

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 4 年度 総括研究報告書

研究代表者 菅野 伸彦

令和 5 (2023)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

—2021年11月～2022年10月に報告された新患症例・手術症例の集計結果— ----- 11

福島 若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)

濱田 英敏、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)

伊藤 浩 (旭川医科大学医学部 整形外科学)

高尾 正樹 (愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学)

間島 直彦 (愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座)

加来 信広 (大分大学医学部 整形外科学)

大田 陽一 (大阪公立大学大学院医学研究科 整形外科学)

鉄永 智紀 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 整形外科学)

加畑 多文 (金沢大学大学院医歯薬保健学総合研究科 整形外科学)

市堰 徹、兼氏 歩 (金沢医科大学医学部 整形外科学)

本村 悟朗、中島 康晴 (九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)

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)\*\*

[2021年3月まで(\*)、および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 (神戸大学医学部附属病院 整形外科)

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 生体支持組織学講座 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 医科学専攻 臨床講座 整形外科学)

庄司 剛士 (広島大学大学院医歯薬保健学研究科 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 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)  
 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)  
 今釜 崇、坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)  
 稲葉 裕 (横浜市立大学大学院医学研究科 整形外科)  
 仲宗根 哲 (琉球大学医学部附属病院 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)  
 伊藤 一弥 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)

2. 抗酸化作用を有する栄養素の食事からの摂取と特発性大腿骨頭壊死症の関連

～多施設共同症例対照研究の最終データセットを用いた分析～ ----- 24

福島 若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)  
 山本 卓明 (福岡大学医学部 整形外科)  
 坂井 孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)  
 谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)  
 安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)  
 菅野 伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学寄附講座)

3. 定点モニタリングからみた特発性大腿骨頭壊死症の25年間の疫学的変遷 ----- 32

安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)  
 伊藤一弥 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)  
 福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)  
 高嶋和磨、上村圭亮 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
 濱田英敏、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)

4. COVID-19 治療によるステロイド関連大腿骨頭壊死症の3例 ----- 37

伊藤尚弘、仲宗根哲、翁長正道、鷲崎郁之、西田康太郎  
 (琉球大学大学院医学研究科 整形外科科学講座科学)  
 石原昌人 (中頭病院 整形外科)  
 大槻健太 (那覇市立病院 整形外科)

5. COVID-19 後の特発性大腿骨頭壊死症スクリーニング ----- 40

高嶋和磨、上村圭亮 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
 岩佐諦 (大阪医療センター 整形外科)  
 安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)  
 河野壮太郎、江浪秀明、上畠聡志、前田ゆき、濱田英敏、菅野伸彦  
 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

6. ONFH 患者の術後5年の就業実態とQOL—令和4年度報告書— ----- 44

QOL 調査グループ  
 上杉裕子 (金城学院大学 看護学部看護学科)  
 坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)  
 関 泰輔 (愛知医科大学メディカルセンター 整形外科)  
 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)

7. 予防に向けた先進医療の現況(令和4年度報告)	-----	53
本村悟朗、田中秀直、山本典子、宇都宮 健、中島康晴		(九州大学 整形外科)
山本卓明		(福岡大学 整形外科)
8. 大腿骨転子間弯曲内反骨切り術における3Dシミュレーションの有用性	-----	54
田中秀直、本村悟朗、山口亮介、宇都宮健、山本典子、綾部裕介、坂本幸成、中島康晴		(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
9. 両側大腿骨骨切り術 入院期間短縮への試み	-----	56
渡邊実、葛島大知、可知格、武田英明、本多孝行、高島将、石川翼、田邊智絵、 小林愛宙、神崎浩二		(昭和大学藤が丘病院 整形外科)
10. カルカ一部に骨壊死を伴う特発性大腿骨頭壊死症に対して大腿骨頭回転骨切り術を施行した1例	-----	61
船橋洋人、竹上靖彦、大澤郁介		(名古屋大学大学院 整形外科)
関泰輔		(愛知医科大学メディカルセンター 整形外科)
11. 特発性大腿骨頭壊死症に対する転子間弯曲内反骨切り術における矢状面骨切り角度のばらつき と臨床的影響	-----	64
忽那辰彦、高尾正樹		(愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学)
間島直彦		(愛媛医科大学大学院医学系研究科 地域医療再生学講座)
12. 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4年度調査結果	-----	68
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)		
13. 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4年度調査結果:年代変化の検討	-----	79
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)		
14. 各機関で策定されている特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインの現況	-----	86
安藤 涉		(関西労災病院 整形外科)
高嶋和磨 上村圭亮		(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外学)
濱田英敏 菅野伸彦		(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
15. 大腿骨頭壊死症における大腿骨頭被覆と圧潰進行との関連	-----	89
岩佐 諦、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)
安藤 涉		(関西労災病院 整形外科)
濱田 英敏		(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
高尾 正樹		(愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学)



16. 大腿骨頭壊死症の初診時骨頭圧潰幅は予後に影響するのか？	-----	95
坂本幸成、本村悟朗、山口亮介、宇都宮健、山本典子、田中秀直、綾部裕介、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
17. 特発性大腿骨頭壊死症の壊死体積が圧潰進行に及ぼす影響 -Type B/C1 における検討-	- -	97
宇都宮健、本村悟朗、山口亮介、縄田知也、中島康晴 (九州大学整形外科)		
18. 特発性大腿骨頭壊死症における関節軟骨変性-T2 mapping MRI を用いた評価-	-----	99
金田裕樹、住井淳一、少前英樹、植木慎一、安達伸生 (広島大学大学院 整形外科) 庄司剛士 (広島大学大学院 人工関節・生体材料学)		
19. 虚血性骨壊死マウスモデルを用いた骨壊死修復過程における年齢の影響の検討	-----	102
山口亮介、山本典子、田中秀直、本村悟朗、宇都宮健、綾部裕介、坂本幸成、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)		
20. FGFR3 シグナルはマウスモデルにおいて骨壊死の修復を促進する	-----	104
加藤大策、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)		
21. 虚血性骨壊死におけるインターロイキン 6 の役割の検討	-----	106
黒柳 元 (名古屋市立大学大学院医学系研究科 整形外科) 神谷宣広 (天理大学 体育学研究) 山口亮介 (九州大学大学院医学系研究科 整形外科) Harry K. W. Kim (テキサススコティッシュライト小児病院 整形外科)		
22. 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発	-----	109
秋山治彦 (岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科)		
23. 特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植法の臨床研究	-----	112
本間康弘 (順天堂大学整形外科学講座)		
24. 特発性大腿骨頭壊死症 Stage 1 の診断における附則案、病型分類、及び、ステロイド関連・ アルコール関連特発性大腿骨頭壊死症の定義についての討議	-----	114
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)		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	117
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、大腿骨頭が阻血性壊死に陥り、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、大腿骨頭が阻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、患者にとっても社会にとっても経済的に大きな負担となっている。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%)、年間新患数は全国で約 2,100 人と推計されている。人口 10 万人あたりの年間有病率は 1994 年が 5.9 人、2004 年が 8.9 人で、2014 年までの 20 年間で 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ている。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重要である。

最近の疫学データから 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、その要因の解析が重要である。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 COVID19 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

本研究班で平成9年(1997年)より25年間継続してきた定点モニタリングは、全国疫学調査による推計年間新患数は約2100人の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。難病において、このような大規模定点モニタリングを行う研究は希少で、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次回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1997年から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3年(2021年)11月時点;新患:7014症例、手術:6397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4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4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、2021年にはガイドラインの英文化を行った。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次回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2021年11月から2022年10月の報告症例(新患:336例;手術:380例)について報告された。のうち、2019～2021年の3年間に確定診断された症例(新患:435例;手術:472例)について、新患症例の確定診断時年齢は、男性では40歳代、女性では60歳代が最多であり、手術症例の手術時年齢も同様の分布であった。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。

2.診断基準に関して、令和元年度第2回班会議において附則案として、「反対側に確定診断された ONFH がある場合や、自己免疫疾患、臓器移植その他にてステロイド投与歴があり、かつ MRI で両側に特異的な band 像を認めた stage 1 例に限り ONFH の確定診断とする。なお、特異的な band 像とは T1 強調画像で骨髓組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する帯状低信号像である。」という附則案が提案されたが、この附則案について討議され承認された(巻末資料 1)。

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 5 年の就業実態の調査を行った。術後 5 年に追跡可能であった 79 人のうち、術後 5 年に就労ありであった 69 例と就業なしとなった群 10 例。の術前術後 5 年の得点は、就労なし群の役割・社会的 QOL が低下しており、得点の差の比較では就労あり群と有意な差があった。

4, 2019 年に国際学会である ARCO から重症度分類に関する論文が発表されたが、この分類を加味して修正された重症度分類が討議され承認された(巻末資料 1)。

## 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。

(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%)。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。

(2) 大阪市立大学の福島らは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。

(3) 大阪大学の安藤らは1997年より開始したONFH定点モニタリング調査の25年間の疫学的変遷について調査した。2022年8月までに登録された7210例中、1997年から2021年に確定診断された6597例を5年毎に集計した。男女比は1.3~1.5:1と大きな変化はないが、平均年齢は1997-2001年で男性42.7歳、女性43.2歳から2017-2021年で男性48.6歳、女性52.6歳と経年的に上昇していた。ステロイド関連の割合は54~60%と大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は1997-2001年で37%から2017-2021年で53%に増加していた。ステロイド投与の原因疾患としてSLEはその割合が低下していた一方、腫瘍性疾患は増加し、さらに臓器移植後の患者も増加していた。

(4) 琉球大学の伊藝らはCOVID-19感染治療によるステロイド投与患者が増え、ステロイド関連大腿骨頭壊死症(ONFH)の増加が懸念されているため、沖縄県におけるCOVID-19治療後のステロイド関連ONFHを3例を報告した。プレドニゾン換算の平均累積投与量692mgと少ない値であった。また2例は飲酒歴があり、アルコールとの関連の可能性もあった。1例は飲酒歴がなく、プレドニゾン換算累積投与量が1128mgであり、ステロイド関連ONFH以外に、COVID-19感染症の合併症である血栓症の関与が考えられた。

(5) 大阪大学の高嶋らは、COVID-19による肺炎にて入院加療を要した26症例に対してMRIを用いてONFHスクリーニング検査を実施し、1例(3.8%)にONFHが早期に無症候で発生したことを確認した。ARCOコンセンサスのステロイド投与量より少ないにも関わらずONFHの発生を認め、サイトカインストームに伴う全身血管障害や多臓器障害が寄与する可能性が示唆された。

(6) 神戸大学の上杉らは、ONFH患者の手術前から術後5年の就業実態と経時的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対象者のうち、術後5年に追跡可能であった108人(男性61人、女性47人、平均年齢47.1歳)を対象とした。術式は人工股関節全置換術(THA): 78人、骨

切り術: 27人、その他3人であった。術前から術後5年において、就業継続していた人が55人(A群)、就業なしから就業ありに変わった人が14人(B群)、就業なしとなった人が10人(C群)であった。A群とB群を合わせ「就業あり群」、C群を「就業なし群」として検討したところ「就業あり群」はほとんどのQOLが改善していたが、「就業なし群」はJHEQメンタルとSF-12v2(RCS:役割/社会的側面)に有意な改善は認められなかった。

(7) 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、以下の報告を行った。2022年8月時点で総登録症例数は44例となり、中間解析が行える50症例の登録を目指している。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。

(8) 九州大学の田中らは、大腿骨転子間弯曲内反骨切り術(CVO)は術後に脚短縮量を最小にするための骨切りガイド径を予測するため、患者40名を対象として3Dシミュレーションを用いて、脚短縮量を最小にする最適な骨切りガイド径を予測するための解剖学的指標について検討した。最適な骨切りガイド径と最も強く相関していたのは頸部長であり、また前捻角も比較的強い相関を認めた。頸部長から最適な骨切りガイド径を予測できる可能性が示唆された。

(9) 昭和大学藤が丘病院の渡邊らは、股関節温存手術の入院期間短縮への試みとして、Stryker Ortho Map 3D Navigation Systemを導入することにより、手術時間の短縮、出血量が減少し両側同日に大腿骨骨切り術を行う事が可能となり、約2ヶ月での退院を可能となったことを報告した。

(10) 名古屋大学の船橋らは、ONFHの骨頭外にskip lesionとして骨頭外にも壊死を生じる症例に対して前方回転骨切り術を施行し、施行し良好な結果を得て、その骨切り部の判断にSPECTによる評価を参考にすることを報告した。

(11) 愛媛大学の忽那らは、ONFHに対し大腿骨転子間弯曲内反骨切り術を施行し、術前後骨盤から膝関節までのCTを撮影した10例10股を対象に矢状面骨切り角度を評価し、矢状面骨切り角度のばらつきと矢状面骨切り角度のばらつきが術後健常部占拠率に与える影響を検討した。大腿骨転子間弯曲内反骨切り術の矢状面骨切り角度にはばらつきがあり、大

腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度のばらつきがおおきかった。術後健常部占拠率に大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度が強い負の相関を認め、大腿骨頸部軸に対する矢状面骨切り角度も考慮した三次元での術前計画を行うことが重要であると考えられた。

(12) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 32 施設の過去 26 年間(1996 年 1 月～2021 年 12 月)に登録された ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 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 55%、4 が 42%であった。手術関連では、後側方進入法が 63%で、手術の種類としては THA が 84.4%、BP が 12.5%、SR が 3.2%で、様々な機種が使われていた。術後経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、術後脱臼は 4.5%(内、単回 37%、反復性 63%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.6%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 4.9%、BP で 1.1%、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(40 歳以下)が Odds 比 1.64 と高リスクであり、BMI が増加するほど高リスクで、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 2.82 と 3.51 と高リスクであった。骨頭径が 32mm と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.64、3.33、8.98 と有意に術後脱臼リスクが高かったが、36mm 以上との間には有意差がなかった。

(13) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 32 施設の過去 26 年間(1996 年 1 月～2021 年 12 月)に登録された ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 関節について手術年で 3 分し、年代による変化を検討した。手術時年齢、身長、体重、BMI の平均値は、経時的に高くなっていた。人工骨頭径の平均値は、全体では 32mm で、3 年代間に有意差があり(29→32→33mm)、経年的に増大していた。摺動面の材質について、ceramic-on-ceramic は第 1 年代で多く(10%→5%→1%)、metal-on-metal は第 2 年代で多く(6%→12%→2%)、最近はともに少なくなってい

た。臼蓋セメント使用も手術時年代と関連があり、少なくなっていた(4%→2%→1%)。大腿セメント使用は手術時年代と有意な関連がなかった(16%→15%→17%)。経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、脱臼を 294 関節 4.5%に生じた。再手術を要する臨床的破綻を 326 関節 4.6%に生じ、その 90%に再手術が行われていた。

経過観察期間が半年以上の全置換術 5,818 関節中、術後脱臼は手術の種類によって有意差があり、(THA で 4.9%、BP で 1.1%、SR で 0%)、手術時年代、アプローチ方向、人工骨頭径が有意な危険因子であった。

(14) 大阪大学の安藤らは各機関で策定されている特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインの現況について調査した。ONFH のガイドラインの国際的な状況を、Pubmed を用いて検索したところ、7件が該当した。1件はアメリカ合衆国の 3 施設から Review 形式での報告であった。4件は中国からで、自国の英語機関紙に 2-3 年おきに改訂し対応は早い一方、ガイドラインとして、推奨のレベルの記載はなかった。1件は本邦におけるものであった。推奨レベルは「行うことを弱く推奨する」「明確な推奨を提示しない」のみであった。ガイドラインとして正しく機能しているか今後検討し、次回改訂時に反映させる必要があると考えられた。1件は骨壊死骨循環国際学会(ARCO)からで、ガイドライン作成のためのプロトコルの報告であった。この作成に日本からも参画しており、日本のガイドラインが反映されることが期待された。

(15) 大阪大学の岩佐らは、ONFH における大腿骨頭圧潰進行と臼蓋被覆との関連を明らかにするため、大腿骨頭圧潰のない 101 股関節を 12 カ月以内に大腿骨頭圧潰を認めた群と、認めなかった群の 2 群に分け、Axial、Coronal、Sagittal の 3 平面で臼蓋被覆を測定し、両群を比較した。lateral center-edge angle が大腿骨頭圧潰と有意な関連を認め、その cut off 値は 28 度であった。

(16) 九州大学の坂本らは 2008 年から 2019 年の期間に九州大学病院を初診した Stage 3 ONFH 症例のうち、骨切り術を施行した症例を除いた 184 患者 219 関節を対象とした。初診時の骨頭圧潰幅を元に対象を 4 群(1mm 未満群、1-2mm 未満群、2-3mm 未満群、3mm 以上群)に分け、人工物置換をエンドポイントとした関節生存率を比較検討した。さらに、初診時骨頭

圧潰幅 1mm 未満群、1mm 以上群の 2 群間の比較により、初診時骨頭圧潰幅に影響する因子の調査を行った。初診時骨頭圧潰幅 1mm を境に関節生存率に差が見られ、多変量解析の結果、Type C2 が初診時骨頭圧潰幅 1mm に影響する独立した因子という結果となった。

(17) 九州大学の宇都宮らは、Type B/C1 に壊死体積を加味し ONFH における圧潰進行との関連性を明らかにすることを目的とし、発症後一年以上保存的に経過観察可能であった Type B/C1 の発症後 ONFH 39 例 41 股を調査した。各症例で股関節単純 MRI の全ての coronal slice から算出した壊死体積と 1mm 以上の圧潰進行の有無との関連性を検討した。圧潰進行群の壊死体積  $42.9 \pm 12.4\%$  は圧潰非進行群  $31.4 \pm 16.4\%$  より有意に大きかった ( $p=0.0081$ )。壊死体積を加味することで Type B/C1 における圧潰進行の予測に有用であった。

(18) 広島大学の金田らは、単純 MRI で軟骨異常所見を認めない ONFH 32 例 (大腿骨頭非圧潰例を含む) と股関節疾患既往のない 10 例を対象に、T2 mapping MRI を用いて寛骨臼、大腿骨頭壊死/健康領域の関節軟骨変性を評価した。

本研究から ONFH 症例では、大腿骨頭非圧潰例においても寛骨臼、大腿骨頭における関節軟骨の T2 値は有意に高く、ONFH 関連別での差はなかった。本研究は、ONFH における非圧潰例での軟骨変性の存在を示唆する結果であり、同疾患の自然経過、また治療選択/成績に影響する可能性があると考えられた。

(19) 九州大学の山口らは、小児 ONFH であるペルテス病の骨壊死動物モデルを用いて外科的に大腿骨遠位部に虚血性骨壊死を誘導するモデルを応用し、各年齢層でどのように骨壊死修復過程が異なるのかを検討した。未成熟マウスでは虚血性骨壊死誘導後速やかに骨壊死修復が生じていた。骨壊死修復過程における年齢の影響を検討する際に本手法が有用であると考えられた。

(20) 名古屋大学の加藤らは、FGFR3 シグナルが亢進した Fgfr3ach マウスの骨壊死後の骨形成能を検討した。Fgfr3ach マウスの大腿骨遠位骨端を栄養する血管を焼灼し、骨壊死マウスモデルを作成した。骨壊死させた骨端部の micro-CT 撮影、各種染色などを行った。Fgfr3ach マウスで、骨形態が保たれ、

empty lacunae や TUNEL 陽性細胞は減少した。FGFR3 シグナルは、骨壊死の治療ターゲットとなりうると考えられた。

(21) 名古屋市立大学の黒柳らは、炎症反応の重要な因子であるインターロイキン 6 (Interleukin-6; IL-6) の遺伝子ノックアウトマウスを使用して阻血性骨壊死に関する IL-6 の役割を検討した。野生型マウスでは骨壊死によって IL-6 の発現が亢進し、骨リモデリングを抑制し、骨量低下を起こした一方、IL-6 KO では骨壊死後の骨リモデリングが亢進し、骨量低下を抑制していると考えられた。さらに、IL-6 は骨壊死などの慢性炎症の病態においては、骨リモデリングを抑制し、骨量低下を引き起こすターゲット分子であることが示唆された。

(22) 岐阜大学の秋山らは、ONFH に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発について報告した。2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016 年度から 2018 年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。現在 2 年間の経過観察が終了した。また、コントロール対象として観察研究を実施し、登録データの解析を行った。両者のデータから治験の有効性を解析した。現在、第 3 相試験に向けた準備を行っている。

(23) 順天堂大学の本間らは、再生医療の医療技術としての保険収載を目指し、ONFH に対する根治的治療として、自家濃縮骨髄液移植を行い、2020 年に再生医療等安全性確保法に基づき安全性検証研究を実施した。今回、有効性検証研究が AMED 令和 4 年度再生医療等実用化研究事業に採択され、その概要について報告した。

(24) 大阪大学の安藤らは、ONFH Stage 1 の診断における附則案、病型分類、及び、ステロイド関連・アルコール関連 ONFH の定義についての討議について報告した。ONFH の診断は診断基準 5 項目中 2 項目を満たして確定診断とされるが、X 線所見のない Stage 1 は 1 項目で診断されているのが現実である。そのため、令和元年度第 2 回班会議において附則案が提案されたが、この附則案について討議・承認された。2022 年に国際学会である ARCO から病型分類の



定義について報告され、当班会議で承認されている JIC 分類の改訂を検討し、承認された。さらに 2019 年に ARCO からステロイド関連・アルコール関連 ONFH の定義に関する論文が発表されたが、この定義について当班会議おいての扱いについて討議された。

## **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。

## (資料1)

### 2022年度改訂 特発性大腿骨頭壊死症診断基準および重症度分類 (厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症調査研究班)

#### <診断基準>

##### X線所見(股関節単純X線像の正面像及び側面像で判断)

1. 骨頭圧潰あるいはcrescent sign(骨頭軟骨下骨折線像)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成  
1,2についてはStage 4を除いて(1)関節裂隙が狭小化していないこと, (2)寛骨臼には異常所見がないこと, を要する.

##### 検査所見

3. 骨シンチグラム:骨頭のcold in hot像
4. MRI: 骨頭内帯状低信号域 (T1強調画像でのいずれかの断面で骨髄組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する像)
5. 骨生検標本での骨壊死像 (連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し,健全域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像)

##### 判定

上記項目のうち, 2つ以上を満たせば確定診断とする. ただし, 反対側が確定診断されている場合や自己免疫疾患、臓器移植等にてステロイド投与歴があり、かつMRI診断項目を満たす Stage 1に限り、確定診断とする.

##### 除外診断

腫瘍及び腫瘍類似疾患,骨端異形成症は診断基準を満たすことがあるが, 除外を要する. なお,外傷(大腿骨頸部骨折, 外傷性股関節脱臼), 大腿骨頭すべり症,骨盤部放射線照射, 減圧症などに合併する大腿骨頭壊死,及び小児に発生するペルテス病は除外する.

#### <重症度分類>

##### 病型分類

Type A:壊死域が寛骨臼荷重面の内側1/3未満にとどまるもの, または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

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

Type B-1:壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 1/2 未満の範囲に存在するもの

Type B-2:壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/2 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C:壊死域が寛骨臼荷重面の内側2/3以上におよぶもの

Type C-1:壊死域の外側端が寛骨臼縁内にあるもの

Type C-2:壊死域の外側端が寛骨臼縁をこえるもの

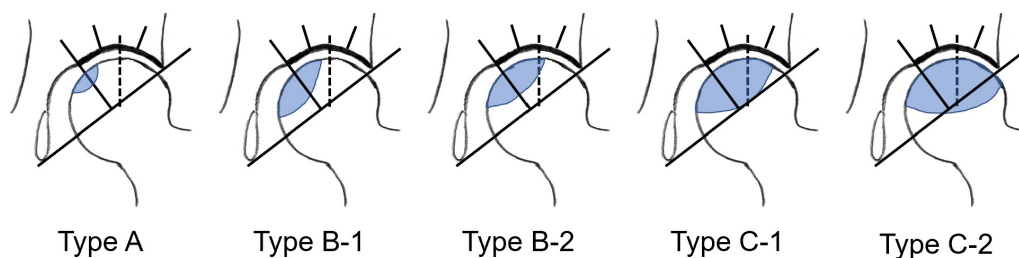
注1) X線/MRIの両方またはいずれかで判定する.

注2) X線は股関節正画像で判定する.

注3) MRIはT1強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する.

注4) 寛骨臼荷重面の算定方法

寛骨臼縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が寛骨臼と交差した点から外側を寛骨臼荷重面とする.



### 病期分類

Stage 1: X線像の特異的異常所見はないが, MRI, 骨シンチグラム, または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2: X線像で帯状硬化像があるが, 骨頭の圧潰(collapse)がない時期

Stage 3: 骨頭の圧潰があるが, 関節裂隙は保たれている時期(骨頭および寛骨臼の軽度な骨棘形成はあってもよい)

Stage 3A: 圧潰が3mm未満の時期

Stage 3B: 圧潰が3mm以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

注1) 骨頭の正面と側面の2方向X線像で評価する(正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること).

注2) 側面像は股関節屈曲90度・外転45度・内外旋中間位で正面から撮影する(杉岡法).

