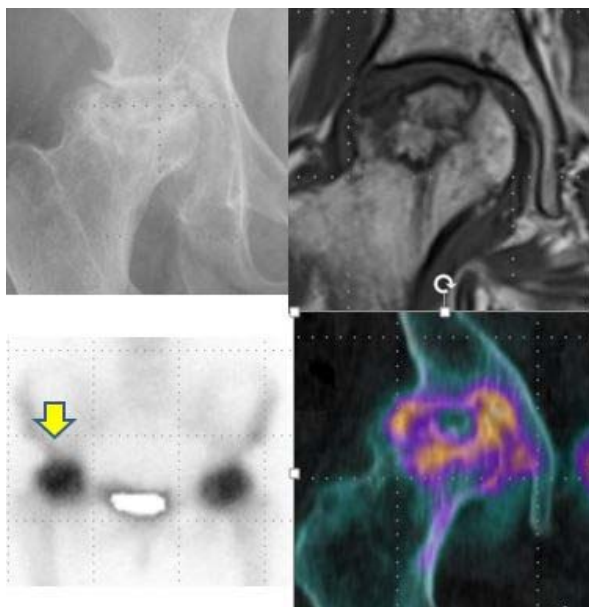


図 6: Stage 4 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

以上をまとめると次の通りである。(表 1)

骨シンチグラフィ

Stage	1	2	3a	3b	4
集積なし	3	4	0	0	0
集積あり	0	0	8	6	3
(Cold in hot)			(5)	(5)	(1)
(Diffuse)			(3)	(1)	(2)

SPECT/CT

Stage	1	2	3a	3b	4
集積なし	3	1	0	0	0
集積あり	0	3	8	6	3
(冠状断/矢状断にて Cold in hot)		(3)	(8)	(6)	(3)
(Diffuse)		(0)	(0)	(0)	(0)

表 1 ONFH 各病期における骨シンチグラフィ及び SPECT/CT の集積

臼蓋側の集積について、骨シンチグラフィにおいては Stage 1, Stage 2 の全例、及び、Stage 3a の 1 股において、臼蓋側に集積を認めなかった。Stage 3a の 7 股、及び Stage 3b 以上では全股で集積を認めた。さらに集積部位については、Stage 3a では全股、Stage 3b では 6 股中 5 股において、Mirror lesion を認めた。Stage 3b の 1 股、及び stage 4 全股で臼蓋全周にわたり集積を認めた。(表 2)

Stage	1	2	3a	3b	4
集積なし	3	4	1	0	0
集積あり	0	0	7	6	3
Mirror lesion			(7)	(5)	(0)
臼蓋全体			(0)	(1)	(3)

表 2: ONFH 各病期における臼蓋側の SPECT/CT の集積

5. 考察

ONFH に対する JIC 診断基準における各診断項目の感度について、組織所見が感度 100%であるのに次いで、骨シンチグラフィの cold in hot の所見は stage 1 で 72%と報告されている⁴⁾。しかし、自験例では全例集積がなく 0%であり、異なった結果であった。

Ryu らは、腎移植患者で単純 X 線所見がなく股関

節痛が出現して 1 か月以内に施行した骨シンチグラフィ/MRI について、最終診断を組織もしくは1年以上のX線経過で診断した場合、骨シンチグラフィが感度 100%、MRI 66%であったと報告している⁶⁾。自験の stage 1の症例では未発症であり、発症の有無が骨シンチグラフィの集積と関連していると推察される。

また、自験例での Stage 1は3例とも発症していなかった点異なる。また、撮像時期についてもこれら3例は反対側の発症から1.6年・2年・10年であり、発生早期の検査でなかった点異なる点である。核医学検査の Stage 間による集積の違いについて、Montらは骨シンチグラフィで Stage 1では陽性率が20%程度であるが、Stage 2で50%程度、Stage 3で90%程度であったと報告している。また本村らは、SPECT/CTで集積量を表す count ratioが stage 2, stage 3が stage 1比べて有意に大きいと報告されている。これらの報告から、病期の進行により、骨シンチグラフィ・SPECT/CT陽性率や集積は上昇していると報告されているが、一方、これらの報告は撮像時期が発生早期ではありません。骨シンチグラフィは代謝情報であり、撮像時期も勘案する必要と考えられる。

一方、病期が stage 3B, stage 4と進行するに従い、骨シンチグラフィでの感度が低下すると報告されている[4]。自験例でも cold in hot 所見は Stage 4で3例中1例のみであった。これは、病期の進行により臼蓋全体に集積し偽陰性(びまん性集積)となっている可能性がある。また、SPECT/CTであれば矢状断で cold in hot 所見が明らかとなり、ONFH 診断項目の骨シンチグラフィ項目における感度の上昇が期待される。

6. 結論

ONFH の各病期における骨シンチグラフィ・SPECT/CT 検査所見の特徴を検討した。Stage 1で骨シンチグラフィ・SPECT/CTでは全例陰性であり、過去との報告との違いとして撮像時期による可能性が示唆された。骨シンチグラフィでは cold in hot でなく、びまん性のとりこみを示した症例も SPECT/CTでは全例冠状断像か矢状断像で cold in hot の所見を認めた。病期進行に伴い、臼蓋全体に取り込みを認めた。

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, 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.
- 4) 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.
- 5) 坂井 孝司ほか: 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業、特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究、平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p41-42.
- 6) Ryu JS, Kim JS, Moon DH, Kim SM, Shin MJ, Chang JS, Park SK, Han DJ, Lee HK. Bone

SPECT is more sensitive than MRI in the detection of early osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Nucl Med.* 2002; 43(8): 1006–11.

- 7) Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS, Hungerford DS, Jones LC. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2008; 35(8): 1629–34.
- 8) Motomura G, Yamamoto T, Abe K, Nakashima Y, Ohishi M, Hamai S, Doi T, Honda H, Iwamoto Y. Scintigraphic assessments of the reparative process in osteonecrosis of the femoral head using SPECT/CT with ^{99m}Tc hydroxymethylene diphosphonate. *Nucl Med Commun.* 2014; 35(10): 1047–51.

特発性大腿骨頭壊死症における骨頭圧潰量と QOL の関連

岩佐 諱、安藤 渉、上村圭亮、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)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は、単純X線像の変化により病期分類が策定されており、stage 3では骨頭圧潰量も基準の一つであるが、圧潰量と臨床症状との関連は不明である。本研究の目的は、ONFHにおける病期及び骨頭圧潰量と quality of life(QOL)との関連を明らかにすることである。

ONFH 患者 40 例 57 関節の単純 X 線画像を用いて病期及び stage 3 は最大骨頭圧潰量を計測し、JHEQ、OHS、SF12 を用いて評価した QOL との関連を調査した。

骨頭圧潰量と QOL score は JHEQ での左右股関節を分けて評価した項目でのみ関連を認めた。VAS と骨頭圧潰量とは有意な正の相関を認め、JHEQ pain と physical function score は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。本研究により ONFH における骨頭圧潰量と QOL には有意な相関を認めることが明らかとなった。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(ONFH)は一般的な股関節疾患であり、世界的に増加している¹⁾。ONFH は活動性の高い中高年者が罹患することが多く、進行性の疾患である²⁾。病期が進行すると、骨切り術や人工股関節全置換術、といった手術加療が必要となる^{3,4)}。

ONFH の治療方針の決定のために、いくつかの分類システムが提唱されており⁵⁻⁷⁾、病期分類は手術適応を決める指標となるため重要である。厚生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)では、病期分類において stage 3 の subtype を骨頭圧潰 3 mm を基準としている⁵⁾一方、Association Research Circulation Osseous(ARCO)は、骨頭圧潰 2 mm をその基準として提唱している⁶⁾。

一方で、治療の有用性については患者側の視点から検討される必要があり、quality of life(QOL) score も最適な手術戦略を選択するための有用な指標となるとされている⁸⁾。患者の QOL は医療者と患者のコミュニケーションツールとしても重要であり、医療者側への信頼度と関連している⁹⁾。近年患者自身が直接報告する outcome である patient-reported outcome measures (PROMs)が重要視されている¹⁰⁾。しかし、ONFH 患者において、骨頭圧潰量と QOL との関連は明らかにされていない。

本研究の目的は、ONFH 患者における骨頭圧潰量と QOL との関連を調査することである。

2. 研究方法

対象は 2015 年 2 月から 2017 年 4 月に当院で ONFH と診断され、QOL 調査を施行した 40 症例のうち、stage 4 を除く 40 例 57 関節を対象とした。男性 22 例、女性 18 例、平均年齢は 41.3 (24-76)歳であった。JIC 分類による病期は stage 1 が 10 関節、stage 2 が 4 関節、stage 3A が 31 関節、stage 3B が 12 関節であった。病型は Type A が 4 関節、Type B が 1 関節、Type C1 が 28 関節、Type C2 が 24 関節であった。

骨頭圧潰量は、骨頭の正面と側面の 2 方向 X 線像で評価した。正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定した。側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影した。計測は PACS 内の計測ソフトを用いた。

本研究の QOL の評価には、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)¹¹⁾、Oxford Hip Score (OHS)¹²⁾、包括的健康 QOL 質問紙である 12-Item Short-Form Health Survey(SF-12)v2 を用いた¹³⁾。

JHEQ は状態 Visual Analogue Scale(VAS)を含め、

22 問 4 項目からなり、痛み、動作、メンタルの 3 項目の配点は 0-28 で得点が高いほど良好な QOL を反映している。股関節深屈曲動作の評価も含まれており、痛みと動作は左右別に得点が算出可能である。JHEQ は ONFH 患者を対象としての信頼性と妥当性の検証がなされている¹⁴⁾。

OHS は 12 問からなる股関節の痛みと日常生活動作を評価する尺度である。0-48 の配点とし高得点は良好な QOL を反映している。

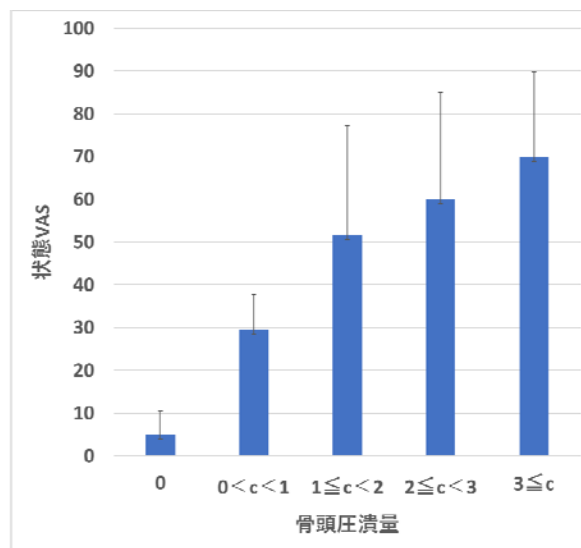
SF-12v2 は包括的健康関連 QOL 尺度である SF-36 のショートバージョンである。身体的側面、精神的側面、役割/社会的側面を表すコンポーネントサマリー (PCS: 身体的健康, MCS: 精神的健康, RCS: 役割/社会的健康) を用いた。国民標準値を 50 点とし、高得点は良好な QOL を反映している。

統計解析として、Shapiro-Wilk の検定を用いて正規性を評価した後、Pearson's correlation coefficient test、Spearman rank correlation coefficient test を用いて相関を評価した。群間に差があるかは Mixed-model analysis of variance (ANOVA) Paired を用いて評価した後、Tukey test を用いて評価した。Student's t-test、Wilcoxon Signed-rank Test を用いて群間に差があるかを評価した。相関に関しては、統計解析は JMP® 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) にて行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意であると定義した。

3. 研究結果

骨頭圧潰量と各 QOL score の相関についての結果を表 1 に示す。骨頭圧潰量と QOL score は JHEQ での左右股関節を分けて評価した項目でのみ関連を認めた。

骨頭圧潰量と状態 VAS は有意な正の相関を認め、骨頭圧潰量が 0mm の群で有意に低値であった。また、骨頭圧潰量が 0-1mm の群は 3mm 以上の群もより有意に状態 VAS が低値であった(図 1)。

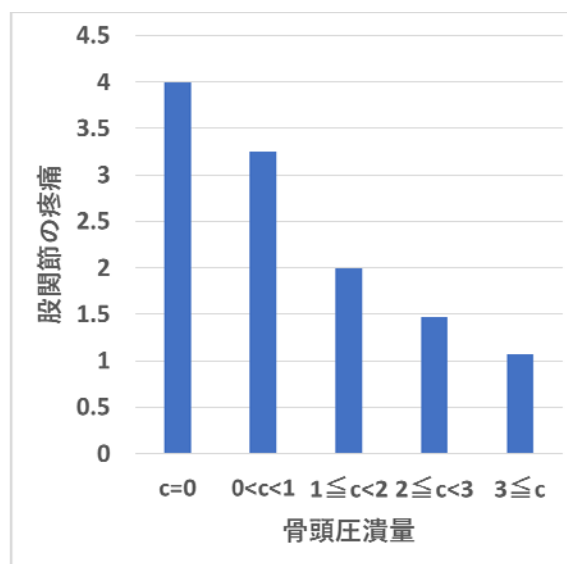


VAS = visual analogue scale; c = 骨頭圧潰量

図 1 骨頭圧潰量と状態 VAS との関連

状態 VAS は骨頭圧潰量と有意な正の相関を認めた。また、 $c = 0$ の群ではそのほかの群と比べて有意に状態 VAS が良好であった。

JHEQ pain score と JHEQ physical function score は、骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた(表 1)。股関節の疼痛、安静時痛、動作時痛、日常動作の困難さの項目に分類し検討すると、全ての category において骨頭圧潰量と QOL score は有意な負の相関を認めた(図 2-5)。



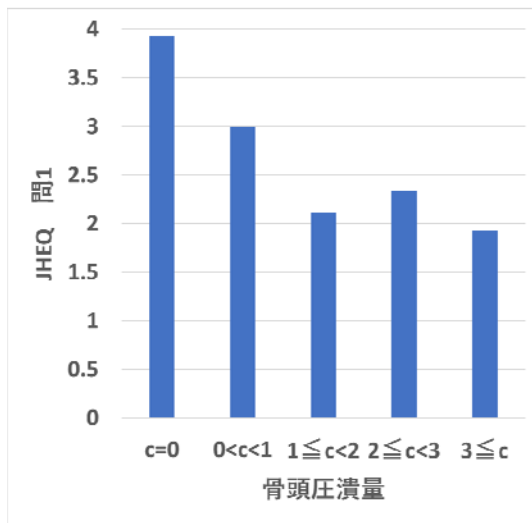
c = 骨頭圧潰量

図 2 骨頭圧潰量と股関節痛との関連

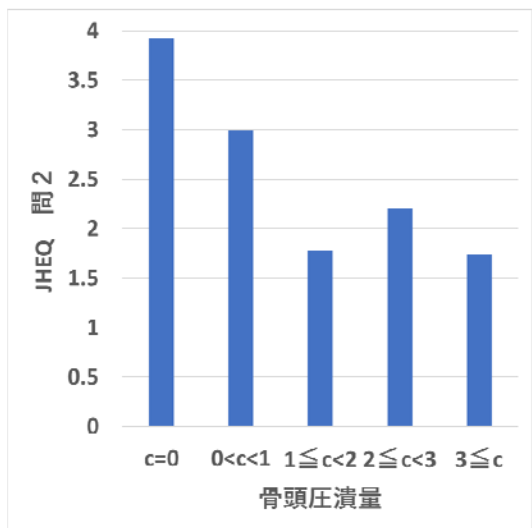
股関節の疼痛は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。また、 $c = 0$ の群ではそのほかの群と比べて

有意に股関節の疼痛が小さかった。

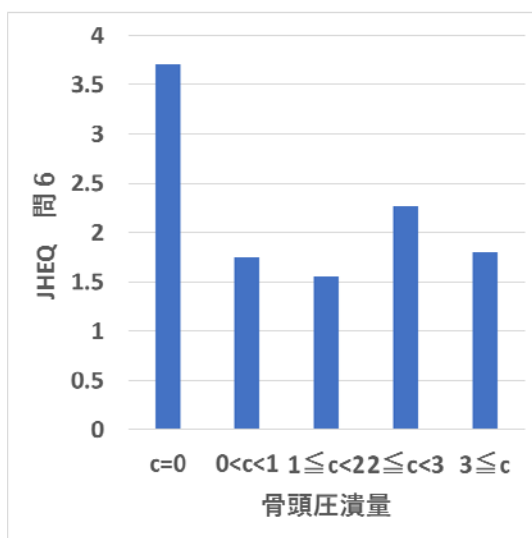
A



B



C



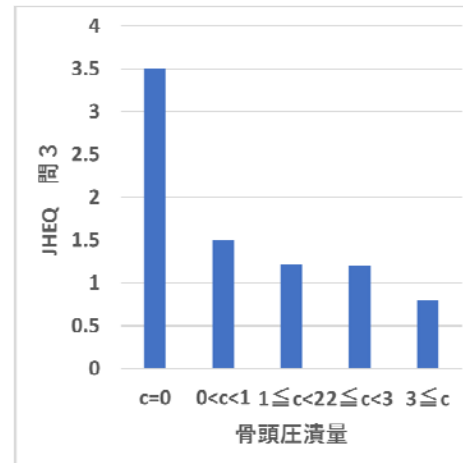
c = 骨頭圧潰量; JHEQ = The Japanese Orthopaedic

Association hip disease evaluation questionnaire

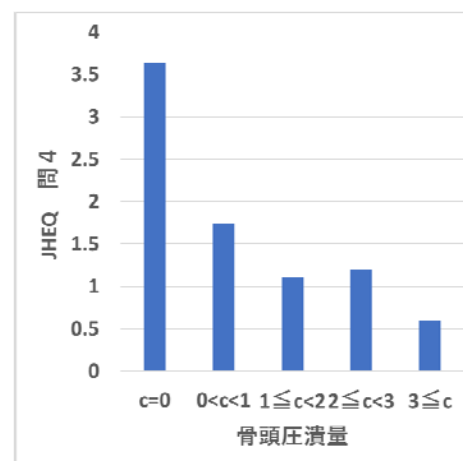
図3 A-C 骨頭圧潰量と安静時痛との関連

安静時痛は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。

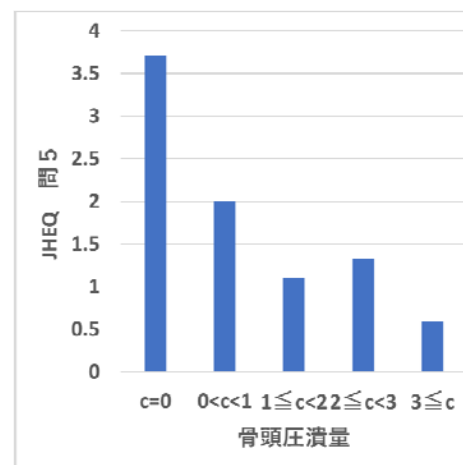
A



B



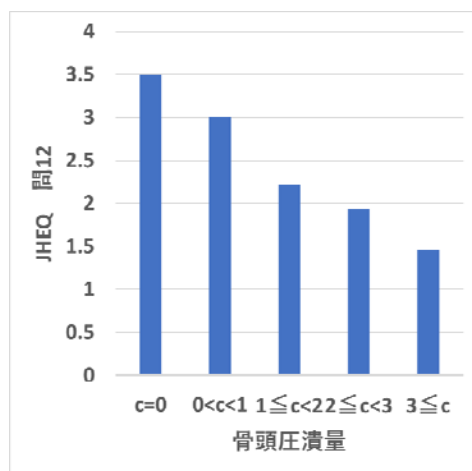
C



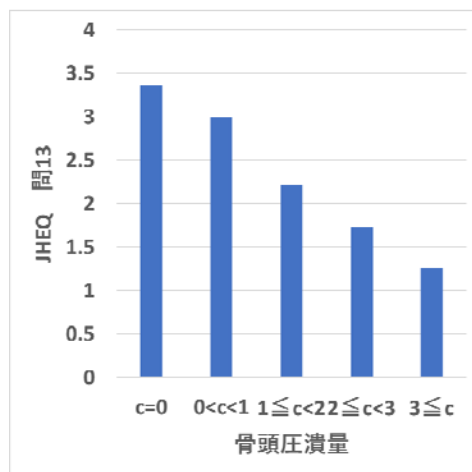
c = 骨頭圧潰量; JHEQ = The Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire

図4 A-C 骨頭圧潰量と動作時痛との関連
動作時痛は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。

A



B



c = 骨頭圧潰量; JHEQ = The Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire

図5 A,B 骨頭圧潰量と動作時痛との関連
動作時痛は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。

また、股関節の疼痛、安静時痛、動作時痛の category においては、圧潰量が 0mm の群で有意に良好な QOL score であった。

4. 考察

本研究において、骨頭圧潰量と PROMsによる QOL score を検討し、骨頭圧潰量は QOL と有意な相関をもつことが明らかとなった。

疼痛や股関節機能は临床上重要であるが、これまでの ONFH 分類システムは、疼痛や股関節機能が直

接、重症度分類に反映されたものではない^{15,16}。また、ARCO 分類においては骨頭圧潰量 2 mm を stage 3 における subtype 分類の指標としているが、この結果は、専門家らによる Delphi study によるものであり、客観的なエビデンスに基づくものではない⁶。本研究において、VAS は骨頭圧潰量が 0 mm の症例と比べて 0 mm より大きい症例では有意に増悪し、骨頭圧潰量と有意に正の相関を認めた。つまり、JIC 分類や ARCO 分類において骨頭圧潰量が 0 mm である stage 1 や stage 2 において、状態 VAS は有意に小さく、stage が上がるにつれて有意に増悪していた。また、JHEQ pain score と physical function score は骨頭圧潰量と有意な負の相関を認めた。骨頭圧潰量に規定されている ONFH の病期分類システムは JHEQ を用いた QOL score を反映していた。

一方で、骨頭圧潰量 0 mm では QOL score は有意に良好であったが、骨頭圧潰量 1 mm ほどの QOL score に有意差はなく、QOL を規定する骨頭圧潰量は同定されなかった。

本研究の Limitation としては第1に症例数が少ないことが挙げられる。ONFH の年間の新規発生は 10 万人あたり 1.91 人と報告されており¹⁷、症例蓄積が困難であるため、今後他施設研究による検討症例を増やす必要がある。第 2 に患者背景や併存症による影響を検討がなされていないことが挙げられる。しかし、本研究の対象者に性差はなく、平均年齢は 41.3 歳であり、歩行に補助具を要すといった活動性が大きく低下した患者は含まれていなかった。

ONFH 患者の治療方針の決定にかかわる骨頭圧潰量と QOL には関連があることが本研究から明らかとなった。基準に照らした重症度により治療を行うにあたって、今後、骨頭圧潰進行が予想される患者では QOL も並行して損なわれることが示唆される。各治療法の得失に関する情報を患者に提供し、さらに社会的要因など病態以外の要因も考慮して治療法を決定することが望まれる。

5. 結論

ONFH における骨頭圧潰量と QOL は有意な相関を認めた。骨頭圧潰症例において QOL を規定する有意な骨頭圧潰量は同定されなかった。

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) Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? A ten-year update. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1604-27.
- 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) 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
- 4) 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
- 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) 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.* 2020 Apr;35(4):933-940.
- 7) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1995 Jan;77(1):34-41.
- 8) Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, Takahashi D, Sasaki K, Motomura G, Mashima N, Kabata T, Sudo A, Jinno T, Ando W, Nagoya S, Yamamoto K, Nakasone S, Ito H, Yamamoto T, Sugano N. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. *Int Orthop.* 2018 Jul;42(7):1517-1525. 0.
- 9) Detmar SB1, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 3027-34.
- 10) Thomsen NO, Björk J, Cederlund RI. Health-related quality of life 5 years after carpal tunnel release among patients with diabetes: a prospective study with matched controls. *BMC Endocr Disord.* 2014;14: 85.
- 11) Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Atsumi T, Ishii M, Izumi K, Ichiseki T, Ito H, Okawa T, Ohzono K, Otsuka H, Kishida S, Kobayashi S, Sawaguchi T, Sugano N, Nakajima I,

- Nakamura S, Hasegawa Y, Fukuda K, Fujii G, Mawatari T, Mori S, Yasunaga Y, Yamaguchi M. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2012;17:25-38
- 12) Uesugi Y, Makimoto K, Fujita K, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Validity and responsiveness of the Oxford Hip Score in a prospective study with Japanese total hip arthroplasty patients. *J Orthop Sci.* 2009; 14: 35-39
- 13) Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34(3): 220-233
- 14) Seki T, Hasegawa Y, Ikeuchi K, Ishiguro N, Hiejima Y. Reliability and validity of the Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire (JHEQ) for patients with hip disease. *J Orthop Sci.* 2013 Sep;18(5):782-7.
- 15) Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, Steinberg ME. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Nov;88 Suppl 3:16-26.
- 16) Steinberg D. R., Steinberg M. E. The University of Pennsylvania Classification of Osteonecrosis. In: Koo KH., Mont M., Jones L. (eds) *Osteonecrosis*. Springer, Berlin, Heidelberg 2014.
- 17) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Modern rheumatology.* 2014 Jul;18: 1-4.