# 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

## —2021年11月～2022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	(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
安藤 涉	(関西労災病院 整形外科)
濱田 英敏、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)
伊藤 浩	(旭川医科大学医学部 整形外科学)
高尾 正樹	(愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学)
間島 直彦	(愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学 地域医療再生学講座)
加来 信広	(大分大学医学部 整形外科学)
大田 陽一	(大阪公立大学大学院医学研究科 整形外科学)
鉄永 智紀	(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体機能再生・再建学講座 整形外科学)
加畑 多文	(金沢大学大学院医歯薬保健学総合研究科 整形外科学)
市堰 徹、兼氏 歩	(金沢医科大学医学部 整形外科学)
本村 悟朗、中島 康晴	(九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科学)
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)**
	[2021年3月まで(*)、および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	(神戸大学医学部附属病院 整形外科)
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 生体支持組織学講座 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 医科学専攻 臨床講座 整形外科学)
庄司 剛士	(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 人工関節生体材料科学講座)
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 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  
仲宗根 哲  
大川 孝浩  
安永 裕司  
伊藤 一弥

(横浜市立大学大学院医学研究科 整形外科)  
(琉球大学医学部附属病院 整形外科)  
(久留米大学医療センター整形外科関節外科センター)  
(広島県立障害者リハビリテーションセンター)  
(保健医療経営大学 保健医療経営学部)

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。2021年11月～2022年10月の1年間に報告された新患症例は401症例、手術症例は440症例であった。このうち、新患症例は2020～2022年の3年間に確定診断された316症例512関節、手術症例は2020～2022年の3年間に手術を施行された422症例471関節を分析対象とした。

新患症例の確定診断時年齢の分布(10歳毎)は、対象者全員では40歳代、男性では40歳代、女性では40～50歳代の割合が高かった。ステロイド全身投与歴の情報が得られた315症例のうち、当該投与歴が「あり」と報告された者は191症例(61%)であった。投与対象疾患は腫瘍性疾患が最多であり(22症例、12%)、全身性エリテマトーデス(SLE)が続いた(21症例、11%)。従来、SLEが突出して多いという状況が認められていたが、近年における背景疾患の多様化が示唆された。習慣飲酒歴、喫煙歴、移植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176/316症例(56%)、150/303症例(48%)、12/316症例(4%)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315症例について情報が得られ、「検査なし」が272症例(86%)、「検査あり、壊死なし」が33症例(11%)、「検査あり、壊死あり」が10症例(3%)であった。確定診断時のMRIによる異常所見は494関節(96%)で認められた。病型はType C-2が多く(54%)、病期はStage 3Aが多かった(33%)。

手術症例の手術時年齢の分布(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。術直前の病型はType C-2が多く(72%)、病期はStage 3Aが多かった(38%)。術式の内訳は、人工関節置換術が378関節(80%)と最も多く、骨切り術が60関節(13%)であった。

1997年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、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<sup>1-6)</sup>。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<sup>7)</sup>、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、2021年11月～2022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<sup>7)</sup>。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。2022年10月現在、新患症例は約7,000例、手術症例は約6,500例を登録している。

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、大阪公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<sup>8)</sup>。

表1. 定点モニタリングシステム参加施設一覧  
(2022年10月31日現在 36施設)

施設名
<b>【班員所属施設】</b>
旭川医科大学
愛媛大学
大分大学
大阪大学
大阪公立大学
岡山大学
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
<b>【班員所属施設の関連施設】</b>

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

### (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(現:大阪公立)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。

## 3. 研究結果

### A. 新患症例の集計

2021年11月～2022年10月の1年間に報告された新患症例は401症例であった。このうち、両側のONFH 関節ともに「過去に報告済み」と記入があった3症例、性別が不明である1症例(情報問い合わせ中)の4症例を除外した397症例について、確定診断時の分布を表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
2022	139
2021	130
2020	47
2019	35
2018	10
2017～1985	26
不明*	10
計	397

\* 情報問い合わせ中を含む

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、2020～2022年の3年間に確定診断された新患316症例(80%)を解析対象とした。男性は199症例、女性は117症例であった。

片側罹患は117症例、両側罹患は199症例であった。両側罹患のうち3症例は、片側のONFH 関節について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512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、図A-2)

新患 316 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 歳代、男性では 40 歳代、女性では 40～50 歳代の割合が高かった。

女性について、確定診断時年齢の分布をステロイド全身投与歴別にみたところ、ステロイド全身投与歴ありの者 (N=90) の年齢分布は、女性全員の年齢分布と同様の傾向であった (図 A-2)。さらにステロイド全身投与の対象疾患が全身性エリテマトーデス (SLE) の者 (N=15) に限定したところ、20 歳代が最も多く (N=5)、40 歳代 (N=4) が続いた。

表 A-2 【新患】 確定診断時の年齢分布 (316 症例)

年齢 (歳)	n (%)		
	対象者全員 (N=316)	男性 (N=199)	女性 (N=117)
10-19	7 (2)	2 (1)	5 (4)
20-29	25 (8)	16 (8)	9 (8)
30-39	47 (15)	37 (19)	10 (9)
40-49	85 (27)	58 (29)	27 (23)
50-59	64 (20)	38 (19)	26 (22)
60-69	43 (14)	25 (13)	18 (15)
70-79	40 (13)	22 (11)	18 (15)
80-	5 (2)	1 (1)	4 (3)

図 A-1 【新患】 確定診断時の年齢分布 (316 症例)

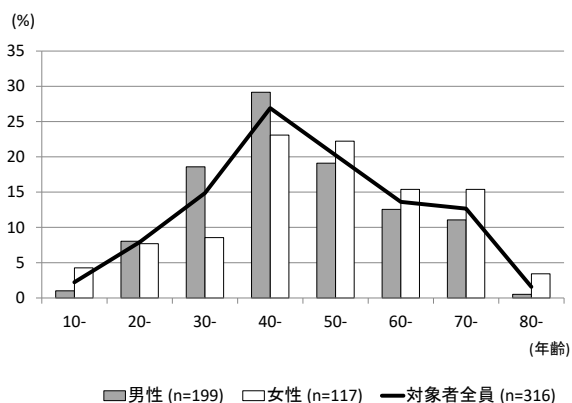
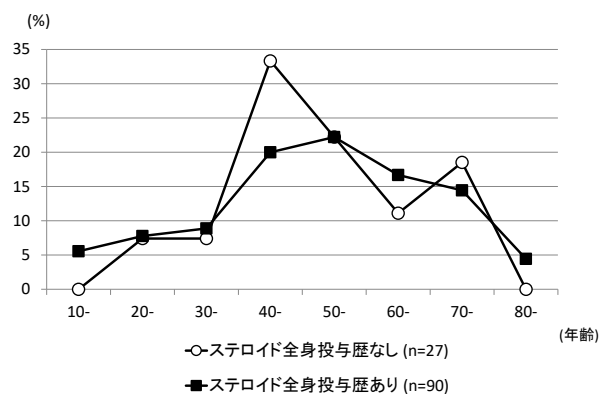


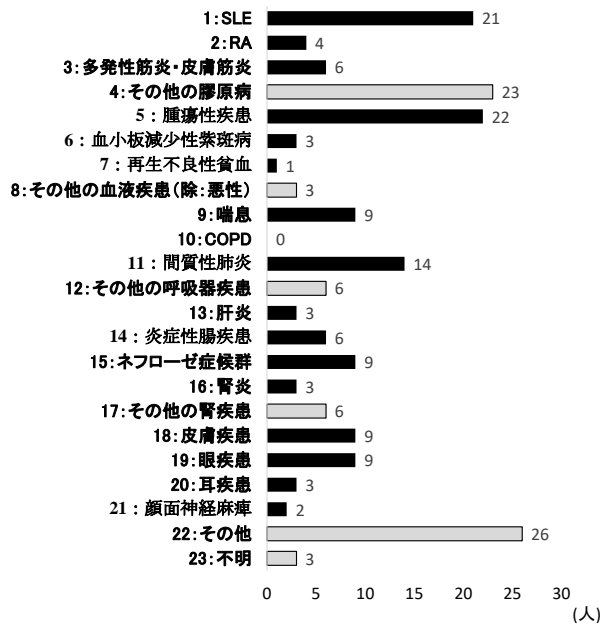
図 A-2 【新患】 確定診断時の年齢分布: 女性、ステロイド全身投与歴別 (117 症例)



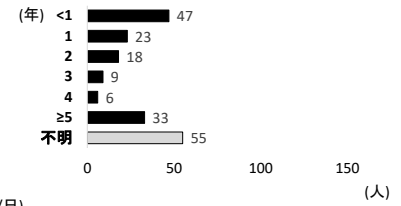
## 2) ステロイド全身投与歴

新患 316 症例のうち、ステロイド全身投与歴の情報が得られたのは 315 症例であった。そのうち、ステロイド全身投与歴「あり」と報告された者は 191 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、腫瘍性疾患が最多であり (22 症例、12%)、SLE (21 症例、11%)、間質性肺炎 (14 症例、7%) が続いた (図 A-3)。腫瘍性疾患 22 症例のうち、15 症例は血液悪性腫瘍であり、診断時年齢の平均は 27 歳、中央値は 20 歳 (範囲: 15 歳～65 歳) であった。SLE 21 症例の診断時年齢の平均は 31 歳、中央値は 28 歳 (範囲: 13 歳～60 歳) であった。間質性肺炎 14 症例の診断時年齢の平均は 60 歳、中央値は 61 歳 (範囲: 31 歳～77 歳) であり、10 症例は男性であった。

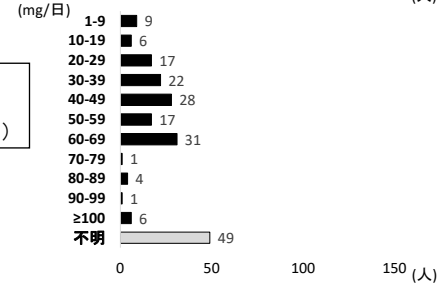
図 A-3 【新患】 ステロイド全身投与の対象疾患 (確定診断が最も早かったもの、191 症例)



ステロイド  
投与期間



ステロイド  
最高投与量  
(パルスを除く)



ステロイド  
パルス投与

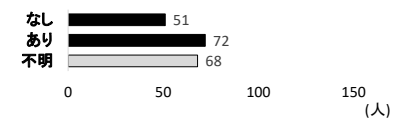


図 A-4 に、ステロイドの投与期間、1 日当たりの最高投与量(パルスを除く)、パルス投与有無を示す。いずれの変数も、約 1/4~1/3 の症例(49~68 人)で情報が不明であった。情報があつた者についてみると、投与期間は 1 年未満が最も多かつた。1 日当たりの最高投与量(パルスを除く)を 10mg 毎にみると、60~69mg が多かつた。パルス投与は「なし」が 51 症例、「あり」が 72 症例であつた。

図 A-4 【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つた疾患について、191 症例)

### 3) 習慣飲酒歴

新患 316 症例のうち、「習慣飲酒歴あり」と報告された者は 176 症例(56%)であつた。

図 A-5 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)ごとにみると、23~45g(日本酒換算で 1 合以上 2 合未満)が 41 症例(23%)と最も多く、1~22g(日本酒換算で 1 合未満)が 38 症例(22%)で続いた。なお、69g 以上(日本酒換算で 3 合以上)の飲酒は 45 症例(26%)であつた。飲酒頻度は週 6~7 日、飲酒期間は 30 年以上が最も多かつた。

### 4) 喫煙歴

新患 316 症例のうち、喫煙歴の情報が得られた者は 303 症例であつた。そのうち、「喫煙歴あり」と報告された者は 150 症例(48%)であつた。

図 A-6 に、「喫煙歴あり」の 150 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 30 年以上が最も多かつた。

図 A-5 【新患】1 日当たりの飲酒量、飲酒頻度、飲酒期間(176 症例)



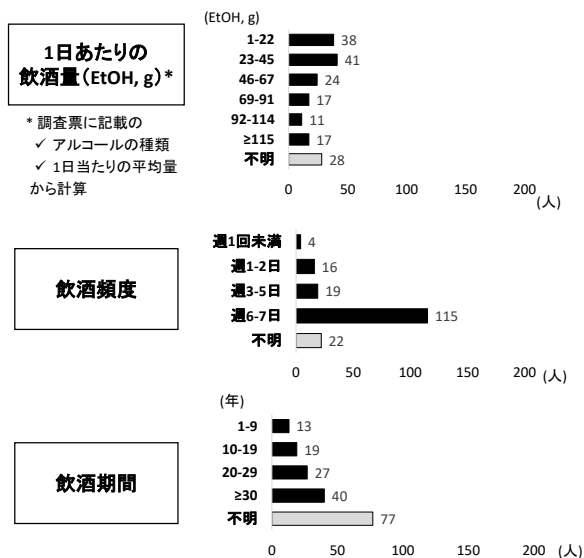
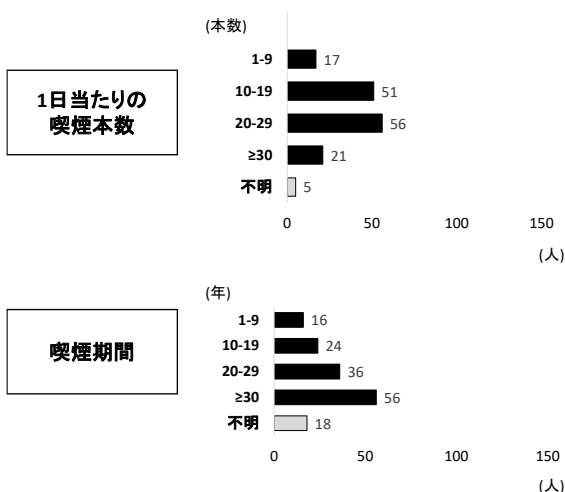


図 A-6 【新患】 1 日当たりの喫煙本数、喫煙期間 (150 症例)



### 5) 移植歴

新患 316 症例のうち、「移植歴あり」と報告された者は 12 症例 (4%) であった。移植臓器の内訳は骨髄 7 症例、腎 3 症例、末梢幹細胞 2 症例 (うち 1 症例は同種末梢幹細胞) であった。

### 6) 画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死

新患 316 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 315 症例であった。そのうち、「検査なし」が 272 症例 (86%)、「検査あり、壊死なし」が 33 症例 (11%)、「検査あり、壊死あり」が 10 症例 (3%) であった。「検査あり、壊死あり」と報告された 10 症例の壊死部位 (複数回答あり) は、膝関節が 9 症例、肩関節が 3 症例、足関節が 1 症例であった。2 症例は多発性であった (1 症例: 肩関節 + 膝関節 + 足関節、1 症例: 肩関節 + 膝関節)。

### 7) 確定診断時の画像所見

表 A-3 に、新患症例 512 関節の所見内訳を示す。MRI による異常所見は 494 関節 (96%) で認められた。

表 A-3 【新患】 確定診断前の画像所見 (512 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	334	(65)
X 線所見:		
骨頭内の帯状硬化像の形成	423	(83)
骨シンチグラム:		
骨頭の cold in hot 像	32	(6)
MRI:		
骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)	494	(96)
骨生検標本:		
修復反応層を伴う骨壊死層像	15	(3)

### 8) 確定診断時の病型・病期分類

表 A-4 に、新患症例 512 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 61 関節のうち、MRI 所見のみで診断されていた関節は 47 関節 (77%) であった。

表 A-4 【新患】確定診断前の病型・病期分類(512 関節)

	関節数	(%)
病型分類(Type)		
A	23	(4)
B	43	(8)
C-1	170	(33)
C-2	275	(54)
判定不能	1	(0)
病期分類(Stage)		
1	61	(12)
2	123	(24)
3A	168	(33)
3B	99	(19)
4	60	(12)
判定不能	1	(0)

## B. 手術症例の集計

2021年11月～2022年10月の1年間に報告された手術症例は440症例であった。このうち、生年月が不整合(情報問い合わせ中)の1症例を除外した439症例について、手術施行年(調査票に「今回の手術」の情報として記載)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

手術年	症例数
2022	211
2021	170
2020	41
2019	11
不明*	6
計	439

\* 情報問い合わせ中を含む

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、2020～2022年の3年間に手術が施行された422症例(96%)を抽出して解析対象とした。男性は258症例、女性は164症例であった。

片側手術例373症例、両側手術例は49症例であった。従って、関節単位での集計では471関節が解

析対象となった。

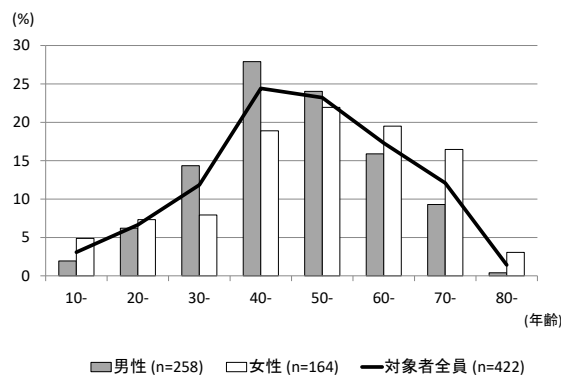
### 1) 手術時年齢の分布(表B-2、図B-1)

手術422症例について手術時年齢を10歳毎にみると、対象者全員では40～50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 B-2 【手術】手術時年齢の分布(422 症例)

年齢(歳)	n (%)		
	対象者全員 (N=422)	男性 (N=258)	女性 (N=164)
10-19	13 (3)	5 (2)	8 (5)
20-29	28 (7)	16 (6)	12 (7)
30-39	50 (12)	37 (14)	13 (8)
40-49	103 (24)	72 (28)	31 (19)
50-59	98 (23)	62 (24)	36 (22)
60-69	73 (17)	41 (16)	32 (20)
70-79	51 (12)	24 (9)	27 (16)
80-	6 (1)	1 (0)	5 (3)

図 B-1 【手術】手術時年齢の分布(422 症例)



### 2) 術前の病型・病期分類

表B-3に、手術症例471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。

人工骨頭再置換術	0 (0)
人工関節再置換術	10 (2)

表 B-3 【手術】術前の病型・病期分類(471 関節)

	関節数	(%)
病型分類(Type)		
A	2	(0)
B	10	(2)
C-1	111	(24)
C-2	333	(72)
判定不能	9	(2)
不明	18	
病期分類(Stage)		
1	6	(1)
2	20	(4)
3A	178	(38)
3B	126	(27)
4	135	(29)
判定不能	3	(1)
不明	3	

### 3) 今回の術式

表 B-4 に、手術症例 471 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 378 関節(80%)と最も多く、骨切り術が 60 関節(13%)であった。骨切り術の内訳は、前方回転骨切り術 17 関節、後方回転骨切り術 12 関節、内反骨切り術 31 関節、杉岡式回転骨切り術 1 関節であった(1 関節は術式の重複あり、情報確認中)。人工関節再置換術 10 関節の理由として報告されたものは、感染(5 関節)、BHA 後の臼蓋の骨摩擦(1 関節)、反復脱臼(1 関節)、骨頭の中心性脱臼(1 関節)、メタローシス(1 関節)であった。

表 B-4 【手術】術式の分布(471 関節)

術式	関節数	(%)
骨切り術	60	(13)
骨移植術	2	(0)
人工骨頭置換術	13	(3)
人工関節置換術	378	(80)

## 4. 考察

ONFH 定点モニタリングシステムに 2021 年 11 月～2022 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うち、新患症例については 2020～2022 年の 3 年間に確定診断された 316 症例、手術症例については 2020～2022 年の 3 年間に手術を施行された 422 症例の特性を集計した。確定診断年の分布(表 A-1)をみると、かなり以前の確定診断例も報告されていることがわかる。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。一方、各施設における医師の人事異動の際に、担当の引き継ぎを円滑に行うことができなかったなどの理由による報告の遅れも生じているかもしれない。今回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、タイムリーな登録が望ましい。

新患症例の確定診断時年齢は、男性では 40 歳代、女性では 40～50 歳代が最も多く、手術症例の手術時年齢の分布もほぼ同様であった。女性の確定診断時年齢については、近年、高齢化の傾向が認められていた。例えば、2011 年 1 月～2017 年 12 月の確定診断例を集計した結果によると、2011 年の診断例では 30 歳代から 60 歳代までなだらかに分布していたが、その後、しだいに 40 歳未満の割合が減少した<sup>9)</sup>。また、2018 年 11 月～2019 年 10 月に報告された新患症例、2019 年 11 月～2020 年 10 月に報告された新患症例、2020 年 11 月～2021 年 10 月に報告された新患症例の集計では、女性の年齢のピークはそれぞれ 60 歳代、50 歳代、60 歳代に認めている<sup>10-12)</sup>。この点については、ステロイド全身投与歴のない女性 ONFH 患者で、鑑別すべき疾患(高齢女性における変形性股

関節症、一過性大腿骨頭萎縮症、急速破壊型股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折などの紛れ込みの可能性も考えられていた<sup>13-15)</sup>。今回の集計では女性の確定診断時年齢の高齢化は顕著ではなかったが、引き続き注視していく必要がある。

新患症例のステロイド投与対象疾患については、従来、SLEが最多であったが、今回の集計ではじめて腫瘍性疾患が最多となった。過去2年度の報告書で提示した新患症例の集計(2019年11月～2020年10月および2020年11月～2021年10月に報告された新患症例の集計)でも<sup>11,12)</sup>、SLEは最多であったものの突出して多い状況ではなかった。今回の集計により、ステロイド全身投与の背景となる疾患の多様化が改めて示された。移植歴についても、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<sup>16)</sup>、他の臨床研究で腎移植患者におけるONFH発生率が近年低下している<sup>17)</sup>こととも整合している。なお、日本臓器移植ネットワークで公表されているデータによると、最近20年間で腎移植数に明らかな減少傾向は認められない<sup>18)</sup>。そのため、腎移植の絶対数が減少したことによる影響は考えにくいかもしれない。

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。飲酒については、69g以上(日本酒換算で3合以上)の多量飲酒者が26%を占めていたものの、1～22g(1合未満)や23～45g(1合以上2合未満)の飲酒者も22%あるいは23%を占めており、多量飲酒者が特に目立つことはなかった。喫煙については、1日当たり20～29本の者が多かった。期間については、飲酒、喫煙ともに、30年以上が最も多かった。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2021年11月～2022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2020～2022年の3年間に確定診断された316症例、手術症例は2020～2022年の3年間に手術を施行された422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40～50歳代が最多であり、手術症例の手術時年齢も同様の分布であった。新患症例のステロイド投与対象疾患については、今回の集計ではじめて腫瘍性疾患が最多となり、背景疾患の多様化が示唆された。その他の特性については、過去の報告と比較して大きな変化は認められなかった。

(謝辞)

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

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

なし

## 8. 参考文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 富永豊, 奥津一郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患非感染性骨壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書, pp.19-25, 1978.
- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 63 年度研究報告書, pp.269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 川村孝, 若井健志, 千田雅代, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成 7 年度研究報告書, pp.67-71, 1996.
- 4) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR and Jones JP J (eds) Osteonecrosis; Etiology, Diagnosis and Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp.51-58, 1997.
- 5) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2715-2724.
- 6) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書, pp.10-33, 2017.
- 7) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度報告所, pp.175-177, 1999.
- 8) 小野 優, 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査様式の改訂(2014 年). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究, 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) 福島若葉, 伊藤一弥, 安藤渉, 菅野伸彦, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—2018 年 11 月～2019 年 10 月に報告された新患症例・手術症例の集計結果. 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, 令和元年度総括・分担研究報告書. pp.10-20, 2020.
- 11) 福島若葉, 伊藤一弥, 安藤渉, 菅野伸彦, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—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. 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, 令和 2 年度総括・分担研究報告書. pp.7-18, 2021.
- 12) 福島若葉, 安藤渉, 菅野伸彦, 他: 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—2020 年 11 月～2021 年 10 月に報告された新患症例・手術症例の集計結果. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者の QOL 向上に関する大規模多施設研究, 令和 3 年度総括・分担研究報告書. pp.7-19, 2022.
- 13) 福島若葉, 廣田良夫, 山本卓明, 岩本幸英. 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防

法の開発を目的とした全国学際研究 平成22年度総括・分担研究報告書, pp51-54, 2011.

- 14) 安藤渉, 花之内健仁, 不動一誠, 山本健吾, 大園健二. 当院における高齢発症の特発性大腿骨頭壊死症の特徴について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成23年度総括・分担研究報告書, pp171-174, 2012.
- 15) 安藤渉, 山本健吾, 小山毅, 橋本佳周, 辻本貴志, 大園健二. 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp37-38, 2016.
- 16) 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.
- 17) (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.
- 18) 公益社団法人日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供数/移植数.  
<https://www.jotnw.or.jp/data/offer03.php>  
(2022年12月16日アクセス)

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

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

(2014年9月 改訂)

### 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 定点モニタリング(手術用)

--	--	--	--	--	--

施設名： \_\_\_\_\_

記入者氏名： \_\_\_\_\_

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

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

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

(2014年9月改訂)



# 抗酸化作用を有する栄養素の食事からの摂取と特発性大腿骨頭壊死症の関連

## ～多施設共同症例対照研究の最終データセットを用いた分析～

福島 若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
山本 卓明	(福岡大学医学部 整形外科学)
坂井 孝司	(山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
谷 哲郎	(大阪警察病院 整形外科)
安藤 渉	(関西労災病院 整形外科)
菅野 伸彦	(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学寄附講座)

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の発症に対して、ビタミン E をはじめとする抗酸化作用を有する栄養素を食事から摂取することが予防的であるかについて、2010 年 6 月～2016 年 3 月に対象者登録を行った多施設共同症例対照研究の最終データセットを用いた分析を行った。症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めて ONFH と確定診断された 20～74 歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢 (5 歳階級) が対応する患者 2 例である (1 例は整形外科、もう 1 例は他科)。食習慣の情報は、佐々木らの「自記式食事歴法質問票 (DHQ)」により収集した。多重ロジスティック回帰モデルを使用し、摂取量の第 1 三分位 (摂取量が最も低いカテゴリー) を基準とした場合の第 3 三分位 (摂取量が最も高いカテゴリー) の多変量調整オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。

121 症例 213 対照 (109 対照は整形外科から登録、104 対照は他科から登録) が解析対象となった。対象者全員の検討では、ビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取の OR は 0.37 (0.17-0.79) および 0.35 (0.16-0.75) であり、いずれも有意に低下した。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者でも、ビタミン E 摂取、クリプトキサンチン摂取の OR はいずれも有意に低下した (0.34 と 0.28)。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴あり」の者では、統計学的有意には到らなかったものの、ビタミン E 摂取の OR は対象者全員と同程度に低下したが (0.40)、クリプトキサンチンの OR はむしろ 1 を上回った (1.50)。年齢の 3 分位で層化したところ、いずれの層においてもビタミン E 摂取とクリプトキサンチン摂取の OR は低下したが、40 歳未満の層におけるビタミン E 摂取の OR が最も低く、かつ、唯一有意となった (0.11, 95% CI: 0.01-0.99)。

食事からのビタミン E とクリプトキサンチンの摂取は ONFH の発症リスクを下げる可能性が示された。ビタミン E 摂取による予防効果は、若年層で顕著であった。

### 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) は多因子疾患であり、病因の 1 つとして抗酸化ストレスの影響が示唆されている。家兎ステロイド性骨壊死モデルでは、ステロイド投与後早期に、酸化による DNA 損傷が生じる<sup>1)</sup>。ラットでは、ステロイド投与がなくても、一過性の過度な酸化ストレスにより骨壊死が誘発されることが示されている<sup>2)</sup>。

ビタミン E は、強力な抗酸化作用を有する脂溶性ビタミンの 1 種である。家兎ステロイド性骨壊死モデルにおいて、ビタミン E の投与は ONFH を予防するとともに<sup>3,4)</sup>、骨壊死発生後早期に生じる骨髄造血細胞のアポトーシスや DNA 損傷が抑制されることが報告されている<sup>5)</sup>。しかしながら、ビタミン E の ONFH 予防効果について、人集団を対象に、食事からの摂取の観点で評価した研究はない。

本研究班では、1988～2004年にかけて、ONFHの00発症関連因子を評価するための多施設共同症例対照研究を3回実施し、主としてステロイドや飲酒に関する種々の論拠を報告してきた<sup>6-13)</sup>。その後、2010年6月～2016年3月に対象者登録を行った4回目の多施設共同症例対照研究は、ONFHの発症関連因子について、ステロイドや飲酒に限らず幅広く評価することを目的として計画したものであり、過去の研究班報告書で中間解析結果を報告してきた<sup>14,15)</sup>。今回、ビタミンEをはじめとする抗酸化作用を有する栄養素を食事から摂取することがONFH発症に対して予防的であるかについて、最終データセットを用いて分析した結果を報告する。

## 2. 研究方法

デザインは多施設共同症例・対照研究であり、本研究班の班員が所属する28施設(表1)が参加した。

表1. 参加施設一覧(計28施設、五十音順)

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	横浜国立大学

\* 現:大阪公立大学

症例の採用基準、除外基準は以下の通りである。

<採用基準>

- ・ 参加施設の整形外科を初診した患者で、本研究班の診断基準により、初めてONFHと確定診断された20～74歳の日本人
- ・ 他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前1ヵ月以内であ

る者

<除外基準>

- ・ 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)

対照は病院対照のみとし、症例・対照比は1:2とした。対照の採用基準、除外基準は以下の通りである。

<採用基準>

- ・ 症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者
- ・ 各症例に対し、性、年齢(5歳階級:20～24、25～29、…、70～74)が対応する患者2例
- ・ 1例は整形外科の患者、もう1例は他科(総合診療科、眼科、耳鼻科、皮膚科など)の患者から選定

<除外基準>

- ・ ONFHの既往がある者
- ・ 変形性股関節症を有する者(ONFHの進行例と鑑別困難な場合があるため)
- ・ 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)

2010年6月～2016年3月の期間に対象者を登録した。各施設の負担を軽減するため、1施設あたり年間2セット(2症例・4対照)、450人の登録を目標に、前向きに継続して登録した。

食習慣に関する情報収集は、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(Diet History Questionnaire: DHQ)」を使用し、登録時に対象者に記入を依頼した。DHQは過去1か月間の食習慣(150の食品+飲料)を調査可能な自記式質問票で、妥当性を検証済みである<sup>16)</sup>。その他の生活習慣・既往歴は、ONFHの関連要因に関する系統的レビュー結果に基づき<sup>17,18)</sup>、過去に報告されている主要因子を網羅した自記式質問票を用いて、登録時に対象者に記入を依頼した。症例の臨床情報は、本研究班で実施しているONFH定点モニタリングシステム(疾患レジストリ)に新患調査票で報告された情報(診断時の病型・病期分類など)を使用した。

今回の研究では、ビタミンEの他、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、クリプトキサンチン、ビタミンC、レチノール、

ビタミン D、ビタミン K についても評価した。α-カロテン、β-カロテン、クリプトキサンチン、ビタミン C、レチノールは、抗酸化作用を有するカロテノイドあるいはビタミンである。ビタミン D は骨代謝、ビタミン K は血液凝固に関連するが、抗酸化活性を有しないため、本研究の仮説の下では関連がないという予想に基づき評価した。

統計解析では、DHQ の回答内容から推定した栄養素摂取量(日本食品標準成分表に基づく)を密度法でエネルギー補正し、対照の 3 分位でカテゴリー化した。多重ロジスティック回帰モデルを使用し、摂取量の第 1 三分位(摂取量が最も低いカテゴリー)を基準とした場合の第 3 三分位(摂取量が最も高いカテゴリー)の多変量調整オッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。症例と対照のマッチングを保持した分析では条件付きロジスティック回帰モデルを用いた。マッチングをはずした分析(ステロイド全身投与歴の有無による層化分析)では通常のロジスティック回帰モデルを用い、性・年齢を調整変数に加えた。

### (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 月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次研究を開始し、2016 年 3 月までに 435 人が登録された。このうち、定点モニタリング新患調査票の内容からみて診断基準を満たしていないと考えられた 14 症例(MRI のみで診断された Stage 1 症例)および当該症例と対応する 19 対照を除外すると、対象者基準を満たす者は 402 人となった。

本研究の解析に必要な情報が欠損している 26 人を除外した後、症例と対照のペアを形成する 343 人(124 症例 219 対照、124 ペア)に限定した。さらに、ONFH 診断から質問票記入までの期間が 1 年を超えている 3 症例および当該症例とマッチする 6 対照を除外し、334 人(121 症例 213 対照、121 ペア)を解析対象とした。213 対照のうち、109 対照は整形外科からの登録、104 対照は他科からの登録であった。

表 2 に、症例と対照の特性比較を示す。症例は、過去 1 年間のステロイド全身投与歴を有する割合が高く、現在喫煙者の割合も高かった。

表 3 に、対象者全員での結果を示す。単変量解析、

多変量解析ともに、ビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取の第 3 三分位の OR が有意に低下した。その他のビタミンおよびカロテノイドについては、有意な関連を認めなかった。

表 2. 症例と対照の特性比較

	n (%) または 中央値 [四分位範囲]		P 値
	症例 (N=121)	対照 (N=213)	
性別 <sup>a</sup>			
男性	66 (55)	115 (54)	0.92
女性	55 (45)	98 (46)	
年齢 <sup>a</sup>	46 [38, 58]	45 [37, 58]	0.88
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 [21.0, 25.5]	22.4 [20.7, 24.9]	0.58
就学年数	12 [12, 15]	14 [12, 16]	0.13
過去 1 年間のステロイド全身投与歴 (あり) <sup>a</sup>			
なし	61 (50)	186 (87)	<0.01
あり	60 (50)	27 (13)	
現在の飲酒習慣			
なし	26 (21)	51 (24)	0.60
あり	95 (79)	162 (76)	
現在の喫煙習慣			
なし	78 (64)	159 (75)	0.04
あり	43 (36)	54 (25)	

<sup>a</sup> マッチング変数

表 3. 食事からの各栄養素摂取と ONFH の関連(対象者全員:121 症例 213 対照)

変数	摂取量の第 3 三分位の OR (95%CI) <sup>a</sup>	
	単変量	多変量 <sup>b</sup>
ビタミン E	<b>0.29 (0.15-0.57)</b>	<b>0.37 (0.17-0.79)</b>
α-カロテン	0.65 (0.37-1.11)	0.91 (0.48-1.72)
β-カロテン	0.60 (0.34-1.06)	0.91 (0.47-1.74)
クリプトキサンチン	<b>0.40 (0.22-0.75)</b>	<b>0.35 (0.16-0.75)</b>
ビタミン C	0.69 (0.39-1.23)	0.79 (0.40-1.55)
レチノール	0.78 (0.46-1.33)	0.93 (0.49-1.75)
ビタミン D	0.90 (0.53-1.54)	1.22 (0.65-2.28)
ビタミン K	0.55 (0.30-1.00)	0.82 (0.41-1.63)

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。摂取量の第 3 三分位は最も

高い摂取量の категория。OR 算出の基準カテゴリーは、摂取量の第 1 三分位(最も低い摂取量の категория)。

<sup>b</sup> 調整変数: BMI、就学年数、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣。

さらに、表 3 で有意な OR の低下を認めたビタミン E とクリプトキサンチンについて、以下の様々な条件下での追加分析を行ったが、いずれの結果も表 3 とほぼ変わらなかった。

- ・ 調整変数追加 (肝疾患、脂質異常症、高尿酸血症の既往)
- ・ 整形外科対照のみと比較
- ・ 他科対照のみと比較
- ・ 診断から 1 か月以内に登録した症例に限定
- ・ サプリメントを服用していない者に限定

表 4 に、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴の有無」で層化した結果を示す。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者では、対象者全員での結果と同様、ビタミン E とクリプトキサンチンともに、第 3 三分位の OR が有意に低下した。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴」ありの者では、統計学的有意には到らなかったものの、ビタミン E 摂取の OR は対象者全員と同程度に低下した(第 3 三分位の多変量 OR: 0.40)。一方、クリプトキサンチンの OR は、1 を上回った(第 3 三分位の多変量 OR: 1.50)

表 4. 食事からのビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取と ONFH の関連: 「過去 1 年間のステロイド全身投与歴」で層化

変数	摂取量の第 3 三分位の 多変量 OR (95%CI) <sup>a</sup>
過去 1 年間のステロイド全身投与歴 なし (61 症例 / 186 対照)	
ビタミン E	<b>0.34 (0.14-0.80)</b>
クリプトキサンチン	<b>0.28 (0.11-0.68)</b>
過去 1 年間のステロイド全身投与歴 あり (60 症例 / 27 対照)	
ビタミン E	0.40 (0.09-1.66)
クリプトキサンチン	1.50 (0.42-5.26)

<sup>a</sup> ロジスティック回帰モデル。摂取量の第 3 三分位は最も高い摂取

量の категория。OR 算出の基準カテゴリーは、摂取量の第 1 三分位(最も低い摂取量の categoria)。調整変数: 性別、年齢、BMI、就学年数、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣。

表 5 に、年齢の 3 分位で層化した結果を示す。40 歳未満、40~54 歳、55 歳以上のいずれの層においても、ビタミン E 摂取とクリプトキサンチン摂取の OR は低下したが、40 歳未満の層におけるビタミン E 摂取の OR が最も低く、かつ、唯一有意となった(0.11, 95%CI: 0.01-0.99)。

表 5. 食事からのビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取と ONFH の関連: 年齢の 3 分位で層化

変数	摂取量の第 3 三分位の 多変量 OR (95%CI) <sup>a</sup>
< 40 歳 (41 症例 / 75 対照)	
ビタミン E	<b>0.11 (0.01-0.99)</b>
クリプトキサンチン	0.22 (0.03-1.49)
40-54 歳 (43 症例 / 73 対照)	
ビタミン E	0.22 (0.04-1.04)
クリプトキサンチン	0.36 (0.08-1.62)
≥ 55 歳 (37 症例 / 65 対照)	
ビタミン E	0.40 (0.11-1.45)
クリプトキサンチン	0.35 (0.09-1.33)

<sup>a</sup> 条件付きロジスティック回帰モデル。摂取量の第 3 三分位は最も高い摂取量の categoria。OR 算出の基準カテゴリーは、摂取量の第 1 三分位(最も低い摂取量の categoria)。調整変数: BMI、就学年数、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣。

#### 4. 考察

本研究班の班員が所属する 28 施設の協力を得て実施した多施設共同症例対照研究のデータを用いて、抗酸化作用を有する栄養素の食事からの摂取と特発性大腿骨頭壊死症の関連を検討した。食事からのビタミン E 摂取あるいはクリプトキサンチン摂取は、ONFH 発症に対して予防的であることが示唆された。

ビタミンEによる予防効果は、動物モデルを用いた複数の既報と整合していた<sup>3-5)</sup>。クリプトキサンチンは柑橘類に含まれる抗酸化カロテノイドであり、食事からの摂取による骨粗鬆症予防効果の報告が散見されるが<sup>19-21)</sup>、骨壊死についての報告は本報告が初めてである。

本研究は、現時点で、人集団を対象に抗酸化作用を有する栄養素摂取とONFHの関連を評価した唯一の研究である。なお、人集団を対象に、血清中のカロテノイド濃度を評価した研究は、すでに日本から報告されている。名古屋大学で診断されたONFH症例(39人)と、年齢、性、喫煙状況、飲酒状況を対応させた北海道八雲市の健診受診者(78人)を比較したところ、全カロテノイドの値は、健診受診者よりもONFH症例で有意に低かったが、 $\alpha$ -トコフェロール(ビタミンE)、 $\beta$ -クリプトキサンチンについては有意差を認めなかった<sup>22)</sup>。血清バイオマーカーは一時点の血中濃度を評価している一方、本研究で用いたDHQは過去1か月の食習慣を反映しているという違いが影響していると考えられる。

サブグループ解析として、過去1年間のステロイド全身投与歴ありの者に限って検討した結果、ビタミンEの高摂取によりORは低下したが(第3三分位のOR:0.40)、クリプトキサンチンの高摂取によりORはむしろ上昇した(第3三分位のOR:1.50)。当該グループでは対照の人数よりも症例の人数が多いことから、リスク推定値が不安定となった可能性がある。一方、年齢層別のサブグループ解析では、いずれの層においても、ビタミンE摂取とクリプトキサンチン摂取のORは低下したが、40歳未満の層におけるビタミンE摂取のORが最も低く、かつ、唯一有意となった。すなわち、若年層では、ビタミンE摂取による予防効果が顕著であった。なお、症例のうち、過去1年間のステロイド全身投与歴を有する割合は、40歳未満では63%、40-54歳では42%、55歳以上では43%と、40歳未満で最も高かった。ステロイド全身投与歴ありの者で得られた結果とあわせて考えると、若年層におけるビタミンE摂取の有意な予防効果は、ステロイド関連ONFHに対するビタミンEの予防効果を示唆しているのかもしれない。

本研究の限界点として、佐々木らのDHQによる栄養素摂取量の推定は、「16日間半秤量式食事記録法」と比較した相関係数で見ると、ビタミンEは男性で

0.43、女性で0.41、クリプトキサンチンは男性で0.53、女性で0.48と報告されていることから<sup>16)</sup>、ビタミンEについては推定の精度が高いとは言えないことがあげられる。ビタミンEは植物油などに多く含まれているため、自記式質問票で捉えることができる摂取量には限界があり、これは食習慣に関する質問票全般に当てはまることである。しかし、自記式質問票で捉えがたいということは、言い換えると、ビタミンE摂取について「ONFH症例がビタミンE含有食品の摂取量をより過小に申告する」あるいは「対照がビタミンE含有食品の摂取量をより過大に申告する」といった状況は起こりにくいともいえる。すなわち、本研究におけるビタミンE摂取量の誤分類(misclassification)は、症例・対照間で同程度に生じる非差異誤分類

(non-differential misclassification)と考えられる。この結果、ビタミンE摂取とONFHの関連は希釈されるものの、真の関連は観察された関連よりも強いと解釈できるため、本研究の妥当性を損なうものではない。また、DHQは、質問票回答時から遡って過去1ヵ月以内の食習慣を評価するものであること、サプリメントからの栄養素摂取は評価できないことなども限界点であるかもしれない。この点については、「ONFH確定診断日～質問票記入日が1ヵ月以内」の症例に限定した解析、サプリメントを飲んでいない者に限定した解析でも、ビタミンE摂取やクリプトキサンチン摂取とONFHの関連はほとんど変わらなかったことから、本研究の結果は頑健性があるといえる。

## 5. 結論

本研究班の班員が所属する28施設の協力を得て実施した多施設共同症例対照研究により、食事からのビタミンE摂取とクリプトキサンチンの摂取がONFHの発症リスクを下げる可能性が示された。ビタミンE摂取による予防効果は、若年層で顕著であった。

## (謝辞)

DHQの使用許可をいただきました佐々木敏先生(東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野)、ならびに、本研究の対象者登録にご協力いただきました下記の先生方(所属施設の五十音順に氏名を掲載、所属は研究実施当時)に深く感謝申し上げます。

- ・ 伊藤浩先生、谷野弘昌先生、松野丈夫先生(旭

- 川医科大学)
- ・ 加来信広先生(大分大学)
- ・ 西井孝先生、高尾正樹先生(大阪大学)
- ・ 溝川滋一先生、中村博亮先生、高橋真治先生、岩城啓好先生(大阪市立大学)
- ・ 小宮節郎先生、石堂康弘先生、有島善也先生(鹿児島大学)
- ・ 加畑多文先生、楫野良知先生(金沢大学)
- ・ 松本忠美先生、兼氏歩先生、市堰徹先生、島田賢一先生(金沢医科大学)
- ・ 大園健二先生、花之内健仁先生(関西労災病院)
- ・ 岩本幸英先生、本村悟朗先生(九州大学)
- ・ 久保俊一先生、齊藤正純先生、藤岡幹浩先生、石田雅史先生、上島圭一郎先生(京都府立医科大学)
- ・ 藤代高明先生、西山隆之先生、林申也先生(神戸大学)
- ・ 馬渡正明先生、北島将先生、河野俊介先生(佐賀大学)
- ・ 名越智先生、岡崎俊一郎先生、山本元久先生(札幌医科大学)
- ・ 渥美敬先生、中西亮介先生(昭和大学藤が丘病院)
- ・ 小林千益先生(諏訪赤十字病院)
- ・ 岸田俊二先生、中村順一先生(千葉大学)
- ・ 田中栄先生、田中健之先生、伊藤英也先生(東京大学)
- ・ 山本謙吾先生(東京医科大学)
- ・ 神野哲也先生、古賀大介先生(東京医科歯科大学)
- ・ 尾崎誠先生、穂積晃先生、前田純一郎先生、後藤久貴先生、進藤裕幸先生(長崎大学)
- ・ 長谷川幸治先生、関泰輔先生(名古屋大学)
- ・ 石橋恭之先生、田中大先生、中村吉秀先生、岸谷正樹先生(弘前大学)
- ・ 山崎琢磨先生、安永裕司先生(広島大学)
- ・ 高橋大介先生、浅野毅先生、眞島任史先生、井上正弘先生、渥美達也先生、藤枝雄一郎先生(北海道大学)
- ・ 須藤啓広先生、長谷川正裕先生(三重大学)
- ・ 帖佐悦男先生(宮崎大学)
- ・ 高木理彰先生、佐々木幹先生(山形大学)

- ・ 稲葉裕先生、小林直美先生(横浜市立大学)

## 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) Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T. DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):456-60.
- 2) Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami T, Fukui K, Matsumoto T. Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2138-41.
- 3) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop*. 2010;81(1):154-60.
- 4) Mikami T, Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Sugimori T, Fukui K, Matsumoto T. Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model. *J Orthop Sci*. 2010;15(5):674-7.
- 5) Jia YB, Jiang DM, Ren YZ, Liang ZH, Zhao ZQ, Wang YX. Inhibitory effects of vitamin E on osteocyte apoptosis and DNA oxidative damage in bone marrow hemopoietic cells at early stage of steroid-induced femoral head necrosis. *Mol Med Rep*. 2017;15(4):1585-1592.

- 6) 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.
- 7) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis—Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 8) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか:ステロイドの種々投与法と特発性大腿骨頭壊死症との関連—SLE患者における症例・対照研究. 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, 17~22頁, 1996.
- 9) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか:ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因—腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 169~174頁, 1999.
- 10) 大園健二, 李勝博, 安藤渉, 高尾正樹, 菅野伸彦, 西井孝, 廣田良夫. 膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生の危険因子. *リウマチ科* 2002;27:114-117.
- 11) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2010;15(2):185-91.
- 12) 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.
- 13) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J.* 2013;95-B(3):320-5.
- 14) 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 難治性疾患等克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成25年度総括・分担研究報告書, 61~69頁, 2014.
- 15) 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. 厚生労働科学研究費補助金 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, 11~20頁, 2015.
- 16) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol.* 2012;22(2):151-9.
- 17) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー(中間報告). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成19年度総括・分担研究報告書, 1~17頁, 2008.
- 18) 阪口元伸, 福島若葉, 廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー(続報). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成20年度総括・分担研究報告書, 1~13頁, 2009.
- 19) Regu GM, Kim H, Kim YJ, Paek JE, Lee G, Chang N, Kwon O. Association between Dietary Carotenoid Intake and Bone Mineral Density in

Korean Adults Aged 30–75 Years Using Data from the Fourth and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (2008–2011). *Nutrients*. 2017;9(9):1025.

- 20) Kim SJ, Anh NH, Diem NC, Park S, Cho YH, Long NP, Hwang IG, Lim J, Kwon SW. Effects of  $\beta$ -Cryptoxanthin on Improvement in Osteoporosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Foods*. 2021;10(2):296.
- 21) Kan B, Guo D, Yuan B, Vuong AM, Jiang D, Zhang M, Cheng H, Zhao Q, Li B, Feng L, Huang F, Wang N, Shen X, Yang S. Dietary carotenoid intake and osteoporosis: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2018. *Arch Osteoporos*. 2021;17(1):2.
- 22) Okura T, Seki T, Suzuki K, Ishiguro N, Hasegawa Y. Serum levels of carotenoids in patients with osteonecrosis of the femoral head are lower than in healthy, community-living people. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(2):2309499018770927.



# 定点モニタリングからみた特発性大腿骨頭壊死症の25年間の疫学的変遷

安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)  
伊藤一弥 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)  
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)  
高嶋和磨、上村圭亮 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
濱田英敏、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)

1997年より開始した特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング調査の25年間の疫学的変遷について調査した。2022年8月までに登録された7210例中、1997年から2021年に確定診断された6597例を5年毎に集計した。男女比は1.3~1.5:1と大きな変化はないが、平均年齢は1997-2001年で男性42.7歳、女性43.2歳から2017-2021年で男性48.6歳、女性52.6歳と経年的に上昇していた。ステロイド関連の割合は54~60%と大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は1997-2001年で37%から2017-2021年で53%に増加していた。ステロイド投与の原因疾患としてSLEはその割合が低下していた一方、腫瘍性疾患は増加し、さらに臓器移植後の患者も増加していた。

## 1. 研究目的

本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の疫学調査には、定点モニタリングシステム<sup>1,2)</sup>、全国疫学調査<sup>3,4)</sup>、臨床調査個人票がある<sup>5-8)</sup>。定点モニタリングは1997年6月より難病疫学研究班所属施設を対象に調査・分析されている。対象施設から、ONFH新規症例、手術症例について、所定の調査票で大阪公立大学・公衆衛生学教室に毎年報告され集計され、このデータベースにより、ONFHの記述疫学特性を経年的・継続的に調査可能であり、1997年から2011年の症例についてはすでに報告している<sup>1)</sup>。

本研究では定点モニタリングシステムに登録された1997年から2021年の25年間に登録された症例を解析し、ONFHの疫学的変遷について調査した。

## 2. 研究方法

1997年6月より所定の調査票で大阪公立大学・公衆衛生学教室に報告、集計されたデータベースを用いた。なお、調査票は3回改訂され、初版調査票(1997年6月)は23施設1599例、第2版(2006年4月)は23施設1599例、第3版(2009年9月)及び第4版(2014年9月)は合わせて38施設4678例が登

録されていた。計7210例中、重複例331例、1996年以前に診断された237例、2022年以降に診断された45例を除いた、1997年から2021年に診断された6507例を対象とした。これらを5年毎にわけ、性別毎の年齢分布、関連因子を調査した。また、ステロイド投与の原因疾患について調査した。

## 3. 研究結果

全期間での登録患者は男性:3954例(60%)、女性:2639例(40%)と男女比は1.33であった。5年毎の割合は以下の通りであり、男性が約6割、女性が約4割であった(表1)。

	N	男性	女性	男女比
1997-2001	799	61%	39%	1.56
2002-2006	1198	62%	38%	1.63
2007-2011	1465	61%	39%	1.56
2012-2016	1344	56%	44%	1.27
2017-2021	1776	60%	40%	1.50

表1. 5年毎の男女の割合

一方、確定診断時の平均年齢は経年的に上昇して

いた(表 2)。

	男性	女性
1997-2001	42.7 才	43.2 才
2002-2006	42.9 才	44.4 才
2007-2011	45.4 才	47.8 才
2012-2016	46.3 才	48.3 才
2017-2021	48.6 才	52.6 才

表 2. 5 年毎の男女別確定診断時年齢

期間毎の各年代の割合についてみると、男性ではピークは経時的に 30 代から 40 代にシフトしていた(図 1)。女性では 1997-2001 年ではピークを 20 代と 50 代の二峰性に認めたが、2017-2021 年で一峰性のピークを 60 代に認めた(図 2)。

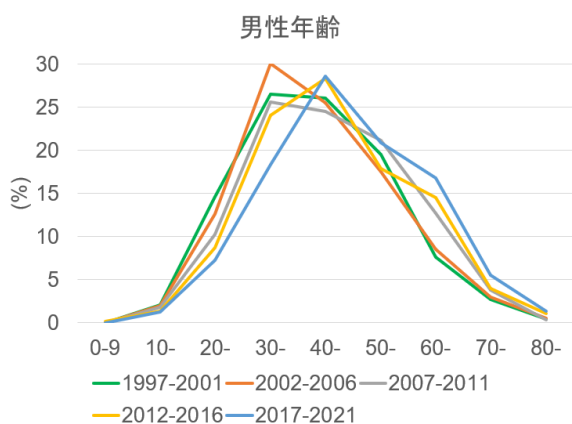


図 1. 5 年毎の男性の年齢分布

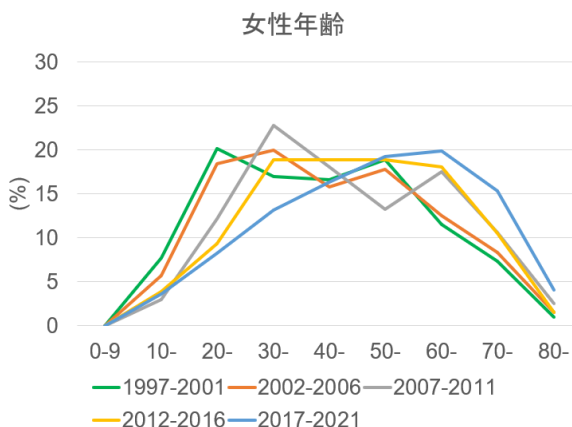


図 2. 5 年毎の女性の年齢分布

関連因子の割合は全期間での全体で、ステロイド

関連が 57%、アルコール関連が 44%であった。期間毎・性別では、ステロイド関連では男性は 43-49%、女性は 73-77%と大きな変化はなかった。一方、アルコール関連は男性が 1997-2001 年では 55%であったのが、2017-2021 年では 71%、女性が 1997-2001 年では 11%であったのが、2017-2021 年では 26%と男女とも 2012 年以降に増加していた。

	男性	女性
ステロイド関連(+)		
1997-2001	43%	73%
2002-2006	43%	73%
2007-2011	44%	75%
2012-2016	46%	77%
2017-2021	49%	75%
アルコール関連(+)		
1997-2001	55%	11%
2002-2006	55%	14%
2007-2011	56%	13%
2012-2016	64%	20%
2017-2021	71%	26%

表 3. 5 年毎の男女別関連因子の割合

ステロイド投与の原因になる疾患についての年代別割合を表 4 に示す。SLE の割合は減少している一方で RA、PM/DM の割合は変化なかった。腫瘍性疾患は、1997-2001 年では 2.6%であったが、2017-2021 年では 7.6%と増加していた。

臓器移植は、1997-2001 年では 3.4%か 2007-2011 年に 1.9%に減少するも、2012-2016 年では 6.1%と増加していた(表 5)。臓器移植をうけ ONFH を発症した患者のなかで、造血細胞移植を受けた患者数は 1997-2001 年では 11 人/27 人(41%)であったのが 2007-2011 年には 53 人/88 人(60%)に増加していた。腎移植患者は 1997-2001 年で 15 人であったのが、2007-2011 年 7 人まで低下したが、その後上昇に転じ、2017-2021 年で 21 人であった。