表1 骨頭圧潰量とQOL scoreとの相関

		相関係数	p値
JHEQ	状態VAS	0.46	<0.01
	股関節の疼痛	-0.69	<0.01
	問1 安静にしても股関節が痛くて苦痛である	-0.56	<0.01
	問2 椅子に座っているときに股関節に痛みがある	-0.55	<0.01
	問3 動き出すときに股関節に痛みがある	-0.58	<0.01
	問4 痛みがあるために股関節が動かさづらい	-0.66	<0.01
	問5 股関節の痛みのために力が入りにくい	-0.65	<0.01
	問6 股関節の痛みのためよく眠れないことがある	-0.40	<0.01
	問7 階段を上り下りすることが困難である	-0.15	0.21
	問8 床や畳から立ち上がることが困難である	-0.18	0.12
	問9 シャがみ込むことが困難である	-0.21	0.07
	問10 和式トイレの使用が困難である	-0.18	0.12
	問11 浴槽の出入りが困難である	-0.19	0.11
	問12 足の爪切りが困難である	-0.53	<0.01
	問13 靴下をはくことが困難である	-0.55	<0.01
	問14 股関節の病気のために、イライラしたり、神経質になることがある	-0.06	0.63
	問15 股関節の病気のために、気分がふさいで外出を控えるようになった	-0.01	0.91
	問16 股関節の病気のために、生活に不安を感じることもある	0.04	0.72
	問17 股関節の病気のために、健康に不満がある	0.09	0.46
	問18 自分の健康状態に股関節は深く関与していると感じる	0.02	0.88
問19 股関節の病気のためにいろいろなことに意欲的に取り組むことが困難である	0.04	0.72	
問20 股関節の病気のために地域の行事や近所付き合いがうまくいかないことがある	-0.02	0.85	
SF12v2	問1 あなたの健康状態は？	0.15	0.22
	問2 ア 適度の活動、例えば、家や庭のそうじをする、1～2時間散歩するなど	-0.13	0.27
	問2 イ 階段を数階上までのぼる	-0.10	0.39
	問3 ア 仕事やふだんの活動が思ったほど、できなかった	-0.06	0.64
	問3 イ 仕事やふだんの活動の内容によっては、できないものがあった	-0.01	0.91
	問4 ア 仕事やふだんの活動が思ったほど、できなかった	-0.12	0.29
	問4 イ 仕事やふだんの活動がいつもほど、集中してできなかった	-0.16	0.18
	問5 いつもの仕事（家事も含みます）が痛みのために、どのくらい妨げられましたか	0.17	0.15
	問6 ア おちついていて、おだやかな気分でしたか	0.07	0.53
	問6 イ 活力(エネルギー)にあふれていましたか	0.09	0.47
	問6 ウ おちこんで、ゆううつな気分でしたか	-0.17	0.15
	問7 友人や親せきを訪ねるなど、人とのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、時間的にどのくらい妨げられましたか。	-0.04	0.71
OHS	問1 通常感じた股関節の痛みはどの程度でしたか？	-0.20	0.08
	問2 股関節の障害のため、自分の体を洗ったりふいたりすることが難しいことがありましたか？	-0.09	0.46
	問3 股関節の障害のため、車の乗り降り、バスや電車の乗り降り（いずれかいつもお	-0.12	0.32

	使いのものが難しかったことがありますか？		
問 4	靴下やストッキング、タイツを自分ではけましたか？	-0.22	0.06
問 5	一人で生活必需品の買い物ができましたか？	-0.10	0.37
問 6	どのくらい歩くと股関節がひどく痛むようになりましたか？（杖をお使いの場合でもお使用でない場合でもかまいません）	-0.19	0.11
問 7	階段を昇ることができましたか？	-0.12	0.31
問 8	食後にイスから立ち上がる時に、股関節障害による痛みはどの程度でしたか？	-0.18	0.11
問 9	股関節の障害が原因で、歩く時に足をひきずるようなことがありましたか？	-0.10	0.41
問 10	股関節に突然ひどい痛み（ずきずき、刺し込むような痛み、けいれん）を感じることがありましたか？	-0.23	0.06
問 11	股関節の痛みが原因でいつもの仕事（家事も含む）がどの程度さまたげられましたか？	-0.11	0.33
問 12	夜眠っている時に股関節の痛みで眠りがさまたげられたことがありましたか？	-0.07	0.57

JHEQ = The Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire; SF12v2 = 12-Item Short-Form Health Survey version 2; OHS = Oxford hip score; VAS = visual analogue scale

特発性大腿骨頭壊死症に対する術前術後 QOL 評価

～術後 2 年の経過～

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 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻 運動形態外科学)
林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科)
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、進行度に応じて手術治療が行われる。対象患者は壮年期が多く回復過程が社会活動に及ぼす影響も大きいと考えられ、その術前術後 QOL を明らかとすることは重要である。ONFH に対する手術療法である人工股関節全置換術(THA)及び大腿骨骨切り(FO)術における術前後の経時的 QOL の推移を調査した。

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 FO 患者を選択し、追跡不能例や重複例を除外して 157 例で検討した。THA 群は対象者の年齢幅が大きいため年齢により 2 分し、49 歳以下を yTHA 群とし、50 歳以上を oTHA 群とした。

yTHA 群 57 例(平均年齢 39.1 歳)、oTHA 群 66 例(62.6 歳)、FO 群 34 例(36.1 歳)の術前、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年の検討を行った。yTHA 群、oTHA 群、FO 群とも術前から術後 2 年の経緯において QOL は有意に改善していた。yTHA 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のに対し、oTHA 群や FO 群では術後 1 年で有意に改善している項目があり、その回復過程の違いが示された。術後 2 年時には、股関節の不満を表す「股関節の状態」「痛みの VAS」は yTHA 群、oTHA 群が FO 群より良好であった。

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 ONFH の男女比は 1.2~1.8:1 であり、男性に多い。また年齢は男性で 40~49 歳の割合が最も高く、女性では 30~39 歳の割合が最も高く²⁾、壮年期患者が多いという特徴がある。

ONFH は単純 X 線検査と MRI により判断される壊死領域の大きさ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⁾。重症度分類であ

る病型・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(Femoral Osteotomy: FO)⁸⁻¹⁰⁾、再生医療¹¹⁾が行われている。

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

ONFH 患者の QOL についての報告は、その進行度や患者背景により異なる特徴があることが報告されている^{13,14)}。また、手術療法による QOL への影響についての報告は THA と FO の術後評価についていく

つか報告がみられる¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし十分な症例数において THA 群と FO 群の術前術後経緯を経時的に検討した報告は見られない。下肢関節疾患の中でも罹患率の低い指定難病である ONFH については、その疾患数の希少性から十分な量的研究として検討されてこなかった。そこで本研究では最も多く行われている THA 群と FO 群の ONFH に対する術前術後 QOL 評価を明らかとすることを目的とした。

2. 研究方法

1) 調査方法と対象者

調査は 2015 年 2 月～2017 年 9 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 16 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 20 歳以上で調査表に自己記入できる手術前患者とした。術後は 6 か月後、1 年後、2 年後を追跡調査とした。外来受診時に、調査票を配布し自己記入後に回収した。倫理的配慮として、調査の目的と概要、調査に参加しない場合も不利益は被らないことを文書にて説明し、同意の得られた患者に調査を行った。データは匿名番号を付し、個人が特定されないようにして扱った。本研究は研究者所属倫理委員会・調査対象施設倫理委員会の承認を得て行った。

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、すでに手術既往のある関節例や重篤な合併症や死亡例は除外した。以上により 157 例(有効回答 72.0%)を解析対象とした。THA 群は対象者の年齢幅が大きいため、年齢により 2 分し、49 歳以下を若年 THA (yTHA) 群とし、50 歳以上を高年齢 THA (oTHA) 群とした。yTHA 群 57 例(平均年齢 39.1 歳)、oTHA 群 66 例(62.6 歳)、FO 群 34 例(36.1 歳)の術前、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年の検討を行った。

yTHA 群は病型(type A: 0 例、type B: 0 例、type C1: 18 例、type C2: 39 例) 病期(stage 1: 0 例、stage 2: 3 例、stage 3A: 22 例、stage 3B: 17 例、stage 4: 15 例)であり、oTHA 群は病型(type A: 0 例、type B: 2 例、type C1: 12 例、type C2: 52 例) 病期(stage 1: 0 例、stage 2: 1 例、stage 3A: 18 例、stage 3B: 23 例、stage 4: 24 例)であり、FO 群は病型

(type A: 0 例、type B: 4 例、type C1: 23 例、type C2: 7 例)、病期(stage 1: 0 例、stage 2: 5 例、stage 3A: 26 例、stage 3B: 3 例、stage 4: 0 例)であった(表 1)。

調査票回収は yTHA 群、oTHA 群、FO 群において、術後 6 か月で、それぞれ 45 例、55 例、30 例、術後 1 年で 48 例、58 例、31 例、術後 2 年で 44 例、55 例、28 例で行った。

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[18]、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)[19]、Oxford Hip Score (OHS) [20-22]を用い、包括的健康関連 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた[23]。

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。「股関節の状態」は股関節の不満を表すものであり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[24,25]。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良好な QOL であることを示す。

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 であることを示す。

3) 分析方法

これら患者 QOL 得点の術前、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年の経時的変化を確認した。解析は記述統計と yTHA 群、oTHA 群、FO 群の 3 群間の得点比較と 4 時点の経時的得点変化との検討を行った

(Wilcoxon の符号付順位検定, Wilcoxon 順位和検定 (Bonferroni 調整))。解析ソフトは SAS:JMP version 14. 2 を用いた。

3. 研究結果

1) 術前、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年の経時的得点変化

術前から術後 2 年にかけての QOL 変化は 3 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 値について、術前から術後 6 か月では yTHA 群、oTHA 群は JHEQ 股関節の状態 ($p < 0.0001$)、痛みの VAS ($p < 0.0001$)、JHEQ 痛み ($p < 0.0001$)、JHEQ 動作 ($p < 0.0001$)、JHEQ メンタル ($p < 0.0001$)、OHS ($p < 0.0001$)、SF-12v2 PCS ($p < 0.0001$) であった。FO 群は JHEQ 股関節の状態 ($p = 0.0012$)、JHEQ 痛み ($p = 0.0065$) であった。術後 6 か月から 1 年では yTHA 群は有意な変化はなく、oTHA 群は JHEQ 動作 ($p = 0.0003$)、JHEQ メンタル ($p < 0.0001$)、OHS ($p = 0.0042$)、FO 群は JHEQ 動作 ($p = 0.0003$)、OHS ($p = 0.0005$) であった (Wilcoxon 符号付順位検定 (Bonferroni 調整, $p < 0.0083$)) (表 2、表 3、図 1-9)。

2) yTHA 群、oTHA 群、FO 群の得点比較

術前においては、FO 群のほうが yTHA 群、oTHA 群より痛みの VAS ($p = 0.016-0.0034$)、JHEQ 痛み ($p = 0.0001-0.0020$)、JHEQ 動作 ($0.0001-0.0010$)、OHS ($p = 0.0055-0.0084$) が良く、術後 6 か月では yTHA 群、oTHA 群のほうが FO 群より股関節の状態 ($p < 0.0001$)、痛みの VAS ($p = 0.0009-0.0056$) がよく、yTHA 群のほうが FO 群より JHEQ 痛み ($p = 0.0122$)、が良かった。術後 1 年でも yTHA 群、oTHA 群のほうが FO 群より股関節の状態 ($p = 0.0013-0.0033$)、oTHA 群のほうが痛みの VAS ($p = 0.0019$) がよく 2 年後でも yTHA 群、oTHA 群のほうが FO 群より股関節の状態 ($p = 0.0014-0.0050$)、痛みの VAS ($p = 0.0020-0.0126$) が良い得点であった (Wilcoxon 順位和検定 (Bonferroni 調整, $p < 0.0166$)) (表 2)。

4. 考察

本研究結果により、yTHA 群、oTHA 群、FO 群ともに、術後 2 年までに経時的に身体的 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、yTHA 群、oTHA 群と FO 群の術後経過には回復期間に違いがあり、yTHA 群は術後 6 か月でほとんどの項目で有意に改善したが、oTHA 群と FO 群では術後 1 年を経て有意な改善が認められた項目があった。FO 群では大腿骨骨切り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。また、術後 6 か月から 1 年において、FO 群は痛みや身体機能が、oTHA 群においても JHEQ 動作やメンタルが改善していた。これは FO 群と oTHA 群の段階的な動作の獲得を示唆するものと考えられた。

yTHA 群、oTHA 群、FO 群の比較では、術前は FO 群の方が得点がよく、術後 6 か月、1 年においては股関節の不满を表す「股関節の状態」において有意に yTHA 群と oTHA 群でよかった。術後 2 年においては、「股関節の状態」「痛みの VAS」において有意に yTHA 群と oTHA 群が FO 群より良かった。

FO 群患者は病期が早期のものが多く、術前 QOL が良かったことを反映していた^{13,14}。術後 2 年において股関節の不满を表す「股関節の状態」「痛みの VAS」が、yTHA 群と oTHA 群より FO 群で悪かったことは、FO 患者の長期経過の観察の必要性を示すものと考ええる。術後の経過はその後も変化することが予測され、さらなる QOL 推移の追跡が必要であると考ええる。

5. 研究の限界

本研究対象者数の FO 群の数は少なく、研究結果の一般化には限界がある。

6. 結論

- ・ 年齢の若い yTHA 群、高齢である oTHA 群、FO 群では、術後の回復経過が違い、oTHA 群と FO 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。
- ・ 術後 2 年の「股関節の不满」と「痛み」は FO 群は THA 群より悪かった。

7. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 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、伊藤重治、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患者の術前術後の就業状態の実態 第47回日本股関節学会、2020年10月23、24日 三重県四日市
- 2) 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、伊藤重治、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92回日本整形外科学会学術総会、2020年5月21-24日

8. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

9. 参考文献

- 1) 難病情報センター <http://www.nanByou.or.jp/entry/306> 2017年8月23日
- 2) Fukushima W, Fujioka M, KuBo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(10): 2715-2724
- 3) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Mar; 78(2): 253-257
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, KuBo T, HotokeBuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2002; 7(5): 601-605
- 5) Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90: 477-484
- 6) Mont MA, Zywiell MG, Marker DR, McGrath MS, Delanois RE. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. A systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92-A: 2165-2170
- 7) LarBpaiBoonpong V, Turajane T, Sisayanarane T. Reliability and clinical outcomes of preoperative evaluations in modern total hip resurfacing and total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Med Assoc Thai.* 2009 Dec; 92 Suppl 6: S120-127
- 8) 関泰輔, 長谷川幸治. 大腿骨頭壊死症-関節温存手術とその限界-, 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の適応と限界 *Orthopaedics* 2011; 24巻8号: 57-62.
- 9) Vukasinovic Z, Spasovski D, Slavkovic N, Bascarevic Z, Zivkovic Z, Starcevic B. Chiari pelvic osteotomy in the treatment of adolescent hip disorders: possibilities, limitations and complications. *Int Orthop.* 2011 Aug; 35(8):1203-1208
- 10) Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Yamaguchi R, Iwamoto Y. Outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for posttraumatic osteonecrosis of the femoral head with a mean follow-up of 12.3 years. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015 Sep; 135(9):1257-1263
- 11) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop.* 2009; 43(1): 40-45
- 12) Theresa Weldring, Patient-Reported Outcomes (pROs) and patient-Reported Outcome Measures (pROMs): Health Services Insights. 2013; 6: 61-68
- 13) Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, Takahashi D, Sasaki K, Motomura G, Mashima N, Kabata T, Sudo A, Jinno T, Ando W,

- Nagoya S, Yamamoto K, Nakasone S, Ito H, Yamamoto T, Sugano N. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. *Int Orthop*. 2018; 42:1517-1525
- 14) Osawa Y, Seki T, Takegami Y, 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*. 2018; 42: 1463-1468
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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.
 - 18) Ostendorf M, van Stel HF, Buskens E, Schrijvers AJ, Marting LN, Verbout AJ, Dhert WJ. Patient-reported outcome in total hip replacement. A comparison of five instruments of health status. *J Bone Joint Surg Br*. 2004; 86(6): 801-808
 - 19) Matsumoto T, Kaneuji A, Hiejima Y, Sugiyama H, Akiyama H, Atsumi T, Ishii M, Izumi K, Ichiseki T, Ito H, Okawa T, Ohzono K, Otsuka H, Kishida S, Kobayashi S, Sawaguchi T, Sugano N, Nakajima I, Nakamura S, Hasegawa Y, Fukuda K, Fujii G, Mawatari T, Mori S, Yasunaga Y, Yamaguchi M. Japanese Orthopaedic Association Hip Disease Evaluation Questionnaire (JHEQ): a patient-based evaluation tool for hip-joint disease. The Subcommittee on Hip Disease Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2012;17:25-38
 - 20) Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78-B:185-190
 - 21) Uesugi Y, Makimoto K, Fujita K, Nishii T, Sakai T, Sugano N. Validity and responsiveness of the Oxford Hip Score in a prospective study with Japanese total hip arthroplasty patients. *J Orthop Sci*. 2009; 14: 35-39
 - 22) 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
 - 23) Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996; 34(3): 220-233
 - 24) 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.
 - 25) 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.

表 1. 対象者の属性

	THA		123 人		大腿骨骨切り (FO)		34 人	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
年齢	若年 THA (yTHA)	39.1(7.0)	57 人	47.2	高齢 THA (oTHA)	62.6(8.3)	66 人	50.8
BMI	平均(SD)	23.7(4.0)	24-49	33.3	50-84	23.1(3.2)	50-84	36.1(8.2)
	平均(SD)	23.7(4.0)						21-49
性別	男性	38	66.7	37	56.1	20	58.8	
	女性	19	33.3	29	43.9	14	41.2	
大腿骨骨切り	大腿骨彎曲内反骨切り術							23.2(3.3)
	大腿骨頭回転骨切り術							
関連要因	ステロイド投与歴のみ	26	45.6	31	47.0	16	47.1	
	習慣性飲酒のみ	18	31.6	13	19.7	11	32.4	
	両方あり	12	21.1	18	27.3	4	11.8	
	両方なし	1	1.8	4	6.1	3	8.8	
病型	type A	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	type B	0	0.0	2	3.0	4	11.8	
	type C1	18	31.6	12	18.2	23	67.6	
	type C2	39	68.4	52	78.8	7	20.6	
病期	stage 1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	stage 2	3	5.3	1	1.5	5	14.7	
	stage 3A	22	38.6	18	27.3	26	76.5	
	stage 3B	17	29.8	23	34.8	3	8.8	
	stage 4	15	26.3	24	36.4	0	0.0	

表 2. JHEQ, OHS, SF-12v2 の術前・術後スコアの推移と若年 THA (yTHA) 群, 高齢 THA (oTHA) 群, 大腿骨骨切り (FO) 群の比較

JHEQ		中央値			四分位範囲			中央値			四分位範囲			中央値			四分位範囲			
		25%	75%	p value*	25%	75%	p value*	25%	75%	p value*	25%	75%	p value*	25%	75%	p value*	25%	75%	p value*	
股関節の状態†	yTHA	93.0	78.0	100.0	0.0692	10.0	0.8	27.0	0.4687	9.5	3.0	29.8	0.7843	7.5	0.5	26.5	0.7329			
	oTHA	88.0	73.8	98.0	0.2672	10.0	3.0	48.0	<0.0001	10.0	2.0	30.3	0.0033	5.0	0.0	25.0	0.0050			
	FO	84.0	66.8	100.0	0.7584	49.0	32.5	79.0	<0.0001	28.0	10.0	63.0	0.0013	35.0	10.0	69.8	0.0014			
痛みのVAS††	yTHA	82.0	67.5	94.0	0.4742	6.0	0.3	20.5	0.7764	5.0	0.3	16.8	0.1683	4.5	0.0	13.8	0.5433			
	oTHA	80.0	66.8	91.0	0.0016	4.0	1.0	17.8	0.0056	3.0	0.0	8.5	0.0353	3.0	0.0	12.0	0.0126			
	FO	60.0	36.3	82.0	0.0034	28.5	7.8	46.5	0.0009	15.5	4.0	46.3	0.0019	18.0	2.3	52.3	0.0020			
痛み	yTHA	6.0	2.0	10.0	0.1581	24.0	18.3	28.0	0.6027	25.0	19.0	28.0	0.8213	26.0	20.0	28.0	0.4871			
	oTHA	8.0	4.0	11.0	0.0001	24.0	19.0	27.0	0.0122	24.0	21.8	28.0	0.0813	24.0	21.0	28.0	0.0315			
	FO	11.0	7.0	17.0	0.0020	16.0	12.0	26.3	0.0411	22.0	16.0	26.0	0.0890	20.5	15.0	27.8	0.0633			
動作	yTHA	5.0	1.3	8.8	0.7732	10.5	7.3	20.8	0.7221	16.5	11.3	23.0	0.2118	18.0	9.0	25.0	0.1345			
	oTHA	4.5	2.0	7.0	0.0010	12.0	7.0	16.0	0.6195	14.0	8.8	19.3	0.7249	15.0	8.0	19.0	0.4943			
	FO	9.0	5.0	14.0	0.0001	10.5	6.8	16.3	0.7577	15.0	10.0	22.0	0.4237	16.0	10.3	21.0	0.5212			
メンタル	yTHA	9.0	6.0	13.0	0.9046	18.0	11.5	23.5	0.5222	22.0	11.8	26.8	0.8109	22.0	13.0	28.0	0.3580			
	oTHA	9.0	6.0	12.5	0.0375	16.0	12.0	22.0	0.3950	21.0	13.0	25.8	0.4522	20.0	13.0	24.5	0.4035			
	FO	12.5	8.0	18.3	0.0179	15.0	10.8	22.0	0.7166	17.0	13.0	24.0	0.4548	21.0	12.0	27.0	0.9878			
OHS	yTHA	25.0	16.5	31.0	0.8836	41.0	36.0	46.0	0.6733	44.0	39.0	47.0	0.9509	44.0	39.0	48.0	0.8005			
	oTHA	23.0	18.0	31.0	0.0055	41.0	34.0	46.0	0.0594	43.0	38.0	47.0	0.5604	44.0	37.8	47.3	0.2031			
	FO	30.0	23.5	37.3	0.0084	37.5	31.8	43.3	0.0944	42.5	38.5	46.0	0.4448	42.0	34.8	46.0	0.2838			
SF-12v2	yTHA	21.5	12.4	30.2	0.6777	41.4	24.3	51.9	0.4889	47.4	32.1	54.1	0.0978	45.1	31.7	53.7	0.2044			
	oTHA	23.5	13.5	31.7	0.2073	39.1	30.0	48.1	0.2090	41.1	32.0	47.3	0.3889	36.6	32.5	49.1	0.8164			
	FO	26.7	16.5	35.9	0.1795	33.9	23.0	45.4	0.2540	38.4	32.7	47.7	0.8541	42.2	29.2	55.5	0.6134			
MCS	yTHA	53.4	46.1	58.9	0.9779	56.3	47.4	63.2	0.7265	57.3	50.3	65.4	0.6988	56.6	48.1	65.8	0.9938			
	oTHA	53.7	46.8	59.5	0.6252	56.8	49.8	62.1	0.1534	60.0	52.3	64.5	0.5144	55.8	50.8	61.7	0.4565			
	FO	55.7	45.5	63.0	0.6997	58.9	54.4	64.4	0.2540	60.1	48.0	67.2	0.7094	54.5	45.9	61.6	0.3710			
RCS	yTHA	33.7	20.6	43.6	0.9646	47.3	33.3	50.8	0.7379	48.7	37.4	52.3	0.7954	47.8	37.4	52.0	0.5031			
	oTHA	33.5	23.3	43.4	0.1580	44.2	34.3	53.9	0.3204	46.3	35.6	54.9	0.2738	48.3	34.1	56.2	1.0000			
	FO	42.1	23.8	50.8	0.1052	41.6	35.0	46.9	0.2621	44.6	34.1	50.0	0.4471	45.6	35.9	55.6	0.8791			

† : 股関節の不満を表す。低いほうが良い, †† : 低い方が良い

Wilcoxon 順位和検定, Bonferroni 調整 (p<0.0166) *yTHA vs oTHA, yTHA vs FO, oTHA vs FO

JHEQ: 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票, PCS: Oxford Hip Score, MCS: 身体的健康, MCS: 精神的健康, RCS: 役割/社会的健康

3. 若年 THA (yTHA) 群, 高齢 THA (oTHA) 群, 大腿骨骨切り (FO) 群の JHEQ, OHS, SF-12v2 の術前・術後スコアの有意差