	1997-2001	2002-2006	2007-2011	2012-2016	2017-2021
SLE	113 (26.9%)	159 (24.1%)	154 (19.6%)	159 (18.1%)	145 (11.7%)
RA	5 (1.2%)	9 (1.4%)	12 (1.5%)	19 (2.2%)	24 (1.9%)
PM/DM	22 (5.2%)	29 (4.4%)	36 (4.6%)	52 (5.9%)	65 (5.2%)
上記以外の膠原病	35 (8.3%)	66 (10.0%)	156 (19.8%)	163 (18.5%)	208 (16.8%)
腫瘍性疾患	11 (2.6%)	7 (1.1%)	13 (1.7%)	64 (7.3%)	94 (7.6%)
血液疾患(悪性)	28 (6.7%)	42 (6.4%)	50 (6.4%)	43 (4.9%)	41 (3.3%)
上記以外の血液疾患	34 (8.1%)	40 (6.1%)	45 (5.7%)	28 (3.2%)	32 (2.6%)
喘息	25 (6.0%)	39 (5.9%)	57 (7.2%)	39 (4.4%)	58 (4.7%)
上記以外の呼吸器疾患	5 (1.2%)	14 (2.1%)	16 (2.0%)	37 (4.2%)	158 (12.8%)
肝炎	6 (1.4%)	11 (1.7%)	20 (2.5%)	17 (1.9%)	27 (2.2%)
炎症性腸疾患	20 (4.8%)	17 (2.6%)	25 (3.2%)	13 (1.5%)	30 (2.4%)
ネフローゼ	27 (6.4%)	48 (7.3%)	51 (6.5%)	40 (4.6%)	53 (4.3%)
上記以外の腎疾患	12 (2.9%)	33 (5.0%)	35 (4.4%)	44 (5.0%)	48 (3.8%)
皮膚疾患	15 (3.6%)	20 (3.0%)	48 (6.1%)	44 (5.0%)	61 (4.9%)
眼疾患	18 (4.3%)	24 (3.6%)	33 (4.2%)	29 (3.3%)	58 (4.7%)
耳鼻咽喉疾患	14 (3.3%)	8 (1.2%)	15 (1.9%)	20 (2.3%)	23 (1.9%)
顔面神経麻痺	4 (1.0%)	8 (1.2%)	10 (1.3%)	3 (0.3%)	17 (1.4%)
その他	26 (6.2%)	87 (13.2%)	11 (1.4%)	65 (7.4%)	98 (7.9%)

表 4. ステロイド投与原因疾患の年代毎の割合

	1997-2001 N=800	2002-2006 N=1206	2007-2011 N=1466	2012-2016 N=1344	2017-2021 N=1780
総移植数	27	26	28	82	88
造血細胞移植	11 (41%)	14 (54%)	19 (68%)	64 (78%)	53 (60%)
臓器移植	16 (69%)	12 (46%)	9 (32%)	18 (22%)	35 (40%)
腎	15	10	7	9	21
肝	1	-	2	8	8
心	-	2	-	1	2
肺	-	-	-	-	2
角膜	-	-	-	-	1
皮膚	-	-	-	-	1

表 5. 移植歴の年代毎の症例数

#### 4. 考察

本研究で用いた定点モニタリングシステムは1997年6月より難病疫学研究班所属施設を対象に調査されており、所属班員が疾患診断を行っていることから診断信頼性は高いと考えられている。

本研究において男女比は約1.33倍で、男性が約

6割、女性が約4割で推移していた。一方、年齢分布については、男女とも経年的に上昇しており、特に女性の分布においては20代、50代の二峰性のピークから60代の一峰性のピークへと変化していた。

本邦において、2005年における全国の整形外科か

ら無作為抽出された施設の患者を対象とした全国疫学調査について報告では、男女比は1.44倍で、また男性は40才代、女性は30才代をピークとした年齢分布であったと報告している<sup>3)</sup>。臨床調査個人票を用いた報告では2004年から2013年において、男女比は1.33倍であり、男性は40才代、50才代に、女性は60才代をピークとした年齢分布であったと報告している<sup>8)</sup>。調査や時期の違いによりその患者背景も異なっていることが示され、その違いを踏まえた上で、それぞれの研究結果を解釈する必要がある。また、今回の調査を含めたこれらの調査は、年代別の人口構成比率は考慮されていない。本邦では第二次世界大戦後の第一次ベビーブーム(1947年～1949年生まれ)及び、第二次ベビーブーム(1971年～1974年生まれ)において出生数が多いことが知られており、これらの人口構成比が発症年齢平均の高齢化につながっているかもしれない。

関連因子に関しては、ステロイド関連の割合が男性及び女性とも、年代によって大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は男女とも2012年以降に増加していた。本邦における飲酒習慣者の年次推移について、男性は低下傾向があるが、女性は微増している<sup>9)</sup>、単純に飲酒習慣者の割合だけでは説明できず、その年代の人口構成比を検討する必要があるかもしれない。

ステロイド投与の原因になる疾患について、SLEの割合が低下していた。ループス腎炎で免疫抑制剤併用によりグルココルチコイドを減量しようとする傾向が増加しており<sup>10)</sup>、その結果としてSLRの割合が低下している可能性がある。

腫瘍性疾患の割合が増加している理由として、定点モニタリングの調査票改訂により、腫瘍性疾患の項目が、以前は「その他」での自由記載であったが、調査票④(2014～)より腫瘍性疾患の項目について明記されたため、その項目が増えていると考えられる。

移植歴も同様に、以前は臓器移植に骨髄移植が含まれるか調査票に明記されていなかったが、最新版より骨髄移植について明記された。本邦における造血細胞移植件数は2010年で4161件であるのが、2020年で5108件程度の増加であり<sup>11)</sup>、2012年以降に骨髄移植例が増加している理由として、調査票の変更も一つの要因であると考えられる。

腎移植については免疫抑制剤投与による腎移植後

ONFH発生の減少が報告されたが<sup>12)</sup>、腎移植患者数は2006年には年間1,000例を超え、さらに2019年に2,000例を超え、経年的に増加している<sup>13)</sup>。調査票には初版より記載する項目としてあった。そのため、移植患者全体の増加が、腎移植後ONFH患者の増加につながっているかもしれない。

## 5. 結論

定点モニタリング調査の25年間の疫学的変遷について調査した。男女比は大きな変化はないが、平均発症年齢は男女とも経年的に上昇していた。ステロイド関連の割合は大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は増加していた。ステロイド投与の原因疾患としてSLEはその割合が低下していた一方、腫瘍性疾患、また移植後患者は増加していた。

## 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) (JIC) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. *J Epidemiol.* 2015;25(6):437-44.
- 2) 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.
- 3) (NES) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2715-24.
  - 4) (NES) Tani T, Ando W, Fukushima W, Hamada H, Takao M, Ito K, Sakai T, Sugano N. Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence. *Mod Rheumatol.* 2022 Jan 5;32(1):186-192. doi: 10.1080/14397595.2021.1899452. PMID: 33719872.
  - 5) (DID) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3169-73.
  - 6) (DID) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol.* 2015 Mar;25(2):278-81.
  - 7) Sato R, Ando W, Fukushima W, Sakai T, Hamada H, Takao M, Ito K, Sugano N. Epidemiological study of osteonecrosis of the femoral head using the national registry of designated intractable diseases in Japan. *Mod Rheumatol.* 2022 Jul 1;32(4):808-814.
  - 8) Ando W, Takao M, Tani T, Uemura K, Hamada H, Sugano N. Geographical distribution of the associated factors of osteonecrosis of the femoral head, using the designated intractable disease database in Japan. *Mod Rheumatol.* 2022 Jul 1;32(4):808-814.
  - 9) 厚生労働省ホームページ. アルコール情報ページ. 飲酒習慣者の年次推移(性・年齢階級別). <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/alcohol/siryu/insyu.html>.
  - 10) Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1432-41.
  - 11) 一般社団法人日本造血細胞移植データセンター. 日本における造血細胞移植. 2021 年度 全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター / 日本造血・免疫細胞療法学会. <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2021/>
  - 12) 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.* 2020 May;25(3):466-471.
  - 13) 一般社団法人日本移植学会. データで見る臓器移植. 日本における腎移植数・透析患者数の推移. <http://www.asas.or.jp/jst/general/number/>

# 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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57関節58.8%、両方ありが21関節14.1%、両方なしが2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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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。本研究結果における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<sup>4)</sup>。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](http://www.kenko-okinawa21.jp/090-docs/201801250010)

# COVID-19 後の特発性大腿骨頭壊死症スクリーニング

高嶋和磨、上村圭亮

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

岩佐諦

(大阪医療センター 整形外科)

安藤 渉

(関西労災病院 整形外科)

河野壮太郎、江浪秀明、上畠聡志、前田ゆき、濱田英敏、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)

我々は、COVID-19による肺炎にて入院加療を要した症例に対してMRIを用いてONFHスクリーニング検査を実施し、ONFHが早期に無症候で発生することを確認できたので報告する。

## 1. 研究目的

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)は、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)の感染によって発症する<sup>1)</sup>。2020年1月に日本でも感染者が確認され、同年2月以降は現在も終息が見えないパンデミックとなっている<sup>2)</sup>。COVID-19の治療方針は、重症度に準じて決定され、中等症Ⅱ以上ではステロイド投与が検討される<sup>3)</sup>。またサイトカインストームにより、多臓器不全や血管内皮障害や凝固系異常をきたす<sup>4,5)</sup>。これらは、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)の発生に関連する可能性がある。本研究の目的は、COVID-19による肺炎にて入院加療を要した症例に対してMRIを用いてONFHスクリーニング検査を実施し、ONFHの発生率や発生時期を調査することである。

## 2. 研究方法

2021年8月から12月まで単施設でCOVID-19による肺炎にて入院加療を要した連続41症例を対象とした。本邦では第5波でデルタ株期であった。男性21例、女性20例で、平均年齢は58歳(27~90歳)、平均BMIは25kg/m<sup>2</sup>(19~31kg/m<sup>2</sup>)であった。

評価項目として、第一に、ONFH発生の有無と股関節症状の有無を調査した。第二に、ONFH群とNon-ONFH群で重症度・重症化リスク因子・ワクチン接種歴・治療内容(ステロイド・抗ウイルス薬・ヘパリン使用の有無)と、喫煙・習慣飲酒歴の有無及び、血液検査(WBC・CRP・D-dimmer・LDH)とBMIを比較し

た。

## 3. 研究結果

MRI検査は26症例に実施し、1例1関節に無症候性のONFH発生を確認した(3.8%)。また、股関節症状を生じた症例はなかった。ONFH群とNon-ONFH群の比較では、ステロイド使用・喫煙・習慣性飲酒の有無など評価項目間に有意差はなかった(表1~4)。

### 症例供覧 57歳 男性

【主訴】発熱・嘔吐・下痢

【現病歴】2021年8月に発熱と倦怠感を自覚。第7病日に病状悪化し、COVID-19陽性が判明し同日入院加療となる。入院時の胸部単純Xpと胸部CTを図1に示す。

重症度:中等症Ⅱ、リスク因子:喫煙(20本×37年)・BMI30 kg/m<sup>2</sup>、ワクチン接種歴:なし

【経過】入院後(第7病日)より、酸素、抗ウイルス薬(レムデシベル)、デカドロン<sup>®</sup>の投与とした。以後症状の改善を認めたため、第10病日に酸素投与終了となり、レムデシベル5日間及びデカドロン10日間(プレドニン換算で400mg)にて終了とし、第17病日に自宅退院となった。

COVID-19発症後1ヶ月でのMRIスクリーニング検査にて左大腿骨頭にT1低信号域のバンド像が確認され、ONFH(Type C1)の発生を認めた(図2)。COVID-19発症後3ヶ月でT1バンド像は明瞭化し(図3)、最終観察時でCOVID-19発症後12ヶ月で



あるが、圧潰なく未発症で経過している(図 4)。

表 1 重症度・重症化リスク・ワクチン接種歴

		ONFH群 (1例)	Non-ONFH群 (25例)	p値
重症度	中等症 I	0	4	0.88
	中等症 II	1	20	
	重症	0	1	
重症化リスク因子	あり	1	15	0.62
	なし	0	10	
ワクチン接種歴	あり	0	6	0.77
	なし	1	19	

表 2 ステロイド・抗ウイルス薬・ヘパリン使用の有無

		ONFH群 (1例)	Non-ONFH群 (25例)	p値
ステロイド	あり	1	21	0.85
	なし	0	4	
重症化リスク因子	あり	1	19	0.77
	なし	0	6	
ワクチン接種歴	あり	0	7	0.73
	なし	1	18	

表 3 喫煙・習慣性飲酒の有無

		ONFH群 (1例)	Non-ONFH群 (25例)	p値
喫煙	あり	1	9	0.38
	なし	0	16	
習慣性飲酒	あり	0	4	0.85
	なし	1	21	

表 4 血液検査・BMI

	ONFH群 (1例)	Non-ONFH群 (25例)	p値
WBC	6120	7000	0.74
CRP	5.2	6.8	0.95
D-dimmer	0.9	1.4	0.18
LDH	470	385	0.73
BMI	30	25	0.21

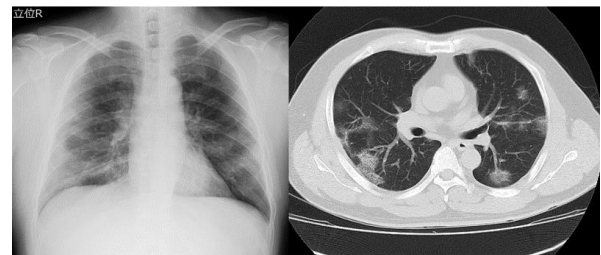


図 1 入院画像所見。多発性に抹消型のすりガラス陰影を認める。典型的な COVID-19 による肺炎の所見である。

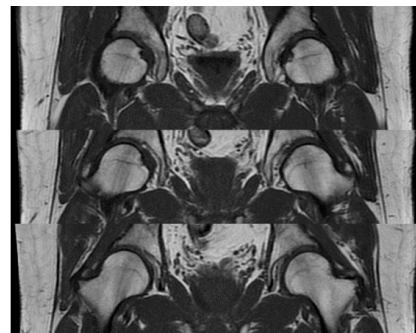


図 2 COVID-19 発症後 1 ヶ月の MRIT1 強調画像。左大腿骨頭にバンド像を確認できる。

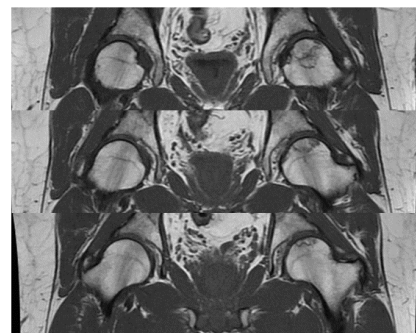


図 3 COVID-19 発症後 3 ヶ月の MRIT1 強調画像。左大腿骨頭のバンド像が明瞭化している。

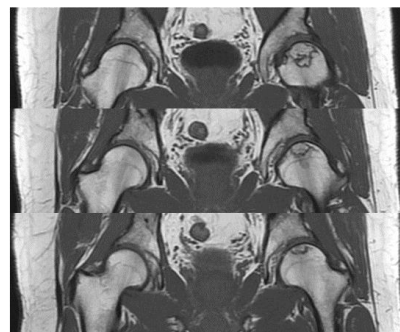


図 4 COVID-19 発症後 12 ヶ月の MRIT1 強調画像。骨頭圧潰なく経過している。

#### 4. 考察

COVID-19 による肺炎で入院加療を要した症例に対してMRIを用いたONFHスクリーニング検査を実施し、COVID-19 治療後 1 ヶ月という極めて早期での未発症 ONFHを検出し、発生率は3.8%であった。この患者は無症状であり、積極的なスクリーニングをしなければ早期診断できなかったと考えられる。COVID-19 治療後の患者に対して ONFH の早期発見のために MRI スクリーニングは有用と考えられる。また、令和 4 年度の ONFH 研究班で、診断基準が改訂され、MRI の特異的所見のみでも、ステロイド全身投与歴のある患者では、ONFH 確定診断となるので、本例も ONFH 診断基準を満たしている。

COVID-19 後の ONFH の症例報告では、COVID-19 感染後 2~7 ヶ月に発症を認め、ステロイド使用の平均値はプレドニン換算で 800mg 程度と比較的少量であった<sup>6,7)</sup>。本研究でも、ステロイド投与量はプレドニン換算で 400mg であった。ステロイド関連 ONFH の ARCO コンセンサスとしては、①3 か月以内にプレドニン換算で 2g 以上、②ステロイド投与後 2 年以内の診断、③他の関連因子がない。ことが挙げられている<sup>8)</sup>。2002 年に流行した SARS-CoV-1 に関する研究では、治療に超多量(平均 5g 超)のステロイドが使用されており、ONFH に対する注意喚起がなされていた<sup>9)</sup>。一方、本研究も含め COVID-19 後の ONFH 症例は比較的投与量が少ない傾向にあった。COVID-19 はサイトカインストームにより急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全を生じる。さらに、血管内皮細胞障害、凝固系異常や血栓形成をきたし得ることが知られている<sup>4,5)</sup>。このような全身性の多臓器障害が、ONFH 発生に関連したことを示唆している<sup>10,11)</sup>。ONFH は大腿骨頭虚血により引き起こされるが<sup>12)</sup>、大腿骨頸部骨折などの外傷性大腿骨頭壊死症と異なり、特発性いつ虚血に陥ったかは明らかになることはむずかしい。外傷性大腿骨頭壊死症の MRI スクリーニングでは、術後 4 週の MRI で診断可能であることから<sup>13)</sup>、COVID-19 発症早期の治療開始前にすでに大腿骨頭が虚血に陥っていた可能性がある。

## 5. 結論

COVID-19 による重症肺炎後 1 か月という早期

に ONFH が無症候性に発生する事が、MRI で確認できた。ARCO コンセンサスのステロイド投与量より少ないにも関わらず ONFH の発生を認め、サイトカインストームに伴う全身血管障害や多臓器障害が寄与する可能性が示唆された。

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 8. 参考文献

- 1) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 2) Sugano N, Ando W, Fukushima W. Cluster of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections Linked to Music Clubs in Osaka, Japan. *J Infect Dis* 2020;222:1635-40.
- 3) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.
- 4) Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a

- family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514–523.
- 5) Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089–1098.
  - 6) Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021 Jul 2;14(7):e242101.
  - 7) Dhanasekararaja P, Soundarrajan D, Kumar KS, Pushpa BT, Rajkumar N, Rajasekaran S. Aggressive Presentation and Rapid Progression of Osteonecrosis of the Femoral Head After COVID-19. *Indian J Orthop*. 2022 Apr 25;56(7):1259–1267.
  - 8) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Fukushima W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford M, Iorio R, Jo WL, Khanduja V, Kim H, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Mont MA, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Koo KH. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 2019 Jan;34(1):163–168.e1.
  - 9) Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343.
  - 10) Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Jul 15;102(14):1197–1204.
  - 11) Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Beware of Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head in the Treatment of COVID-19—Experience and Lessons from the SARS Epidemic. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 983–995.
  - 12) 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 osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2021 Jan;26(1):46–68
  - 13) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 Mar;78(2):253–7.

# ONFH 患者の術後 5 年の就業実態と QOL

## —令和 4 年度報告書—

### QOL 調査グループ

上杉裕子 (金城学院大学 看護学部看護学科)  
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)  
関 泰輔 (愛知医科大学メディカルセンター 整形外科)  
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、その回復過程が社会活動に及ぼす影響も大きいと考えられ、患者の術前後の就業実態と QOL を明らかとすることは重要である。本研究では、ONFH 患者の手術前から術後 5 年の就業実態と経時的 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対象者のうち、術後 5 年に追跡可能であった 108 人(男性 61 人、女性 47 人、平均年齢 47.1 歳)を対象とした。術式は人工股関節全置換術(THA): 78 人、骨切り術: 27 人、その他 3 人であった。術前から術後 5 年において、就業継続していた人が 55 人(A 群)、就業なしから就業ありに変わった人が 14 人(B 群)、就業なしとなった人が 10 人(C 群)であった。A 群と B 群を合わせ「就業あり群」、C 群を「就業なし群」として検討したところ「就業あり群」はほとんどの QOL が改善していたが、「就業なし群」は JHEQ メンタルと SF-12v2 (RCS: 役割/社会的側面)に有意な改善は認められなかった。

## 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)<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>、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<sup>3-6)</sup>。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)<sup>7)</sup>や大腿骨骨切り術<sup>8-10)</sup>、再生医療<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>。

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<sup>13,14)</sup>。また、手術療法による QOL への影響についての報告は THA と骨切り術の術後評価についていくつ報告がみられる<sup>15-17)</sup>。しかし社会的役割を担う壮年期患者の多い本疾患についての、手術前後の就業の実態についての報告は十分ではない。

そこで本研究では ONFH に対する術前術後 5 年の就業実態と QOL 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

対象者選択基準は、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、2015 年 2 月-2017 年 9 月に手術を受け、調査への説明ののち同意の得られた調査表に自己記入できる患者とした。術前から調査を開始し術後は、6 か月、1 年、2 年、5 年に追跡調査を行った。本報告では、術前と術後 5 年時のデータについて報告するものである。患者の外来受診時に、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。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。

200 人の術前データのうち、両側罹患例で左右各 1 回ずつの 2 回手術を行った患者は 1 回目の手術時のデータは除外し 2 回目のデータを用いた。また、重篤な合併症や死亡例は除外した。以上により 190 人(有効回答 95%)を対象とし、そのうち術後 5 年の回収ができたのは 110 人であった(回収率 57.9%)。うち、就業の有無について記載のある 108 人を解析対象とした。男性 61 人、女性 47 人(平均年齢 47.1(17-76)歳)。病型(type A: 0 人、type B: 6 人、type C1: 32 人、type C2: 70 人) 病期(stage 1: 0 人、stage 2: 7 人、stage 3A: 42 人、stage 3B: 30 人、stage 4: 29 人)であった。術式は THA 78 人、骨切り術 27 人、表面置換術 1 人、再置換術 1 人、人工骨頭置換術 1 人であった(表1)。

## 2) 調査票の構成

### ① 就業実態

就業実態は、仕事の有無とその内容、「股関節の病気のせいで仕事に差し支えるか」を問うた。

### ② QOL 調査票

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

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 で測定する。「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<sup>24, 25)</sup>。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ければ良い QOL であることを示す<sup>26, 27)</sup>。

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: 身体的側面、MCS: 精神的側面、RCS: 役割/社会的側面)を用いた。国民標準値を 50 点とし、得点が高ければ良い QOL であることを示す。

## 3) 分析方法

QOL 得点の術前、術後 5 年の経時的変化を検討するにあたり、就業実態により「術前から術後 5 年において就業継続していた人:就業あり⇒就業あり」(A 群)、「就業ありに変わった人:就業なし⇒就業あり」(B 群)、「就業なしとなった人:就業あり⇒就業なし」(C 群)とし、A 群と B 群を合わせ「就業あり群」、C 群を「就業なし群」として検討した。解析は Wilcoxon 順位和検定、Wilcoxon 符号付順位検定を行い。解析ソフトは IBM SPSS Statistics v28.0.1 Windows 版を用いた。

## 3. 研究結果

### 1) 就業実態

術前に就業ありのものは 65 人(60%)、術後 5 年時に就業があったものは 69 人(63.9%)と 4 人増加していた。術前から術後 5 年で 就業継続の「就業あり⇒就業あり」は 55 人、「就業なし⇒就業あり」は 14 人、「就業あり⇒就業なし」は 10 人だった。股関節による仕事への影響として「股関節の病気が仕事にとても差し支えるか」の問いについては「とてもある」が、術前 42 人(38.9%)から、術後 5 年回答 4 人(3.7%)と減少していた。

### 2) 術前、術後 5 年の就業と QOL 得点の変化

術前の QOL 得点は「就業なし群」が「就業あり群」より「JHEQ 動作」、「SF-12v2(PCS: 身体的側面)」が悪かった。術後 5 年時には両群に有意差のある項目はなかった(Wilcoxon 順位和検定)(表2)。QOL 得点の術前術後変化では、両群とも「SF-12v2(MCS: 精神的

側面)」に有意な改善は認められなかったが、「就業あり群」はほかのすべてが有意に改善していた。「就業なし群」は「JHEQ メンタル」「SF-12v2(RCS:役割/社会的側面)」に改善が認められなかった。(Wilcoxon 符号付順位検定)(表3)。

#### 4. 考察

本研究結果により ONFH の就業患者は術後 5 年で増加していること、仕事への股関節による影響は減少していることが示された。これらは手術による身体機能の改善によるものと考えられた。先行研究でも THA 後の就業率は 80%を超えていた<sup>28)</sup>ことなどの報告もある。本研究対象者の患者の復職率・就業率は高く、手術前に就業がなかった 14 人が、手術後に就業していたことは、手術による身体機能の回復による効果と考えられた。QOL 得点の推移では、「就業あり」群はほとんどの QOL 得点が術後 5 年に改善していた。SF-12v2 MCS に有意差が認められなかったのは、SF-12v2 は包括的健康関連 QOL 尺度であり、問いが「落ち着いた穏やかな気分であったか」など広い概念であり、手術後の変化に反応しなかった可能性が考えられた。壮年期患者にとって社会参加・社会復帰は重要な生活の満足度の要因である。社会的なウェルネスは「その人なりに他人とつながり、社会に所属し、社会の構成員とし、様々な役割を持ち、それが果たせる状態」とされ<sup>29)</sup>、本研究においても、就業あり群の手術後患者は手術による効果によって、身体的 QOL だけでなく、精神的 QOL である JHEQ メンタルも改善していたと考える。

しかし、「就業なし群」は術前の「動作」に関する QOL が「就業あり」群より低く、術後 5 年の経時的変化では JHEQ メンタル SF-12v2(RCS:役割/社会的側面)の改善が認められなかった。「就業なし群」は術前から就業継続が「就業あり」群より困難であった可能性があり、精神的 QOL、役割・社会的 QOL が低かったことは「就業」以外の他の要因も検討する必要がある。術式については本研究対象者の 72.2%が THA、骨切り術が 25.0%であった。大腿骨頭回転骨切り術後患者の復職は 78.9%であったという報告もあり<sup>30)</sup>、患者の術式によっては就業や QOL 改善に違いがある可能性もある。今後それらも検討する必要がある。

#### 5. 研究の限界

本研究では、術式や関連因子による就業や QOL の検討はできていない。また患者によっては就業以外のライフイベントによる影響もある可能性があるが、それについては検討できていない限界がある。

#### 6. 結論

- ONFH 患者の手術後 5 年において、就業者が 4 例増加しており、「股関節が仕事に差し支える」と回答した患者も減少していた。
- 術後 5 年時の QOL 得点の改善は「就業あり群」と「就業なし群」では違いがあり、「就業あり群」はほとんどの QOL が改善していたが、「就業なし群」は「JHEQ メンタル」「SF-12v2(RCS:役割/社会的側面)」には有意な改善は認められなかった。

#### 7. 研究発表

- 論文発表  
なし
- 学会発表
  - Japan Investigating Committee Quality of Life Assessment Group: Uesugi Y, Sakai T, Ando W, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, Takahashi D, Takagi M, Nakashima Y, Mashima N, Kabata T, Sudo A, Jinno T, Nagoya S, Yamamoto K, Nakasone S, Yamamoto T, Sugano N. Postoperative longitudinal assessment of quality of life in patients with osteonecrosis of the femoral head: A multicenter study. The 21st International Symposium of Association Research Circulation Osseous in Seoul, Aug 26-27, 2022. (Soul, Korean)
  - 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, 高木 理彰, 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.第 49 回日本股関節学会 特別企画「指定難病特発性大腿骨頭壊死症の政策研究成果」「特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)患者の QOL 調査の取り組み」, 第 49 回日本股関節学会学術集会, 2022 年 10 月 27, 28 日(山形県山形市)

#### 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 泰輔ほか: 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 泰輔ほか: 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 靖彦ほか: 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.
- 26) Nilsson A & Bremander A. Measures of Hip Function and Symptoms Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Hip and Knee Questionnaire. *Arthritis Care & Research.*2011; 63(S11):S200 -S207. DOI 10.1002/acr.20549
- 27) Bearda DJ, Harris K, Dawson J, Doll H, Murray DW, Carra AJ, Pricea AJ. Meaningful changes for the Oxford hip and knee scores after joint replacement surgery. *J Clin Epidemiol*;68(1):73-79
- 28) 大窪悠真ほか: 人工股関節全置換術後の復職状況—退院後のアンケート調査—、北海道整形災害外科学会雑誌、2013;55, 1;148-149.
- 29) 平野かよ子、ナーシンググラフィカ7, 社会・生活論、社会と生活者の健康、2004, 第5章, p70.
- 30) 田中直ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の成績—就労状況を中心に—, 東日本震災会誌, 2008; 20 巻:44-47.



表 1. 対象者の就業の実態と属性

		全体		術前 術後5年 A 就業あり ⇒ 就業あり		術前 術後5年 B 就業なし ⇒ 就業あり		術前 術後5年 C 就業あり ⇒ 就業なし		術前 術後5年 D 未就業	
n		108		55		14		10		29	
年齢	平均(SD)	47.1	(15.5)	43.8	(12.8)	37.4	(14.3)	46.1	(17.2)	58.4	(14.1)
BMI	平均 (SD)	23.7	(3.4)	23.3	(3.3)	22.3	(3.2)	25.8	(3.3)	22.6	(3.2)
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
性別	男性	61	56.5	43	78.2	3	21.4	5	50.0	10	34.5
	女性	47	43.5	12	21.8	11	78.6	5	50.0	19	65.5
術式	人工股関節全置換術 (THA)	78	72.2	36	65.5	8	57.1	7	70.0	27	93.1
	骨切り術	27	25.0	17	30.9	5	35.7	3	30.0	2	6.9
	表面置換術	1	0.9	1	1.8						
	再置換術	1	0.9	1	1.8						
	人工骨頭置換術	1	0.9			1	7.1				
関連要因	ステロイド投与歴	55	50.9	23	41.8	9	64.3	6	60.0	17	58.6
	習慣性飲酒のみ	25	23.1	16	29.1	2	14.3	3	30.0	4	13.8
	両方あり	23	21.3	14	25.5	2	14.3	1	10.0	6	20.7
	両方なし	5	4.6	2	3.6	1	7.1	0	0.0	2	6.9
病型	type A	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	type B	6	5.6	2	3.6	2	14.3	0	0.0	2	6.9
	type C1	32	29.6	18	32.7	5	35.7	4	40.0	5	17.2
	type C2	70	64.8	35	63.6	7	50.0	6	60.0	22	75.9
病期	stage 1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	stage 2	7	6.5	3	5.5	3	21.4	0	0.0	1	3.4
	stage 3A	42	38.9	25	45.5	6	42.9	4	40.0	7	24.1
	stage 3B	30	27.8	16	29.1	2	14.3	2	20.0	10	34.5
	stage 4	29	26.9	11	20.0	3	21.4	4	40.0	11	37.9

表2. 「就業あり群」と「就業なし群」のQOL得点比較

		術前					術後5年				
		平均値	中央値	四分位範囲		p value	平均値	中央値	四分位範囲		p value
				25%	75%				25%	75%	
<b>JHEQ</b>											
股関節の状態†	就業あり	80.7	89.0	74.5	100.0	0.644	18.2	10.0	3.0	27.5	0.481
	就業なし	84.1	95.0	77.8	100.0		22.7	5.0	0.0	35.3	
痛みのVAS†	就業あり	66.8	77.0	53.0	87.0	0.138	20.3	8.0	1.0	39.0	0.271
	就業なし	79.3	89.0	65.0	93.5		15.3	3.5	0.0	23.5	
痛み	就業あり	9.7	9.0	5.5	12.0	0.294	22.0	24.0	18.0	28.0	0.908
	就業なし	5.1	4.5	2.0	8.3		22.0	26.0	16.5	28.0	
動作	就業あり	6.7	5.0	2.0	11.0	0.026	16.4	16.7	9.5	24.0	0.669
	就業なし	4.9	5.5	1.8	7.5		14.6	15.0	7.8	23.0	
メンタル	就業あり	10.3	9.0	6.5	14.0	0.784	20.1	20.2	14.3	27.8	0.958
	就業なし	12.3	14.0	4.5	18.0		18.2	25.5	6.3	28.0	
OHS	就業あり	26.4	26.7	19.0	33.8	0.765	43.2	45.0	40.0	47.0	0.351
	就業なし	24.1	27.0	20.0	30.8		38.0	43.5	29.8	47.3	
<b>SF-12v2</b>											
PCS	就業あり	26.0	26.7	17.3	34.2	0.030	44.4	45.1	35.4	54.8	0.551
	就業なし	15.0	15.9	10.8	24.1		39.6	40.7	23.2	60.0	
MCS	就業あり	54.5	54.0	48.8	62.3	0.606	55.4	55.3	48.2	62.7	0.201
	就業なし	56.8	56.7	51.2	60.0		50.5	53.7	40.3	57.5	
RCS	就業あり	35.2	36.0	20.5	50.0	0.256	47.8	50.5	37.1	55.6	0.261
	就業なし	42.2	42.8	36.3	48.2		36.2	43.4	20.6	54.5	

†: 低いほうがよい

Wilcoxon 順位和検定

就業あり: A群とB群の合計群 (69人)、就業なし: C群 (10人)

A群: 術前就業あり⇒術後5年就業あり、B群: 術前就業なし⇒術後5年就業あり、C群: 術前就業あり⇒術後5年就業なし

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

表3. 「就業あり群」と「就業なし群」の術前術後5年のQOL得点の変化

	就業の有無	p value
JHEQ		
股関節の状態	就業あり	<0.001
	就業なし	0.009
痛みのVAS	就業あり	<0.001
	就業なし	0.007
痛み	就業あり	<0.001
	就業なし	0.008
動作	就業あり	<0.001
	就業なし	0.007
メンタル	就業あり	<0.001
	就業なし	0.213
OHS	就業あり	<0.001
	就業なし	0.012
SF-12v2		
PCS	就業あり	<0.001
	就業なし	0.013
MCS	就業あり	0.871
	就業なし	0.203
RCS	就業あり	<0.001
	就業なし	0.799

就業あり：A群とB群の合計群（69人）、就業なし：C群（10人）

A群：術前就業あり⇒術後5年就業あり、B群：術前就業なし⇒術後5年就業あり、C群：術前就業あり⇒術後5年就業なし

JHEQ: 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票

OHS: Oxford Hip Score

PCS: 身体的側面, MCS: 精神的側面, RCS: 役割/社会的側面

Wilcoxon 符号付順位検定

## 予防に向けた先進医療の現況(令和4年度報告)

本村悟朗、田中秀直、山本典子、宇都宮 健、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。2022年8月時点で総登録症例数は44例となり、中間解析が行える50症例の登録を目指している。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. 進行状況

本先進医療を施行可能な医療機関は2022年1月までに全国の12施設となった。(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、聖路加国際病院)。2018年12月までの総登録症例数は12例であったが、2019年に9例、2020年に15例、2021年に6例、2022年1月から8月末までに2例の新規症例登録が行われた(総登録症例数は44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。

### 3. 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。

### 4. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
第49回日本股関節学会(2022.10.28-29、山形)  
先進医療による骨壊死発生予防の試み  
本村悟朗、中島康晴、山本卓明

### 5. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術における 3D シミュレーションの有用性

田中秀直、本村悟朗、山口亮介、宇都宮健、山本典子、綾部裕介、坂本幸成、中島康晴（九州大学 整形外科）

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(CVO)は術後に脚短縮を生じうるが、脚短縮量を最小にするための骨切りガイド径についての検討はこれまで行われていない。本研究では患者 40 名を対象として 3D シミュレーションを用いて、脚短縮量を最小にする最適な骨切りガイド径を予測するための解剖学的指標について検討した。結果、最適な骨切りガイド径と最も強く相関していたのは頸部長であり、また前捻角も比較的強い相関を認めた。頸部長から最適な骨切りガイド径を予測できる可能性が示唆された。

## 1. 研究目的

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(CVO)は、従来の内反骨切り術における脚短縮などの問題点を克服するための術式として考案された<sup>1)</sup>。良好な臨床成績が報告される<sup>2)</sup>一方、内反角度や骨切りガイド径の選択を含む術前計画が不適切であれば術後の脚短縮が起り得ることがわかっている。これまでの報告では、内反角度や骨切り円弧の中心と骨頭中心の位置関係が脚短縮に影響するといった報告がある<sup>3-4)</sup>が、脚短縮量をできるだけ小さくする骨切りガイド径の選択について明確なコンセンサスは得られていない。本研究の目的は、3D シミュレーションを用いて脚短縮量を最小にする骨切りガイド径を予測するための解剖学的指標について検討することである。

## 2. 研究方法

当科で股関節の治療目的に CT を撮影した患者 40 名(男性 20 名、女性 20 名、平均年齢 61.4 歳)を対象とし、単純 CT を元に Zed Osteotomy(LEXI, Tokyo, Japan)を用いて 3D シミュレーションを行った。骨切り円弧の設定については、正面像において大転子頂部と小転子中央の 2 点を通る円とし、Table Top Plane に垂直な軸を骨切り軸として設定した。設定した円弧で骨切りを行い、近位骨片を 20° 内反させ、骨片移動の前後における骨頭中心の長軸方向の移動距離を脚長差として定義した。骨切りガイドのガイド径を 35mm から 55mm まで 5mm 刻みで変えてシミュレーションを行い、脚長差の絶対値が最も小さくなるガイド

径を最適なガイド径とした。

また骨形態パラメータとして、頸体角、前捻角の他に、骨頭中心から転子間稜までの頸部軸に沿った距離を頸部長として定義し、最適な骨切りガイド径との相関を調べた。

## 3. 研究結果

骨形態パラメータと最適な骨切りガイド径の相関を調べたところ、最適な骨切りガイド径は頸部長と最も強い相関を認め、頸部長が大きくなるほど最適なガイド径も大きくなることがわかった。また前捻角とも比較的強い相関を認め、前捻角が小さくなるほど最適なガイド径は大きくなることがわかった。頸体角については有意な相関は認めなかった。

最適なガイド径と最も強く相関していたのは頸部長であったが、それぞれの具体的な数値を見てみると、おおよそ頸部長が 20mm 前後の症例では最適なガイド径は 35mm であり、頸部長が 30mm 前後の症例では最適なガイド径は 40mm となっていた。概ね頸部長と最適なガイド径は独立して対応しており、頸部長から最適なガイド径を予測できる可能性が示唆された。

## 4. 考察

頸部長は脚長差を最小にする最適なガイド径と相関しており、術前の単純 X 線からそのガイド径を予測できる可能性が示唆された。しかし単純 X 線における大腿骨近位部の骨形態は撮影肢位によって大きく変わってくるため、厳密な中間位での撮影が必要にな

る。また撮影肢位が正確であっても単純 X 線から直接的に距離を測定するのは困難であり、インプラントなどが入っていない場合には長さの指標となるガイドと一緒に撮影する必要がある。以上のことから、CVO の術前計画の一つの手段として 3D シミュレーションは有用ではないかと考えられる。

## 5. 結論

脚短縮量が最小となるガイド径を予測するための解剖学的指標について検討したところ、脚短縮量を最小にするガイド径は頸部長と最も強い相関を認めた。

CVO の術前計画の手段として 3D シミュレーションは有用である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 田中秀直 本村悟朗 山口亮介 宇都宮健 山本典子 綾部裕介 坂本幸成 中島康晴:大腿骨転子間湾曲内反骨切り術における3Dシミュレーションの有用性、第 49 回日本股関節学会学術集会.山形、2012.10.28-10.29

## 7. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許の取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 8. 参考文献

- 1) Nishio A, Sugioka Y. A new technique of the varus osteotomy at the upper end of the femur. Orthop Trauma. 1971 20(3):381-386.
- 2) Sakano S, Hasegawa Y, Torii Y, Kawasaki M, Ishiguro N. Curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2004;86-B(3):359-365.
- 3) Ikemura S, Yamamoto T, Jingushi S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y.

Leg-length discrepancy after transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2007;89(6):725-9.

- 4) Asano T, Takahashi D, Shimizu T, Irie T, Arai R, Terkawi MA, Iwasaki N. A mathematical model for predicting postoperative leg shortening after curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. PLoS One. 2018 Dec 18;13(12):e0208818.

# 両側大腿骨骨切り術 入院期間短縮への試み

渡邊実、葛島大知、可知格、武田英明、本多孝行、高島将、石川翼、田邊智絵  
小林愛宙、神崎浩二 (昭和大学藤が丘病院 整形外科)

大腿骨頭壊死症の50%が両側性であり特に骨切り術の適応年齢となりやすいステロイド性に限定すると約70%が両側性である<sup>1)</sup>。若年者において入院期間は重要であり、THAと比較し股関節温存手術の入院期間は長期に及ぶ。以前当科では両側骨切り症例であれば片側ずつ待機期間をおき手術を行い、平均6ヶ月の入院、長い場合は1年近くの入院を要した。THAの寿命が伸びた事も大きな理由の一つではあるが、THAか骨切り術かの術式選択の際に入院期間に圧倒的な差があり、骨切り術を選択する30代、40代は減少傾向である。Stryker Ortho Map 3D Navigation Systemを導入することにより、手術時間の短縮、出血量が減少し両側同日に大腿骨骨切り術を行う事が可能となり、約2ヶ月での退院を可能にしたことを報告する。

## 1. 研究目的

両側同日大腿骨骨切り術を試行した症例の入院期間短縮について過去の症例と比較し検討することである。

## 2. 手術術式

大腿骨頭回転骨切り術 (Trachanta Rotational Osteotomy: TRO) の手術手技であるが、2020年以前はイメージ下に頸部長最長の肢位に内外旋をあわせ固定、頸部軸にK-wireを挿入、このK-Wireに直交するようにイメージにて2本のK-wireを重ねて見えるように刺入し骨切り面を設定していた。イメージの入射角度により骨切面に誤差が生じ、回転後の前捻角及び内反角度が狂い、時に追加骨切りを要し手術時間、出血量が増加していた。今回、Navigationを導入し、手術時間が短縮した。7点のポイントマッチングののちサーフェスマッチング、その後大転子骨切り、軟部組織の処理は渥美の方法に準じ行い、関節包を可及的に輪状切開。その後大転子部前方、後方、小転子部の3点をマーキングし骨切り面の設定。これまで18例に行っており、追加骨切りを要した症例は存在せず、現在の手術時間は1時間半、出血量は300ml程度である。

大腿骨球状内反骨切り術 (Spherical Varus Osteotomy: SVO) 及び大腿骨弯曲内反骨切り術

(Curved varus osteotomy :CVO) は術後成績が良好であり当科においては骨頭壊死に対する手術として第一選択としてきた。以前はこちらも術中透視下に頸部長最長の肢位で下肢を固定し、K-wire を点として見えるように刺入、それを基準として骨切り面を設定していた。

様々な理由により2021年以降はNavigationを使用し、大腿骨後壁はマイクロボーンソーにて骨孔を開け、術前計画通りの弧となるように田川ノミ弱弯 R60mm、強弯 R55mm、小児の場合は長谷川ノミ R45・40・35mmにて球状に骨切りを行い、前方骨皮質はベンダーにて曲率をノミと同様にしたボーンソーにて穿破、中枢骨片が前後にトランスレーションしていないかの確認の為、シミュレーションした架空の骨片との整合性を確認したのちF systemにて固定する。

## 3. 研究対象

2021年度にNavigation systemを使用して前述の2つの術式を用い両側同日大腿骨骨切り術を施行した5症例10関節と、2012年～2014年に二期的に施行した5症例10関節を比較した(表1)。各群のType及びStageについて術式に偏りは存在しなかった(表2)。検討項目は左右totalでの手術時間、出血量、入院期間と術後2週での屈曲可動域を調査した。統計学的検討はJMP Pro 16 Wilcoxon順位和検定で行

った。

	2期的	1期的	p
年齢	28.8	38.2	0.11
男/女	1/4	4/1	0.2
身長(cm)	161.6	167	0.25
体重(Kg)	51.4	60.2	0.11

表1 対象

		2期的(5例10関節)	1期的(5例10関節)
Type	C1	5	6
	C2	5	4
Stage	3a	7	5
	3b	2	5
術式	CV/SVO	6	8
	PRO	4	2

表2 対象群 Type Stage 術式

#### 4. 結果

手術時間 225 分(200,290 分)術中出血量 368ml (230,630ml)、平均入院期間は 55 日(48.5,63.5 日)であった(表3)。手術時間、出血量は減少傾向ではあるものの有意差を認めなかった。入院期間は有意差があり、1期的に行う事により 55 日程度まで短縮することが可能となった。術後2週での屈曲可動域は拡大傾向であるものの有意差は認めなかった。極端に可動域が不良な症例は存在しなかった。

	2期的(5例) 左右Total	1期的(5例) 左右Total	p
手術時間(分)	260(215,282)	225(200,290)	NS
出血量(ml)	530(379,978)	368(230,630)	NS
入院期間(日)	193(166,230)	55(48.5,63.5)	0.009
術後2週可動域	85(44,105)	92.5(89,100)	NS

表3 結果 左右 total での手術時間(分)、出血量(ml)、入院期間(日)、術後2週可動域

#### 5. 症例供覧

症例1:

28 歳男性技能実習生の方、日本滞在残余期間は4ヶ月、帰国後なんの不安もない THA を勧めるも、両側骨切り術希望、両側 Type C1、Stage 3a の症例。左 PRO2時間 15 分出血535ml 右 SVO1時間 30 分出血350ml。術後2ヶ月で両松葉で退院となり、術後4ヶ月跛行が残存し、両松葉で帰国した(図1a-d)。

図1 28 歳 男性 AON

a) 右 Type C1 Stage 3a 右 Type C1 Stage 3a



b)L-120° PRO 20° Varus 2 時間 15 分 535ml



c)R-SVO30° ARO 20° Varus 1 時間 30 分 350ml



d)術後 2 ヶ月



症例2:



45歳アルコール性 両側 Type C2、右 Stage 3b、左 Stage 3a。右 PRO2 時間 30 分 出血 208ml、左 SVO1 時間 40 分 出血 160ml であった。多少入院期間は長く、術後 2.5 ヶ月で退院となった(図2)

図2 45歳男性 AON

a) 右 Type C2、Stage 3b、左 Type C2 Stage 3a



b) R-110° PRO 20° Varus 2 時間 30 分 208ml



c) L-SVO20° ARO 30° Varus 1 時間 40 分 160ml



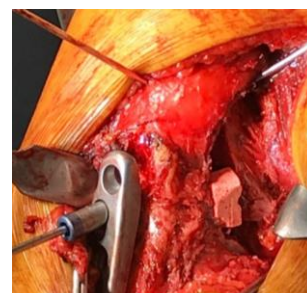
d) 術後 2.5 ヶ月



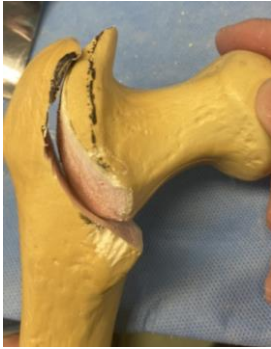
当院では 2021 年より Stryker Orthomap 3D Navigation system を用い骨切り術をおこなっている。PRO の場合、骨切り線は術前に大腿骨頭滑り症や頸部骨折後のような頸部の大きな変形の無いものに関しては頸部軸を3方面から特定し回転軸を決定している。術中に追加骨切せずに、術中は軟部組織の処理のみとすることで、手術侵襲の低下、手術時間の短縮を可能とした。

また CVO は関節外手術であり、良好な術後経過が報告されている<sup>2)</sup>、しかし術後の前捻角に関して、多治見<sup>3)</sup>らは下腿軸に並行、つまり大腿骨果部軸に並行に骨切りした場合術後前捻角は最大 15° 減捻し、頸部軸に垂直に切るほうが後捻は小さい傾向にあると報告し、泉<sup>4)</sup>堀田<sup>5)</sup>らは個々により前捻角は異なり、骨切り面を下腿軸に平行に設定することは慎重にすべきと述べている。また CVO 術後の脚短縮について考察すると、広範な壊死域に対し高度な内反をかけ良好な成績を得たとする報告もあるが<sup>6)</sup>、脚短縮量は内反角度に相関し、25° 内反にて平均 13mm、22° 内反にて平均 9mm の脚短縮を起こし、過度の内反は術後脚長差を作り患者満足度を低下させる<sup>7)</sup>。当科においては骨頭中央スライスにて TypeC2 であっても後方もしくは前方に残存した健常部を利用し CVO に前方回転や後方回転を加え臼荷重部に40%以上の健常域を獲得できれば適応としてきた。しかし、円筒状に骨切りしたものを回転させることにより、骨片間にはギャップが生じ、術後前捻角は予想不能であり、ギャップ部は骨癒合、骨切り部の安定性に不利である(図3)。

図3CVO+ARO 後方に間隙ができ、オスフェリオンにて間隙を埋めた症例



## 6. 考察



そこで2021年より必要以上の内反をさげ、脚短縮を予防し、また術前後の前捻角変化を回避する為、navigationを使用し転子間を球状に骨切りしている。CVO+AROと比較しSVOの術前後の絶対値誤差が平均12度であったものが、SVOでは約3度となり有意に小さくなった<sup>8)</sup>。

Navigationを使用した骨切りにより、骨片間の安定性によるものか、前捻角を変化させない為か不明であるが術後疼痛もしており、片側であれば術翌日、両側であれば術後3日までには全例モジュール型車椅子移乗が自立可能である。

現在両側同日骨切り術は約2ヶ月入院、片側THA片側骨切り術であれば6週程度の入院期間で加療している。

リハビリはSVOのみかPROも含むのかにより変えており、SVOのみであれば2週で1/4PWBで荷重し始め約2ヶ月弱にて退院許可としている。

PROが含まれる際には骨シンチにてuptakeを確認したのちに荷重をかけ始め、こちらも2ヶ月強で退院許可としている。SVOはPROと異なり術後の荷重部が元々完全な非荷重部ではないので術後後療法を早めている。そのことも入院期間短縮には関与している。

しかし当然の事ながら生産年齢の方にとっては社会復帰までの時間が最も重要であり、現在のところ術後6ヶ月の両側ロフトランド杖歩行を指示しており、家庭環境、社会的背景、術前の仕事内容を把握し、術式を決定すべきである。

## 7. 結論

両側大腿骨頭壊死症に対し両側同日大腿骨骨切り術を行った。

両側同日に行う事により入院期間を55日程度に短縮することが可能であった。

両側同日大腿骨骨切り術は骨切り術のdemeritで

ある長期入院を解消しうる。

## 8. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 渡邊実・葛島大知・可知格・武田英明・本多孝行・高島将・石川翼・田邊智絵・小林愛宙・神崎浩二: 両側大腿骨骨切り術 入院期間短縮への試み、第49回日本股関節病学会. 山形、2022.10.28

## 9. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 10. 参考文献

- 1) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 268:2715-2724, 2010.
- 2) Zhao G, et al: Radiological outcome analysis of transtrochanteric curved varus osteotomy for idiopathic osteonecrosis of femoral head at a mean follow-up of 12.4 years. JBJS Br 92:781-786, 2010.
- 3) 多治見昂洋, 他: 西尾式大腿骨弯曲内反骨切り術における模擬骨を用いた術後前捻角の検討. Hip Joint 43:145-149, 2017.
- 4) 泉聡太郎, 他: 大腿骨転子間弯曲内反骨切り術(CVO)における骨切り面(axial)の検討. Hip Joint 47:202-204, 2021.
- 5) 堀田裕輔, 他: 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間弯曲内反骨切り術の成績. 中四整会誌 33:161-165, 2021.
- 6) Sakano S, et al: Curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. JBJS Br 86:359-365, 2004.
- 7) S Ikemura, et al: Leg-length discrepancy after

transtrochanteric curved varus osteotomy for  
osteonecrosis of the femoral head.JBJS Br 89  
725-729,2007.

- 8) 渡邊実, 他:Navigation System 使用し行った大  
腿骨球状内反骨切り術 日整会誌 96 S1080,  
2022.