		術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年	
JHEQ								
股関節の状態 [†]	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.7556	<0.0001	0.3019	0.2260	
	oTHA	<0.0001	<0.0001	0.1903	<0.0001	0.1535	0.9917	
	FO	0.0012	<0.0001	0.0260	<0.0001	0.0101	0.3852	
痛みのVAS ^{††}	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.4880	<0.0001	0.0074	0.0404	
	oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0117	<0.0001	0.1029	0.9124	
	FO	0.0300	0.0003	0.0615	0.0012	0.0919	0.9117	
痛み	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.4109	<0.0001	0.0990	0.3880	
	oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0341	<0.0001	0.1446	0.9088	
	FO	0.0065	<0.0001	0.0818	<0.0001	0.0634	0.8342	
動作	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.0347	<0.0001	0.0236	0.7311	
	oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001	<0.0001	0.2502	
	FO	0.1200	0.0005	0.0003	0.0006	0.0031	0.3834	
メンタル	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.5872	<0.0001	0.2498	0.5558	
	oTHA	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.4840	
	FO	0.0393	0.0010	0.2031	0.0056	0.0549	0.5572	
OHS	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.1722	<0.0001	0.0219	0.1181	
	oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0042	<0.0001	0.0009	0.3481	
	FO	0.0948	<0.0001	0.0005	0.0014	0.0016	0.8453	
SF-12v2	PCS	yTHA	<0.0001	<0.0001	0.8244	<0.0001	0.9412	0.7679
		oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0575	<0.0001	0.1373	0.4583
		FO	0.0385	0.0001	0.0237	0.0066	0.0814	0.6322
MCS	yTHA	0.2280	0.0458	0.4904	0.1134	0.7121	0.7043	
	oTHA	0.1614	0.0137	0.0615	0.1373	0.7948	0.0184	
	FO	0.0342	0.1297	0.7987	0.8317	0.0385	0.0934	
RCS	yTHA	0.0270	0.0085	0.2527	0.0016	0.1083	0.2973	
	oTHA	0.0110	<0.0001	0.5234	0.0010	0.1299	0.2577	
	FO	0.2121	0.0737	0.3247	0.0139	0.0814	0.3484	

† : 股関節の不满を表す. 低いほうが良い

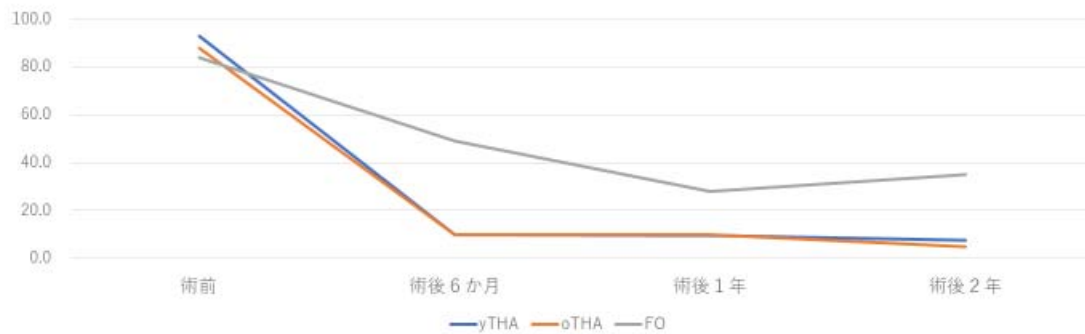
†† : 低い方が良い

Wilcoxon 符号付順位検定, Bonferroni 調整 (p<0.0083)

JHEQ: 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票

OHS: Oxford Hip Score

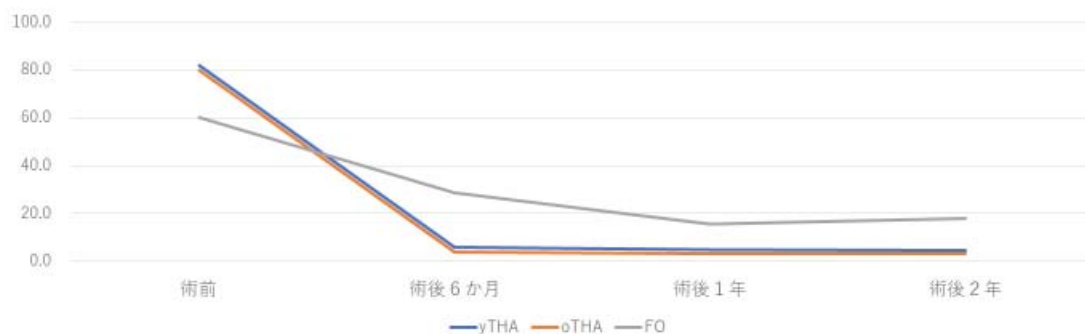
PCS: 身体的健康, MCS: 精神的健康, RCS: 役割/社会的健康



	術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年
yTHA	<0.0001	<0.0001	0.7556	<0.0001	0.3019	0.2260
oTHA	<0.0001	<0.0001	0.1903	<0.0001	0.1535	0.9917
FO	0.0012	<0.0001	0.0260	<0.0001	0.0101	0.3852

図1. 股関節の状態†

†: 股関節の不满を表す. 低いほうが良い



	術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年
yTHA	<0.0001	<0.0001	0.4880	<0.0001	0.0074	0.0404
oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0117	<0.0001	0.1029	0.9124
FO	0.0300	0.0003	0.0615	0.0012	0.0919	0.9117

図2. 痛みのVAS††

††低い方がよい



	術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年
yTHA	<0.0001	<0.0001	0.4109	<0.0001	0.0990	0.3880
oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0341	<0.0001	0.1446	0.9088
FO	0.0065	<0.0001	0.0818	<0.0001	0.0634	0.8342

図3. JHEQ痛み



	術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年
yTHA	<0.0001	<0.0001	0.0347	<0.0001	0.0236	0.7311
oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001	<0.0001	0.2502
FO	0.1200	0.0005	0.0003	0.0006	0.0031	0.3834

図4. JHEQ動作



図5. JHEQメンタル

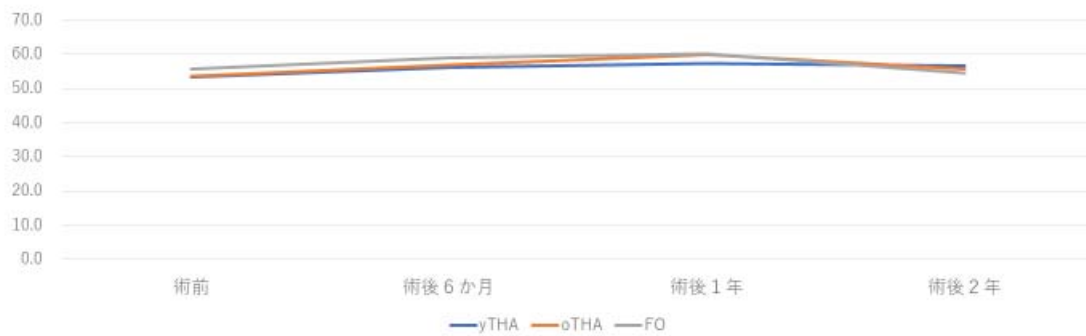


図6. Oxford Hip Score



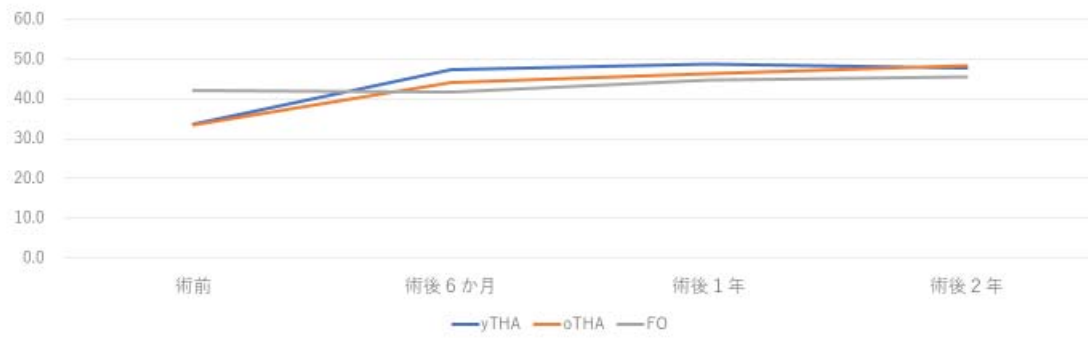
	術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年
yTHA	<0.0001	<0.0001	0.8244	<0.0001	0.9412	0.7679
oTHA	<0.0001	<0.0001	0.0575	<0.0001	0.1373	0.4583
FO	0.0385	0.0001	0.0237	0.0066	0.0814	0.6322

図7. SF-12 PCS



	術前-術後6か月	術前-術後1年	術後6か月-術後1年	術前-術後2年	術後6か月-術後2年	術後1年-術後2年
yTHA	0.2280	0.0458	0.4904	0.1134	0.7121	0.7043
oTHA	0.1614	0.0137	0.0615	0.1373	0.7948	0.0184
FO	0.0342	0.1297	0.7987	0.8317	0.0385	0.0934

図8. SF-12 MCS



	術前—術後6か月	術前—術後1年	術後6か月—術後1年	術前—術後2年	術後6か月—術後2年	術後1年—術後2年
yTHA	0.0270	0.0085	0.2527	0.0016	0.1083	0.2973
oTHA	0.0110	<0.0001	0.5234	0.0010	0.1299	0.2577
FO	0.2121	0.0737	0.3247	0.0139	0.0814	0.3484

図9. SF-12 RCS

予防に向けた先進医療の現況(令和2年度報告)

本村悟朗、河野紘一郎、山本典子、田中秀直、池村聡、中島康晴(九州大学 整形外科)
山本卓明(福岡大学 整形外科)

先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況について、以下の報告を行った。2019年3月に特定臨床研究への移行が承認されて以降、症例登録は順調に伸び、総登録症例数は30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、大腿骨頭壊死症の評価は治療開始180日後にMRIにより行う。

2. 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ー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。

3. 進行状況

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)、2020年1月から7月末までに11例の新規症例登録が行われた(総登録症例数は30例)。これまでのところ、試験薬3剤の併用投与は安全に行われている。

4. 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。

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

大転子前壁の形状は大腿骨前捻角を反映する

鈴木正弘、木下浩一、坂本哲哉、小林知弘、瀬尾哉、山本卓明（福岡大学 整形外科学）

大腿骨頭回転骨切り術において、意図した内反を得るには、大腿骨前捻角を考慮する必要がある。今回、術中に前捻角を確認できる解剖学的指標として、大転子前壁の大腿骨軸に対する角度(前壁角)に注目し、大腿骨前捻角との関連を、重回帰分析を用いて検討した。男性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 - 0.1」、女性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 + 4.3」と表され、 $p < 0.001$ 、調整済み決定係数 $R^2 = 0.507$ であり、前捻角は前壁角から予測可能であることがわかった。

1. 研究目的

大腿骨頭回転骨切り術¹⁾中に、大腿骨頸部前捻角を確認することのできる解剖学的指標を Simulation software を用いて検討する。

2. 研究方法

対象は、2015年4月から2020年2月に当院にて大腿骨頭壊死症の診断に対し、股関節手術を施行し症例で、対側は骨頭壊死のないものも計測の対象とした。大腿骨に外傷歴・手術歴のあるもの、骨頭中心の判別が困難なもの(stage3B,4)、骨端線が閉鎖していないものを除外した、69例100股(男性34例53股、女性35例47股)。平均年齢53.9歳(～歳)、平均身長162.2cm()。内訳は、壊死なし33股、大腿骨頭壊死症67股(病期分類stage1:3股、stage2:21股、stage3A:43股)であった。

Zed Osteotomy(LEXI社)を用い、3次元大腿骨モデルを作成した。大転子切骨は、無名結節より5mm遠位、転子間稜より5mm離して、切骨部の最大の厚さが10mmとなるように行なった。大腿骨ISB座標系のsagittal面を基準面とし、大転子前壁と大腿骨近位骨軸とのなす角を前壁角と定義した(図1)。また、大腿骨頸部前捻角は、大腿骨軸に垂直な平面に、頸部軸と後顆を結ぶ線を投影した角度とした。統計は、Pearsonの相関分析を用いて行った。また、従属変数を大腿骨頸部前捻角、説明変数を前壁角とし、単回帰分析を行なった。さらに、前捻角に影響を与える因子を含め、重回帰分析を行なった。

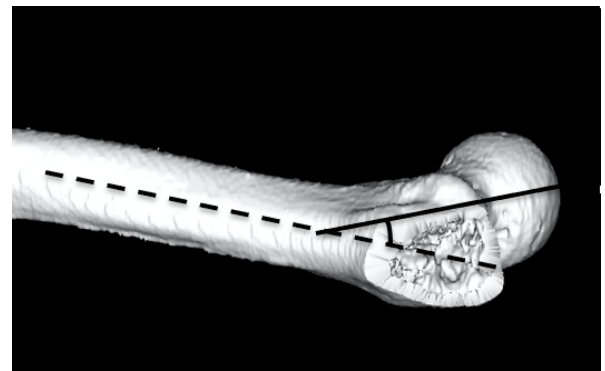


図1:前壁角(実線:前壁線、点線:近位骨軸)

3. 研究結果

平均前捻角は $14.8^\circ \pm 10.3$ 、平均前壁角は $17.5^\circ \pm 8.0$ であった。相関係数は、 $r = 0.67$ と高い相関を認めた。単回帰分析を行い、回帰式は、「前捻角 = $0.8 \times$ 前壁角 - 0.4」で表され、 $p < 0.001$ 、調整済み決定係数 $R^2 = 0.451$ であった。また、前捻角は、男性 $10.2^\circ \pm 8.7$ 、女性 $19.8^\circ \pm 9.6$ と女性で有意に大きかった($p < 0.001$)。したがって、性別を説明変数に加え、強制投入法により重回帰分析を行なったところ、男性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 - 0.1」、女性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 + 4.3」と表され、 $p < 0.001$ 、調整済み決定係数 $R^2 = 0.507$ であった。

4. 考察

本研究により、前捻角は前壁角から予測可能であることがわかった。

Pujolらは、大転子部の発達と形状に関して、思春

期の growth spurt により大幅に増大し、その形状や大きさは付着する中臀筋や小臀筋の影響を受けると報告している²⁾。本研究で用いた大転子前壁には小臀筋が付着しているが、筋の働くベクトルから推察すると、垂直方向への影響は大きい、前方への影響は小さく、個人差があってもわずかであり、指標として適していたと考える。

また、前捻角は転子間、小転子下からシャフト全体で捻れを生じていると報告されている^{3,4)}。前捻角の増大とともに前壁角も増大するため、相関関係を認めた。

本研究の制限は、術中に本研究と全く同一のラインでの大転子切骨は困難であり、今回の重回帰式が当てはまるか定かではないこと、また、大転子切骨の厚さの違いで前壁角がどの程度変わるのか評価できていないことである。

5. 結論

前壁角は、前捻角と強い相関がある。また、重回帰式は、男性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 - 0.1」、女性は「前捻角 = $0.7 \times$ 前壁角 + 4.3」と表され、大腿骨頭回転骨切り術中の、頸部前捻角確認の指標となりうる。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip: a new osteotomy operation. Clin Orthop Relat Res. 1978

Jan-Feb; (130):191-201.

- 2) Pujol A, Rissech C, Ventura J, Badosa J, Turbón D. Ontogeny of the female femur: geometric morphometric analysis applied on current living individuals of a Spanish population. J Anat. 2014;225(3):346-357.
- 3) Seitlinger G, Moroder P, Scheurecker G, Hofmann S, Grelsamer RP. The Contribution of Different Femur Segments to Overall Femoral Torsion. Am J Sports Med. 2016 Jul;44(7):1796-800.
- 4) Waisbrod G, Schiebel F, Beck M. Abnormal femoral antetorsion—a subtrochanteric deformity. J Hip Preserv Surg. 2017;4(2):153-158.

大腿骨頭壊死症と変形性股関節症の人工股関節置換術費用対効果の比較

牧田和也、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）

当院で人工股関節置換術を施行した大腿骨頭壊死症及び変形性股関節症の患者の術前後の JHEQ 及び SF-36 を評価し、さらに SF-6D を用いて質調整生存年(QALY)の変化を算出した。術前においては大腿骨頭壊死症で JHEQ 痛みと SF-36 RCS が低値であったが、術後の値に差はなかった。術後 20 年間人工股関節が機能すると仮定した場合、1QALY の改善に要する医療費は大腿骨頭壊死症で約 84 万円、変形性股関節症で約 96 万円であり、両者の間に差は認めなかった。

1. 研究目的

人工股関節置換術(THA)に対する費用対効果の研究について海外からの報告はいくつかあるが、わが国からの報告は少ない。また、原疾患ごとに THA の費用対効果を比較した報告は少ない。本研究の目的は当院で施行した大腿骨頭壊死症(ONFH)と変形性股関節症(OA)に対する初回 THA における QOL 及び費用対効果を比較することである。

2. 研究方法

2013 年から 2018 年の間に当院で初回 THA を行った 419 股(ONFH:77 股 OA:342 股)のうち、術前及び術後一年での QOL 評価の得られた 261 股(ONFH:65 股、OA196 股)を対象とした。患者背景を表 1 に示す。日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)の合計、痛み、動作、メンタルの各項目と SF-36 の身体的側面サマリースコア(PCS)、精神的側面サマリースコア(MCS)、役割/社会的側面サマリースコア(RCS)、SF-6D の各項目、そして 1QALY 獲得のための医療費を ONFH 群と OA 群で比較検討した。術前と術後一年での SF-6D の変化を Δ SF-6D として、その変化が術後 10 年もしくは術後 20 年維持されると仮定した。さらに疾患ごとのインプラント生存率を乗じたものを増分 QALY とした。インプラント生存率は壊死研究班の過去の報告¹⁾をもとに ONFH では 94%とし、OA ではより成績が良いと仮定し、96%とした。QALY 獲得のための医療費は医療費合計を増分 QALY で除して求めた。THA に必要な医療費は THA を施行

し 14 日間入院した場合の包括医療費と出来高医療費の合計であるが、当院での実績より 195 万円とした。

表 1. 患者背景

	ONFH	OA	P 値
症例数	65	196	
年齢(歳)	49.3±17.8	63.8±10.0	<.001
性別(男:女)	35:30	35:161	<.001
BMI(kg/m ²)	22.5±3.8	24.2±4.3	.006
患側手術歴	8(12%)	13(7%)	.145

3. 研究結果

術前の JHEQ 疼痛と SF-36 RCS は ONFH 群で OA 群に比べて有意に低値であったが、術後の値に差はなかった(表 2)。

SF-6D は術前、術後一年時とも ONFH 群で低い傾向にあったが、差は認めなかった。 Δ SF-6D は ONFH で+0.124、OA で+0.116 であり、両者の間に差は認めなかった。術後 10 年間人工股関節が機能すると仮定した場合、1QALY の改善に要する医療費は大腿骨頭壊死症で約 167 万円、変形性股関節症で約 176 万円であり、術後 20 年間人工股関節が機能すると仮定した場合、大腿骨頭壊死症で約 84 万円、変形性股関節症で約 96 万円であった(表 3)。

4. 考察

本調査における JHEQ 及び SF-36 の値は ONFH と OA との間で差を認めないものの、過去の報告に比

表 2. 両群の術前後 QOL の比較

	ONFH	OA	P 値
術前			
JHEQ	26.7±16.0	24.3±16.1	.518
痛み	9.4±6.8	9.0±6.9	.023
動作	6.3±5.3	5.3±5.5	.759
メンタル	11.1±7.3	10.0±6.5	.264
SF-36			
PCS	21.4±12.2	25.0±11.5	.142
MCS	52.2±15.7	51.6±15.0	.660
RCS	36.3±18.4	39.9±16.5	.029
術後			
JHEQ	54.2±18.7	54.0±18.7	.974
痛み	21.2±7.9	22.9±6.2	.160
動作	14.0±7.4	12.5±8.0	.291
メンタル	19.0±6.9	18.6±7.5	.667
SF-36			
PCS	38.0±15.6	37.6±13.8	.820
MCS	54.6±13.4	55.5±14.3	.254
RCS	43.8±13.8	45.0±14.7	.762

べて低い値を呈するものが多かった。また、術前後の SF-6D の変化量も ONFH と OA の間に差を認めなかったが、両者の値とも過去の報告^{2,3)}に劣るものであった。本研究においては手術既往のある対象が多く含まれており、それらが術後 QOL 低値の原因となっている可能性がある。

表 3. 両群の SF-6D 及び費用対効果の比較

	ONFH	OA	P 値
術前 SF-6D	0.493	0.524	.548
術後 SF-6D	0.618	0.640	.843
△SF-6D(術後 SF-6D-術前 SF-6D)	+0.124	+0.116	.624
増分 QALY(10 年)(△SF-6D×10×インプラント生存率)	1.17	1.11	—
増分 QALY(20 年)(△SF-6D×20×インプラント生存率)	2.33	2.23	—
1QALY 獲得のための医療費(10 年)(医療費合計÷増分 QALY)	167 万円	176 万円	—
1QALY 獲得のための医療費(20 年)(医療費合計÷増分 QALY)	84 万円	96 万円	—

今後、術後合併症による追加治療を検討に含めたより詳細で長期的な費用対効果の調査を行っていく必要がある。

5. 結論

当院における初回 THA は OA 群に比べて ONFH 群で術前 JHEQ 痛み、SF-36 RCS が低かったものの、術後は差を認めず、費用対効果は両群間で差を認めなかった。

6. 研究発表

なし

7. 知的所有権の取得状況

なし

8. 参考文献

- 1) Seneki Kobayashi, Toshikazu Kubo, Yukihide Iwamoto, Wakaba Fukushima, Nobuhiko Sugano. Nationwide multicenter follow-up cohort study of hip arthroplasties performed for osteonecrosis of the femoral head. International Orthopaedics. 2018 Jul;42(7):1661-1668.
- 2) Konopka JF, Lee Y, Su EP, McLawhorn AS. Quality-Adjusted Life Years After Hip and Knee Arthroplasty: Health-Related Quality of Life After 12, 782 Joint Replacements. JB JS Open Access 2018 Aug 15;3(3):e0007.
- 3) 重松正森. 人工股関節手術における費用対効果. 臨床整形外科 2019; 54: 799-802.

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 2 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 24 年間(1996 年 1 月～2019 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 6,268 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 54%、4 が 43%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 14%、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 6.4 年(最長 24 年)で、術後脱臼は 4.3%(内、単回 40%、反復性 60%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.2%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 5.1%、BP で 1.2%、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 1.52 と高リスクであり($p=0.032$)、BMI が 25 以上は 25 未満と比べ Odds 比 1.44 と高リスクで、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 2.49 と 3.62 と高リスクであった。骨頭径が 32mm 以上と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.62、3.47、8.04 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 42 関節(0.67%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 65%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA43 関節を除いた 6,178 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 2.01 で耐用性が劣る傾向があり($p=0.029$)、両者有ではハザード比 4.23 と耐用性が有意に低かった($p=0.001$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP と旧型 BP は、ハザード比がそれぞれ 0.40 と 0.54 と有意に耐用性が優れ、アルミナ外骨頭の旧型 BP の骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 3.95 と 10.32 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 6,268 関節の情報が得られ、最近の ONFH に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨

床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらの危険因子に関して注意をはらうことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症で THA を行う患者と比べ若く活動性が高い ONFH 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多だけに社会的意義も大きい。

表1. 調査項目と調査手順: (左のアルファベットはエクセル列に一致)

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

AD)身長

AD)体重

表2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学:	伊藤 浩、谷野弘昌
北海道大学:	高橋大介、浅野 毅、清水智弘、高橋 要
札幌医科大学:	名越 智、小助川維摩
山形大学:	高木理彰、伊藤重治
千葉大学:	中村順一、萩原茂生
独協医大埼玉	神野哲也、品田良太、橋 哲也、長束由里
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、宍戸孝明、正岡利紀、立岩俊之、石田常仁
横浜市立大学:	稲葉 裕
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:	堀内博志、[小林千益、小平博之]
金沢大学:	加畑多文、楫野良知
金沢医科大学:	兼氏 歩、市堰 徹
名古屋大学:	関 泰輔、竹上靖彦
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
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:	小川 剛
大阪市立大学:	大田陽一、洲鎌 亮 福島若葉*、近藤亨子*
神戸大学:	林 伸也
広島大学:	庄司剛士、坂 英樹、井上 忠、加藤雄一、藤原祐輔
山口大学:	坂井孝司、[徳重厚典]、今釜 崇
愛媛大学:	間島直彦
九州大学:	本村悟朗、山本典子、池村 聡、宇都宮 健、畑中敬之、馬場省次、 河野紘一郎、中島康晴
佐賀大学:	馬渡正。明、河野俊介
長崎大学:	尾崎 誠、木寺健一、千葉 恒、小林恭介
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
琉球大学:	仲宗根 哲、石原昌人、翁長正道

*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 6,268 関節で、手術時年齢は 14~98 歳(平均 51 歳)で、男性が 55%、女性が 45%であった。身長は平均 162cm(132~194cm)、体重は平均 61kg(28~129kg)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 54%、4 が 43%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。

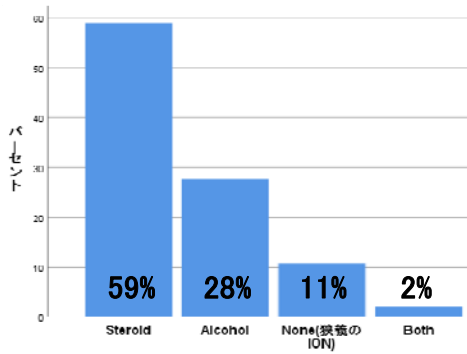


図1. ONFHの背景

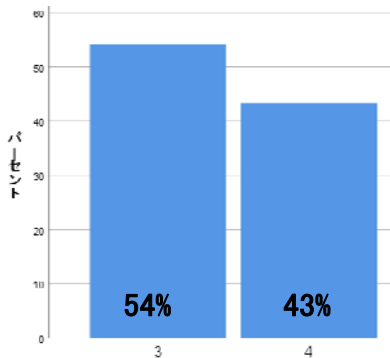


図2. ONFHの病期 Stage

【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18%、前外方が9%、前方が7%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。