# カルカ一部に骨壊死を伴う特発性大腿骨頭壊死症に対して大腿骨頭回転骨切り術 を施行した1例

船橋洋人、竹上靖彦、大澤郁介  
関泰輔

(名古屋大学 大学院 整形外科)  
(愛知医科大学メディカルセンター 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は時に骨頭外に skip lesionとして骨頭外にも壊死を生じる症例が散見される。これまでの報告においては ONFH 症例の 4-11%に小転子を越える範囲に壊死を認める症例があるとされている。<sup>1)</sup> 今回 ONFH に加えてカルカ一部にも壊死を認めた症例に対して前方回転骨切り術を施行したため報告する。

## 1. 研究目的

カルカ一部に壊死を伴う ONFH 症例に対して前方大腿骨頭回転骨切り術を施行したため、その経過を報告すること。

## 2. 研究方法

症例報告

## 3. 研究結果

症例は 28 歳、女性。2019 年 7 月に急性リンパ性白血病と診断された。プレドニゾロン 1 日 60 mg を 4 週間投与された。2020 年 4 月に寛解したが、同年 5 月から左股関節痛を自覚した。MRI にて ONFH が疑われたため当院紹介受診した。併存症、股関節疾患の既往、家族歴等はなかった。

当院初診時両側の可動域に大きな制限はなく、レントゲンにおいては両側に骨硬化像を認めたが(図1)、左では大腿骨頭の軽度圧壊を認めた。右股関節には症状はなかった。

単純MRIのT1 coronal 像において壊死領域は臼蓋外側縁より外側に及んでおり(図2)、病型TypeC2、病期は Stage3A と診断した。また、カルカ一部においては両側において T1 で高信号と低信号を認める壊死と思われる領域を認めた。T1 axial 像においても大腿骨頭の前方を中心に壊死を認めた(図3)。

CT の coronal 像では左大腿骨頭の軽度の圧壊を認

めた。またカルカ一部にみられた壊死領域周囲には骨硬化像を認めた(図4)。

骨シンチグラフィにおいては大腿骨頭に cold in hot の所見を認めた。カルカ一部には一部高集積を認めた。SPECT 検査においても同様の所見を認めた(図5)。

MRI, SPECT, CT の各検査を比較してみると、大腿骨頭部に関して、壊死領域には MRIT1 において高信号、SPECT で低集積、CT において低吸収を認めた。一方カルカ一部においては、MRIT1 高信号領域は SPECT で低信号、CT にて低吸収域となっていた。また MRIT1 において低信号の領域は SPECT で高信号、CT にて高吸収域を呈していた。

術前計画において前方 90 度大腿骨頭回転骨切り術を予定した。ZedHip (LEXI 社)における作図では前捻 28 度、頸体角は 125 度となった。CT における評価では、骨切り面前方において高吸収の硬化像を認めた。

手術は術前計画に近い骨切りがなされ、荷重面に圧壊部はないように見えた。術後のレントゲン経過では骨癒合は良好であり術後 1 年で抜釘を施行した(図7)。

術後 2 年の時点で疼痛はなく、ADL も回復している。

術後 1 年での CT においてはカルカ一部の壊死と思われた部分の骨切り後の骨癒合も良好で全周性に骨癒合を認めた(図8)。

#### 4. 考察

ONFH に関して小転子を越える壊死範囲を認める症例に対する THA に関して、Gao et.al らは壊死領域においても Bone ingrowth を認め、Osteolysis, Stem subsidence もほぼ認めなかったと報告している。

2) この結果から壊死領域にも骨癒合能力があり、骨切り後の骨癒合も期待される可能性があると考えた。

本症例における壊死領域において、骨頭内の壊死においては以前から知られているとおり壊死層においては T1 高信号、SPECT 低集積、CT 低吸収、修復層においては T1 低信号、SPECT 高集積、CT 高吸収の領域を認めていた。加えて本症例におけるカルカ一部における T1 高信号の領域は SPECT において集積を認めなかったが、これは大腿骨頭のバンド内の壊死領域と同様の結果であった。またカルカ一部における T1 低信号の領域は SPECT では高信号、CT においては硬化像を呈していた。これらの結果から骨切り部に壊死を認める症例においても T1 低信号・SPECT 高信号の領域の存在は骨癒合が期待できる指標になりえるかもしれないと考えた。

#### 5. 結論

骨切り部に壊死を伴う ONFH 症例に対し大腿骨頭回転骨切り術を施行し良好な結果を得た。骨切り部の判断に SPECT による評価を参考にした。

図 1: 初診時正面レントゲン



図 2: 単純 MRI coronal 像

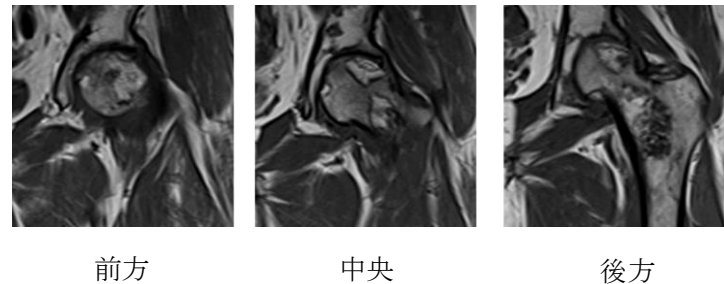


図 3: 単純 MRI axial 像

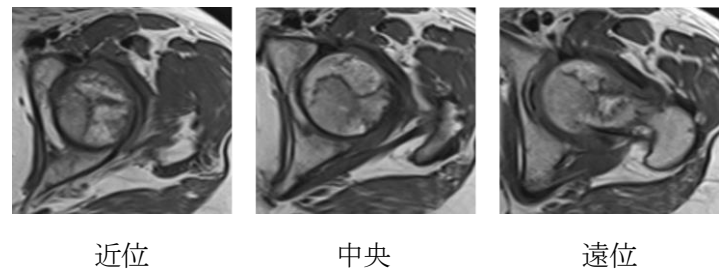
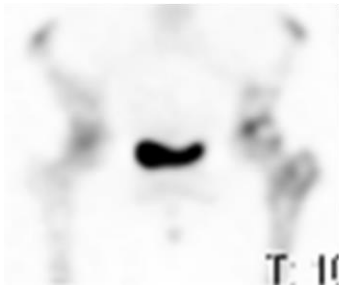


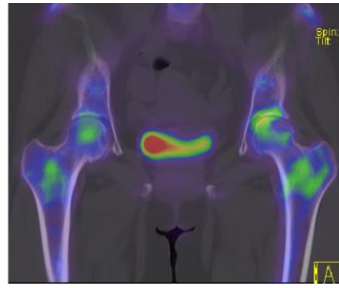
図 4: 単純 CT coronal 像



図 5: 骨シンチグラフィー SPECT

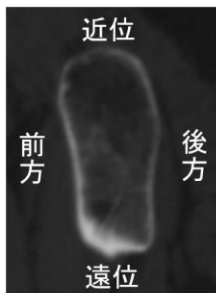


骨シンチグラフィ

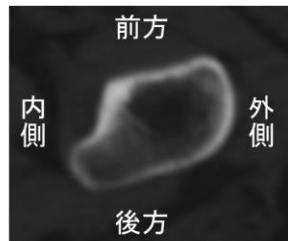


SPECT

図 6: 術前計画による骨切り面



第 2 骨切り面



小転子直上

図 7: 術後レントゲン経過



術直後 術後 6 カ月 術後 1 年 術後 2 年

図 8: 術後1年 CT coronal 像



中央

後方

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) Kim YH, Kim JS. Histologic analysis of acetabular and proximal femoral bone in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2004 Nov;86(11):2471-4. doi: 10.2106/00004623-200411000-00017.
- 2) Gao YH, Li SQ, Wang YF, Yang C, Liu JG, Qi X. Arthroplasty in patients with extensive femoral head avascular necrosis: Cementless arthroplasty in extensive femoral head necrosis. Int Orthop. 2015 Aug;39(8):1507-11. doi: 10.1007/s00264-015-2693-y.

# 特発性大腿骨頭壊死症に対する転子間彎曲内反骨切り術における

## 矢状面骨切り角度のばらつきと臨床的影響

忽那辰彦、高尾正樹  
間島直彦

(愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科学)  
(愛媛医大学大学院医学系研究科 地域医療再生学講座)

特発性大腿骨頭壊死症に対し大腿骨転子間彎曲内反骨切り術を施行し、術前後骨盤から膝関節までの CT を撮影した 10 例 10 股を対象に矢状面骨切り角度を評価し、矢状面骨切り角度のばらつきと矢状面骨切り角度のばらつきが術後健常部占拠率に与える影響を検討した。大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の矢状面骨切り角度にはばらつきがあり、大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度のばらつきがおおきかった。術後健常部占拠率に大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度が強い負の相関を認め、大腿骨頸部軸に対する矢状面骨切り角度も考慮した三次元での術前計画を行うことが重要である。

### 1. 研究目的

大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(CVO)は股関節における関節温存手術の一つで、転子部を彎曲に骨切りし、近位骨片を内反方向に回転移動することで脚短縮を回避し内反位をえる術式である。特発性大腿骨頭壊死(ONFH)において外側部に健常域が存在する症例では、健常域を荷重部に移動することで症状緩和や病期進行の予防に有用と報告されている<sup>1)</sup>。Zhao らは長期にわたり大腿骨頭の圧潰進行予防を達成するには 33.6%の荷重部健常域が必要で、関節症進行予防も含めると41.9%の荷重部健常域が必要と報告した<sup>2)</sup>。

安定した治療成績が報告されている治療法だが、われわれは術後に転位を生じ、再手術を施行した 2 例を経験した。CVO 術後転位を生じた 2 例の術後 CT 評価では、2 例とも矢状面骨切り線が大腿骨頸部軸に対して頸部内側にむかっていた。転位を生じた 2 例のうち 1 例は関節裂隙の狭小化の進行を認め、1 例は大腿骨頭の圧潰進行を認めた。

CVO の成績不良因子として大腿骨頸部軸に対する矢状面の骨切り角度のばらつきの関与が考えられたが、矢状面の骨切り角度のばらつきと臨床成績への影響を検討した報告はなく、明らかとされていない。そこで、今回われわれは ONFH に対し CVO を施行し

た症例の矢状面骨切り角度を評価し、矢状面骨切り角度のばらつきと矢状面骨切り角度のばらつきが骨片転位や術後荷重部健常域占拠率に与える影響を検討した。

### 2. 研究方法

2011 年 1 月から 2021 年 5 月まで当院で ONFH に対し CVO を施行した 23 股で、type B:4 股と type C2:7 股は除外した。Type C1:12 股のうち、術前と術後股関節から膝関節まで含む CT を撮影した 10 例 10 股を対象とした。患者背景は、手術時年齢が平均 32±10.9 歳(21-50 歳)、女性 4 股、男性 6 股で、ステロイド関連が 6 股、アルコール関連が 4 股だった。病期は type 2 が 3 股、type 3A が 5 股、type 3B が 2 股で、経過観察期間は平均 5.2 年(15-105 ヶ月)だった。

手術方法は、全例側臥位で、X線透視下に骨切りガイドを使用し施行した。矢状面の骨切りは下腿軸を参照し、膝関節 90 度屈曲時の下腿の長軸と平行に行った。

#### 【画像評価】

術後単純 X 線画像では荷重部健常域占拠率<sup>3)</sup>と頸体角を計測した。術後 CT では大腿骨後顆軸(Posterior condylar axis: PCA)に対する垂線と骨切り線のなす角(PCAの垂線に対する骨切り角度:図 1)、



大腿骨頸部軸に対する垂線と骨切り線のなす角(大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度:図2)を計測した。

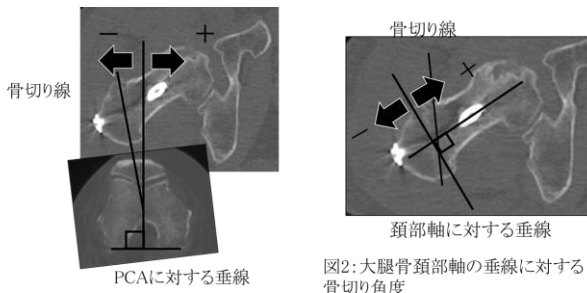


図1:PCAの垂線に対する骨切り角度  
PCAに対する垂線を基準に、大腿骨近位部骨切り線が内側へ向かうものを+、外側へ向かうものを-とした。

図2:大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度  
大腿骨頸部軸に対する垂線を基準に、大腿骨近位部骨切り線が内側へ向かうものを+、外側へ向かうものを-とした。

術後荷重部健全域占拠率と骨切り角度の関係を評価するため、術後荷重部健全域占拠率、術前目標頸体角と術後頸体角の差、PCAの垂線に対する骨切り角度、大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度を Spearman の順位相関係数をもちい検討した。

### 3. 研究結果

PCA の垂線に対する骨切り角度は平均  $0.17 \pm 7.7$  度、大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度は平均  $15.3 \pm 14.2$  度だった。PCA の垂線に対する骨切り角度が  $\pm 5$  度以内に入っていたのは 10 股中 7 股 (70%) で、大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度のばらつきがおおきかった。大腿骨頸部内側方向に 25 度以上向かっていた 3 例中 2 例は転位を生じ、再手術を必要としていた (図 3)。

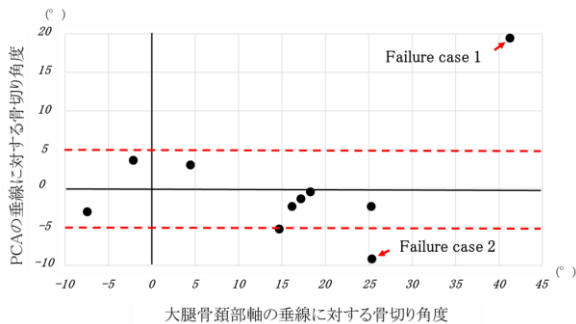


図3:矢状面骨切り角度のばらつき

術後荷重部健全域占拠率に対する、術前目標頸体角と術後頸体角の差、PCA の垂線に対する骨切り角度、大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度の検討では、大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度が術後荷重部健全域占拠率と有意な負の相関を認め

た ( $\rho : -0.782, p=0.008$ , 図 4)。

変数①	変数②	$\rho$	p-value
術後健全域占拠率	術前目標頸体角-術後頸体角	-0.553	0.097
術後健全域占拠率	PCAの垂線に対する骨切り角度	0.079	0.828
術後健全域占拠率	大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度	-0.782	0.008

Spearmanの順位相関係数

図4:矢状面骨切り角度のばらつきが術後健全域占拠率に与える影響

術後荷重部健全域占拠率 35%以下だった 3 例は いずれも大腿骨頸部軸の垂線に対し 25 度以上前方内側に骨切り線がむかっていた (図 5)。この 3 例中 1 例は圧潰進行し、1 例は関節症変化を呈していた。

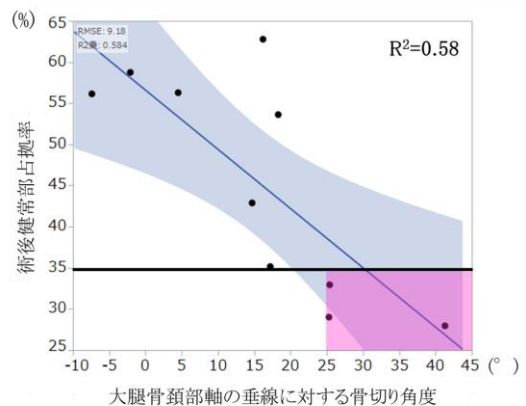


図5:大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度と術後健全域占拠率の相関



#### 4. 考察

CVO において矢状面骨切り角度の指標は、下腿軸(膝関節 90 度屈曲時の下腿の向き)に平行に行うことが推奨されている<sup>4)</sup>。しかし、大腿骨頸部前捻には症例ごとのバリエーションがおおく、下腿軸を参照し骨切りを行うと大腿骨頸部軸に対する矢状面骨切り角度がばらつくことは明らかである。特に大腿骨頸部前捻が強い症例に対して下腿軸を参照して骨切りすると、骨切り線が前方では頸部内側に向かうため、大腿骨頸部骨折に類似した切骨面となり、骨片間の接触面積は減少し、固定力の低下につながる危険性が懸念される<sup>5,6)</sup>。さらに、頸部軸に対して矢状面で前方内側に骨切りされているため、骨片移動時に近位骨片の後方へのずれが生じると screw 挿入方向が制限され不適切な screw 挿入になる可能性がある<sup>7)</sup>。再手術を要した 2 例では、これらの要素が複合的に絡み術後転位につながったことが想定された。

また本研究では、術後荷重部健常域占拠率に大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度が強い負の相関を認めた。骨モデルをもちいた 30 度内反シミュレーションでは、矢状面での内反軸を頸部軸に対して直行するよう設定した場合は壊死部の純粋な内反効果が期待できるが、骨切り線が大腿骨頸部前方内側に向かうほど、矢状面での内反軸は後方に向かうため大腿骨頭に後方回転要素が加わり、壊死部の内反効果は減弱していた(図 6)。

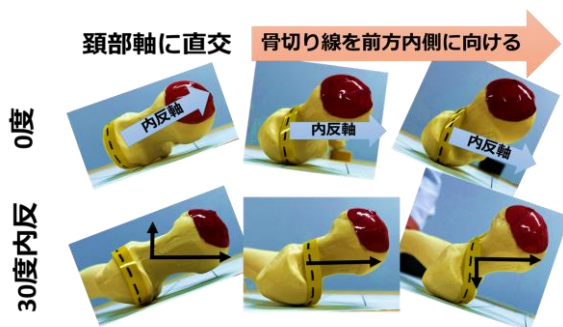


図6:骨モデルによる30度内反シミュレーション

大腿骨頸部軸に対する矢状面骨切り角度は術後荷重部健常域占拠率にも影響するため、術前 CT による三次元的な評価を行い、大腿骨頸部軸に対する矢状面骨切り角度を考慮した術前計画を立てることが重要である。今後3D-CADモデルを用いたシミュレーションにより、術後荷重部健常域占拠率に大腿骨

頸部軸の垂線に対する骨切り角度が与える影響を定量的に検証する必要がある。

本研究の limitation として症例数が少ない点が挙げられる。一方で、術後荷重部健常域占拠率と大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度の相関が small sample size にも関わらず強い負の相関を示していたことは、骨片転位や骨頭再圧潰、関節症変化に影響を与える重要な因子であることを示している。大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度は、単純 X 線では評価が難しく、CT 画像を用いた三次元評価ではじめて明らかになった知見であり、本術式の三次元計画の重要性も示していると考えられる。

もう 1 点は、下腿軸を術中参照した CVO 後の矢状面骨切り角度のはばらつきを、後顆平面を基準に評価している点である。ばらつきの原因に基準軸の違いが与える影響を無視できない。一方で膝関節 90 度屈曲時の下腿の長軸と平行に骨切り角度を決定する方法は、目視によるばらつきに加え、膝の内外反弛緩性の影響をうけるため大腿骨近位部の骨切りに対する参照基準としては適正ではないことも示している<sup>8)</sup>。

#### 5. 結論

下腿軸を術中参照した CVO 後の矢状面骨切り角度にはばらつきがあった。大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度はさらに大きなばらつきを認め、骨片転位や術後荷重部健常域占拠率に有意に影響していた。術前CTによる三次元的な評価を行い、大腿骨頸部軸に対する矢状面骨切り角度も考慮した術前計画を立てることが臨床成績の向上のため重要である。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

なし

## 8. 参考文献

- 1) 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．東京：南江堂；2019．75-8.
- 2) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. Radiological outcome analysis of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 12.4 years. J Bone Joint Surg Br. 2010 Jun; 92(6):781-6.
- 3) Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis. Follow-up statistics. Clin Orthop Relat Res. 1982 Sep;(169):115-26.
- 4) 新 OS NOW No.11 股関節疾患(小児・成人)の手術療法．東京：メジカルビュー社：2001．93-104.
- 5) 今井澄, 伊藤靖, 樋田大輔, 大腿骨頸基部骨折の治療成績 骨折 2022; 44 卷 2 号: 318-322.
- 6) Bojan AJ, Beimel C, Taglang G, Collin D, Ekholm C, Jönsson A. Critical factors in cut-out complication after Gamma Nail treatment of proximal femoral fractures. BMC Musculoskelet Disord. 2013 Jan; 2;14:1.
- 7) 最上敦彦 大腿骨頸基部骨折に対する骨接合術 関節外科 2018; 37 卷 9 号: 1003-1013.
- 8) Fujihara Y, Fukunishi S, Fukui T, Nishio S, Okahisa S, Takeda Y, Kurosaka K, Yoshiya S. Use of the G-guide for Measuring Stem Antetorsion During Total Hip Arthroplasty. Orthopedics. 2016 Mar-Apr; 39(2): e271-275.

# 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 4 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 26 年間(1996 年 1 月～2021 年 12 月)に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 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 55%、4 が 42%であった。手術関連では、後側方進入法が 63%で、手術の種類としては THA が 84.4%、BP が 12.5%、SR が 3.2%で、様々な機種が使われていた。術後経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、術後脱臼は 4.5%(内、単回 37%、反復性 63%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.6%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 4.9%、BP で 1.1%、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(40 歳以下)が Odds 比 1.64 と高リスクであり、BMI が増加するほど高リスクで、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 2.82 と 3.51 と高リスクであった。骨頭径が 32mm と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.64、3.33、8.98 と有意に術後脱臼リスクが高かったが、36mm 以上との間には有意差がなかった。

**【耐用性に関する危険因子】**感染を生じた 53 関節(0.75%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 6,978 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、両者がある場合はハザード比 3.22 で耐用性が有意に低かった。THA と比べ、金属外骨頭の BP は有意差がなかったが、アルミナ外骨頭の BP と骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 1.81 と 9.24 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 26 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 6,728 関節の情報が得られ、最近の ONFH に対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらの危険因子に関して注意を払うことで、脱臼率を低下させ、耐用性を向上できることが期待される。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関

節症で THA を行う患者と比べ約十歳若く活動性が高い ONFH 患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定することに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

表1. 調査項目と調査手順: (左のアルファベットはエクセル列に一致)

患者背景	A)症例番号: 「 <b>症例番号</b> 」と「 <b>各施設内患者 ID 番号</b> 」の <b>対照表</b> は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
	B)両側人工物置換術例の <b>対側の症例番号</b> :1996 年1月以降の <b>初回</b> 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第 A 列の <b>症例番号</b> を記入, <b>両側例でない場合は「N」</b> このエクセル表に記載した患者数( <b>人数</b> )を把握するために必要です。	半角入力
	C)施設名: JOA の略名で	
	D)手術日: 年は西暦 4 桁で	半角入力
	E)年齢: 整数	半角入力
	F)性別: M, F を入力	半角入力
	G)ONFH 背景: Steroid, Alcohol, Both, None(狭義の ONFH), ?(不明)	半角 入力
	H)ONFH Stage: できるだけ新分類で:1, 2, 3A, 3B, 4	半角入力
	I)その股関節の <b>以前の手術</b> : できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
	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, <b>Bipolar は新世代 Bipolar-N</b> を区別して記入。 <b>Bipolar-N</b> =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 <b>会社名</b> : 製造会社名(手術時の社名)を記入。		
M)股臼コンポーネントの <b>機種</b> :機種・ <b>表面加工等</b> , <b>Bipolar ではその世代</b> が分かる様に詳しく記入。		
N)股臼側摺動面の <b>材質</b> :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 <b>会社名</b> : 製造会社名(手術時の社名)を記入。		
Q)大腿骨コンポーネントの <b>機種</b> :機種・ <b>表面加工等</b> が分かる様に詳しく記入。		
R)大腿側セメント使用の有無: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 <b>材質</b> : Bipolar は内骨頭、材質を記入		
術後経過	U)最近の経過観察日: 年は西暦 4 桁で	半角入力
	V)術後脱臼: 記入例に従ってコピー&ペーストで記入: n(なし)、単回、反復性(2 回以上)	
	W)臨床的破綻(要再手術): <b>臨床的に再手術を要する</b> と判断する状態。 N, Y を入力	半角入力
	X)判定日: <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 記載。 年は西暦 4 桁で	半角入力
	Y)判定理由(破綻内容): <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 破綻内容を記載 特に <b>破綻した部品</b> が分かる様に「 <b>部品:内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	半角入力
	Z)再手術の <b>施行の有無</b> : Y, N を入力	半角入力
	AA)再手術 <b>施行日</b> : 前項目が Y の場合記入。 年は西暦 4 桁で	半角入力
	AB)再手術 <b>内容</b> : 置換した部品が分かる様に「 <b>部品:内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。 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 <b>施行 N の理由</b> : <b>臨床的破綻 Y</b> で <b>再手術施行 N</b> の場合のみ記載 経過観察中、全身状態不良、患者が拒否 など	
	AD)身長	
AD)体重		

表2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学:	伊藤 浩、谷野弘昌
北海道大学:	高橋大介、清水智弘、宮崎拓自、小川拓也
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、瓦井裕也
独協医大埼玉	神野哲也、小谷野 岳、品田良太、橘 哲也、鈴木 萌
東京大学:	田中 栄、田中健之、浅井 真
東医歯大:	渡部直人、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、崔 賢民、池 裕之、手塚太郎、秋山豪介
昭和大藤が丘:	渡邊 実、石川 翼、田邊智絵、本田孝行
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、大澤郁介
三重大学:	須藤啓広、長谷川正裕、内藤陽平
京都大学:	松田秀一、黒田 隆
大阪大学:	安藤 渉、[高尾正樹]、濱田英敏、菅野伸彦
独立法人国立病院機構大阪医療センター:	高嶋和磨、北田 誠、三木秀宣
関西労災病院:	小川 剛、小山 毅、安藤 渉
大阪市立大学:	大田陽一、洲鎌 亮 福島若葉*、近藤亨子*
広島大学:	庄司剛士、井上 忠、住井淳一、少前英樹
山口大学:	坂井孝司、今釜 崇、松木佑太、山崎和大、川上武紘
愛媛大学:	間島直彦
九州大学:	中島康晴、本村悟朗、池村 聡、山本典子、田中秀直、綾部祐介
福岡大学:	瀬尾 哉、藤田 潤、木下 栄、鈴木正弘、土肥憲一朗、松永大樹、 坂本哲哉、木下浩一、山本卓明
佐賀大学:	馬渡正明、河野俊介、藤井政徳、上野雅也
長崎大学:	尾崎 誠、千葉 恒、小林恭介、白石和輝
大分大:	津村 弘、加来信広
宮崎大学:	帖佐悦男、坂本武郎、山口洋一朗
琉球大学:	仲宗根 哲、翁長正道、伊藝尚弘

\*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「**症例番号**」を付け、前記エクセルファイルで調査結果を提出して頂く。「**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 7,073 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(27~129kg)で、BMI は平均 23(11~42)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 55%、4 が 42%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。

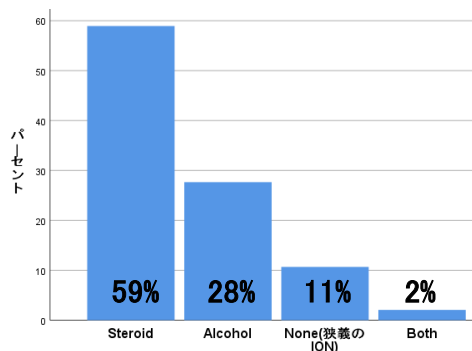


図1. ONFH の背景

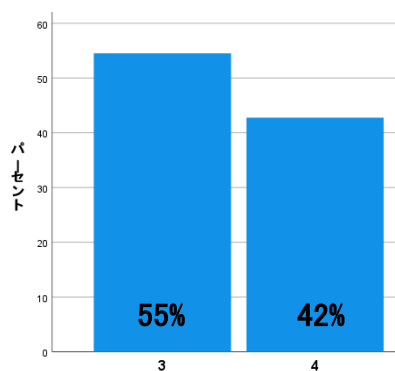


図2. ONFH の病期 Stage

**【手術関連】** 手術の進入法は、進入方向で分類すると後方が 63%、側方が 19%、前外方が 10%、前方が 8%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 73%で、小切開の MIS(minimum incision surgery)が 27%であった。