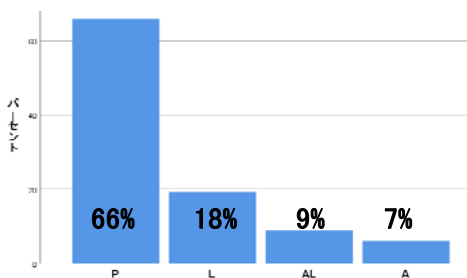


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THAが82%、BP14%(内、従来のBP52%、新世代のBP48%)。金属外骨頭74%、アルミナ外骨頭26%、SR4%(全SR3%、骨頭SRが1%)であった(図4)。

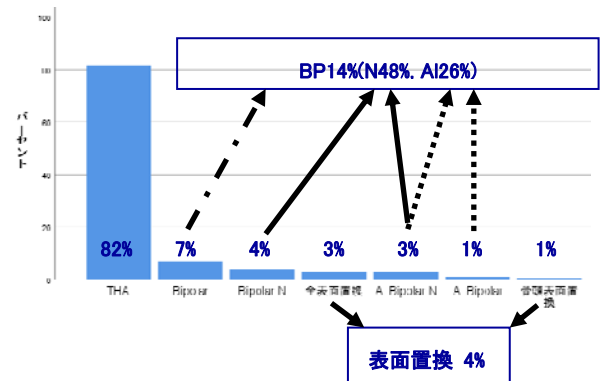


図4. 手術の種類

股臼部品は14社(上位3社はZimmer-Biomet、Stryker、京セラ)、81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BP10%、アルミナBP4%などであった(図5)。

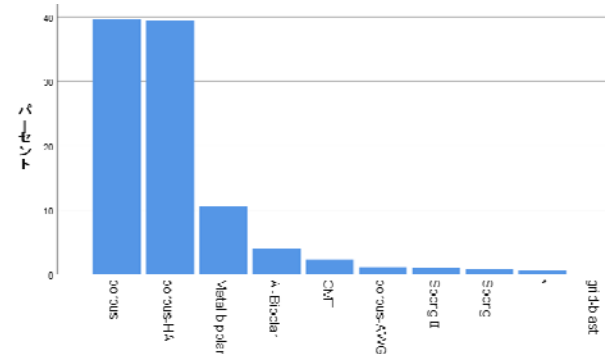


図5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左からporous coating 40%、HA添加porous coating 39%、金属BP10%、アルミナBP4%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が83%、セメント使用が2%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)。

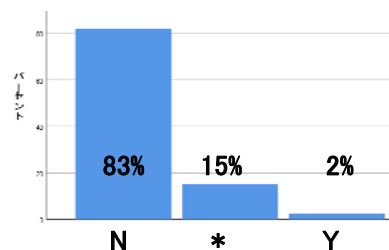


図 6. 股臼部品のセメント固定

*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)50%、PE(従来のポリエチレン)22%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)16%、CoCr7%、Al(アルミナ-アルミナ THA)4%などであった(図 7)。

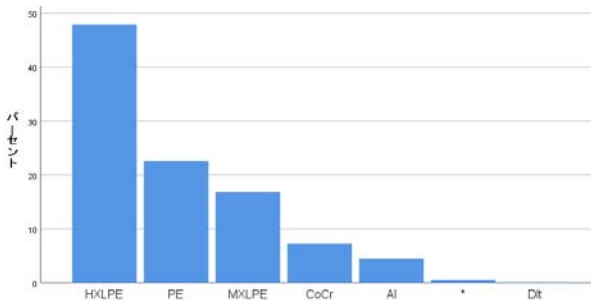


図 7. 股臼部品の摺動面の材質: グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)50%、PE(従来のポリエチレン)22%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)16%、CoCr7%、Al(アルミナライナー)4%など。

大腿骨コンポーネントは 18 社(上位 3 社は Zimmer-Biomet、京セラ、Stryker)、129 機種が用いられていた。人工骨頭径(BP14%を除外)は、32mm 以上 45%、28mm25%、26mm19%、22mm11%であり以前と比べ径の大きな 32mm 以上や 28mm の骨頭の割合が高くなっていた(図 8)。

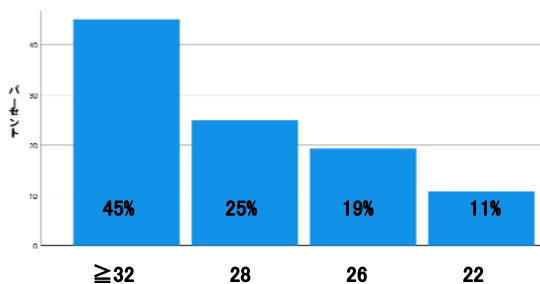


図 8. 人工骨頭径(BP14%は除外): 左より 32mm 以上、28mm、26mm、22mm。

人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr39%、アルミナ 19%、Delta 18%、ジルコニア 12%、AZ 6%、Oxinium 5%、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。

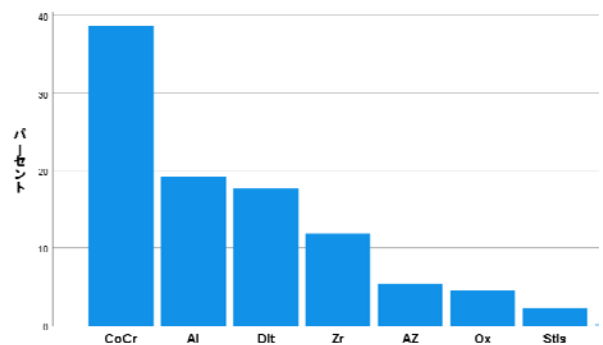


図 9. 人工骨頭 (BP は内骨頭)の材質: 左より CoCr39%、アルミナ 19%、Delta 18%、ジルコニア 12%、AZ 6%、Oxinium 5%、ステンレス鋼 2%。

ステムの表面仕上げは HA 添加 porous coating44%、porous coating23%、bone-on-growth タイプ 10%、polished でないセメントステム 8%、polished のセメントステム 7%、HA-coating5%などであった(図 10)。

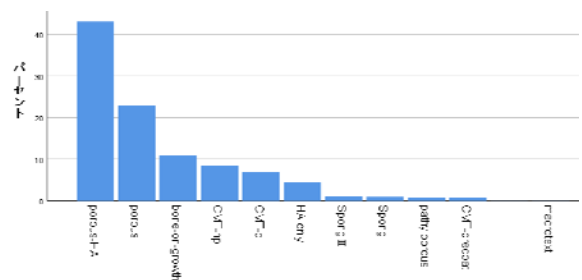


図 10. ステム表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating44%、porous coating23%、bone-on-growthタイプ 10%、polished でないセメントステム 8%、polished のセメントステム 7%、HA-coating5%など。

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)。

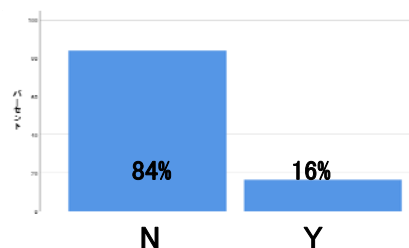


図 11. 大腿骨部品(ステム)のセメント固定: N:セメント非使用 84%、Y:セメント固定 16%。

【術後経過】 経過観察期間は平均 6.4 年(最長 24 年)で、脱臼を 267 関節 4.3%に生じた(この内反復性脱臼が 60%)。再手術を要する臨床的破綻を 263 関節 4.2%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 263 関節の判定理由(破綻内容)

破綻内容	関節数	備考
反復性脱臼	48	THA
感染	42	
Stem 周囲骨折	24	
Osteolysis	23	THA
Bipolar 近位移動	20	BP
疼痛(BP8, 骨頭 SR5, THA2, 全 SR1)	16	BP,骨頭 SR
Stem aseptic loosening	15	
PE wear	15	THA
Al liner breakage (ABS)	14	ABS
ARMD	9	MoM
Socket aseptic loosening	8	THA
骨頭 SR 近位移動	7	骨頭 SR
SR の骨頭 aseptic loosening	6	SR
SR の頸部骨折	4	SR
IP 腱 impingement (THA, 全 SR)	3	MoM
PE liner breakage	2	THA
Stem 折損	2	
セラミック骨頭破損	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 5.1%、BP で 1.2%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術 5,073 関節(THA4,894 関節、全 SR 179 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 1.52 と高リスクであり($p=0.032$)、BMI25 以上は 25 未満と比べ Odds 比 1.44 と高リスクで、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 2.49 と 3.62 と高リスクであった。骨頭径が 32mm 以上と比べ 28、26、22 は Odds 比が

それぞれ 2.62、3.47、8.04 と有意に($p<0.05$)術後脱臼リスクが高く、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(4,852 関節)でも同様の結果であった。

【耐用性に関する危険因子】臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多変量生存率解析(Cox 比例ハザードモデル)を、感染を生じた 42 関節(0.67%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 65%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA43 関節を除いた 6,178 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 2.01 で耐用性が劣り($p=0.029$)、両者有ではハザード比 4.23 と耐用性が有意に低かった($p=0.001$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP(M-N-BP)と旧型 BP(M-BP)はハザード比がそれぞれ 0.40 と 0.54 と有意に耐用性が優れ、アルミナ外骨頭の旧型 BP と骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 3.95 と 10.32 と有意に耐用性が劣った(図 12)。THA と全 SR の間に、生存率の有意差はなかった。

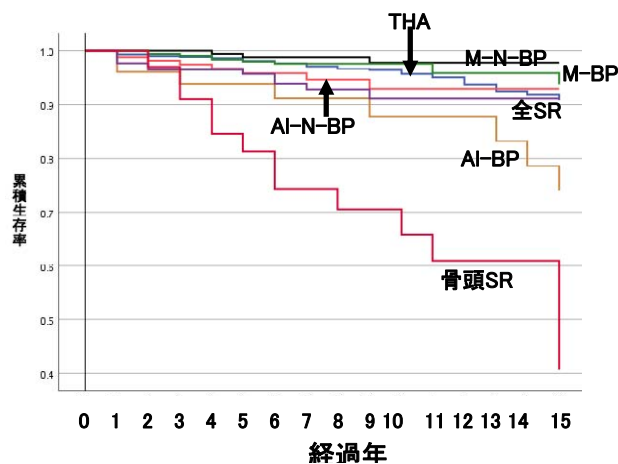


図 12. 臼蓋の機種による耐用性(生命表法: 終点=臨床的破綻[要再手術])。M-N-BP: 金属外骨頭の新型 BP、M-BP: 金属外骨頭の従来型 BP、AI-N-BP: アルミナ外骨頭の新型 BP、AI-BP: アルミナ外骨頭の従来型 BP。

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 24 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 6,268 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く、アルミナ外骨頭の従来型 BP も THA と比べ耐用性が劣った。

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 54%と最も多く、股関節症を生じた Stage 4 が 43%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 とアルミナ外骨頭の従来型 BP の耐用性が劣った。ここ 24 年間で、インプラントの改良も進み、新世代の BP (細い[径が約 10mm] polished neck で外骨頭との

oscillation 角が 70° 前後以上)が使われるようになってきた。今回の検討では、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 50%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 54%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 18%、前外側法 9%、前方法 7%となっていた。手術の種類としては、ONFH Stage 3 が 54%の対象群にもかかわらず、THA が 82%と多く、BP が 14%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 14 社 81 機種、大腿骨部品は 18 社 129 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 80%、67%)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 2%、16%)。大腿骨部品の骨頭径は、32mm 以上の大骨頭が 45%で、28mm、26mm、22mm がそれぞれ 25%、19%、11%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 50%、従来のポリエチレン 22%、中等度架橋ポリエチレン 16%、CoCr 7%、アルミナ 4%となっていた。人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr 39%、アルミナ 19%、Delta 18%、ジルコニア 12%、AZ 6%、Oxinium 5%、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 6.4 年(最長 24 年)の観察で、脱臼を 4.3%に生じ、その 60%は反復性であった。再手術を要する臨床的破綻が 263 関節 4.2%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 48 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 8 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 6 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 7 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 5.1%、BP で 1.2%、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 1.52 と高リスクであり($p=0.032$)、BMI 25 以上が 25 未満と比べ Odds 比 1.44 と高リスクで、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 2.49 と 3.62 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 2.62、3.47、8.04 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。

全置換術後脱臼と手術進入法については、Masonis らが包括的文獻的解析を行い、後側方進入法が外側進入法と比べ 6 倍の脱臼リスクであることを報告した⁶⁾。Berry らは、後側方進入法が前外側進入法と比べ脱臼の相対リスクが 2.3 であったと報告した⁷⁾。これらの報告は、OA に対する THA が大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFH に対する全置換術での検討である点がユニークである。本研究でも後側方進入法が高リスクであり、それと比べ前・前側方・側方進入法には有意な脱臼予防効果があった。

全置換術後脱臼と骨頭径に関して、Berry らは、32mm 径骨頭と比べた相対リスクが、22mm 径で 1.7、28mm 径で 1.3 であったと述べている⁷⁾。その後も、大人工骨頭での THA 脱臼予防効果が報告されている^{8,9)}。これらの報告は、OA が大部分を占める対象での検討である。今回の調査は、ONFH での検討である点がユニークである。本研究では、32mm 以上の大骨頭で脱臼予防効果を認めた。

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

臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多変量生存率解析は、感染を生じた 42 関節(0.67%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 65%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA43 関節を除いた 6,178 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 2.01 で耐用性が劣り($p=0.029$)、両者有ではハザード比 4.23 と耐用性が有意に低かった($p=0.001$)。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP はハザード比 0.40 と有意に耐用性が優れ、アルミナ外骨頭の旧型 BP と骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 3.94 と 10.32 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 5.1%と高かった事もあり、若干の疼痛の遺残の可能性を説明の上、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 10.32 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ため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 24 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 6,268 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例が約 6 割を占め、アルコール多飲が約 3 割を占めた。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関してハイリスク群である。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法で MIS 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 50%、中等度架橋ポリエチレン 16%、CoCr 7%、アルミナ 4%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 54%など)。

平均 6.4 年(最長 24 年)の術後経過観察で、脱臼(4.3%)と再手術を要する臨床的破綻(4.2%)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)、BMI25 以上、後方進入方は高リスクであり、径 32mm 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、アルコール多飲と、両者有は耐用性が有意に低かった。THA と比べ、金属外骨頭の新型 BP は有意に耐用性が優れ、アルミナ外骨頭の旧型 BP と骨頭 SR は有意に耐用性が劣った。

今回同定した危険因子に関して注意をはらうことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。

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

5. 研究発表

1. 論文発表
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. 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

慢性肉芽腫症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症

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

まれな伴性劣性遺伝である原発性免疫不全症の慢性肉芽腫症の兄弟においてそれぞれ HLA 非一致骨髄幹細胞移植を行った後に GVHD を発症し、その治療のためにステロイド投与を行ったところ、兄弟ともに大腿骨頭壊死症 (ONFH) を発症した例を経験したため報告する

1. 研究目的

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease; CGD) は好中球内に NADPH オキシダーゼをコードする遺伝子が欠損しているために、殺菌のための活性酸素を作ることができない原発性免疫不全症の一疾患である。国内の発生は 22 万人に 1 人。今までに約 230 例の報告がされている極めてまれな常染色体優性遺伝または伴性劣性遺伝性疾患である。出生後または幼少期からの反復性の感染症、肉芽腫、肉芽腫性腸炎などでその生命予後は不良であることが知られている。近年、治療法としては造血幹細胞移植のみと言われている。

また、大腿骨頭壊死症 (ONFH) には ONFH 発生に関して、一卵性双生児の発生例や兄弟発生例の症例報告が散見されるがその遺伝因子の寄与を検討した研究報告はない。

今回我々は CGD 発症の男性の兄弟に対して、それぞれ HLA 非一致骨髄幹細胞移植を行った後に GVHD を発症し、その治療のためにステロイド投与を行ったところ、兄弟ともに大腿骨頭壊死症 (ONFH) を発症した例を経験したため報告する

2. 研究方法

症例1と症例2の母親と姉が保因者。母方の祖父母はすでに死去。父親は健康で遺伝的疾患の背景を有さず。3 の研究結果に症例の詳細について記す。

3. 研究結果

(症例1)

29 歳男性。乳児期に肺炎を反復罹患。原発性免疫不全症を疑われ遺伝子診断の結果 gp91-phox の 209 番のヒスチジンがアルギニン変異を認めたため CGD と確定診断。25 歳アスペルギルス肺炎、27 歳脳膿瘍。27 歳時に HLA 不一致の姉から造血幹細胞移植を実施。移植後 GVHD を発症しステロイド最大 60mg にて治療開始。GVHD は寛解したものの 29 歳時に右股関節痛を発症。単純レントゲン写真、MRI にて右 Type C2/Stage 3a。左 Type C2/Stage 2 の ONFH を認めた。30 歳時に右人工股関節置換術を、31 歳時に左人工股関節全置換術を実施された。

(症例2)

25 歳男性。乳児期に肺炎を反復。症例1と同様に原発性免疫不全症を疑われ遺伝子診断の結果 gp91-phox の 209 番のヒスチジンがアルギニン変異を認めたため CGD と診断。4歳脳膿瘍、14歳肝膿瘍に肺炎合併。その他化膿性リンパ節炎、肺炎にて多数の入院歴あり。21 歳時 HLA 不一致の母から造血幹細胞移植を実施するものの急性拒絶により生着が得られず。23 歳時に HLA 不一致血縁者より造血幹細胞移植を実施。ステロイド最大 80mg 投与され、プログラフ内服にて慢性 GVHD 発症したため 20mg/日での継続投与を受けていた。23 歳で右股関節痛を発症。右 TypeC2/Stage3b、左正常。25 才時に右人工股関節全置換術を実施された。

4. 考察

本研究において、まれな伴性劣性遺伝性疾患である慢性肉芽腫症の兄弟に発症した ONFH を報告した。

今までには、SLE を発症した一卵性双生児の姉妹にステロイド関連 ONFH が発生した例、一卵性双生児の兄弟に発生した狭義の ONFH 発生例。また、PAI-1 活性高値の家系における狭義の ONFH の発生例の報告があるものの、ONFH の家族内発生例は比較的稀である。

また、後天性免疫不全(HIV)患者における ONFH 発生率は 0.7-4.4%と報告されており、HIV 患者における ONFH 罹患率は健常人の 100 倍にもなるとする報告もあり、免疫不全患者において ONFH が起こりやすいことが知られている。この要因としては抗リン脂質抗体が HIV 感染患者では高値を示すことから HIV 患者では血管炎のような病態が恒常的に起こっている可能性が示唆されており、このような血管炎から大腿骨頭の虚血性病変が惹起されるのではないかと推測されているが、現在までにはっきりとした機序は不明である。

ただし、幹細胞移植を行った小児の 4-44%で ONFH を発生することがあるとも言われており、造血幹細胞移植術後での ONFH 発生率は高いため今回も幹細胞移植を行った兄弟において偶然に発症した可能性がある。

5. 結論

まれな原発性免疫不全症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症を経験した。原発性免疫不全症での ONFH 発症例の報告はないが、造血幹細胞移植との関連について検討を要する

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) Itoman M, Imai T : Aseptic necrosis of the femoral head supervening on systemic lupus erythematosus in identical twins--case report. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi 1988; 62: 609-15.
- 2) Nobillot R, Le Parc JM, Benoit J, et al : Idiopathic osteonecrosis of the hip in twins. Ann Rheum Dis 1994; 53: 702.
- 3) Glueck CJ, Glueck HI, Welch M, et al : Familial idiopathic osteonecrosis mediated by familial hypofibrinolysis with high levels of plasminogen activator inhibitor. Thromb Haemost 1994; 71: 195-8
- 4) Matos, M. A., Alencar, R. W. D., & Matos, S. S. D. R. (2007). Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 11(1), 31-34.
- 5) Li, X., Brazauskas, R., Wang, Z., Al-Seraihy, A., Baker, K. S., Cahn, J. Y., ... & Kamble, R. T. (2014). Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 20(4), 587-592.

Stage 3A 骨頭の軟骨陰影評価～マイクロ CT を用いた検討～

山本典子、本村悟朗、池村聡、山口亮介、河野紘一郎、徐明剣、田中秀直、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では病期の進行に伴い骨頭軟骨にも皸形成や剥脱などの不整を認めるが、早期圧潰骨頭では軟骨面に明らかな不整を認めない症例を経験することがある。今回、Stage 3A 症例を対象に、マイクロ CT を用いて軟骨陰影の不整の有無を評価し、軟骨陰影不整に影響を与える因子について検討したので報告する。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)では、一般的には圧潰の進行に伴い関節軟骨変性も進行すると考えられるが¹⁾、圧潰が軽微な骨頭の中には、軟骨面に明らかな不整を認めない症例を経験することがある。今回、圧潰幅が 3mm 未満の摘出骨頭を対象に、マイクロ CT を用いて軟骨陰影の不整の有無を評価し、軟骨陰影に影響を与える因子について検討したので報告する。

2. 研究方法

2016 年 1 月から 2020 年 6 月に ONFH の診断で当院にて初回人工物置換術を施行した 151 骨頭のうち、術後マイクロ CT が得られ、圧潰幅 3mm 未満であった 27 骨頭を対象とした。

患者因子として年齢、性別、BMI、関連因子、Type、発症から手術までの日数、対側壊死の有無、歩行レベル、骨粗鬆症治療の有無を調査した。画像因子として、マイクロ CT における骨頭圧潰幅と軟骨陰影不整の有無を、マイクロ CT 解析ソフト TRI/3D-BON を用いて評価した。軟骨陰影不整は、骨頭軟骨表面の曲線が保たれているものを不整なし、曲線に不整を生じているものを不整ありとし、冠状断と矢状断でそれぞれ 2mm スライス毎に評価した。さらに、軟骨陰影不整の有無に影響を及ぼす因子を重回帰分析を用いて評価した。

3. 研究結果

患者因子はそれぞれ、年齢:平均 50 歳(29-78 歳)、

性別:男性 17 例、女性 10 例、BMI:平均 22.9kg/m²(16.8-33.2 kg/m²)、関連因子:ステロイド 15 例、アルコール 8 例、狭義の特発性 4 例、type:C1 9 例、C2 18 例、発症から手術までの日数:平均 147 日(31-379 日)、対側壊死の有無:有 16 例、無 11 例、歩行レベル:独歩 16 例、杖歩行 7 例、松葉杖歩行 4 例、骨粗鬆症治療の有無:有 4 例、無 23 例であった。

画像因子はそれぞれ、圧潰幅:平均 1.5mm(0.2-2.8mm)、軟骨陰影不整の有無:有 20 例、無 7 例であった。

軟骨陰影不整の有無における単変量解析の結果、圧潰幅($p<0.0001$)と BMI($p=0.0114$)で有意差を認めた。重回帰分析では圧潰幅($p=0.042$)が唯一の有意な因子であった。また、ROC 曲線による解析では、軟骨陰影不整ありの圧潰幅のカットオフ値は 1.2mm であった。

4. 考察

ONFH の圧潰骨頭軟骨についての報告は少なく、渉猟し得た限りでは圧潰幅と骨頭軟骨の関連についての報告はない。数少ない骨頭軟骨の報告として、安部らは、軽度圧潰期には肉眼的には関節軟骨に異常を認めないが、顕微鏡下では正常軟骨とは異なった変性所見を認めたと報告している²⁾。また、園田らは、MRI の T1 rho mapping においては、ONFH の関節軟骨は圧潰後に壊死領域から変性が生じる可能性を示唆している³⁾。

マイクロ CT を用いた本研究結果において、3mm 未満の軽微な圧潰骨頭のうち 74%(20/27 例)で軟骨陰

影に不整を認めた。また、軟骨陰影の不整に影響を与えた唯一の因子は圧潰幅であり、そのカットオフ値は1.2mmであった。

これらの本研究結果と過去の報告から、たとえ軽微な圧潰でも骨頭軟骨に影響を与えていると考えられた。

5. 結論

圧潰が軽微な骨頭においても、軟骨陰影不整に影響を与えた因子は圧潰幅であった。

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) Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990 Jun;49(6):412-20. doi: 10.1136/ard.49.6.412. PMID: 2200357; PMCID: PMC1004114.
- 2) 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 II, III) 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
- 3) Sonoda K, Motomura G, Kawanami S, Takayama Y, Honda H, Yamamoto T, Nakashima Y. Degeneration of articular cartilage in osteonecrosis of the femoral head begins at the necrotic region after collapse: a preliminary study using T1 rho MRI. *Skeletal Radiol.* 2017 Apr;46(4):463-467. doi:

10.1007/s00256-017-2567-z. Epub 2017 Jan 21.
PMID: 28108757.

広範な臼蓋骨壊死により臼蓋関節面の圧潰を来した特発性大腿骨頭壊死症の1例

田中秀直、山口亮介、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、河野紘一郎、徐明剣、山本典子、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)

臼蓋にも広範な骨壊死像を呈し、臼蓋関節面の圧潰により股関節痛を生じたと考えられる特発性大腿骨頭壊死症の1例を報告する。

64歳男性。アルコール性肝障害あり。1年前より両股関節痛が出現、徐々に右股関節痛が増悪した。単純X線で大腿骨頭の圧潰なく、MRIでは両側大腿骨頭と臼蓋に広範なT1低信号バンド像が認められ、右側では骨髄浮腫像を伴っていた。CTでは右臼蓋関節面に圧潰所見があり、THAの際にも圧潰所見が確認された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(osteonecrosis of the femoral head, 以下 ONFH)では骨頭圧潰を起因として発症し、関節変性が進行することが知られている。今回、大腿骨頭に加え寛骨臼にも広範な骨壊死を来し、骨頭圧潰ではなく寛骨臼荷重部の圧潰により発症した ONFH 症例を経験したので報告する。

2. 症例

64歳男性。1年前より特に誘因なく軽度の両股関節痛が出現。近医受診し、単純X線、MRI から Stage 1 の両特発性大腿骨頭壊死症と診断された。鎮痛薬にて症状は軽快していたが、右股関節痛が増悪し当科紹介となった。既往歴にアルコール性肝障害あり。調理の仕事に従事している。

当科初診時、身長 163 cm、体重 59 kg、BMI は 22.1 であった。杖歩行で、歩行時には跛行を認めた。JOA スコアは右が 41 点、左が 68 点。右股関節には安静時痛があり、可動域制限が認められた。

単純 X 線では右寛骨臼に骨折線が認められるものの、大腿骨頭の圧潰や帯状硬化像は指摘できなかった。MRI では、T1 強調像で両側の骨頭、寛骨臼に low band により囲まれた広範な壊死領域が認められた。また脂肪抑制 T2 強調像では右寛骨臼に骨髄浮腫像が認められたが、大腿骨頭には骨髄浮腫は認められなかった。CT では右寛骨臼荷重面に圧潰が認められたが、大腿骨頭には圧潰は認められなかった。

以上から、骨壊死による寛骨臼圧潰を伴う両特発性大腿骨頭壊死症(Stage 1、Type C2)と診断。右股関節痛は寛骨臼荷重面の圧潰に起因しているものと考えられ、THA を行う方針とした。術中所見では、寛骨臼荷重面に圧潰を認めたが、摘出した骨頭には肉眼的に圧潰は認められなかった。また術後のマイクロCTでも骨頭圧潰は確認できず、術前の画像評価と一致していた。

3. 考察

寛骨臼に骨壊死を来した症例の報告はいくつかあるが、その多くは放射線治療後や骨切り術後に壊死を来した症例であり¹⁾、特発性の寛骨臼骨壊死の症例報告は多くはない。一方で、非外傷性 ONFH の患者において 9.5%に寛骨臼の骨壊死所見を認めたという報告もあり²⁾、臨床的にも寛骨臼の特発性骨壊死はまれに経験する。

一方で圧潰については、骨頭圧潰とともに寛骨臼圧潰が認められた症例報告は散見されるが³⁾、骨頭圧潰がなく寛骨臼の圧潰のみで発症した症例報告はほとんどない。本症例では術前、術中、術後評価でも骨頭圧潰は認められず、寛骨臼圧潰によって発症したと考えられた。

骨頭の圧潰については壊死領域の境界で起こるとの報告があるが、本症例での圧潰部を MRI 画像と照らし合わせると、圧潰は壊死域の辺縁で生じており、寛骨臼においても圧潰は壊死境界領域を起点として

生じるものと考えられた。

4. 結語

骨頭圧潰はなく寛骨臼荷重部の壊死境界での圧潰により発症した ONFH 症例を経験したので報告した。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 田中秀直 山口亮介 本村悟朗 池村聡 藤井政徳 河野紘一郎 徐明剣 山本典子 中島康晴: 広範な臼蓋骨壊死により臼蓋関節面の圧潰を来した特発性大腿骨頭壊死症の 1 例、第47回日本股関節学会学術集会.三重、2020.10.23

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) Daud Tai SC, Mark T, Markus B, Patrick S, Lucian BS. Acetabular avascular necrosis following high-dose steroid treatment and chemotherapy for leukemia. Skeletal Radiology. 2020 Jan;49(1):147-154
- 2) B Fink, J Assheuer, A Enderle, T Schneider, W Rütther. Avascular osteonecrosis of the acetabulum. Skeletal Radiology. 1997 Sep;26(9):509-16
- 3) 森諭史、乗松尋道、松下誠司、三宅弘. 大腿骨頭圧潰後に関節モデリングを来した長期経過観察例の検討 Hip Joint 2000; 26: 14-17.

特発性大腿骨頭壊死組織に組織特異的に発現する microRNA の骨/血管再生効果

坂 英樹、安達 伸生
庄司 剛士
山崎 琢磨

(広島大学大学院 整形外科学)
(広島大学大学院 人工関節・生体材料学)
(国立病院機構 呉医療センター中国がんセンター)

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 患者の大腿骨頭の骨組織に高発現する miRNA の骨/血管再生効果を検討した。マイクロアレイ法による解析から 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。ラット大腿骨骨幹部偽関節モデルの偽関節部に miR-31、-210 を混合局所投与したところ、対象群で見られなかった偽関節部の骨癒合を認め、miR-31、-210 は骨/血管再生効果を有す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 を同定し、その骨/血管再生効果を検討した。

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、マイクロアレイ法による 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。投与後 2、4、8 週で組織学的評価およびレントゲン、 μ CT による画像評価、偽関節部周囲組織の real time PCR による評価を行った。

3. 研究結果

マイクロアレイ法による解析から 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 投与群及び miR-31、210 混合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 の発現上昇を認めた。また HUVEC の管腔形成においては 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、8 週で組織学的にも画像評価においても偽関節部の骨癒合傾向を認めた。局所投与 2 週での周囲組織の real time PCR では、miR-31、210 投与群で対照群に比し type 1 collagen、Runx2、vegf の発現上昇を認めた。

4. 考察

Mizuno ら¹⁾は、miR-210 が activin A receptor type 1B を標的遺伝子としており、TGF- β /activin signaling pathway を介して骨分化促進能を持つと報告している。Qiu ら²⁾は、miR-210 がエフリン-A3 を標的遺伝子としており、血管形成促進能を有していると述べている。Kang ら³⁾は、miR-31 が factor-inhibiting HIF-1 を標的遺伝子としており、これを downregulate することで血管形成促進能を持つと述べている。本検討から ONFH の修復領域で高発現している

miRNA のなかに骨分化や血管新生を惹起するものが存在する可能性があり、これらの miRNA 発現を up regulate することで骨/血管再生を促進させる可能性がある。miRNA は壊死骨修復を目的とした ONFH の新たな治療法となる可能性があると考える。

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 第 93 回日本整形外科学会学術総会. オンライン、2020.6.11-8.31
 - 2) 第 35 回日本整形外科学会基礎学術集会.オンライン、2020.10.15-10.16

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) Mizuno Y, Tokuzawa Y, Ninomiya Y, Yagi K, Yatsuka-Kanesaki Y, Suda T, et al. miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b. FEBS Lett 2009;583(13):2263-8. Abe H, Sakai T, Ando W, Takao M, Nishii T, Nakamura N, Hamasaki T, Yoshikawa H, Sugano N. Synovial joint fluid cytokine levels in hip disease. Rheumatology (Oxford). 2014Jan;53(1):165-172
- 2) Qiu Y, Chen Y, Zeng T, Guo W, Zhou W, Yang X. EGCG ameliorates the hypoxia-induced apoptosis and osteogenic differentiation reduction of mesenchymal stem cells via upregulating miR-210. Mol Biol Rep

2016;43(3):183-93.

- 3) Ting Kang, Tia M. Jones, Clayton Naddell, Methode Bacanamwo, John W. Calvert, Winston E. Thompson, Vincent C. Bond, Y. Eugene Chen, Dong Liu. Adipose-derived stem cells induce angiogenesis via microvesicle transport of miRNA-31. Stem Cells Transl Med. 2016 Apr; 5(4): 440-450.

γGTP はアルコール関連特発性大腿骨頭壊死症における 習慣性飲酒の有用なマーカーである

濱田英敏、高尾正樹、
安藤渉、上村圭亮、菅野伸彦

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

飲酒は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の関連因子であるが、飲酒量に関する情報は自己申告に依存し、客観性に乏しい。血液検査所見は、ONFHの関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標となると仮説を立て、日常使用する血液検査で、ONFHの関連因子が習慣性飲酒であると予測する能力を検証した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発生に関連する因子として、ステロイド投与、習慣性飲酒、喫煙が報告されている。ステロイド投与量に関しては、プレドニゾロン換算で16.6mg以上/日がONFH発生と関連していると報告されており¹⁾ 診療情報で確認が可能である。一方、習慣性飲酒に関しては、1週当たり摂取エタノール量(g/週)と飲酒年数の積が3200以上、喫煙に関しては20本/日以上、がONFH発生と関連していると報告されているが²⁾、これらの情報は自己申告に依存しており、その自己申告量には過少申告の可能性がある。³⁾さらに画像や従来からの骨頭病理標本で関連因子の明確な区別は不能である。我々は、飲酒により異常値を来す血液検査項目に注目し、ONFH患者のGGT (gamma glutamyl- transferase), MCV (mean corpuscular volume), AST (aspartate aminotransferase), ALT(Alanine trans aminase)の検査値は、ONFHの関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標となる、と仮説を立てた。本研究の目的は、日常使用する血液検査値(GGT, MCV, AST,ALT,TC,TG)における、ONFHの関連因子が習慣性飲酒と予測する能力を検証することである。

2. 研究方法

対象は、2010年1月から2018年4月の間にONFHに対して当科で初回手術を施行された連続症例109

人109関節である。1週間当たり摂取エタノール(g/週)と飲酒年数の積が3032(drink-years)以上となる対象をアルコール関連ONFHと定義した⁴⁾。26人(女5/男21)がアルコール関連(AL群)、残りの83人(女59/男24)がアルコール非関連(NO群)に分類され、男女比に有意差を認めた。調査項目は手術前1-3週時の血液検査におけるGGT, MCV, ALT, AST, T-Cho, TGの値である。検討項目は、AL群とNO群の2群間で各検査値を比較すること、性、年およびBMIをマッチさせた2群間で各検査値を比較すること(Mann-Whitney U test)、各検査値とアルコール関連ONFH診断の関係を示すROC曲線作成し、各検査項目の感度、特異度、Area under the curve (AUC)を算出し、予測能力を評価すること、である。

3. 研究結果

AL群とNO群の2群間で比較すると、AL群で、GGT, AST, ALTが有意に高値であった。(表1)性別と年齢、BMIをマッチさせた2群間で比較すると、アルコール関連では、GGT, AST, MCVが有意に高値であった。(表2)検査値とアルコール関連診断の関係を示すROC曲線を作成すると、GGT, AST, ALT, MCV, T-Cho, TGのAUCは各々0.795、0.731、0.709、0.600、0.459、0.535、正確度は各々moderate、moderate、moderate、low、low、lowであり、GGTの予測能が最も高かった。関連因子が習慣性飲酒であ

ると予測する GGT の特異度/感度は、カットオフ値を 36.5U/L とすると 80% / 76% であった(表 3)

4. 考察

ONFH の血液検査値(γ GT, AST, ALT, MCV, TG, TC)を解析し、関連因子がアルコールであるか否かを判別する能力を検証した。関連因子がアルコールであると予想する指標としては、今回の 6 つの指標の中では、 γ GT が最も鋭敏であり、その精度は中等度であった。血液検査所見が ONFH の関連因子を予想する指標として有用かを検討した報告は我々が渉猟しえた限りではない。 γ GT 値に関しては、35U/L 以上がアルコール多飲の閾値であること、多量飲酒の検出精度が 70-90%であること、多量飲酒後 2 週以内に上昇、断酒後 6 週で低下することなどが報告されており、アルコール多飲の検出能は γ GT が最も鋭敏と報告されてきた。⁵⁻⁷⁾ これらが反映され、本研究でも ONFH の関連因子が習慣性飲酒であると予想するのには、 γ GT が有用という結果を招いたと考えられた。関連因子不明の ONFH で γ GT が 36.5 以上ならば、飲酒量の過小申告の可能性もあるので、アルコール関連 ONFH も疑うべきと考えられた。習慣性飲酒の継続は、対側 ONFH 発生を招くことが報告されている。⁸⁾ γ GT 高値で片側罹患の症例では、対側の骨頭壊死発生予防のために、申告の飲酒量に関わらず、断酒指導するべきである。本研究の Limitation は、アルコール関連の定義が問診由来である点、血液検査値は飲酒や検査のタイミング、併存疾患により変動する点、である。

5. 結論

ONFH の関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標としては、股関節手術前 1-3 週の γ GT, AST, ALT, MCV, TG, TC の血液検査項目の中では、 γ GT が最も鋭敏であった。カットオフ値は γ GT 36.5U/L で、感度 76%、特異度 80%であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N. Gamma-Glutamyl Transferase: A Useful Marker of Habitual Drinking in Cases of Alcohol-Associated Osteonecrosis of the

Femoral Head. Alcohol Alcohol. 2020 Nov 12;agaa117. doi: 10.1093/alcalc/agaa117. Epub ahead of print. PMID: 33179047.

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) 大園健二, 他: 膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の危険因子. リウマチ科27: 114-117, 2002.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoralhead AmJEpidemiol. 1993. 137:530-8.
- 3) MacKenzie D, Langa A, Brown TM. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions: a comparison of audit, cage and brief mast. AlcoholAlcohol. 1996. 31: 591-9.
- 4) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, et al. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. Bone Joint J. 2013. 95-B (3):320-5.
- 5) Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, et al. WHO/ISBRA Study Group. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. Alcohol Clin Exp Res. 2002. 26 (3):332-9.
- 6) Jastrzębska I, Zwolak A, Szczyrek M, et al. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. Prz Gastroenterol. 2016. 11: 78-89.
- 7) Hietala J, Koivisto H, Anttila P, et

al. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. Alcohol Alcohol. 2006. 41 (5) :528-33.

- 8) Sugano N, Nishii T, Shibuya T, et al. Contralateral hip in patients with unilateral nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 1997. (334) :85 - 90.

図1:

		AL 群 (n=26)	NO群 (n=83)	P- values
female/male		5/21	59/24	<0.001
Age	(yr)	42	45	0.54
BMI	(kg/m/m)	22	22	0.16
weekly ethanol consumption (g/week)		506	49	<0.00
ethanol drink-years ((g/week) * years)		11298	1666	<0.00
<hr/>				
γGT	(U/L)	53	25	<0.001
AST	(U/L)	24	19	<0.001
ALT	(U/L)	22	15	0.001
MCV	(fL)	96	93	0.13
TC	(U/L)	194	203	0.53
TG	(U/L)	140	127	0.59

図2

		AL 群 (n=25)	NO群 (n=25)	P- values
female/male		4/21	4/21	1
Age	(yr)	43	45	0.756
BMI	(kg/m/m)	22	23	0.46
weekly ethanol consumption (g/week)		506	49	<0.00
ethanol drink-years ((g/week) * years)		11396	882	<0.00
<hr/>				
γGT	(U/L)	57	29	0.017
AST	(U/L)	23	21	0.037
ALT	(U/L)	22	19	0.33
MCV	(fL)	97	93	0.049
TC	(U/L)	193	191	0.71
TG	(U/L)	143	146	0.46

図3

		カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)
GGT	36.5	(U/L)	76	80
AST	21.5	(U/L)	69	69
ALT	16.5	(U/L)	73	60
<hr/>				
MCV	95	(fL)	58	61
TG	138	(U/L)	54	58
TC	209	(U/L)	39	59

壊死域の骨微細構造評価

河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、山口亮介、徐明剣、山本典子、田中秀直、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

ONFH の国際 stage 分類では圧潰前の X 線所見に骨粗しょう症性変化が謳われているが、圧潰前の壊死域の低骨密度を証明した報告は渉猟する限りない。今回我々は、術前造影 MRI にて造影効果のない壊死域を有していた摘出骨頭を用いて、壊死域の骨微細構造を評価したので報告する。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONFH) の壊死骨の骨脆弱性の有無に関して、圧潰骨頭における壊死骨では骨体積が低下し、力学的強度も低下しているとする報告がある¹⁾。一方で、壊死域と健常域で力学的強度に差がないとする報告²⁾や、単純 CT による Hounsfield 値評価で、圧潰前の壊死域では BMD の低下を認めなかったとする報告があり³⁾、壊死骨の骨脆弱性の有無はよくわかっていない。

そこで我々は、壊死域における骨微細構造を評価したので報告する。

2. 研究方法

対象は、2017 年 1 月から 2020 年 6 月の間に ONFH の診断で人工関節置換術を施行し、術前半年以内に股関節造影 MRI を撮像した 27 股のうち、圧潰吸収の強い 14 股を除外し、13 股とした。患者背景は、手術時年齢:49 歳(29-77)、性別:男性 11 股、女性 2 股、関連因子:ステロイド 5 股、アルコール 6 股、特発性 2 股、Stage:3A 11 股、3B 2 股、圧潰から手術までの期間:5.0 ヶ月(2.5-9.5 ヶ月)、造影 MRI から手術までの期間:67 日(11-122 日)、内服:ビスフォスフォネート 4 股、ブレドニン 1 股であった。

造影 MRI 冠状断の骨頭中央スライスおよびその前方 2 スライス計 3 スライスで、造影効果のない壊死領域の存在を確認した。続いて、 μ CT にて骨頭近位 1/3 の領域における造影効果のない壊死域から、3 箇所に関心領域(ROI)を 5mm キューブで抽出し、

壊死部とした。また、健常部として、骨頭遠位 1/3 の領域における健常域から 3 箇所の ROI を設定した。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)を各 ROI で計測し、各領域 3 箇所の平均で評価した。壊死部と健常部の骨微細構造パラメーターの比較、および年齢と BMD との相関を評価した。また、Control として大腿骨頸部骨折 8 骨頭を使用し、ONFH の壊死部に相当する部位を骨頭近位部、健常部に相当する部位を骨頭遠位部として、各領域 3 箇所の ROI を設定し、同様に評価した。

3. 研究結果

Control 群の骨微細構造において、BV/TV および Tb.Sp は、近位部($51.1 \pm 9.3\%$, $464 \pm 64 \mu\text{m}$)と遠位部($56.2 \pm 9.4\%$, $467 \pm 56 \mu\text{m}$)で有意な差を認めなかった($p=0.16$, $p=0.45$)。Tb.Th および BMD は遠位部($555 \pm 57 \mu\text{m}$, $243 \pm 21\text{mg}/\text{cm}^3$)と比較し、近位部($487 \pm 48 \mu\text{m}$, $215 \pm 20\text{mg}/\text{cm}^3$)で有意に低下していた($p<0.05$, $p<0.05$)。また、BMD は近位部・遠位部共に、年齢との負の相関を認めた($r=-0.70$, $p<0.05$, $r=-0.54$, $p<0.05$)。一方、ONFH 群では、BV/TV、Tb.Th、Tb.Sp、BMD は壊死部($54.9 \pm 7.1\%$, $500 \pm 50 \mu\text{m}$, $445 \pm 40 \mu\text{m}$, および $210 \pm 13\text{mg}/\text{cm}^3$)と健常部($52.8 \pm 9.3\%$, $495 \pm 56 \mu\text{m}$, $435 \pm 32 \mu\text{m}$, および $208 \pm 13\text{mg}/\text{cm}^3$)の間で有意な差を認めなかった($p=0.25$, $p=0.42$, $p=0.29$, および $p=0.34$)。BMD は、

Control 群同様、壊死部・健常部共に、年齢との負の相関を認めた($r=-0.63$, $p<0.05$, $r=-0.55$, $p<0.05$)。

4. 考察

本研究において、ONFH の骨微細構造パラメーター(骨体積・骨梁幅・骨梁間隙・骨密度)は壊死部と健常部の間で、有意差を認めなかった。壊死域の骨微細構造に関する過去の報告では、圧潰や骨吸収の影響を受けた領域も含まれた評価であったのに対し¹⁾、本研究では、造影効果のない壊死領域に ROI を設定することで、修復反応や圧潰に伴う骨吸収の影響を受けていない壊死骨の骨微細構造を評価した点が異なる。

圧潰前骨頭における壊死域の BMD は低下していなかったとする先行研究結果³⁾や本研究結果とは反対に、ARCO 分類 Stage2 の X 線所見には局所の骨粗しょう性変化が謳われている⁴⁾。症候性であっても X 線で圧潰が不明瞭と判断されれば Stage2 に含まれてしまうことがあることを考慮すると、軟骨下骨折後の骨吸収病変を骨粗しょう症性変化と捉えてしまう可能性はある。病期分類は治療方針や予後に影響すべきものであることを考えると、MRI での骨髄浮腫の有無なども考慮して病期を判定する必要があると思われる⁵⁾。

本研究の Limitation として、Control に頸部骨折骨頭を使用したことが挙げられる。本研究では、Control 群の骨微細構造パラメーターにおいて、Tb.Th・BMD が近位部で有意に低下していた。骨頭内の BMD に関して、健常者と骨粗しょう症患者で分布が異なる⁶⁾ことや、年齢による影響も強く受ける⁷⁾ことが知られているため、Control 対象としてはさらなる検討が必要と思われる。

5. 結論

壊死域の骨微細構造は健常域と比較し、低下は認めなかった。

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) Ma JX, He WW, Zhao J, Kuang MJ, Bai HH, Sun L, Lu B, Tian AX, Wang Y, Dong BC, Wang Y, Ma XL. Bone Microarchitecture and Biomechanics of the Necrotic Femoral Head. *Sci Rep.* 2017 Oct 17;7(1):13345. doi: 10.1038/s41598-017-13643-2.
- 2) 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. doi: 10.1371/journal.pone.0096361.
- 3) Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Xu M, Nakashima Y. Is bone mineral density lower in the necrotic lesion in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head? *J Orthop Res.* 2020 Nov;38(11):2434-2442. doi: 10.1002/jor.24674.
- 4) 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.* 2020

Apr;35(4):933-940. doi:
10.1016/j.arth.2019.11.029. Epub 2019
Nov 27.

- 5) 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.* 2019 Mar;112:1-6. doi:
10.1016/j.ejrad.2019.01.002. Epub 2019
Jan 4.
- 6) Yi C, Wang M, Wei J, Wang J, Wang L, Cheng X. Preoperative QCT assessment of femoral head for assessment of femoral head bone loss. *Exp Ther Med.* 2017 Apr;13(4):1470-1474. doi:
10.3892/etm.2017.4136. Epub 2017 Feb 21.
- 7) 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.* 2019 Jan 22;9(1):305. doi: 10.1038/s41598-018-36299-y.