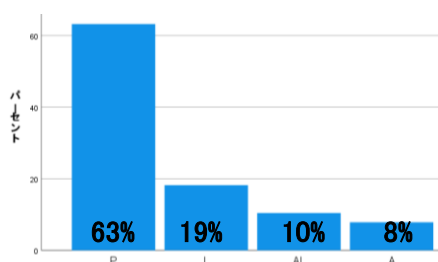


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

手術の種類は、THA が 84.4%、BP12.5%(内、従来の BP50%、新世代の BP50%)。金属外骨頭 73%、アルミナ外骨頭 27%、SR3.2%(全 SR 2.6%、骨頭 SR が 0.5%)であった(図 4)。

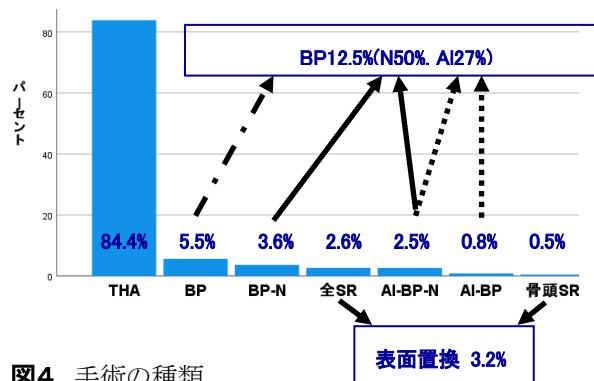


図4. 手術の種類

股臼部品は 15 社(上位 3 社は Zimmer-Biomet、京セラ、Stryker)、80 機種が用いられていた。股臼部品外表面は頻度の高いものから、HA 添加 porous coating 44.5%、porous coating 37.6%、金属 BP 9.1%、アルミナ BP 3.4%などであった(図 5)。

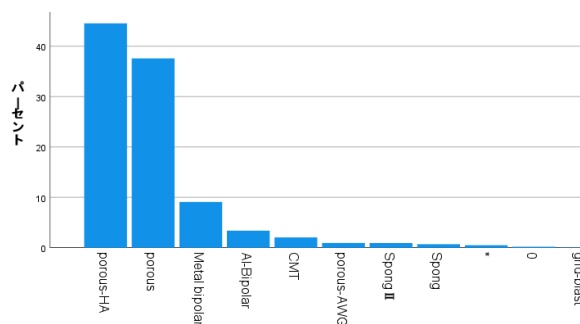


図 5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating 44.5%、porous coating 37.6%、金属 BP 9.1%、アルミナ BP 3.4%など。

股臼部品の固定は、セメント非使用が 84%、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 14%であった(図 6)。

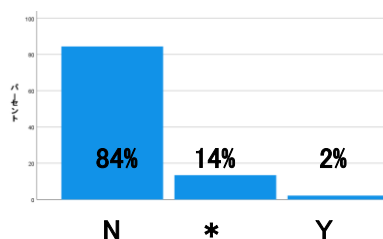


図 6. 股臼部品のセメント固定

\*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)52.5%、PE(従来のポリエチレン)18.9%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)17.5%、CoCr6.5%、Al(アルミナ-アルミナ THA)3.6%などであった(図 7)。

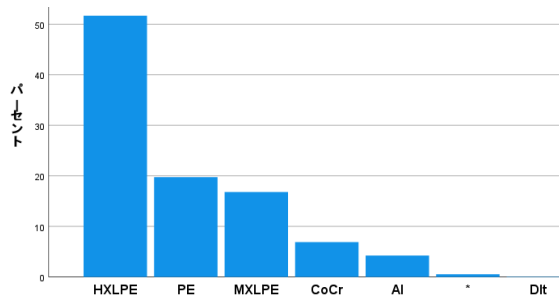


図 7. 股臼部品の摺動面の材質: グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)52.5%、PE(従来のポリエチレン)18.9%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)17.5%、CoCr6.5%、Al(アルミナ-アルミナ THA)3.6%など。

大腿骨コンポーネントは 21 社(上位 3 社は Zimmer-Biomet、京セラ、Stryker)、131 機種が用いられていた。人工骨頭径(BP12.5%を除外)は、32mm 以上 50.3%、28mm23.4%、26mm17.0%、22mm9.3%であり以前と比べ径の大きな 32mm 以上の骨頭の割合が高くなっていった(図 8)。

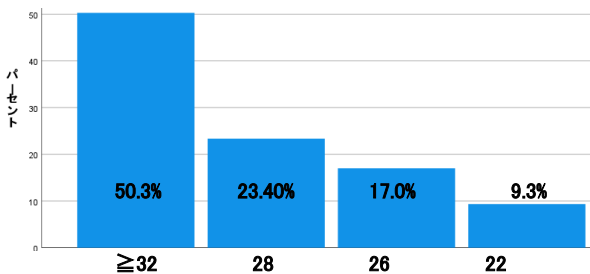


図 8. 人工骨頭径(BP14%は除外): 左より 32mm 以上、28mm、26mm、22mm。

人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr34.8%、Delta 21.4%、アルミナ 18.1%、ジルコニア 10.7%、AZ 7.9%、

Oxinium 4.9%、ステンレス鋼 2.1%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。

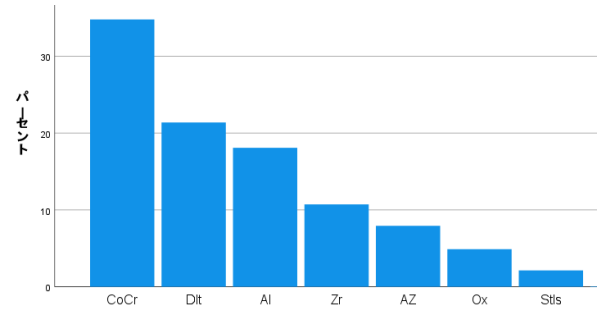


図 9. 人工骨頭 (BP は内骨頭)の材質: 左より CoCr34.8%、Delta 21.4%、アルミナ 18.1%、ジルコニア 10.7%、AZ 7.9%、Oxinium 4.9%、ステンレス鋼 2.1%。

ステムの表面仕上は HA 添加 porous coating41.4%、porous coating28.4%、polished のセメントステム 8.0%、polished でないセメントステム 7.3%、bone-on-growth タイプ 7.1%、HA-coating5.2%などであった (図 10)。

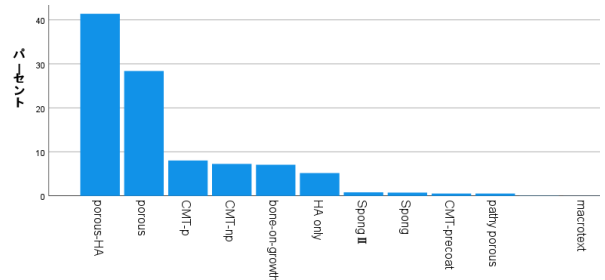


図 10. ステム表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating41.4%、porous coating28.4%、polished のセメントステム 8.0%、polished でないセメントステム 7.3%、bone-on-growth タイプ 7.1%、HA-coating5.2%など。

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)。

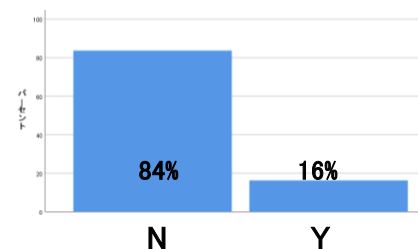




図 11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定:N:セメント非使用 84%、Y:セメント固定 16%。

**【術後経過】** 経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、脱臼を 294 関節 4.5%に生じた(この内反復性脱臼が 63%)。再手術を要する臨床的破綻を 326 関節 4.6%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 326 関節の判定期理由(破綻内容)

破綻内容	関節数	備考
反復性脱臼	62	THA
感染	53	
Stem 周囲骨折	31	
Bipolar 近位移動	27	BP
Osteolysis	27	THA
Stem aseptic loosening	21	
PE wear	20	THA
疼痛(BP7, 骨頭 SR5, THA1, 全 SR1)	14	BP,骨頭 SR
Socket aseptic loosening	13	THA
Al liner breakage (ABS)	11	ABS
骨頭 SR 近位移動	9	骨頭 SR
ARMD	7	MoM
SR の骨頭 aseptic loosening	5	SR
SR の頸部骨折	5	SR
IP 腱 impingement (THA3, 全 SR2)	5	MoM
Stem 折損	5	
セラミック骨頭破損	2	
Socket stem loosening	2	
Thrust plate 下骨折	2	
その他各 1	5	

度数順。備考はその破綻が多い手術。

**【術後脱臼の危険因子】**術後脱臼は手術の種類によって有意差があったので(THA で 4.9%、BP で 1.1%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術 5,818 関節(THA5,639 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(40 歳以下)は第 2 分位と比べ Odds 比 1.64 と高リスクであり( $p=0.009$ )、BMI が高いほど高リスクで

( $p=0.006$ )、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 2.82( $p<0.0001$ )と 3.51( $p<0.0001$ )と高リスクであった。骨頭径が 32mm と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.64、3.33、8.98 と有意に術後脱臼リスクが高く( $p<0.0001$ )、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。32mm と 36mm 以上との間には有意差がなかった。THA 群に絞った sensitivity analysis 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 53 関節(0.75%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 6,978 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、それら両者有ではハザード比 3.22 と耐用性が有意に低かった( $p=0.002$ )。THA と比べ、アルミナ外骨頭の BP と骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 1.81 と 9.24 と有意に耐用性が劣った(図 12)。

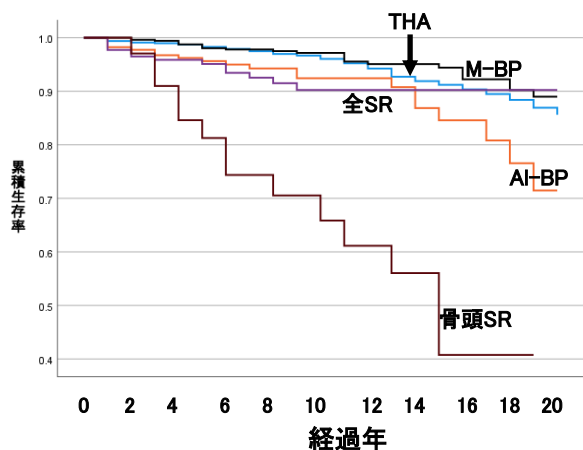


図 12.白蓋の機種による耐用性(生命表法:終点=臨床的破綻[要再手術])。M-BP: 金属外骨頭の BP、Al-BP:アルミナ外骨頭の BP。

#### 4. 考察

本班研究によって、ONFH 調査研究班参加整形外科での ONFH に対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。これは、北欧等で行われて

いる国単位の人工関節登録監視システムや医療保険データを用いた研究は別として、検索した範囲では、最大の cohorts 経過観察研究である。北欧諸国は、人口も日本と比べはるかに少なく、社会保障制度用の個人番号で医療が管理されているため、国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普及していない我国では、国単位の登録監視システムを整備することが現状では困難である。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 26 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 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)<sup>1)</sup>と比べ、手術時年齢が平均 51 歳と約十歳若く、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剤全身投与が約 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<sup>2,3)</sup>、人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプラントや治療法をいち早く同定することは必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多だけに社会的意義も大きい。今回の調査では、ABS THA と骨頭 SR の耐用性が有意に著しく悪く、アルミナ外骨頭の 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 55%と最も多く、股関節症を生じた Stage 4 が 42%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 BP の耐用性が劣った。ここ 26 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 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 27%、手術の種類で表面置換術 3.2%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 52.5%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 58.1%など)。手術進入の方向では、後外側法が 63%を占めたが、外側法 19%、前外側法 10%、前方法 8%となっていた。手術の種類としては、ONFH Stage 3 が 55%の対象群にもかかわらず、THA が 84.4%と多く、BP が 12.5%と少なく、表面置換術が 3.2%であった。インプラントの機種に関しては、股臼部品は 15 社 80 機種、大腿骨部品は 21 社 131 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 82.1%、68.9%)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 50.3%で、28mm、26mm、22mm がそれぞれ 23.4%、17.0%、9.3%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 52.5%、従来のポリエチレン 18.9%、中等度架橋ポリエチレン 17.5%、CoCr 6.5%、アルミナ 3.6%となっていた。人工骨頭(BP は内骨頭)の材質は、CoCr 34.8%、Delta 21.4%、アルミナ 18.1%、ジルコニア 10.7%、AZ 7.9%、Oxinium 4.9%、ステンレス鋼 2.1%で、セラミックが 58.1%を占めた。

術後経過は平均 6.7 年(最長 26 年)の観察で、脱臼を 4.5%に生じ、その 63%は反復性であった。再手術を要する臨床的破綻が 326 関節 4.6%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 62 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 27 関節、疼痛 7 関節があった。SR 特有の問題として骨頭表面置換物のゆるみ 5 関節と大腿骨頸部骨折 5 関節があった。骨頭 SR の近位移動が 9 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 4.9%、BP で 1.1%、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(40 歳以下)は第 2 分位と比べ Odds 比 1.64 と高リスクであり( $p=0.009$ )、BMI が高いほど高リスクで( $p=0.006$ )、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 2.82( $p<0.0001$ )と 3.51( $p<0.0001$ )と高リスクであった。骨頭径が 32mm と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれ

ぞれ 2.64、3.33、8.98 と有意に術後脱臼リスクが高く ( $p<0.0001$ )、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。32mm と 36mm 以上の間には有意差がなかった。THA 群に絞った sensitivity analysis でも同様の結果であった。

ONFH は股関節全置換術後脱臼に関し高リスクであることが知られている。Ortiguera らは matched-pair 解析で、変形性関節症(OA)より ONFH で脱臼率が高いことを示した<sup>4)</sup>。Berry らは、OA と比べた ONFH の脱臼の相対リスクを、1.9<sup>5)</sup>と報告している。

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

全置換術後脱臼と骨頭径に関して、Berry らは、32mm 径骨頭と比べた相対リスクが、22mm 径で 1.7、28mm 径で 1.3 であったと述べている<sup>7)</sup>。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<sup>8,9)</sup>。2022 年には Mayo Clinic から 36mm 径以上での脱臼予防効果が報告されている<sup>10)</sup>。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と、32mm と 36mm 以上の間には有意差がなかった。

THA の耐用性が ONFH で劣ることが知られている。Cornell らは OA と比べ ONFH は 4 倍の破綻率であったと述べている<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。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 53 関節(0.75%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 6,978 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、それら両者有ではハザード比 3.22 と耐用性が有意に低かった( $p=0.002$ )。THA と比べ、アルミナ外骨頭の BP と骨頭 SR はハザード比がそれぞれ 1.81 と 9.24 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<sup>12,13)</sup>。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<sup>14)</sup>。今回の研究では、ネックが polished で径が 10mm 程度と細い新型 BP が、BP の約半数 49%を占めた。この基準よりやや太くても polished のネックの BP も増えてきている。これらの要因が金属外骨頭の BP の耐用性を良くしたと考えられる。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 4.8%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 BP を行ってもよいと考えられる。

THA と比べ骨頭 SR はハザード比 9.24 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<sup>15)</sup>。図 12 の生存率曲線を見るに、骨頭 SR は経時的に生存率が低下している所以他の手術と比べ耐用性が悪いと結論して良いと思われる。

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

## 5. 結論

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

これまでの調査で、過去 26 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 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 歳と約十歳若く、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 27%、手術の種類で表面置換術 3.2%、股臼部品の摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン 52.5%、中等度架橋ポリエチレン 17.5%、CoCr 6.5%、アルミナ 3.6%、人工大腿骨頭の材質がセラミック 58.1%など)。

平均 6.7 年(最長 26 年)の術後経過観察で、脱臼(4.5%)と再手術を要する臨床的破綻(4.6%)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(40歳以下)、BMIの高値、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、両者有は耐用性が有意に低かった。THA と比べ、アルミナ外骨頭の 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。

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

小林千益, 近藤亨子, 福島若葉, 岩本幸英, 久保俊一, 菅野伸彦.人工物置換術登録監視システムからみた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH).第49回日本股関節学会学術集会:特別企画「指定難病特発性大腿骨頭壊死症の政策研究成果」, 2022/10/28

## 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) 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
  - 16) Wyles CC, Maradit-Kremers H, Larson DR, Lewallen DG, Taunton MJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Berry DJ, Sierra RJ. (2022) Creation of a Total Hip Arthroplasty Patient-Specific Dislocation Risk Calculator. *J Bone Joint Surg Am*. 104(12):1068-1080

# 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 4 年度調査結果: 年代変化の検討

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)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 調査研究班では、ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムを行ってきた。その調査対象は手術が 1996 年～2021 年の 26 年間に行われた。手術年で 3 分し、年代による変化を検討した。手術時年齢、身長、体重、BMI の平均値は、経時的に高くなっていた。人工骨頭径の平均値は、全体では 32mm で、3 年代間に有意差があり(29→32→33mm)、経年的に増大していた。摺動面の材質について、ceramic-on-ceramic は第 1 年代で多く(10%→5%→1%)、metal-on-metal は第 2 年代で多く(6%→12%→2%)、最近はともに少なくなっていた。臼蓋セメント使用も手術時年代と関連があり、少なくなっていた(4%→2%→1%)。大腿セメント使用は手術時年代と有意な関連がなかった(16%→15%→17%)。

経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、脱臼を 294 関節 4.5%に生じた。再手術を要する臨床的破綻を 326 関節 4.6%に生じ、その 90%に再手術が行われていた。

経過観察期間が半年以上の全置換術 5,818 関節中、術後脱臼は手術の種類によって有意差があり、(THA で 4.9%、BP で 1.1%、SR で 0%)、手術時年代、アプローチ方向、人工骨頭径が有意な危険因子であった。

今回の年代変化の検討結果は、ONFH に対する人工物置換術の過去と比べた現状把握と今後の方向性を考える上で有用で、脱臼率の低下と耐用性の向上に寄与することが期待される。

#### 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(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ために、決まった調査項目(表1)で、毎年 1 月に調査を行ってきた。人工物置換術とは、人工股関節置換術(THA)、Bipolar 人工骨頭置換術(BP)、表面置換術(SR)である。2022 年1月の調査結果は、本年度の調査報告書で報告した(本報告書の前報告書を参照下さい)。その調査対象は手術が 1996 年～2021 年の 26 年間に行われた。手術年で 3 分し、年代による変化を検討した。

#### 2. 研究方法

ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムでの、2022 年1月の調査結果は、本年度の調査報告書

で報告した(本報告書の前報告書を参照下さい)。31 施設(表 2)より、7073 関節の調査結果が得られた。手術が 1996 年～2021 年の 26 年間に行われた。手術年で 3 分し、年代による変化を検討した。第 1 年代は 1996 年 1 月～2004 年 12 月の 9 年間で 1404 関節、第 2 年代は 2005 年 1 月～2013 年 12 月の 9 年間で 2632 関節、第 3 年代は 2014 年 1 月～2021 年 12 月の 8 年間で 3037 関節であった。各調査項目(表1)に関し、この 3 年代で比較を行った。数値の平均値の差の検定は ANOVA で、カテゴリーデータは  $\chi^2$  検定を行った。術後脱臼の危険因子の多変量解析を multiple logistic regression model で行い、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を Cox 比例ハザードモデルで行った。有意水準は  $p < 0.05$  とした。

**【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「症例番号」を付け、前記エクセルファイルで調査結果を提出して頂く。「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の対照表は各施で保管する。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

#### 【数値の平均値の差の検定】

手術時年齢の平均値は、全体では 51 歳で、第 1,2,3 年代間に有意差があり(以下第 1,2,3 年代を順に→で表す:49→51→52 歳)、最近になるほど年齢が高くなっていった。身長平均値は、全体では 162cm で、第 1,2,3 年代間に有意差があり(161→162→163cm)、最近になるほど高くなっていった。体重の平均値は、全体では 61kg で、第 1,2,3 年代間に有意差があり(59→61→63kg)、最近になるほど高値になっていた。BMI の平均値は、全体では 23.1 で、第 1,2,3 年代間に有意差があり(22.6→22.9→23.5)、最近になるほど高くなっていった。人工骨頭径の平均値は、全体では 32mm で、第 1,2,3 年代間に有意差があり(29→32→33mm)、最近になるほど大きくなっていった。

#### 【カテゴリーデータの $\chi^2$ 検定】

患者関連項目では、手術時年齢の 4 分位は、第 1, 2, 3, 4 分位がそれぞれ 40 歳以下、41-51 歳、52-62 歳、63 歳以上であった。これは手術時年代と有意な関連があり、第 1 分位(40 歳以下)は減少し(30%→25%→23%)、第 4 分位(62 歳以上)は増加した(17%→23%→27%)。性別は全体では男性が 55%であったが、手術時年代と関連があり、男性の割合が最近増えていた(55%→54%→57%)。ONFH の背景は全体ではステロイド全身投与が 59%であったが、手術時年代と関連があり、増加した(56%→59%→60%)。ONFH の stage は全体では 3 が 55%であったが、手術時年代と関連があった(56%→48%→61%)。当該股関節手術既往は全体では 8%であったが、手術時年代と関連があった(8%→9%→7%)。

手術関連項目では、アプローチの方向が後方進入が全体では 63%であったが、手術時年代と関連があり、

年代とともに減少していた(80%→67%→52%)。手術の種類は全体では THA84%と BP13%であったが、手術時年代と関連があり、THA が増加し(73%→82%→92%)、BP が減少した (25%→14%→6%)。摺動面の材質も手術時年代と関連があり、ceramic-on-ceramic は第 1 年代で多く(10%→5%→1%)、metal-on-metal は第 2 年代で多く(6%→12%→2%)、最近はともに少なくなっていた。臼蓋セメント使用も手術時年代と関連があり、少なくなっていた(4%→2%→1%)。大腿セメント使用は手術時年代と有意な関連がなかった(16%→15%→17%)。人工骨頭径は手術時年代と関連があり、第 1 世代では 26mm 径が 42%と最も多く、次いで 28mm33%で、第 2 年代では 28mm が 31%と最も多く、次いで 32mm24%であったが、第 3 年代では 32mm が 54%と最も多く、次いで 36mm 以上 29%となっており、大骨頭の割合が増加してきていた。人工骨頭の材質も手術時年代と関連があり、第 1,2 年代では CoCr がそれぞれ 55%, 53%と最も多かったが、第 3 年代では 15%で、AZ, delta, oxinium 等の新素材が 71%を占めた。

#### 【術後経過】

経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、脱臼を 294 関節 4.5%に生じた(この内反復性脱臼が 63%)。再手術を要する臨床的破綻を 326 関節 4.6%に生じ、その 90%に再手術が行われていた。術後脱臼と臨床的破綻への手術時年代と関連を検討した。

#### 【術後脱臼への手術時年代の関与と危険因子】

術後脱臼は手術の種類によって有意差があったので (THA で 4.9%、BP で 1.1%、SR で 0%)、経過観察期間が半年以上の全置換術 5,818 関節(THA5,639 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、手術時年代、アプローチ方向、人工骨頭径が有意な危険因子であった。第 1, 2, 3 年代の脱臼率はそれぞれ 8.0%, 4.7%, 1.9%であった。第 1 年代と比べ、第 2 年代では脱臼率の有意な変化がなかったが、第 3 年代では、Odds 比 0.43 と有意に脱臼率が低かった。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 2.29 と 2.73 と高リスクであった。骨頭径が 32mm と比べ 28, 26, 22 は Odds 比がそれぞれ 1.79, 2.00, 4.30 と有意に術後脱臼リスクが高かった。32mm と 36mm 以上との間には有意差がなかった。THA 群に絞った sensitivity analysis 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 53 関節(0.75%)と耐用性が著しく悪く(10 年で 62%の生存率)すでに市販中止となった ABS THA42 関節を除いた 6,978 関節で検討を行った。その結果、手術時年代の有意な関連はなかった。全 7073 関節で感染(53 関節)による臨床的破綻を終点とした検討を行ったが、年代による関与は有意ではなかった。同様に、全 7073 関節で術後脱臼による臨床的破綻(62 関節)を終点とした検討を行ったが、年代による関与は有意ではなかった。

#### 4. 考察

Takahashi らは本調査研究班の定点モニタリングの新患調査で年代変化を検討した<sup>1)</sup>。1997~2011 年を 5 年間隔で 3 年代を比較した。その結果、性別と ONFH の背景には変化がなかったが、年齢は、男性の 40~49 歳の層が減少し、女性の 60~69 歳の層が増加していた。Kaneko らは本調査研究班の定点モニタリングの手術例調査で年代変化を検討した<sup>2)</sup>。2003~2017 年を 5 年間隔で 3 年代を比較した。その結果、性別には変化がなかったが、年齢は、39 歳以下が減少し、60 歳以上が増加していた。手術では、骨切と BP が減少し、THA が増加していた。今回の ONFH に対する人工物置換術の調査研究は、1996~2021 年の手術例を 3 年代に分け比較検討した。その結果、40 歳以下が減少し、63 歳以上が増加していた。人工物置換術では、BP が減少し(以下第 1→2→3 年代:25%→14%→6%)、THA が増えていた(73%→82%→92%)。これらの結果は、定点モニタリングの結果とほぼ一致する。今回の検討では、男性が最近増加していた(55%→54%→57%)。体格の平均値に有意な変化があった(身長:162→162→163cm; 体重:59→61→63kg; BMI:22.6→22.9→23.5)。これに、男性の最近の増加が部分的に関与している可能性もあり、肥満者が増加しているかは検討を要する。また、ONFH の背景でステロイドの全身投与の割合が徐々ではあるが有意に増加していた(56%→59%→60%)。これは定点モニタリングの新患調査の結果<sup>1)</sup>と異なる。

その他、今回の ONFH の人工物置換術の年代変化の検討で、以下の新知見が得られた。患者関連では、ONFH の stage と当該股関節手術既往の割合に変化

があったが、3 年代に渡る一定の傾向は明確ではなかった。手術関連では、アプローチの方向で、後方進入が減少して来ていた(80%→67%→52%)。摺動面の材質は、ceramic-on-ceramic は第 1 年代に(10%→5%→1%)、metal-on-metal は第 2 年代に(6%→12%→2%)ピークがあり、共に最近は減少し、一時的なブームであったと考えられる。臼蓋セメント使用は、元々少なかったが、更に減少していた(4%→2%→1%)。大腿セメント使用は年代間に有意な変化はなかった(16%→15%→17%)。人工骨頭径は年代とともに大きくなっていった(平均値 29→32→33mm)。第 1 世代では 26mm 径が 42%と最も多く、次いで 28mm33%で、第 2 年代では 28mm が 31%と最も多く、次いで 32mm24%であったが、第 3 年代では 32mm が 54%と最も多く、次いで 36mm 以上 29%となっており、大骨頭の割合が増加してきていた。人工骨頭の材質も年代変化があり、第 1,2 年代では CoCr がそれぞれ 55%、53%と最も多かったが、第 3 年代では 15%で、AZ, delta, oxinium 等の新素材が 71%を占めた。