ラマン分光分析法による特発性大腿骨頭壊死症の分子構造の観察

江浪秀明、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）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)はステロイドやアルコール等が関連因子であることが知られているが、その詳細な発生機序は不明である。我々は、光科学技術の応用であるラマン分光法を用い、正常骨のアルゴリズムの開発及び大腿骨頭壊死部の分子構造や結晶構造を解析する技術を確立した。そこで本研究ではラマン分光法を用いて、ステロイド関連およびアルコール関連 ONFH の壊死部の分子構造を解析し、その差異を評価した。ステロイド関連 ONFH はアルコール関連 ONFH と比べ、タンパク質に対する脂質関連領域の強度が高値であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の病態は、大腿骨頭が虚血性壊死に陥り、骨頭が圧潰変形し、疼痛や機能障害を起こすが、詳細な病因・病態は不明である。関連因子として、ステロイドやアルコール、喫煙歴などがある^{1,2)}。

組織学的診断は壊死部や修復組織反応の確認に有用である一方、ステロイドやアルコール等の背景因子を特定する特異的な所見に関する報告は乏しく、新たな客観的解析法が必要である。そこで我々は、光科学技術の応用であるラマン分光法に着目し、正常骨のアルゴリズムの開発及び大腿骨頭壊死部の物質の分子構造や結晶構造の違いを解析する技術を確立した³⁾。この技術により、骨の組織内の無機・有機成分を同時に解析でき、病因に関連した分子・化学構造の違いが明らかとなる可能性がある。

そこで、ラマン分光法により、大腿骨頭壊死部の組織の解析で病因に関係する分子・化学構造の違いを同定できる可能性がある。本研究の目的は骨壊死を伴う大腿骨頭におけるラマン分光所見を明らかにし、病因による差異を特定することである。

2. 研究方法

対象は ONFH の診断で人工股関節全置換術を施行した症例で、ステロイド関連が 14 股、アルコール関連が 8 股であった。平均年齢はステロイド関連で 51.4

±11.5 歳、アルコール関連では 51.2±10.4 歳であった。また JIC の Stage ではステロイド関連では Stage 2: 1 股、Stage 3A: 6 股、Stage 3B: 5 股、Stage 4: 2 股であり、アルコール関連は Stage 2: 1 股、Stage 3A: 4 股、Stage 3B: 3 股であった。

手術時に摘出された大腿骨頭をマイクロ CT で壊死域と健全域を同定し(図 1)、中央冠状面のそれぞれの領域からラマン分光分析を行った。

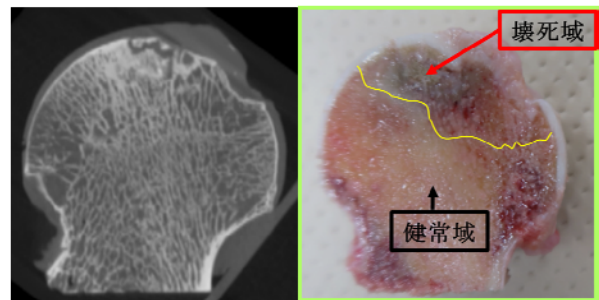


図1. 大腿骨頭標本の健全域と壊死域の冠状面

ラマン分光器は T-64000 (Jobin-Ivon/Horiba Group, Kyoto, Japan) を用いて分析した。ラマン分光器により抽出されたスペクトルを OriginPro 2020 (Light Stone Corp, Tokyo, Japan)を用いてガウス/ローレンツ混合関数により、各分子の波数(940-3000 cm^{-1})に合わせ波形分離を行った。これを、これまでに確立された正常骨組織のアルゴリズム(表1)を用いて、固有の分子に対応する波数のラマンバンドの散乱強度を比較した。健全域・壊死域のそれぞれ代表

的な波数 (Wavelength)と強度 (Intensity)を図 2 に示す。

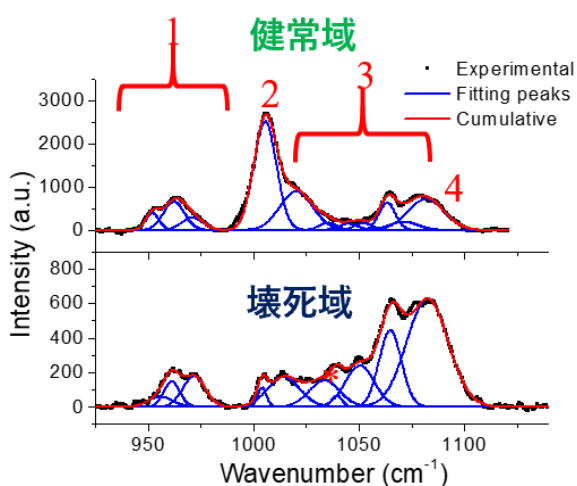
次に、壊死域と健常域で違いのあった波数において、壊死域/健常域のラマンバンドの散乱強度比を計算し、病因ごとに比較した。

表 1. 骨組織における波数と固有分子の対応表[3]

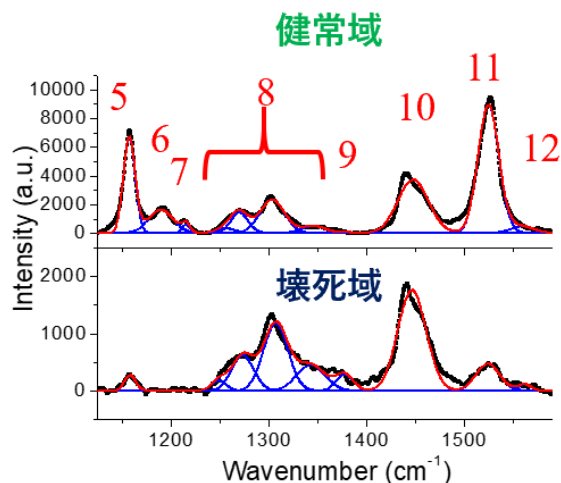
Band label	Band position (cm ⁻¹)	Principal assignment
Band 1	960	$\nu_1(\text{PO}_4)$
Band 2	1005	$\nu(\text{C}-\text{C})$ in phenylalanine
Band 3	1020-1070	$\nu_2(\text{PO}_4)$
Band 4	1081	$\nu(\text{CO}_3^{2-}), \nu(\text{PO}_4^{3-})$ in lipids
Band 5	1156	$\nu(\text{C}-\text{C})$ in sphingomyelin
Band 6	1173	C-O-C in proteins
Band 7	1208	Stretching mode of C-C ₆ H ₅ in tyrosine and phenylalanine
	1242	Amide III, C-N stretching, and CH ₂ wagging
	1258	Amide III, adenine, and cytosine β -sheet structure
Band 8	1315	Amide III, CH ₂ bending mode in α -helix
	1338	Amide III, α -helix N-H bending, C-N stretching
Band 9	1370	Ring and C-N stretching in cytosine and guanine
Band 10	1444	$\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ in proteins + lipids
Band 11	1526	$\nu(\text{C}=\text{C})$ in sphingomyelin
Band 12	1555	Amide II, N-H bending, and C-N stretching
Band 13	1605	C=C stretching in phenylalanine and tyrosine
Band 14	1638	Amide I, α -helix + β -sheet (C=O stretching vibrations)
Band 15	1660	Amide I, C=O stretching vibrations in α -helix
Band 16	1681	Amide I, $\nu(\text{C}=\text{O})$ in disordered structure
Band 17	1750	C=O stretching mode in lipids and phospholipids
Band 18	2851	$\nu_s(\text{CH}_3)$ in lipids (liquid)
Band 19	2877	$\nu_s(\text{CH}_3)$ in lipids (hexagonal) and symmetric stretching of CH ₃ units in collagen
Band 20	2888	$\nu_s(\text{CH}_3)$ in lipids (orthorhombic) and symmetric stretching of CH ₃ units in collagen
Band 21	2910	$\nu(\text{CH}_2)$ and $\nu(\text{CH}_3)$
Band 22	2930	$\nu_s(\text{CH}_3)$ in proteins
Band 23	2956	$\nu_{as}(\text{CH}_3)$ in proteins
Band 24	2990	CH ₂ stretching
Band 25	3010	$\nu(\text{HC}=\text{CH})$

図.2 a, b, c, d 代表的な健常域と壊死域のスペクトル例。赤数字が各 Band に対応

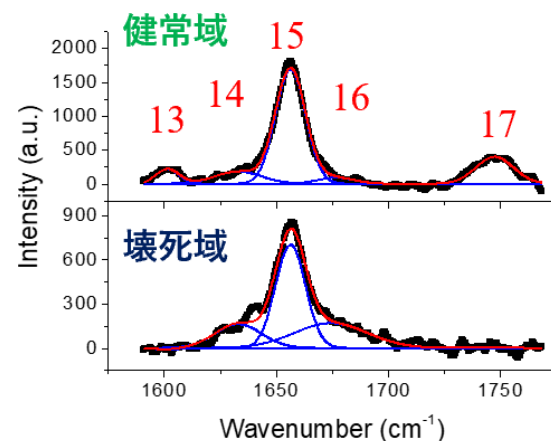
a. 波数 950-1150 cm⁻¹



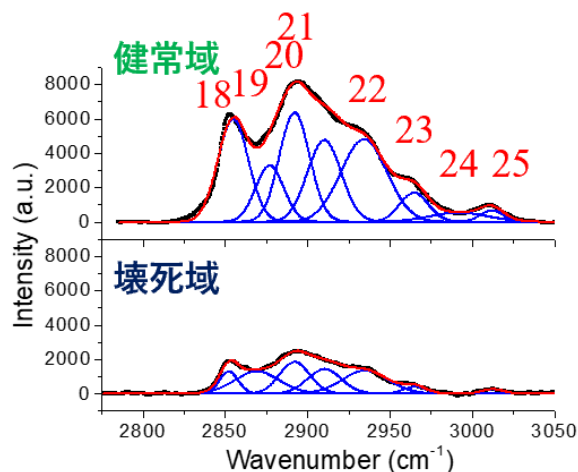
b. 波数 950-1150 cm⁻¹



c. 波数 1150-1600 cm⁻¹



d. 波数 2800-3050 cm⁻¹



3. 研究結果

① 壊死域と健常域の比較

Band 1は波数 930-980 cm^{-1} までの Hydroxyapatite 領域の波数である(図 1a)。中央の波数 960 cm^{-1} 付近が対称な結晶構造を保っている場合に高くなる一方、930-950 cm^{-1} 以下は非結晶構造を表すが、壊死域は波数が 930-950 cm^{-1} 以下の強度が増加しており、非結晶構造の割合が高いことを示した。Band 2(波数 1005 cm^{-1})や Band 7(波数 1208 cm^{-1})は Phenylalanine に対応するが、その強度が壊死域で低下していた。

Band 5(波数 1156 cm^{-1})と Band 11(波数 1526 cm^{-1})はいずれも Sphingomyelin に対応し、この強度が壊死域で低下していた(図 1b)。

Band 17(波数 1750 cm^{-1})や Band 18-20(波数 2850-2888 cm^{-1})はいずれも脂質部分に対応し、また Band 22-24(波数 2900-2990 cm^{-1})はタンパク質部分に対応するが、いずれもその強度が壊死域で低下していた(図 1cd)。

② 健常域に対する壊死域の病因ごとの比較

壊死域が健常域に比べて差異のあった以下の A-D の項目(A. Hydroxyapatite の非結晶構造部分、B. Sphingomyelin、C. Phenylalanine、D.タンパク質に対する脂質の強度)を、アルコール関連とステロイド関連で比較した。

まず A. 非結晶部分、B. スフィンゴミエリン、C. フェニルアラニンの健常域に対する壊死域の比として、ステロイド関連がそれぞれ A (1.5 \pm 0.5)、B (0.3 \pm 0.2)そして C (0.4 \pm 0.3)であり、アルコール関連が A (1.4 \pm 0.7)、B(0.5 \pm 0.3)そして C(0.2 \pm 0.6)であり、いずれも病因による有意な差異は認めなかった。

一方 D. タンパク質に対する脂質の比は、ステロイド関連 ONFH (3.4 \pm 3.0)、がアルコール関連 ONFH (1.3 \pm 0.5)と有意に高値であった(p=0.041)。

4. 考察

ラマン分光法では、蓄積されたデータベースとスペクトル形状を照合させることで物質同定が可能である。これまで変性軟骨や骨粗鬆症性骨の細胞外基質についてラマン分光法を用いた調査が報告されている^{4,5)}。本研究では ONFH に対して適用することで、

ONFH の病因によるその分子構造の差異を明らかにした。

健常域に比べて壊死域では非結晶構造部分で増加を認めたが、これは骨形成と骨吸収の不均衡な過程におこる Hydroxyapatite 格子の構造的な歪みがあることを示唆すると考えられた。

壊死域において、Sphingomyelin や Phenylalanine の Band における強度が低かったが、これは細胞死により、細胞膜を構成する一部である Sphingomyelin の分解や、栄養供給の欠如に伴う Phenylalanine の分解を示していると考えられた。これらの結果より、病因によっては差を認めず、壊死域全般に認める特徴であると考えられた。

一方、タンパク質に対する脂質の強度が、ステロイド関連の ONFH がアルコール関連の ONFH に対して高かった。過去の報告では MRI 評価で関節リウマチや SLE に対するステロイド治療群で骨髄の脂肪転換を認めるといった報告や⁶⁾、ステロイド関連 ONFH の健常域で骨髄脂肪細胞の大きさが増大するといった報告⁷⁾があり、壊死領域において、ステロイド関連 ONFH は脂質との関連性が示唆され、今後更なる研究の余地があると考えられた。

今後の展望として、さらに検証する症例を増やしたうえで、複数のリスク因子を持つ症例の場合、もっとも強い背景因子の特定が可能か検証することや、リスク因子のない ONFH や外傷性の ONFH と比較・解析することを検討している。

5. 結論

ONFH の分子構造の解析のためにラマン分光法を用いた。壊死域で Hydroxyapatite の非結晶構造の増加を認め、Sphingomyelin と Phenylalanine は壊死域で低下を認めたが病因による差はなかった。一方でステロイド関連 ONFH では、タンパク質に対する脂質の強度が、アルコール関連 ONFH に比べ壊死域で高値であった。

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) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010 Oct;468(10):2715-24.
- 2) Choi HR, Steinberg ME, Y Cheng E. Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems. Curr Rev Musculoskelet Med. 2015 Sep;8(3):210-20.
- 3) Pezzotti G, Rondinella A, Marin E, Zhu W, Aldini NN, Ulian G, Valdrè G. Raman spectroscopic investigation on the molecular structure of apatite and collagen in osteoporotic cortical bone. J Mech Behav Biomed Mater. 2017 Jan;65:264-273.
- 4) Buchwald T, Niciejewski K, Kozielski M, Szybowicz M, Siatkowski M, Krauss H. Identifying compositional and structural changes in spongy and subchondral bone from the hip joints of patients with osteoarthritis using Raman spectroscopy. J Biomed Opt. 2012Jan;17(1):017007.
- 5) Takahashi Y, Sugano N, Takao M, Sakai T, Nishii T, Pezzotti G. Raman spectroscopy investigation of load-assisted microstructural alterations in human knee cartilage: Preliminary study into diagnostic potential for osteoarthritis. J Mech Behav Biomed Mater. 2014Mar;31:77-85.
- 6) Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Devogelaer JP, Maldague B, Houssiau FA. Fat

conversion of femoral marrow in glucocorticoid-treated patients:a cross-sectional and longitudinal study with magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 1999 Jul;42(7):1405-11.

- 7) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Yamashita A, Sueishi K, Iwamoto Y. Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis-a histomorphometric study of autopsy cases. Pathol Res Pract. 2005;200(11-12):807-11

「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019」の検証

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)

令和元年 10 月に「特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン 2019」が発刊された。このガイドラインは 2016 年 6 月以前の英語および日本語文献を基に、まだ必要に応じて用手検索で抽出した文献も追加され作成されている。現在の診療ガイドラインの問題点を検証するため、班員から問題点等の意見を収集した。また、最新の関連した論文を整理し、診療ガイドライン改訂を目指した準備を行う。

1. はじめに

本邦において、厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班のガイドライン策定委員会で素案を作成し、日本整形外科学会ガイドライン委員会に受け継がれて、日本整形外科学会から特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン初版が 2019 年 10 月に発刊された[1]。疾患トピックの基本的特徴として 3 つの章からなる Background question (BQ; 第 1 章: 疫学、第 2 章: 病態、第 3 章: 診断) 12 題と、臨床診療における 4 つの章からなる Clinical question (CQ; 第 4 章: 保存療法、第 5 章: 手術治療・再生治療/骨移植、第 6 章: 手術治療・骨切り術、第 7 章: 手術治療・人工物置換) 13 題の計 25 題が設定された。各 BQ 及び CQ において、2016 年 6 月以前の Medline 及び医学中央雑誌から抽出された英語および日本語文献を基に、また、必要に応じて用手検索で抽出された文献も追加して選択し、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が作成された。

2. 目的

発刊されたガイドラインの検証及び改訂に向けて準備を行うことである。

3. 方法

2020 年 10 月に、厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班の研究分担者及び研究協力者に問題点等について意見を収集した。

4. 結果

全体を通して

- ・ 各分野に関し、詳細な検証がされており、股関節専門医には有用な内容が多い。
- ・ 一方で文章が多く、内容が羅列されている印象であり、股関節外科医以外は詳しく読んでいただけないのではないかと。

一般整形外科医や、リウマチ内科医、ひいては、一般の患者が読むことを意識し、表などを多用して分かりやすく記載するのが良いのではという意見があった。

- ・ 指定難病であるため、医療費助成についてなどの記載があってもよいのでは？

あくまで医療従事者に対する診療ガイドラインであることが基本である。

- ・ ステロイドの使用による薬害とは別であるという記載が必要では？

2020 年 9 月 2 日第 12 回重篤副作用総合対策検討会が開催され、ONFH は、重篤副作用疾患別対応マニュアルから削除されることが厚生労働省により決定されたため、今後は ONFH がステロイドの副作用と認定されなくなる。

第1章 疫学

BQ1-1: わが国における ONFH の基本特性(性・年齢分布など)は

BQ1-2: わが国における ONFH の有病率・発症率・発生率と諸外国との比較は

- ・ 疫学に関する数字は、表を使って文献と結果をまとめる形に統一した方が、臨床の現場に活用しやすいのでは

他の章のように表を用いることが提案された。

BQ1-3: ONFH の発生・発症に関する危険因子は

- ・ 本疾患における国際学会である the Association Research Circulation Osseous (ARCO)よりステロイド関連、アルコール関連 ONFH の定義が2019年に発表[2,3]されている。

これらは、Delphi study による結果である点に注意しなければならない。また、ステロイドとアルコールの両者が関連している場合についての記載はない。一方、今回のガイドラインでは明確な定義の記載はなく、研究毎により定義されているのが現状であり、定義について今後記載するかの検討が必要である。

BQ1-4: ONFH に遺伝の影響はあるか

- ・ 近年、脂肪細胞分化に関与する PPAR γ 遺伝子が注目されるようになっている[4,5]。

第3章 診断

BQ3-2: ONFH との鑑別診断は

- ・ 一過性大腿骨頭萎縮症に関して、『できるだけ早期に鑑別を行って正しい治療方針を』との記載がありますが、早期の鑑別診断を行うための、具体的な方法の記載は？

TOH に限らず、RDC や SIF といった、ONFH と鑑別診断を要する疾患の診断基準についての記載について検討が必要である。

BQ3-3: ONFH の重症度は

- ・ ARCO による病期分類の定義が発表されている

[6]。

国際的な基準に合わせるのも一つの考えであるが、これまで蓄積されてきたデータが変更により解釈が混乱することも予想される。JIC 病期分類において、Stage 3 の初期・後期を圧潰量 3 mm で定義している現在の基準を継続するのが現時点においては妥当である。

治療 序文

- ・ 序文において、Stage 2 では疼痛がないと前提で保存療法としているが、実際には Stage 2 で骨切り術や THA を行っている報告があるのでこれでよいのか。

今後検討を行う。

第4章 治療 保存療法

CQ4-3: ONFH に対する薬物療法は有用化か

- ・ ビスホスホネート製剤(アレンドロネート, ゼレドロネート)の投与による長期的な骨頭圧潰の抑制効果については述べられているが、薬物治療での疼痛コントロールについてはどうか

変形性股関節症ガイドライン 2016[7]で、薬物療法としては、NSAIDs、アセトアミノフェン、弱オピオイドが記載されている。

第6章 手術治療 骨切り術

- ・ 近年では CT や MRI を元に術前計画を立てることが多く論文報告も多くあるため、手術適応の評価として CT や MRI を元にした術前計画について記載をした方がよいのでは
- ・ 三次元的な健常域の評価方法に関しても触れても良いのでは

第7章 手術治療 人工股関節置換術

- ・ QOL についての CQ の設定は

変股症ガイドライン 2016 第6章 CQ1 では、「THA による QOL の向上は」と設定されているので、今後検討を行う。

その他、誤植、脱字等について報告された

5. 結論

発刊されたガイドラインについての問題点について報告された。これらを、改訂版を作成する際に反映させたい。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 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. 2019.
- 2) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis. J Arthroplasty. 2019; 34(1): 163-168.
- 3) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis. J Arthroplasty. 2019; 34(1): 169-174.e1.
- 4) Wyles CC, Paradise CR, Houdek MT, et al. CORR® ORS Richard A. Brand Award: Disruption in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPARG) Increases Osteonecrosis Risk Through Genetic Variance and Pharmacologic Modulation. Clin Orthop Relat Res. 2019;477(8):1800-1812.

- 5) Zhang Y, Bowen TR, Lietman SA, et al. PPARGC1B Is Associated with Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: A Genomewide Association Study on a Chart-Reviewed Cohort. J Bone Joint Surg Am. 2020;102(18):1628-1636.
- 6) Yoon BH, Mont MA, Koo KH, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. J Arthroplasty. 2020;35(4):933-940.
- 7) 日本整形外科学会・日本股関節学会 監修: 特発性大骨頭壊死症診療ガイドライン 2016. 南江堂. 2016.

別紙4

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
なし							

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
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. Epub 2019 Feb 28.	2020
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	92	139-144.	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)	63-568. doi: 10.1016/j.art.2019.08.062.	2020

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 Metho ds Programs Biomed.	184	105282. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105282.	2020
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 fiber-reinforced polyetheretherketone intramedullary nail.	Injury.	38(3)	678-682. doi: 10.1016/j.injury.2020.01.007.	2020
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
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 multicenter study in Japan.	Int Orthop.	44(4)	761-769. doi:10.1007/s00264-020-04480-6.	2020
Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Gangji V, Godman 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.	35(4)	933-940. doi:10.1016/j.arth.2019.11.029.	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.	Trans Med Imaging.	39(4)	1030-1040. doi:10.1109/TMI.2019.2940555.	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.	38(8)	466-471. doi:10.1016/j.jos.2019.06.009. PMC7135379.	2020
Sakoda H, Sugano N, Okamoto Y, Haishima Y.	A novel method to eliminate the influence of absorbed lipids on the characterization of ultra-high molecular weight polyethylene using Fourier-transform infrared spectroscopy.	Biomed Mater Eng.	31(2)	119-129. doi:10.3233/BME-201084.	2020

Hamada H, Takao M, Ando W, Sugano N.	Incidence and determinants of ante flexion impairment after rotational acetabular osteotomy.	J Orthop Res.	38(8)	1787-1792. doi:10.1002/jor.24600.	2020
Takashima K, Sakai T, Amano S, Hamada H, Ando W, Takao M, Hamasaki T, Nakamura N, Sugano N.	Does a computed tomography-based navigation system reduce the risk of dislocation after total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head? A propensity score analysis.	J Artif Organs.	23(3)	247-254. doi:10.1007/s10047-020-01158-z.	2020
Nakahara E, Uemura K, Ando W, Hamada H, Takao M, Sugano N.	Effect of a Modular Neck Hip Prosthesis on Anteversion and Hip Rotation in Total Hip Arthroplasty for Developmental Dysplasia of the Hip.	J Artif Organs.	23(3)	255-261. doi:10.1007/s10047-020-01162-3.	2020
Sugano N, Ando W, Fukushima W.	W. Cluster of SARS-CoV-2 infections linked to music clubs in Osaka, Japan: asymptotically infected persons can transmit the virus as soon as 2 days after infection.	J Infect Dis.	222(10)	1635-1640 doi:10.1093/infdis/jiaa542.	2020
Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, Laurynenka V, Kwon YC, Sheng Y, Sugano N, Hwang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung T, Huang H, Takahashi D, Lee SS, Wang M, Karino K, Shim SC, Zheng X, Miyamura T, Kang YM, Ye D, Nakamura J, Suh CH, Tang Y, Motomura G, Park YB, Ding H, Kuroda T, Choe JY, Li C, Nihiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang Y, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kouchi Y;	Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Kottyan LC, Weirauch MT, Parameswaran S, Eswar S, Salim H, Chen X, Yamamoto K, Harley JB, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC. Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus.	Ann Rheum Dis.	80(5)	632-640. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219209.	2020

Tani T, Ando W, Hamada H, Takao M, Sugano N.	Hip subluxation and osteophyte morphology are related to coronal contracture of the hip.	J Orthop Res.	In press	2020 Oct 23. doi:10.1002/jor.24891.	2020
Uemura K, Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N.	Minimum 10 years clinical results of an anatomical short stem with a proximal hydroxyapatite coating. Modern Rheumatology	Mod Rheumatol	In press	Feb2:1-10. doi:10.1080/14397595.2020.1868129.	2020
Ando W, Sakai T, Fukushima W, Kaneuji A, Ueshima K, Yamasaki T, Yamamoto T, Nishii T, Working group for ONFH guidelines, Sugano N.	Japanese Orthopaedic Association 2019 guidelines for or osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Sci.	126(1)	46-48 doi:10.1016/j.jos.2020.06.013.	2021
Hashimoto Y, Ando W, Sakai T, Takao M, Hamada H, Sugano N.	The Effects of Rasp Oversize on the Clinical and Radiographic Outcomes of Total Hip Arthroplasty With a Collared Satin-Finished Composite Beam Cemented Stem..	J Arthroplasty	36(6)	2055-2061 doi:10.1016/j.arth.2021.01.044.	2021
Sato R, Ando W, Hamada H, Takao M, Saito M, Sugano N.	Differences in knee joint degeneration between primary hip osteoarthritis and hip osteoarthritis secondary to hip developmental dysplasia: A propensity score-based analysis.	Mod Rheumatol.	In press	Feb15:1-10. doi:10.1080/14397595.2021.1883261.	2021
Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N.	Gamma-glutamyltransferase: A useful marker of habitual drinking in cases of alcohol-associated osteonecrosis of the femoral head. Alcohol and Alcoholism	Alcohol Alcohol.	56(2)	175-180. doi: 10.1093/alcalc/agaa117.	2021
Takashima K, Nakahara I, Hamada H, Ando W, Takao M, Uemura K, Sugano N.	A carbon fiber-reinforced polyetheretherketone intramedullary nail improves fracture site visibility on postoperative radiographic images.	Injury	In press	S0020-1383(21)00266-7. doi:10.1016/j.injury.2021.03.048.	2021

Uemura K, Otake Y, Takao M, Soufi M, Kawasaki A, Sugano N, Sato Y.	Automated segmentation of an intensity calibration phantom in clinical CT images using a convolutional neural network..	Int J Comput Assist Radiol Surg.	In press	Mar 17. doi: 10.1007/s11548-021-02345-w.	2021
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.	35(4)	1165. doi:10.1016/j.arth.2019.12.016.	2020
Kobayashi T, Morimoto T, Sonohata M, Mawatari M:	Letter to the Editor on "Prevalence of Sagittal Spinal Deformity Among Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty".	J Arthroplasty.	35(5)	1448-1449. doi:10.1016/j.arth.2020.01.068.	2020
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.	35(1)	198-203. doi:10.1016/j.arth.2019.08.009.	2020
Oba Y, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M:	Conventional cementless total hip arthroplasty in patients with dwarfism with height less than 140cm and minimum 10-year follow up: A clinical study.	J Orthop Sci.	26(1)	128-134. doi: 10.1016/j.jos.2020.02.001.	2021
Sonohata M, Nakashima T, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M:	Total hip arthroplasty using hydroxyapatite-coated cementless cup for rapidly destructive coxarthrosis: Minimum 10-year follow-	J Orthop Sci.	26(2)	225-229. doi: 10.1016/j.jos.2020.03.009.	2021
Takeshita S, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M:	Acute Deterioration of Kidney Function after Total Hip Arthroplasty.	Malaysian Orthopaedic Journal	14(2)	111-119 doi:https://doi.org/10.5704/MOJ.2007.020	
Naito Y, Hasegawa M, Tone S, Wakabayashi H, Sudo A.	Minimum 10-Year Follow-Up of Cementless Total Hip Arthroplasty With a 32-mm Cobalt - Chromium Head on Highly Cross-Linked Polyethylene and a Tapered, Fiber Metal Proximally Coated Femoral Stem.	J Arthroplasty.	36(2)	647-652. doi:10.1016/j.arth.2020.08.055.	2020

Hasegawa M, Naito Y, Tone S, Wakabayashi H, Sudo A.	Accuracy of acetabular cup insertion in an anterolateral supine approach using an accelerometer-based portable navigation system.	J Artif Organs.	24(1)	82-89. doi:10.1007/s10047-020-01206-8.	2021
Naito Y, Hasegawa M, Tone S, Wakabayashi H, Sudo A.	Thirteen-year results of cementless total hip arthroplasty with zirconia heads on highly cross-linked polyethylene.	Mod Rheumatol.	In press	Dec 1:1-9. doi:10.1080/14397595.2020.1847753.	2020
Hosoi T, Hasegawa M, Tone S, Nakasone S, Kishida N, Marin E, Zhu W, Pezzotti G, Sudo A.	MPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners retrieved from short-term total hip arthroplasty: Further evidences for the unsuitability of the MPC method.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater.	108(7)	2857-2867. doi:10.1002/jbm.b.34617.	2020
Tanaka T, Kaneko T, Hidaka R, Hashikura K, Ishikura H, Moro T, Tanaka S.	Midterm results of revision for migrated bipolar hemiarthroplasty in patients with hip osteoarthritis using cementless cup with the rim-fit technique.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(3)	2309499020954315. doi: 10.1177/2309499020954315.	2020
Kobayashi K, Kidera K, Itose M, Motokawa T, Chiba K, Osaki M.	Higher incidence of aseptic loosening caused by a lower canal filling ratio with a modified modular stem in total hip arthroplasty.	J Orthop Surg Res.	15(1)	568 doi: 10.1186/s13018-020-02101-x.	2020
Maruyama M, Lin T, Kaminow NI, Thio T, Storaci H.-W., Pan C.-C, Yao Z, Takagi M, Goodman S. B., Yang Y.-P.	The efficacy of core decompression for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits.	J Orthop Res.	In press	Oct 23. doi: 10.1002/jor.24888.	2020
Nagoya S, Okazaki S, Tateda K, Kosukegawa I, Kanaizumi A, Yamashita T.	Successful reimplantation surgery after extraction of well-fixed cementless stems by femoral longitudinal split procedure.	Arthroplast Today.	6(1)	123-128. doi: 10.1016/j.artd.2020.01.004.	2020
Murahashi Y, Teramoto A, Jimbo S, Okada Y, Kamiya T, Imamura R, Takashima H, Watanabe K, Nagoya S, Yamashita T.	Denosumab prevents periprosthetic bone mineral density loss in the tibial metaphysis in total knee arthroplasty.	Knee.	27(2)	580-586. doi: 10.1016/j.knee.2019.12.010.	2020

Kosukegawa I, Okazaki S, Yamamoto M, Nagoya S, Suzuki C, Shimizu J, Takahashi H, Yamashita T.	The proton pump inhibitor, lansoprazole, prevents the development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: an experimental and prospective clinical trial.	Eur J Orthop Surg Traumatol	30(4)	713-721. doi: 10.1007/s00590-020-02622-5.	2020
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.	33(7)	988-996. doi: 10.1002/ca.23520.	2020
Sasaki T, Akamatsu Y, Kobayashi H, Mitsuhashi S, Nejima S, Kumagai K, Saito T, Inaba Y	Rotational Changes in the Distal Tibial Fragment Relative to the Proximal Tibial Fragment at the Osteotomy Site after Open-Wedge High-Tibial Osteotomy	Biomed Res Int.	2021	6357109. doi: 10.1155/2021/6357109.	2021
Nejima S, Kumagai K, Kobayashi H, Yamada S, Akamatsu T, Ogino T, Sotozawa M, Inaba Y	Varus inclination of the tibia is related to patellofemoral osteoarthritis in Japanese female patients with moderate knee osteoarthritis.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	29(2)	652-658. doi: 10.1007/s00167-020-06000-w.	2021
Kumagai K, Fujimaki H, Yamada S, Nejima S, Matsubara J, Inaba Y.	Difference in the early postoperative change of the joint line convergence angle between opening wedge and closed wedge high tibial osteotomies.	J Orthop Surg Res.	16(1)	66. doi: 10.1186/s13018-021-02214-x.	2021
Kumagai K, Yamada S, Akamatsu T, Nejima S, Ogino T, Sotozawa M, Inaba Y.	Intraoperatively accurate limb alignment after opening wedge high tibial osteotomy can be lost by large knee joint line convergence angle during surgery.	Arch Orthop Trauma Surg.	141(1)	23-28. doi: 10.1007/s00402-020-03419-1.	2021
Kumagai K, Fujimaki H, Yamada S, Nejima S, Matsubara J, Inaba Y.	Changes of synovial fluid biomarker levels after opening wedge high tibial osteotomy in patients with knee osteoarthritis.	Osteoarthritis Cartilage.	In Press	Mar 25 doi: 10.1016/j.joca.2021.03.013.	2021
Yang F, Choe H, Kobayashi N, Tezuka T, Oba M, Miyamae Y, Morita A, Abe K, Inaba Y.	An automated real-time PCR assay for synovial fluid improves the preoperative etiological diagnosis of periprosthetic joint infection and septic arthritis.	J Orthop Res.	39(2)	348-355. doi: 10.1002/jor.24959.	2021

Hayashida K, Kawabata Y, Kato I, Kamiishi T, Matsuo K, Takeyama M, Inaba Y.	Clinical and pathological analysis of giant cell tumor of bone with denosumab treatment and local recurrence.	J Orthop Sci.	In press	Dec 23 doi: 10.1016/j.jos.2020.11.005.	2020
Morita A, Kobayashi N, Choe H, Tezuka T, Kawabata Y, Hayashida K, Higashihira S, Kato I, Inaba Y.	A rare case of osteoblastoma in the femoral head combined with cam-type femoroacetabular impingement: A case report.	SAGE Open Med Case Rep.	8	2050313X20978022. doi: 10.1177/2050313X20978022.	2020
Fujimaki H, Nakazawa A, Hirano M, Takeuchi T, Kadowaki A, Kusayama Y, Ide M, Kanai K, Kim Y, Matsubara J, Kumagai K, Inaba Y.	Status of fracture risk assessment and osteoporosis treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Nov 20	1-5. doi: 10.1080/14397595.2020.1847752.	2020
Higashihira S, Kobayashi N, Choe H, Sumi K, Inaba Y.	Use of a 3D Virtually Reconstructed Patient-Specific Model to Examine the Effect of Acetabular Labral Interference on Hip Range of Motion.	Orthop J Sports Med.	8(11)	2325967120964465. doi: 10.1177/2325967120964465.	2020
Nejima S, Kumagai K, Fujimaki H, Yamada S, Sotozawa M, Matsubara J, Inaba Y.	Increased contact area of flange and decreased wedge volume of osteotomy site by open wedge distal tibial tuberosity arc osteotomy compared to the conventional technique.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	In press	Sep 28 doi: 10.1007/s00167-020-06296-8.	2020
Yamada S, Kumagai K, Harigane K, Choe H, Tezuka T, Mochida Y, Inaba Y.	Factors associated with disease activity after orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	30(6)	997-1001. doi: 10.1080/14397595.2019.1702252.	2020
Ogino T, Kumagai K, Yamada S, Akamatsu T, Nejima S, Sotozawa M, Inaba Y.	Relationship between the bony correction angle and mechanical axis change and their differences between closed and open wedge high tibial osteotomy.	Musculoskeletal Disord. BMC	21(1)	675. doi: 10.1186/s12891-020-03703-6.	2020
Miyatake K, Kumagai K, Imai S, Yamaguchi Y, Inaba Y.	Sclerostin inhibits interleukin-1 β -induced late stage chondrogenic differentiation through downregulation of Wnt/b-catenin signaling pathway.	PLoS One.	15(9)	e0239651. doi: 10.1371/journal.pone.0239651.	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.	28(9)	3022-3030. doi: 10.1007/s00167-019-05762-2.	2020
Kobayashi D, Choe H, Kobayashi N, Tezuka T, Ike H, Inaba Y.	Association of Femoral Rotation With Whole-Body Alignment in Patients Who Underwent Total Hip Arthroplasty.	Arthroplast Today.	6(3)	532-537. doi: 10.1016/j.artd.2020.06.004.	2020
Kobayashi N, Sumi K, Higashihira S, Choe H, Tezuka T, Oishi T, Yukizawa Y, Morita A, Inaba Y.	Correlations and Reproducibility Between Radiographic and Radial Alpha Angles in the Evaluation of Cam Morphology.	Orthop J Sports Med.	8(7)	2325967120932922. doi: 10.1177/2325967120932922.	2020
Hayashida K, Kawabata Y, Kato I, Suzuki M, Takeyama M, Inaba Y.	G-CSF Production by Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma with Leukemoid Reaction Occurred in the Lower Leg: A Case Report.	JBJS Case Connect.	10(2)	e0624. doi: 10.2106/JBJS.CC.19.00624.	2020
Tsuji M, Akamatsu Y, Kobayashi H, Mitsugi N, Inaba Y, Saito T.	Joint line convergence angle predicts outliers of coronal alignment in navigated open-wedge high tibial osteotomy.	Arch Orthop Trauma Surg.	140(6)	707-715. doi: 10.1007/s00402-019-03245-0.	2020
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 without arthritis.	Mod Rheumatol.	30(3)	489-494. doi: 10.1080/14397595.2019.1621420.	2020
Nejima S, Akamatsu Y, Kobayashi H, Tsuji M, Mitsuhashi S, Sasaki T, Kumagai K, Inaba Y.	Relationship between lower limb torsion and coronal morphologies of the femur and tibia in patients with medial knee osteoarthritis.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	254. doi: 10.1186/s12891-020-03286-2.	2020
Watanabe S, Choe H, Kobayashi N, Ike H, Kobayashi D, Higashihira S, Inaba Y.	Utility of CT-based navigation in revision total hip arthroplasty for a patient with severe posterior pelvic tilt-case report.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	249. doi: 10.1186/s12891-020-03263-9.	2020

Tsuji M, Kobayashi N, Yukizawa Y, Oishi T, Takagawa S, Inaba Y.	Effect of Flurbiprofen and S-Flurbiprofen Patches on Multimodal Pain Management After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial.	J Arthroplasty.	35(8)	2033-2038. doi: 10.1016/j.art h.2020.04.006.	2020
Kobayashi D, Kobayashi N, Oishi T, Choe H, Tezuka T, Higashihira S, Inaba Y.	Prevalence of groin pain in unicycle athletes: A nationwide questionnaire survey.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(2)	2309499020934201. doi: 10.1177/2309499020934201.	2020
Kobayashi N, Choe H, Ike H, Higashihira S, Kobayashi D, Watanabe S, Kubota S, Inaba Y.	Evaluation of anterior inferior iliac spine impingement after hip arthroscopic osteochondroplasty using computer simulation analysis.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(2)	2309499020935533. doi: 10.1177/2309499020935533.	2020
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.	30(6)	718-724. doi: 10.1177/1120700019864077.	2020
Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Kubo Y, Utsunomiya T, Nakashima Y, Yamamoto T.	Effect of a Specific Questionnaire Sheet on Subclassification of Osteonecrosis of the Femoral Head.	Med Sci Monit.	May 4;26	e921327. doi: 10.12659/MSM.921327.	2020
Minokawa S, Yoshimura I, Kanazawa K, Hagio T, Nagatomo M, Sugino Y, Shibata Y, Yamamoto T.	Retrograde Drilling for Osteochondral Lesions of the Talus in Skeletally Immature Children.	Foot Ankle Int.	41(7)	827-833. doi: 10.1177/1071100720920847.	2020
Matsunaga T, Kamachi Y, Kinoshita K, Sakamoto T, Yamamoto T.	Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abductor Muscles Shortly After Curved Periacetabular Osteotomy.	J Arthroplasty.	36(2)	429-433. doi: 10.1016/j.art h.2020.08.041.	2020
Miyake S, Tamai M, Takeuchi Y, Izaki T, Shibata T, Tachibana K, Irie Y, Yamamoto T.	Where and what damage occurs at the acromial undersurface in patients with rotator cuff tears?	J Shoulder Elbow Surg.	29(10)	2065-2071. doi: 10.1016/j.js e.2020.02.002.	2020
Yamaguchi R, Nakamura T, Yamamoto T, Takamura K, Yanagida H, Yamaguchi T, Nakashima Y.	Subchondral fracture of the femoral head in children: Differential diagnosis of pediatric hip pain.	J Orthop Surg (Hong Kong)	28(2)	2309499020937862. doi: 10.1177/2309499020937862.	2020

Setoguchi D, Kinoshita K, Kamada S, Sakamoto T, Kise N, Kotani N, Goto K, Shiota E, Inoue T, Yamamoto T.	Hybrid Assistive Limb improves restricted hip extension after total hip arthroplasty.	Assist Technol.	Jan 22	1-9. doi: 10.1080/10400435.2020.1712498.	2020
Motomura G, Yamamoto T, Kubo Y, Utsunomiya T, Hamai S, Ikemura S, Fujii M, Nakashima Y.	Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy Combined with Re-Sphericalization of the Collapsed Femoral Head Using Calcium Phosphate Cement Filling.	Surg Technol Int.	36	347-350.	2020
Kaneyama H, Morishita Y, Kawano O, Yamamoto T, Maeda T.	Acute Attack of Pseudogout with the Wide Lesion in Lumbar Spondylolytic Spondylolisthesis.	Case Rep Orthop.	2020	4512695. doi: 10.1155/2020/4512695.	2020
Nakayama S, Nishio J, Nakatani K, Nabeshima K, Yamamoto T.	Giant Cell Tumor of Tendon Sheath With a t(1;1)(p13;p34) Chromosomal Translocation.	Anticancer Res.	40(8)	4373-4377. doi: 10.21873/anticancerres.14440.	2020
Hagio T, Yoshimura I, Kanazawa K, Minokawa S, Yamamoto T.	Morphology of Anterior Talofibular Ligament After Arthroscopic Lateral Ankle Ligament Repair.	Foot Ankle Int.	41(8)	993-1001. doi: 10.1177/1071100720920610.	2020
Xu M, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Baba S, Kawano K, Nakashima Y.	Proximal femoral morphology after transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: A three-dimensional simulation study.	Orthop Traumatol Surg Res.	106(8)	1569-1574. doi: 10.1016/j.otsr.2020.07.003.	2020
Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Baba S, Xu M, Nakashima Y.	Differences in the microarchitectural features of the lateral collapsed lesion between osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the femoral head.	Bone.	Dec;141	115585. doi: 10.1016/j.bone.2020.115585.	2020
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Hamai S, Fujii M, Kawano K, Nakashima Y.	Risk factors for radiological changes after bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head.	Mod Rheumatol.	Jul 14	1-8. doi: 10.1080/14397595.2020.1775959.	2020
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Xu M, Nakashima Y.	Is bone mineral density lower in the necrotic lesion in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head?	J Orthop Res.	38(11)	2434-2442. doi: 10.1002/jor.24674.	2020

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 Spi	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.	25(1)	145-151. doi: 10.1016/j.jos.2019.02.014.	2020
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.	30(1)	184-190. doi: 10.1080/14397595.2018.1558917.	2020
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Yoshii T, Okawa A.	Portable imageless navigation system and surgeon's estimate for accurate evaluation of acetabular cup orientation during total hip arthroplasty in supine position.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	30(4)	707-712. doi: 10.1007/s00590-020-02625-2.	2020
Katano H, Ozeki N, Kohno Y, Nakagawa Y, Koga H, Watanabe T, Jinno T, Sekiya I.	Trends in arthroplasty in Japan by a complete survey, 2014-2017.	J Orthop Sci.	Sep 12	S0949-2658(20)30243-8. doi: 10.1016/j.jos.2020.07.022.	2020
Taniguchi N, Jinno T, Endo H, Wako M, Tatsuno R, Ochiai S, Haro H.	Improvement of locomotive syndrome after total hip arthroplasty: A two-year longitudinal cohort study.	Mod Rheumatol.	In press	Oct 2 1-9. doi: 10.1080/14397595.2020.1823552.	2020
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Yoshii T, Okawa A.	Incidence of tensor fasciata muscle atrophy after using the modified Watson-Jones anterolateral approach in total hip arthroplasty.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	In press.	Oct 10 doi: 10.1007/s00590-020-02806-z.	2020
Akiyama K, Sakai T, Koyanagi J, Yoshikawa H, Sugamoto K.	Age-related differences in morphology and kinematics of the native hip.	J Orthop Res.	In press	Jul 16 doi: 10.1002/jor.24806.	2020
Seki K, Ogasa H, Tokushige A, Imagama T, Seki T, Nakashima D, Sakai T.	Ultrasonography-detected synovitis of hand is associated with the presence of synovitis in the forefoot of patients with rheumatoid arthritis.	J Orthop Sci	Oct 5:S0949-2658(20)	30267-0. doi: 10.1016/j.jos.2020.09.002.	2020

Imagama T, Nakashima D, Seki K, Seki T, Matsuki Y, Yamazaki K, Sakai T.	Comparison of bacterial culture results of preoperative synovial fluid and intraoperative specimens in patients with joint infection.	J Infect Chemother.	In press :S1341-321X(20)	Dec 7 doi: 10.1016/j.jia.2020.11.006.	2020
Nishino T, Mishima H, Kawamura H, Yoshizawa T, Miyakawa S, Yamazaki M.	Ten-year results of 55 dysplasia hips of hip offset and leg length reconstruction in total hip arthroplasty with cementless tapered stems having a high offset option designed for dysplastic femur.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(1)	2309499020909499. doi: 10.1177/2309499020909499.	2020
Nishino T, Ochiai F, Yoshizawa T, Mishima H, Yamazaki M.	Isolated Distal Fibular Stress Fracture after Total Hip Arthroplasty in a Patient with Developmental Dysplasia of the Hip.	Case Rep Orthop.	Jan 20	4218719. doi: 10.1155/2020/4218719.	2020
Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Kato S, Tsuchiya H.	Contralateral Lower-Limb Functional Status Before Total Hip Arthroplasty: An Important Indicator for Postoperative Gait Speed.	J Bone Joint Surg Am.	In press.	Mar 29 doi: 10.2106/BJBS.20.00949.	2021
Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Yoshitani J, Yamamuro Y, Taninaka A, Kato S, Yahata T, Tsuchiya H.	The prevalence and impact of sarcopenia in females undergoing total hip arthroplasty: A prospective study.	Mod Rheumatol.	Mar 30	1-6. doi: 10.1080/14397595.2021.1899603.	2021
Kato S, Demura S, Shinmura K, Yokogawa N, Kabata T, Matsubara H, Kajino Y, Igarashi K, Inoue D, Kurokawa Y, Oku N, Tsuchiya H.	Association of low back pain with muscle weakness, decreased mobility function, and malnutrition in older women: A cross-sectional study.	PLoS One.	16(1)	e0245879. doi: 10.1371/journal.pone.0245879.	2021
Saiki Y, Ojima T, Kabata T, Kubo N, Hayashi S, Tsuchiya H.	Gradual exacerbation of knee flexion angle after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus.	Mod Rheumatol.	Feb 25	1-11. doi:10.1080/14397595.2020.1868688.	2020
Takagi T, Kabata T, Hayashi K, Fang X, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Periodic injections of adipose-derived stem cell sheets attenuate osteoarthritis progression in an experimental rabbit model.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	691. doi: 10.1186/s12891-020-03718-z.	2020

Kato S, Kurokawa Y, Kabata T, Demura S, Matsubara H, Kajino Y, Okamoto Y, Kimura H, Shinmura K, Igarashi K, Shimizu T, Yonezawa N, Yokogawa N, Tsuchiya H.	Improvement of locomotive syndrome with surgical treatment in patients with degenerative diseases in the lumbar spine and lower extremities: a prospective cohort study.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	515. doi: 10.1186/s12891-020-03547-0.	2020
Yoshitani J, Kabata T, Arakawa H, Kato Y, Nojima T, Hayashi K, Tokoro M, Sugimoto N, Kajino Y, Inoue D, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats.	Sci Rep.	10(1)	11182. doi: 10.1038/s41598-020-68184-y.	2020
Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Association between total hip arthroplasty following periacetabular osteotomy and acetabular component overhang.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	30(8)	1431-1439. doi: 10.1007/s00590-020-02714-2.	2020
Ohmori T, Kabata T, Kato S, Takagi T, Kajino Y, Inoue D, Taga T, Yamamoto T, Kurokawa Y, Yoshitani J, Ueno T, Ueoka K, Yamamuro Y, Yahata T, Tsuchiya H.	The efficacy of total hip arthroplasty on locomotive syndrome and its related physical function in patients with hip osteoarthritis.	J Orthop Sci.	26(3)	389-395. doi: 10.1016/j.jos.2020.04.011.	2020
Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Ueno T, Ueoka K, Tsuchiya H.	The use of density mapping in the analysis of thigh pain after total hip arthroplasty in patients with well-fixed tapered wedge stems.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(2)	2309499020930306. doi: 10.1177/2309499020930306.	2020
Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ueno T, Taga T, Yamamoto T, Takagi T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Importance of Three-Dimensional Evaluation of Surgical Transepicondylar Axis in Total Knee Arthroplasty.	J Knee Surg.	In Press	Jun 8. doi: 10.1055/s-0040-1712087.	2020
Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Yoshitani J, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Patient-reported outcomes following primary total hip arthroplasty in Crowe type III or IV developmental dysplasia are comparable to those in Crowe type I: a case-control study of 96 hips with intermediate-term follow-up.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	344. doi: 10.1186/s12891-020-03371-6.	2020

Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Anterior pelvic plane tilt poorly estimates the sagittal body alignment due to internal rotation of innominate bone.	J Orthop Res.	39(3)	580-589. doi: 10.1002/jor.24760.	2020
Inoue D, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Ueno T, Taga T, Takagi T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Postsurgical infection from using a computed tomography-based hip navigation system during total hip arthroplasty.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	30(6)	1097-1101. doi:10.1007/s00590-020-02676-5.	2020
Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Risk factors for pressure ulcers from the use of a pelvic positioner in hip surgery: a retrospective observational cohort study in 229 patients.	Patient Saf Surg.	14	10. doi:10.1186/s13037-020-00237-7.	2020
Ueoka K, Kajino Y, Kabata T, Inoue D, Yoshitani J, Ueno T, Yamamuro Y, Shirai T, Tsuchiya H.	The feasibility of iodine-supported processing for titanium with different surfaces.	J Orthop Sci.	25(6)	1095-1100. doi:10.1016/j.jos.2019.12.013	2020
Fujita K, Kabata T, Kajino Y, Tsuchiya H.	Optimizing leg length correction in total hip arthroplasty.	Int Orthop.	44(3)	437-443. doi:10.1007/s00264-019-04411-0.	2020
Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, Ueno T, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Anatomic stem inserted according to native anteversion could reproduce the native anterior distance of the femoral head and decrease bony impingement in total hip arthroplasty.	Int Orthop.	44(2)	245-251. doi: 10.1007/s00264-019-04394-y.	2020
Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Takagi T, Ohmori T, Yoshitani J, Tsuchiya H.	Influence of pelvic sagittal tilt on 3-dimensional bone coverage in total hip arthroplasty: a simulation analysis.	Hip Int.	30(3)	288-295. doi: 10.1177/1120700019868780.	2020
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.	30(2)	397-401. doi: 10.1080/14397595.2019.1592799.	2020
Osawa Y, Seki T, Okura T, Takegami Y, Ishiguro N, Hasegawa Y.	Curved Intertrochanteric Varus Osteotomy vs Total Hip Arthroplasty for Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients Under 50 Years Old.	J Arthroplasty.	35(6)	1600-1605. doi: 10.1016/j.arth.2020.01.026.	2020

Shimodan S, Sato D, Takahashi K, Nakamura Y, Hyakkan R, Watanabe T, Hishimura R, Ota M, Shimizu H, Hojo Y, Hasegawa Y, Chubachi T, Yasui K, Tsujimoto T, Tsukuda Y, Asano T, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N, Shimizu T.	Ten years change in post fracture care for hip fracture patients.	J Bone Miner Metab.	38(2)	222-229. doi: 10.1007/s00774-019-01047-3.	2020
Irie T, Orías AAE, Irie TY, Nho SJ, Takahashi D, Iwasaki N, Inoue N.	Three-dimensional curvature mismatch of the acetabular radius to the femoral head radius is increased in borderline dysplastic hips.	PLoS One	15(4)	e0231001. doi: 10.1371/journal.pone.0231001.	2020
Hamasaki M, Terkawi MA, Onodera T, Tian Y, Ebata T, Matsumae G, Alhasan H, Takahashi D, Iwasaki N.	Transcriptional profiling of murine macrophages stimulated with cartilage fragments revealed a strategy for treatment of progressive osteoarthritis.	Sci Rep.	10(1)	7558. doi: 10.1038/s41598-020-64515-1	2020
Irie T, Espinoza Orías AA, Irie TY, Nho SJ, Takahashi D, Iwasaki N, Inoue N.	Computed Tomography-Based Three-Dimensional Analyses Show Similarities in Anterosuperior Acetabular Coverage Between Acetabular Dysplasia and Borderline Dysplasia.	Arthroscopy.	36(10)	2623-2632. doi: 10.1016/j.arthro.2020.05.049.	2020
Shimizu T, Yokota S, Kimura Y, Asano T, Shimizu H, Ishizu H, Iwasaki N, Takahashi D.	Predictors of cartilage degeneration in patients with subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a retrospective study.	Arthritis Research & Therapy	22(1)	150. doi: 10.1186/s13075-020-02243-7.	2020
Takahashi K, Shimizu T, Asano T, Terkawi MA, Iwasaki N, Takahashi D.	Long-term clinical and radiological outcomes of primary total hip arthroplasty with modular femoral stem in middle-aged Asian patients	J Arthroplasty.	35(12)	3650-3655. doi: 10.1016/j.arth.2020.06.079.	2020
Tian Y, Terkawi MA, Onodera T, Alhasan H, Matsumae G, Takahashi D, Hamasaki M, Ebata T, Aly MK, Shimizu T, Uetsuki K, Kadoya K, Iwasaki N.	Blockade of XCL1/lymphotactin ameliorates severity of periprosthetic osteolysis triggered by polyethylene-particles.	Front Immunol.	11	1720. doi: 10.3389/fimmu.2020.01720.	2020

Nonokawa M, Shimizu T, Yoshinari M, Hashimoto Y, Nakamura Y, Takahashi D, Asano T, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Iwasaki N, Ishizu A.	Association of neutrophil extracellular traps with the development of idiopathic osteonecrosis of the femoral head.	Am J Pathol.	190(11)	2282-2289. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.008.	2020
Kataoka Y, Shimizu T, Takeda R, Tadano S, Saito Y, Osuka S, Ishida T, Samukawa M, Irie T, Takahashi D, Iwasaki N, Tohyama H.	Effects of unweighting on gait kinematics during walking on a lower-body positive-pressure treadmill in patients with hip osteoarthritis.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	46. doi: 10.1186/s12891-020-03909-8.	2021
Yokota S, Sakamoto K, Shimizu Y, Asano T, Takahashi D, Kudo K, Iwasaki N, Shimizu T.	Evaluation of whole-body modalities for diagnosis of multifocal osteonecrosis—a pilot study.	Arthritis Res Ther.	23(1)	83. doi: 10.1186/s13075-021-02473-3.	2021
Takahashi D, Noyama Y, Asano T, Shimizu T, Irie T, Terkawi MA, Iwasaki N.	Finite element analysis of double-plate fixation using reversed locking compression-distal femoral plates for Vancouver B1 periprosthetic femoral fractures.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	276. doi: 10.1186/s12891-021-04152-5.	2021
Shimomura K, Hamada H, Hart DA, Ando W, Nishii T, Trattng S, Nehrer S, Nakamura N.	Histological Analysis of Cartilage Defects Repaired with an Autologous Human Stem Cell Construct 48 Weeks Postimplantation Reveals Structural Details Not Detected by T2-Mapping MRI.	Cartilage.	In press	Jan 29 doi: 10.1177/1947603521989423.	2021
Kobayashi M, Chijimatsu R, Hart DA, Hamamoto S, Jacob G, Yano F, Saito T, Shimomura K, Ando W, Chung UI, Tanaka S, Yoshikawa H, Nakamura N.	Evidence that TD-198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium-derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway.	J Tissue Eng Regen Med.	15(2)	103-115. doi: 10.1002/term.3149.	2021
Hevesi M, Jacob G, Shimomura K, Ando W, Nakamura N, Krych AJ.	Current hip cartilage regeneration/repair modalities: a scoping review of biologics and surgery."	Int Orthop.	45(2)	319-333. 2020;10.1007/s00264-020-04789-2.	2021
Tsuda T, Hashimoto Y, Okamoto Y, Ando W, Ebina K.	Meta-analysis for the efficacy of bisphosphonates on hip fracture prevention.	J Bone Miner Metab.	38(5)	678-686. doi: 10.1007/s00774-020-01096-z.	2020

小山 由貴, 南端 翔多, 直江 祐樹, 刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 須藤 啓広.	上方アプローチによるTHA 後早期の TUG の回復過 程.	Hip Joint	46(2)	199-201	2020
直江 祐樹, 南端 翔多, 小山 由貴, 刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 須藤 啓広.	上方アプローチによるTHA 後早期の股関節外旋・内 旋筋力の回復過程	Hip Joint	46(2)	84-872020	2020
南端 翔多, 直江 祐樹, 小山 由貴, 刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 須藤 啓広	上方アプローチによるTHA 後早期の股関節周囲筋筋 力の回復過程.	Hip Joint	46(2)	80-83	2020
内藤 陽平, 長谷川 正裕, 刀根 慎恵, 若林 弘樹, 須藤 啓広	K-MAX Q HIP システムを用 いた人工股関節全置換術 の術後平均 14 年の長期成	Hip Joint	46(2)	847-852	2020
刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 内藤 陽平, 若林 弘樹, 須藤 啓広	人工股関節全置換術後に 発生した遠位型 DVT にお ける Xa 阻害薬治療介入の 有無による比較検討.	Hip Joint	46(1)	165-168	2020
内藤 陽平, 長谷川 正裕, 刀根 慎恵, 若林 弘樹, 須藤 啓広	VerSys ファイバーメタルテ ーパーステムを用いた人工 股関節置換術の術後平均 12 年の長期成績	日本整形外科 災害外科学会 雑誌	63(1)	75-76	2020
伊藤重治, 高窪祐弥, 門馬亮介, 大木弘治, 浦山安広, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	人工股関節全置換術当日 の離床は静脈血栓塞栓症 の発生を減らすか?	Hip Joint	46	259-262.	2020
大木弘治, 佐々木幹, 鮫島健志, 門馬亮介, 伊藤重治, 高窪祐弥, 浦山安広, 石井政次, 高木理彰	THA 術後の下肢静脈エコ ー実施時期による DVT の 検討	Hip Joint	46	929-931	2020
高橋健大, 高窪祐弥, 伊藤重治, 門馬亮介, 大木弘治, 浦山安広, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	直接経口抗凝固薬を再開 後に術後血腫を認めた人 工股関節全置換術の 1 例.	Hip Joint	46	1095-1098	2020
門馬亮介, 伊藤重治, 高窪祐弥, 浦山安広, 鮫島健志, 大木弘治, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	人工股関節全置換術術前 の歯科口腔スクリーニング.	Hip Joint .	46:	1003-1005	2020
名越 智	SI を用いた人工股関節全 置換術. II. 術中手術支援	関節外科	39	59-65	2020
名越 智, 鈴木大輔, 寺本篤史, 岡田葉平, 佐々木幹人, 渡邊耕太, 小助川維摩, 舘田健児, 金泉 新, 山下敏彦	骨盤・下肢領域における橋 渡し研究を生むサージカル トレーニング.	関節外科	39	861-866	2020
鈴木大輔, 名越 智.	半月板の基礎. 半月の発 生と解剖	整・災外	63	485-492	2020

清水淳也, 藤田裕樹, 名越智, 松山敏勝, 山下敏彦	股関節痛を主訴に来院した小児急性リンパ性白血病の1例	整・災外	63	977-979	2020
小助川維摩, 舘田健児, 金泉新, 山下敏彦, 名越智, 佐々木幹人, 清水淳也	患者の社会的要因が人工股関節全置換術後の患者立脚型機能評価に及ぼす影響	Hip Joint	46	42-45	2020
金泉新, 鈴木大輔, 名越智, 舘田健児, 小助川維摩, 山下敏彦	人工股関節ショートステムの有限要素法を用いた初期固定性の評価	東日本整災誌	32 (1)	6-11	2020
舘田健児, 名越智, 小助川維摩, 佐々木幹人, 清水淳也, 金泉新, 山下敏彦	札幌医大における人工股関節全置換術に対する取り組み・課題	北整災外	62 (1)	39-43	2020
小助川維摩, 舘田健児, 清水淳也, 金泉新, 佐々木幹人, 名越智, 山下敏彦	既存カップにポリエチレンライナーのセメント固定を要した THA 再置換症例の術後成績	北整災外	62(1)	77-80	2020
鈴木大輔, 名越智, 金泉新, 喜沢史弥, 山下敏彦	後壁が不足した寛骨臼形成不全における大腿骨頭の接触圧分布	臨床バイオメカニクス	41	79-84	2020
福島 若葉	【整形外科臨床研究の手引き-適切に行い,正しく読み解くために】臨床研究のデザイン	記述疫学研究			
稲葉 裕, 崔 賢民	人工関節周囲感染の診断, 治療と感染対策の最新情報	日本整形外科学会雑誌	94 (10)	841-849	2020
宮武和馬, 藤澤隆弘, 大歳晃生, 稲葉 裕	CT/MRI のリファレンス画像を同期させた超音波ガイド下 intervention : 整形外科診療における注射(注入)療法のコツ	Monthly Book Orthopaedics	33(10)	203-210	2020
宮武和馬, 藤澤隆弘, 大歳晃生, 稲葉 裕	エコーの機種を選定方法. 特集 整形外科診療におけるエコー入門—さあ使ってみよう超音波	災害外科	63(10)	1261-1266	2020
池 裕之, 大庭真俊, 稲葉 裕	ナビゲーション支援による寛骨臼回転骨切り術. 各種骨盤骨切り術とそのメリット	臨床整形外科	55(6)	705-712	2020
池 裕之, 稲葉 裕	コンピュータナビゲーションシステムを用いた寛骨臼回転骨切り術	関節外科	39	627-630	2020
池 裕之, 稲葉 裕.	コンピュータナビゲーションシステムを用いた寛骨臼回転骨切り術. 関節外科. 39:624-630, 2020.	関節外科	39	624-630	2020
崔 賢民, 渡部慎太郎, 稲葉裕, 小林直実, 友山瑛人	整形外科領域のバイオフィルム感染に関する国際コンセンサス. 日本骨	関節感染症学会雑誌	33	15-18	2020

池 裕之、稲葉 裕	整形外科学レビュー2021-2022. III章 下肢 7-2 変形性股関節症	総合医学社.		150-157	2021
手塚太郎、稲葉 裕	3 術中・術後管理(抗凝固薬投与, 弾性ストッキング, フットポンプの使用). 第1章 VTE(予防法, 発生時の対応). スペシャリストがすすめる人工関節手術合併症対策	南江堂		8-11	2021
手塚太郎、稲葉 裕	2 術前検査(エコー, 血液検査など). 第1章 VTE(予防法, 発生時の対応). スペシャリストがすすめる人工関節手術合併症対策	南江堂		5-7	2021
手塚太郎、稲葉 裕	1 術後 VTE 発症のメカニズム, 疫学など. 第1章 VTE(予防法, 発生時の対応). スペシャリストがすすめる人工関節手術合併症対策	南江堂		2-4	2021
手塚太郎、稲葉 裕	10 術前患者教育から術後後療法〜クリニカルパスの活用〜. 第4章合併症対策・術後管理 より安全な手術を行うために. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		266-272	2021
手塚太郎、稲葉 裕	8 周術期 VTE 予防の実際と VTE への対応. 第4章合併症対策・術後管理 より安全な手術を行うために. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		255-260	2021
崔 賢民、稲葉 裕	3 感染予防法. 第4章合併症対策・術後管理 より安全な手術を行うために. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		224-228	2021
池 裕之、稲葉 裕	4 Zweymuller 型ステムを用いた手術. §4. THA: ステム. 第3章 手術手技の実際. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		170-176	2021
石田 崇、稲葉 裕	6 前方進入. §1. BHA・THA に用いられる進入法. 第3章 手術手技の実際. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		113-121	2021

池 裕之、稲葉 裕	5 側方進入. §1. BHA・THA に用いられる進入法. 第3章 手術手技の実際. BHA THA 人工股関節置換術パーフェクト	羊土社		101-112	2021
池 裕之、稲葉 裕	4 インプラントの分類～セメントレスシステム～. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		52-57	2021
大庭真俊、稲葉 裕	3 インフォームドコンセントの実際と注意点. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		48-52	2021
大庭真俊、稲葉 裕	2 術前の準備. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		44-47	2021
大庭真俊、水野祐介、稲葉 裕	1 術前の患者全身評価. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術	羊土社		38-43	2021
崔 賢民、稲葉 裕	国際コンセンサス 2018—SSI/PJI 診断の概要— Part 2 SSI/PJI の診断と治療. 特集 整形外科感染症診療—最新のトピックス—国際コンセンサス 2018 を中心に?	Bone Joint Nerve. アークメディア	10(1)	63-67	2020
市堰 徹, 植田修右, 相馬大輔, 平田寛明, 兼氏 歩, 川原範夫.	骨髄由来間葉系幹細胞による疼痛緩和および軟骨における tumor necrosis factor α -stimulated gene 6 の発現—股関節炎・変形性股関節症モデルでの検討—.	Hip Joint.	46	789-793	2020
植田修右, 市堰 徹, 相馬大輔, 土屋雅信, 平田寛明, 兼氏 歩, 川原範夫	低酸素環境下ステロイド性骨細胞壊死に対するミトコンドリア転写因子 A による細胞保護作用.	Hip Joint.	46	34-37	2020
松本智里, 加藤真由美, 兼氏 歩, 市堰 徹, 福井清数, 高橋詠二, 平松知子, 谷口好美	女性人工股関節全置換術患者の術前後の歩容の自己評価モデルの開発: 構造方程式モデリングを用いた分析.	日本看護科学会誌	40	177-186	2020

井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 尾島朋宏, 土屋弘行.	Surgical Site Infection(SS I)の予防 術前手指消毒と術中創洗浄のエビデンスと実際.	整形外科最小侵襲手術ジャーナル	98	39-45.	2021
加畑多文, 楫野良知, 井上大輔, 大森隆昭, 吉谷純哉, 上野琢郎, 高木知治, 上岡 顕, 山室裕紀, 谷中惇, 齊木理友, 土屋弘行.	寛骨臼の骨欠損に対する再建法. 金属製補填材料による再建.	関節外科	40	198-204.	2021
西村愛世, 加畑多文, 吉谷純哉, 楫野良知, 井上大輔, 土屋弘行.	3次元テンプレティングソフトウェアを用いた大腿骨転子部骨折における short femoral nail の理想的挿入位置の検討.	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	63	619-620.	2020
高木知治, 加畑多文, 八幡徹太郎, 加藤仁志, 楫野良知, 井上大輔, 土屋弘行.	人工膝関節全置換術前後における移動機能改善度. ロコモ度テストを用いた前向き研究.	Loco Cure	6	212-215.	2020
楫野良知, 加畑多文, 白井寿治, 多賀 正, 井上大輔, 加藤貴士, 上岡 顕, 土屋弘行.	ヨード担持抗菌インプラントの基礎研究と臨床応用.	臨床整形外科	55	339-343.	2020
井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 大森隆昭, 上野琢郎, 吉谷純哉, 上岡 顕, 山室裕紀, 土屋弘行.	人工関節周囲感染(PJI)の患者リスク因子. 第2回国際コンセンサスを踏まえて.	臨床整形外科	55	321-327.	2020
井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 土屋弘行.	整形外科手術における感染予防に関する知見. 第2回国際コンセンサスを踏まえて.	整形・災害外科	63	261-266.	2020
神野哲也	股関節周辺の外傷・障害の病態特性.	理学療法	37(8)	676-683	2020
坂井孝司	特発性大腿骨頭壊死症の診断基準と鑑別診断	Monthly Orthopaedics	33(8)	5-14	2020
関泰輔, 竹上靖彦, 大澤郁介, 草野大樹, 金子慎哉, 牧田和也, 落合聡史	股関節後方関節包と短外旋筋群の切除量の違いによる股関節内旋角度の変化 解剖用屍体による検討.	Hip Joint	46	195-198	2020
石原 昌人, 仲宗根 哲, 翁長正道, 平良 啓之, 西田 康太郎	当院における急速破壊型股関節症に対してTHAを行った症例の検討.	Hip Joint	46	1112-1115	2020
翁長 正道, 仲宗根 哲, 石原昌人, 平良 啓之, 西田 康太郎, 高江洲 美香	DAA-THA における大腿骨挙上デバイスを用いたテーパウェッジ型ステムの設置角度の検討.	Hip Joint	46	857-860	2020

仲宗根 哲, 石原 昌人, 翁長正道, 平良 啓之, 西田 康太郎, 高江洲 美香	側臥位THAにおける機能的骨盤基準面を参照したカップ設置支援デバイスを用いたカップ設置精度.	Hip Joint	46	219-224	2020
仲宗根 哲, 石原 昌人, 翁長正道, 平良 啓之, 西田 康太郎, 高江洲 美香, 宮田 佳英	【股関節領域の術前・術中支援技術 Up to date】術中手術支援 仰臥位THAのための簡便な術中カップ設置支援デバイス HipPointer いつでも、どこでも、誰とでも正確なカップ設置.	関節外科	39	688-694	2020
翁長 正道, 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.	ノンナビゲーションのコンピュータ支援技術を用いたDAA-THAの現状と課題.	整形外科と災害外科	1	223-227	2020
高橋大介, 浅野毅, 清水智弘, 高橋要, 岩崎倫政.	大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の診断と治療	臨床整形外科	55(1)	11-15	2020
高橋大介	乳児健診による股関節脱臼ハイリスク児の早期発見はいかに大切か～処女歩行開始後の診断遅延例ゼロ社会に向けた試み～	札幌市小児科医会ニュース	第90号	8-12	2020
高橋大介, 清水智弘, 高橋要, 中村夢志郎, 入江徹, 岩崎倫政	北海道大学における人工股関節全置換術に対する取り組み・課題ー歴史から学んだ新規セメントステム開発ー	北海道整形災害外科学会雑誌	55(1)	33-38	2020
亀ヶ谷真琴, 高橋大介	骨移植を要さない骨盤骨切り術 (angulated innominate osteotomy; AIO)	整形・災害外科	63(12)	1606-1609	2020
安藤 渉, 菅野伸彦	特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの特徴と概要	Monthly Orthopedics.	33(8)	1-4	2020

特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者QOL向上に資する大規模多施設研究班
令和2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	旭川医科大学医学部 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 整形外科学	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	横浜市立大学大学院医学研究科 整形外科学	主任教授
	山本卓明	福岡大学医学部 整形外科学	教授
	中島康晴	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学	教授
	神野哲也	獨協医科大学医学部 整形外科学	教授
	兼氏 歩	金沢医科大学医学部 整形外科学	特任教授
	坂井孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学	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	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 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 パブリックヘルス領域	准教授
	三木秀宣	国立病院機構大阪医療センター 整形外科	科長
	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 北海道大学病院整形外科	講師
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寄附講座	寄附講座講師	

研究協力者	上島圭一郎	京都地域医療学際研究所 がくさい病院	院長
	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
	市堰 徹	金沢医科大学医学部 臨床医学 整形外科	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
	加来信広	大分大学医学部 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
	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
	宍戸孝明	東京医科大学医学部 整形外科	准教授
	山本祐司	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	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	准教授
	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	講師
	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	講師
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科	講師
	中西亮介	昭和大学藤が丘病院 整形外科	講師
	藤元祐介	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	特任助教
	黒田 隆	京都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
	伊藤重治	山形大学医学部 整形外科	助教
	林 申也	神戸大学医学部附属病院 整形外科	助教
	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	
庄司剛士	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	助教	
今釜 崇	山口大学大学院医学系研究科 整形外科	講師	
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	特任助教	
事務局	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寄附講座 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 TEL 06-6879-3271 FAX 06-6879-3272 e-mail onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp	寄附講座講師

2022 / 年 2 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 森井 英十

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 菅野 伸彦・スガノ ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2021年 2月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人京都地域医療学際研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 森 洋 一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 一般財団法人 京都地域医療学際研究所 ・ 所長
(氏名・フリガナ) 久保 俊一 ・ クボ トシカズ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

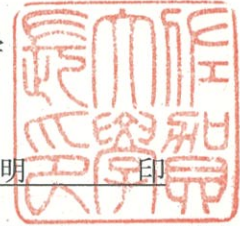
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 兒玉 浩明



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授
 (氏名・フリガナ) 馬渡 正明 (マワタリ マサアキ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

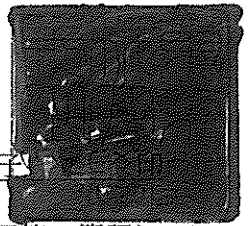
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 林 由起子



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 山本謙吾・ヤマモトケンゴ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年2月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 宮崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 池ノ上 克



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 帖佐 悦男・チョウサ エツオ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 3 年 3 月 16 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 駒田 美弘



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 須藤 啓広・スドウ アキヒロ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

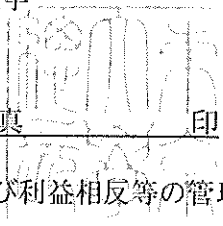
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

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

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授
(氏名・フリガナ) 田中 栄・ タナカ サカエ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

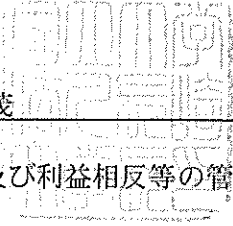
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 尾崎 誠・オサキ マコト

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 晃敏

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
- (氏名・フリガナ) 伊藤 浩・イトウ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 高木 理彰・タカギ ミチアキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

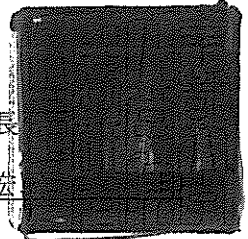
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 松田 秀一・マツダ シュウイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 機構長

氏 名 松 尾 清 一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 岐阜大学大学院医学系研究科 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 秋山 治彦 ・ アキヤマ ハルヒコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

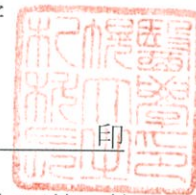
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

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

令和3年 1 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 塚本 泰司



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生体工学・運動器治療開発講座・特任教授
(氏名・フリガナ) 名越 智・ナゴヤ サトシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 諏訪赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 梶川 昌二



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 整形外科・副院長
(氏名・フリガナ) 小林千益 ・ コバヤシ センエキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

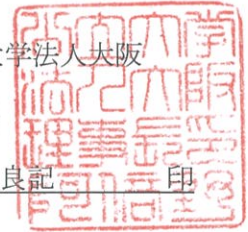
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 西澤 良記 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大阪市立大学大学院医学研究科・教授
 (氏名・フリガナ) 福島 若葉・フクシマ ワカバ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

承認番号 1663: 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究
 承認番号 1664: 特定大規模施設における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の記述疫学に関する研究
 (ONFH 定点モニタリングシステム)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年1月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 相原 道子



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 稲葉 裕・イナバ ユタカ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 朔 啓二郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 山本 卓明 (ヤマモト タクアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

平成28年度より移動となり、移動後本学の症例による研究は行っておりません。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年 2月 16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 石橋 達朗 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 中島 康晴・ナカシマ ヤスハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

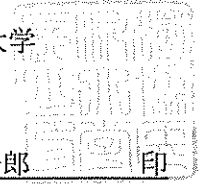
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 吉田 謙一郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 神野 哲也 (ジンノ テツヤ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年 1月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 神田 享勉 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・特任教授
(氏名・フリガナ) 兼氏 歩・カネウジ アユミ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

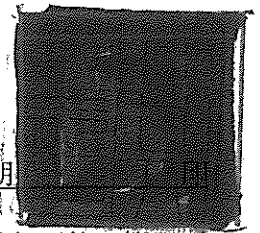
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 岡 正朗



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 坂井 孝司 ・ サカイ タカシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2021年1月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長

氏名 永田 恭介 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系 准教授
(氏名・フリガナ) 三島 初 (ミシマ ハジメ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

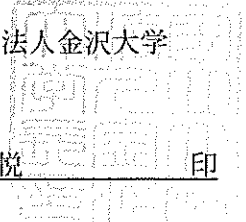
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

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

令和3年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 山崎 光悦 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医薬保健学総合研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 加畑 多文・カバタ タモン

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年 2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院保健学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 上杉 裕子・ウエスギ ユウコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年 1月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構大阪医療センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 是恒 之宏 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 整形外科 入院診療部長
(氏名・フリガナ) 三木 秀宣 ・ ミキ ヒデノブ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2021年2月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構
名古屋大学

所属研究機関長 職名 医学部附属病院長

氏名 小寺 泰弘

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 病院講師
(氏名・フリガナ) 関 泰輔 (セキ タイスケ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人琉球大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西田 睦



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 琉球大学病院 講師

(氏名・フリガナ) 仲宗根 哲 (ナカソネ サトシ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

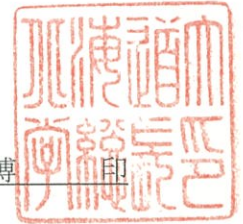
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金清博



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師
(氏名・フリガナ) 高橋 大介・タカハシ ダイスケ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2021年2月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・寄附講座講師
(氏名・フリガナ) 安藤 渉・アンドウ ワタル

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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