術後経過では、術後脱臼に関し、多変量解析で手術時年代、アプローチ方向、人工骨頭径が有意な危険因子であった。第 1, 2, 3 年代の脱臼率はそれぞれ 8.0%、4.7%、1.9%であった。第 1 年代と比べ、第 2 年代では脱臼率の有意な変化がなかったが、第 3 年代では、Odds 比 0.43 と有意に脱臼率が低かった。これには、最近の後方進入法の減少と、大人工骨頭の増加が関与していると考えられる。

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で、手術時年代の有意な関連はなかった。感染による臨床的破綻を終点とした検討でも、年代による関与は有意ではなかった。術後脱臼による臨床的破綻を終点とした検討でも、年代による関与は有意ではなかった。第 3 年代で脱臼率が有意に低下していても、脱臼による臨床的破綻に年代変化がなかったことは、脱臼しても(294 関節)、それで再手術を要する(62 関節[脱臼中 21%])頻度が少ないためと考えられる。

当班の ONFH に対する人工物置換術の登録監視システムは、国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。個人番号を医療に用いることが普及していない我国では、国単位の登録監視システムを整備することが現状では困難である。当班の 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 26 年間に行われた ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 関節を登録し、それらの術後経過も調べた。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)<sup>3)</sup> と比べ、手術時年齢が平均 51 歳と約十歳若く、男性の割合が高く過半数を占めた。当班の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。

## 5. 結論

今回の過去 26 年間の年代変化の検討で、3 年代に渡る変化が明らかとなった。患者背景は徐々に変化しており、手術関連では大きな変化があった、その結果、術後経過で脱臼率が低下していた。術後脱臼リスクが高い後方進入法<sup>4,5)</sup>が少なくなったことと、術後脱臼リスクが低い大人工骨頭<sup>5-8)</sup>が多くなったことが、最近の脱臼率の低下に寄与したと考えられる。

今回の年代変化の検討結果は、ONFH に対する人工物置換術の過去と比べた現状把握と今後の方向性を考える上で有用で、脱臼率の低下と耐用性の向上に寄与することが期待される。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

小林千益, 近藤亨子, 福島若葉, 岩本幸英, 久保俊一, 菅野伸彦. 人工物置換術登録監視システムからみた特発性大腿骨頭壊死症(ONFH). 第 49 回日本股関節学会学術集会: 特別企画「指定難病特発性大腿骨頭壊死症の政策研究成果」, 2022/10/28

## 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 (2015) Temporal trends in characteristics of newly diagnosed nontraumatic osteonecrosis of the femoral head from 1997 to 2011. *J Epidemiol* 25(6):437-444
2. Kaneko S, Takegami Y, Seki Taisuke, Fukushima W, Sakai T, Ando W, Ishiguro N, Sugano N (2020) *International Orthopaedics* 44:761-769
3. 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
4. Masonis JL, Bourne RB (2002) Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty dislocation. *Clin Orthop Relat Res* 405:46-53
5. 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
6. 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
7. 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
8. Wyles CC, Maradit-Kremers H, Larson DR, Lewallen DG, Taunton MJ, Trousdale RT, Pagnano MW, Berry DJ, Sierra RJ. (2022) Creation of a Total Hip Arthroplasty Patient-Specific Dislocation Risk Calculator. *J Bone Joint Surg Am.* 104(12):1068-1080

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: 「 <u>症例番号</u> 」と「 <u>各施設内患者 ID 番号</u> 」の <b>対照表</b> は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
	B)両側人工物置換術例の <b>対側の症例番号</b> :1996年1月以降の <b>初回</b> 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第A列の <b>症例番号</b> を記入, 両側例でない場合は「N」 入力 このエクセル表に記載した患者数( <b>人数</b> )を把握するために必要です。	半角
	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 入力	半角
	F)性別: M, Fを入力 入力	半角
	G)ONFH背景: Steroid, Alcohol, Both, None(狭義のONFH),?(不明) 入力	半角
	H)ONFH Stage: できるだけ新分類で:1, 2, 3A, 3B, 4	半角入力
	I)その股関節の <b>以前の手術</b> : できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
	J)Approach: できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入, MISは進入路と内容も記載	
手術関連	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, <b>Bipolarは新世代 Bipolar-N</b> を区別して記入。 <b>Bipolar-N</b> =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 <b>会社名</b> : 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
	M)股臼コンポーネントの <b>機種</b> :機種・ <b>表面加工等</b> , <b>Bipolarではその世代</b> が分かる様に詳しく記入。	
	N)股臼側摺動面の <b>材質</b> :polyethyelene(PE)はhighly X-linkedを区別して下さい 入力	半角
	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 <b>会社名</b> : 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
	Q)大腿骨コンポーネントの <b>機種</b> :機種・ <b>表面加工等</b> が分かる様に詳しく記入。	
	R)大腿側セメント使用の有無: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 入力	半角
	T)人工骨頭の <b>材質</b> : Bipolarは内骨頭、材質を記入	
術後経過	U)最近の経過観察日: 年は西暦4桁で	半角入力
	V)術後脱臼: 記入例に従ってコピー&ペーストで記入: n(なし), 単回, 反復性(2回以上)	
	W)臨床的破綻(要再手術): <b>臨床的に再手術を要する</b> と判断する状態。 N, Yを入力	半角入力
	X)判定日: <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 記載。 年は西暦4桁で	半角入力
	Y)判定理由(破綻内容): <b>臨床的破綻 Y の場合のみ</b> 破綻内容を記載 入力	半角
	特に <b>破綻した部品</b> が分かる様に「 <b>部品:内容</b> 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	
	Z)再手術の <b>施行の有無</b> : Y, Nを入力	半角入力
AA)再手術 <b>施行日</b> : 前項目がYの場合記入。 年は西暦4桁で	半角入力	

**AB)再手術内容:** 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、清水智弘、宮崎拓自、小川拓也
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、瓦井裕也
独協医大埼玉	神野哲也、小谷野 岳、品田良太、橋 哲也、鈴木 萌
東京大学:	田中 栄、田中健之、浅井 真
東医歯大:	渡部直人、平尾昌之、宮武和正、高田亮平、[神野哲也]
東京医大:	山本謙吾、央戸孝明、正岡利紀、立岩俊之、石田常仁
横浜市立大学:	稲葉 裕、崔 賢民、池 裕之、手塚太郎、秋山豪介
昭和大藤が丘:	渡邊 実、石川 翼、田邊智絵、本田孝行
信州大学:	堀内博志、[小林千益、小平博之]
金沢大学:	加畑多文、楯野良知
金沢医科大学:	兼氏 歩、市堰 徹
名古屋大学:	関 泰輔、竹上靖彦、大澤郁介
三重大学:	須藤啓広、長谷川正裕、内藤陽平
京都大学:	松田秀一、黒田 隆
大阪大学:	安藤 涉、[高尾正樹]、濱田英敏、菅野伸彦
独立法人国立病院機構大阪医療センター:	高嶋和磨、北田 誠、三木秀宣
関西労災病院:	小川 剛、小山 毅、安藤 涉
大阪市立大学:	大田陽一、洲鎌 亮
	福島若葉*、近藤亨子*
広島大学:	庄司剛士、井上 忠、住井淳一、少前英樹
山口大学:	坂井孝司、今釜 崇、松木佑太、山崎和大、川上武紘
愛媛大学:	間島直彦
九州大学:	中島康晴、本村悟朗、池村 聡、山本典子、田中秀直、綾部祐介
福岡大学:	瀬尾 哉、藤田 潤、木下 栄、鈴木正弘、土肥憲一朗、松永大樹、
	坂本哲哉、木下浩一、山本卓明
佐賀大学:	馬渡正明、河野俊介、藤井政徳、上野雅也
長崎大学:	尾崎 誠、千葉 恒、小林恭介、白石和輝
大分大:	津村 弘、加来信広
宮崎大学:	帖佐悦男、坂本武郎、山口洋一朗
琉球大学:	仲宗根 哲、翁長正道、伊藝尚弘

\*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。)

# 各機関で策定されている特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインの現況

安藤 渉

(関西労災病院 整形外科)

高嶋和磨 上村圭亮

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外学)

濱田英敏 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のガイドラインの国際的な状況を、Pubmed を用いて検索したところ、7件が該当した。1件はアメリカ合衆国の3施設から Review 形式での報告であった。4件は中国からで、自国の英語機関紙に2-3年おきに改訂し対応は早い一方、ガイドラインとして、推奨のレベルの記載はなかった。1件は本邦におけるものであった。推奨レベルは「行うことを弱く推奨する」「明確な推奨を提示しない」のみであった。ガイドラインとして正しく機能しているか今後検討し、次回改訂時に反映させる必要があると考えられた。1件は骨壊死骨循環国際学会(ARCO)からで、ガイドライン作成のためのプロトコルの報告であった。この作成に日本からも参画しており、日本のガイドラインが反映されることが期待される。

## 1. はじめに

本邦において、2019年10月、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]。さらに、2021年1月に同診療ガイドラインが英文化された[2]。しかし、これまで各国や各機関において特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対するガイドラインにどのようなものがあるか整理されていない。

## 2. 目的

複数の機関から発行されている ONFH ガイドラインについて調査すること

## 3. 方法

Pubmed により、「Guideline」「Osteonecrosis of the femoral head」の Key word で検索した。さらにそれぞれを精査し、ONFH の Guideline に関する文献を捜した。

## 4. 結果

Pubmed を用いた検索により 26 件の文献が示された。それらの内容を精査したところ、ONFH の

Guideline に関する文献は7件が該当した。論文が出版されている国はアメリカ合衆国、中華人民共和国、日本であった。

### アメリカ合衆国での ONFH ガイドラインの現状

アメリカ合衆国において、国の機関から発刊されたガイドラインはなく、ONFH 研究におけるオピニオンリーダーのグループから、ONFH治療に関するガイドとしての論文が Bone Joint Journal から報告されている[3]。また、今回の検索では該当されなかったが、同じオピニオンリーダーのグループからONFHの現況についてのReview Paperが Journal of bone and joint journal American version より報告されている[4]。このように、国としてまとまったガイドラインではなかった。

### 中華人民共和国での ONFH ガイドラインの現状

該当した7件のうち、4件は中華人民共和国から出版されたものであった。

2012年に Experts' consensus としてまとめられ[5]、その後、2015年[6]、2016年[7]、2020年[8]、と2-3年おきに改訂されていた。前者の3報は Orthopaedic Surgery という Chinese Orthopaedic Association の機関紙から発刊され、最後の1報は Journal of

Orthopaedic Translation という、Chinese Speaking Orthopaedic Society の機関紙であった。

最新版のガイドライン[8]には、ONFH の定義、疫学、関連因子、診断基準に言及していた。また、病期分類(Stage 分類)について、これまで、中華人民共和国では Steinberg 分類をベースとした Chinese staging system を採用していた。しかし、2019 年に中国大連において開催された、特発性大腿骨頭壊死症の国際学会である Association Research Circulation Osseous の学会である 2019 ARCO Biennial Meeting において、あらたな ARCO staging system が採択された。この ARCO ガイドラインはこれまで日本で採用していた JIC staging system に準じたもので、Stage 3 の subtype の基準が JIC では 3 mm であるが、ARCO では 2 mm として採択された。Chinese staging system としては 2019 年版として、この ARCO staging system を採用することとして素早く対応され、2020 年に発刊されることになった。

一方、予防法、治療法についても言及されているが、推奨レベルの記載はなかった。The American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)は、ガイドライン作成方法について、その治療法についての推奨度を定義するように求めている[9]。

#### 日本での ONFH ガイドラインの現状

2019 年に本邦より発刊された特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインは、MINDS に従って、「推奨の強さ」(表 1)及び「推奨決定のためのアウトカム全般のエビデンスの確実性」を決定している。これら推奨度決定の際には各項目について採決を行い決定した。

強さ	内容
1	行うよう強く推奨する。
2	行うことを弱く推奨する(提案する)
3	行わないことを弱く推奨する(提案する)
4	行わないことを強く推奨する
5	明確な推奨を提示しない

表 1. 推奨の強さ

今回、各項目の「奨度の強さ」「エビデンス確実性」を一覧にすると、推奨の強さは、「2:行うことを弱く推奨する(提案する)」と「5:明確な推奨を提示しない」のみであった(表 2)。これで本当にガイドラインとし

て機能しているのかを鑑み、次回ガイドライン改訂の際にどのように推奨度を決定するべきか検討する必要があると考えられた。

Clinical Question		推奨の強さ	エビデンス
CQ4-1	免荷・装具療法	5	D
CQ4-2	物理療法・高圧酸素	5	D
CQ4-3	薬物治療	5	D
CQ5-1	Core decompression	5	D
CQ5-2	血管柄付き骨移植	2	C
CQ5-3	細胞・成長因子	2	C
CQ6-1	内反骨切り	2	C
CQ6-2	回転骨切り	2	C
CQ7-1	セメントレス THA	2	B
CQ7-2	セメント THA(大腿骨)	2	B
CQ7-2	セメント THA(白蓋)	2	C
CQ7-3	人工骨頭	2	C
CQ7-4	表面置換	2	C
CQ7-5	若年者 THA	2	C

表 2. ONFH 診療ガイドライン 2019 推奨度

#### ARCO による ONFH ガイドラインの現状

特発性大腿骨頭壊死症の国際学会である ARCO から、ステロイド関連 ONFH の定義[10]、アルコール関連 ONFH の定義[11]、ONFH 病期分類(stage)[12]、ONFH 病型分類(type)[13]が報告されている。現時点では、ガイドライン作成の Protocol について報告された[14]。国際学会でのガイドライン作成に日本からも参画しており、本邦のガイドラインが反映されることが期待される。

#### 5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインの国際的な状況について Pubmed を用いて検索した。日本のガイドラインは推奨レベルが二つしか記載されず、ガイドラインとして正しく機能しているか今後検討する必要がある。

#### 6. 研究発表

- 論文発表  
なし
- 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) 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 osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2021 Jan;26(1):46-68.
- 3) Chughtai M, Piuze NS, Khlopas A, Jones LC, Goodman SB, Mont MA. An evidence-based guide to the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Bone Joint J.* 2017 Oct;99-B(10):1267-1279.
- 4) Mont MA, Salem HS, Piuze NS, Goodman SB, Jones LC. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today?: A 5-Year Update. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Jun 17;102(12):1084-1099.
- 5) Zhao DW, Hu YC. Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults. *Orthop Surg.* 2012 Aug;4(3):125-30.
- 6) Joint Surgery Group of the Orthopaedic Branch of the Chinese Medical Association. Guideline for Diagnostic and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthop Surg.* 2015 Aug;7(3):200-7.
- 7) Microsurgery Department of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Doctor Association; Group from the Osteonecrosis and Bone Defect Branch of the Chinese Association of Reparative and Reconstructive Surgery; Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults. *Orthop Surg.* 2017 Feb;9(1):3-12.
- 8) Zhao D, Zhang F, Wang B, Liu B, Li L, Kim SY, Goodman SB, Hernigou P, Cui Q, Lineaweaver WC, Xu J, Drescher WR, Qin L. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Translat.* 2020 Jan 6;21:100-110.
- 9) The American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) ホームページ . <https://www.aaos.org/quality/research-resources/methodology/>
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Koo KH, Mont MA, Cui Q, et al. The 2021 Association Research Circulation Osseous Classification for Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head to Computed Tomography-Based Study. *J Arthroplasty.* 2022 Jun;37(6):1074-1082.
- 14) Cheng EY, Cui Q, Goodman SB, et al. Diagnosis and Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Protocol for Development of Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Surg Technol Int.* 2021 May 20;38:371-378. doi: 10.52198/21.STI.38.OS1437. PMID: 34043232.

# 大腿骨頭壊死症における大腿骨頭被覆と圧潰進行との関連

岩佐 諱、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)  
安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)  
濱田 英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
高尾 正樹 (愛媛大学大学院医学系研究科 整形外科)

本研究の目的は、大腿骨頭壊死症における大腿骨頭圧潰進行と臼蓋被覆との関連を明らかにすることである。大腿骨頭圧潰のない 101 股関節を 12 カ月以内に大腿骨頭圧潰を認めた群(collapse 群)と、認めなかった群(non-collapse 群)の 2 群に分けた。lateral center-edge angle (LCEA), anterior 及び posterior center-edge angle, anterior 及び posterior acetabular sector angle を測定した。lateral center-edge angle が大腿骨頭圧潰と有意な関連を認め、その cut off 値は 28 度であった。

## 1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONFH) は、初期には急性股関節痛を引き起こし、若年者ではしばしば大腿骨頭の圧壊と関節破壊に至ることがある<sup>1, 2)</sup>。大腿骨頭圧壊による疼痛は、しばしば関節温存手術や人工股関節置換術を含む治療につながる。先行研究では、ONFH 患者における大腿骨頭圧壊に関連する因子が調査され、壊死性病変のサイズ、体積、および位置が大腿骨頭圧壊の進行に関連していることが判明した<sup>3-5)</sup>。これに基づき、ONFH を分類・定量化するいくつかの分類体系が提案されており<sup>6-8)</sup>、ONFH のリスクに関連する予後因子として有用であることが報告されている<sup>1)</sup>。また、解剖学的パラメータは、ONFH の発症、予後、治療成績と関連することが判明している<sup>9)</sup>。ONFH に対して寛骨臼回転骨切り術が行われるのは、寛骨臼の被覆が不十分だと関節接触圧が上昇し、大腿骨頭の圧壊が進行するためである<sup>10)</sup>。しかし、寛骨臼の被覆率は 3 つの平面(冠状面、矢状面、軸方向)で異なっており、寛骨臼の被覆率の低下がどの程度問題となるかは不明である。さらに、Pelvic Incidence (PI) が高い患者は大腿骨頭の前方被覆が不十分であると報告されており、ONFH 患者における大腿骨頭圧壊との関連がある可能性がある<sup>11)</sup>。しかし、ある報告では、PI と寛骨臼カバー率との間に関連は認められず<sup>12)</sup>、ONFH における大腿骨頭圧壊と PI との関連は明らかではない。このように、ONFH 患者における臼蓋被覆と大腿骨頭圧壊の関連は明確にされ

ていない。本研究の目的は、ONFH 患者における臼蓋被覆と大腿骨頭圧潰との関係を明らかにすることである。

## 2. 研究方法

対象は 2008 年 1 月から 2018 年 12 月に当院で ONFH と診断され、1 年以上のフォローが可能であった男性 51 関節、女性 50 股関節の 101 関節を対象とした。平均年齢は 44 ± 15 歳、平均 BMI は 23 ± 4 kg/m<sup>2</sup> であった。JIC 分類による病型は Type A が 9 関節、Type B が 14 関節、Type C1 が 47 関節、Type C2 が 41 関節であった。

大腿骨頭圧潰は正面像及びブラウエン像における最大骨頭圧潰量を SYNAPSE orthopaedic measurement software OP-A を用いて評価した。大腿骨頭圧潰量が初診時に撮影した X 線画像と比較して、圧潰量が 1mm 以上増加した場合、大腿骨頭が圧壊したと判断した<sup>11)</sup>。12 ヶ月以内に大腿骨頭圧壊を認めた患者を collapse 群、大腿骨頭圧壊を認めなかった患者を non-collapse 群とし、2 群に分けた。collapse 群は 35 関節、non-collapse 群では 66 関節であった。性別、年齢、BMI は両群で有意差を認めなかった (p = 0.58, 0.30, 0.98)。

臼蓋被覆は大腿骨頭の中心を通る CT スライスで評価した (図 1)。冠状断面では lateral center-edge angle (LCEA)<sup>13)</sup>、矢状断面では anterior center-edge angle (ACEA)、posterior center-edge angle (PCEA)<sup>13)</sup>、



軸断面では anterior acetabular sector angle (AASA) と posterior acetabular sector angle (PASA) を測定した<sup>14)</sup>。解剖学的パラメータの測定には、3D template; Kyocera を使用した。これらの点は 3 次元的に手動で選択した。矢状断面、冠状断面、軸断面において大腿骨頭に近似円を同定し、骨頭中心を定義した。PI は、仙骨上面の midpoint に垂直な線と、その点から大腿骨頭の中心までの線とのなす角として測定された<sup>12)</sup>。

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、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。receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析を用いて、collapse と non-collapse の 2 群で有意差を認めたパラメータのカットオフ値を決定した。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

LCEA の平均値は non-collapse 群では collapse 群より有意に大きかった ( $32^\circ \pm 6^\circ$ 、 $28^\circ \pm 7^\circ$ 、平均差  $4^\circ$ 、 $p < 0.01$ )。PI とその他の臼蓋被覆の測定値 (ACEA、PCEA、AASA、PASA) には両群間に差はなかった (表 1)。ROC 曲線解析の結果、大腿骨頭圧壊との関連性を示す LCEA の閾値は  $28^\circ$  であった (感度 = 0.79、特異度 = 0.60、曲線下面積 = 0.73; 図 2)。LCEA  $28^\circ$  未満である症例の割合は JIC type、Steinberg grade が sever になれば増悪していた (表 2)。

### 4. 考察

ONFH は、比較的若年層で大腿骨頭の圧壊を引き起こす可能性のある重篤な疾患である<sup>1)</sup>。臼蓋被覆を反映する解剖学的パラメータは、大腿骨頭圧壊と関連する可能性がある<sup>11)</sup>。ONFH の分類システムを用いると、LCEA が  $28^\circ$  未満の症例では、大腿骨頭圧壊の割合が高くなることがわかった。この知見は、ONFH に対する寛骨臼骨切り術を導くための新たな指標として利用できる可能性がある。

本研究において、臼蓋被覆を評価するために測定した 5 つの解剖学的パラメータのうち 1 つ (LCEA) だけが大腿骨頭圧壊と関連していたがその差は小さく、臨床的重要性には疑問が残るものであった。臼蓋被

覆が不十分だと、ストレス集中<sup>15)</sup>、関節内圧の上昇<sup>16,17)</sup>、股関節の不安定性<sup>18)</sup>につながる。ONFH に対する free vascularized fibular grafting 後の股関節の生存率に LCEA が影響するという報告<sup>19)</sup>や、ONFH 患者の大腿骨頭圧壊の進行防止に臼蓋回転骨切りが有用であるという報告<sup>10)</sup>がある。我々の研究でも、LCEA は圧壊と関連していたが、その差は小さく、その臨床的重要性には疑問が残る。また、我々の結果は、ACEA と PI は大腿骨頭圧壊と関連しないことを示していた。Kwon らは、PI が大きい患者は骨盤後傾があり、ACEA の低下と大腿骨頭圧壊につながる可能性があることを報告した<sup>11)</sup>。しかし、彼らは臼蓋被覆については調査していない。また、変形性関節症患者と健常者において、寛骨臼の被覆率と PI に相関がないことを示す報告もある<sup>12)</sup>。

JIC type 分類が A+B、C1、C2 の順に高くなるにつれて、LCEA が  $28^\circ$  未満となる患者数が増加することが示された。大腿骨頭壊死の大きさや位置が同じでも、臼蓋被覆によって JIC 分類が変わるため、JIC タイプ C1、C2 では A、B に比べ LCEA  $28^\circ$  以下の患者の割合が高くなるということが説明できる。ONFH 患者における JIC type 分類と大腿骨頭圧壊との関連性が報告されている<sup>20)</sup>。JIC type A および B では大腿骨頭の荷重領域に対する壊死領域の割合が小さいが、type C1 および C2 では大腿骨頭の荷重領域に対する壊死領域の割合が大きい<sup>7)</sup>。大腿骨頭圧壊の type 別割合は、過去の報告と同程度であり、骨壊死の局在が大腿骨頭圧壊の重要な関連因子であることがわかった。また、LCEA が  $28^\circ$  未満の割合は Steinberg Grade C で最も高く、Steinberg Grade B は Steinberg Grade A よりも少なかった。これまでの研究で、大腿骨頭壊死性病変の体積が大きいほど、THA を受けるリスクや大腿骨頭圧壊のリスクと関連することが報告されている<sup>3)</sup>。我々は Steinberg 分類を用いて壊死の体積を評価したところ、LCEA が  $28^\circ$  未満である患者の割合は Grade C が最も高かった。

本研究の Limitation としては、第一に圧壊の程度を評価しなかったことである。JIC type B で圧壊が 2mm 以下の患者では、圧壊が止まり症状は軽快することがと報告されている<sup>3)</sup>。JIC の type 分類は、圧壊の発症に加えて、圧壊の程度と関連している。第二に、日本人のみを調査対象としている。一般的に、欧米人はアジア人に比べて体格や BMI が大きい。体格が

非常に大きい場合、大腿骨頭圧壊への影響が見られる可能性がある。しかし、本研究では、大腿骨頭圧壊に対する体格の影響は観察されなかった。

## 5. 結論

大腿骨頭壊死症における大腿骨頭圧潰に関連する解剖学的指標として LCEA が同定されたが、その差は小さく、臨床的に重要でない可能性がある。大腿骨頭被覆以外の要因のさらなる調査が必要である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

Iwasa M, Ando W, Uemura K, Hamada H, Takao M, Sugano N. Is There an Association Between Femoral Head Collapse and Acetabular Coverage in Patients With Osteonecrosis? Clin Orthop Relat Res. 2023 Jan 1;481(1):51-59.

### 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) Ando W, Sakai T, Fukushima W, et al. Japanese Orthopaedic Association 2019 guidelines for osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2021;26:46-68.
- 2) Ando W, Takao M, Tani T, et al. Geographical distribution of the associated factors of osteonecrosis of the femoral head, using the designated intractable disease database in Japan. Mod Rheumatol.
- 3) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, et al. Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using

magnetic resonance imaging. J Orthop Res. 2002;20:130-136.

- 4) Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. Clin Orthop Relat Res. 1994;305:190-199.
- 5) Takashima K, Sakai T, Hamada H, Takao M, Sugano N. Which classification system is most useful for classifying osteonecrosis of the femoral head? Clin Orthop Relat Res. 2018;476: 1240-1249.
- 6) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br. 1995;77:34-41.
- 7) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, et al. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002;7:601-605.
- 8) Yoon B-H, Mont MA, Koo K-H, et al. The 2019 revised version of association research circulation osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head. J Arthroplasty. 2020;35: 933-940.
- 9) Zeng J, Zeng Y, Wu Y, et al. Acetabular anatomical parameters in patients with idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Arthroplasty. 2020;35:331-334.
- 10) Nozawa M, Enomoto F, Shitoto K, et al. Rotational acetabular osteotomy for osteonecrosis with collapse of the femoral head in young patients. J Bone Joint Surg Am. 2005;87:514-520.
- 11) Kwon HM, Yang I-H, Park KK, et al. High pelvic incidence is associated with disease progression in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2020; 478:1870-1876.
- 12) Iwasa M, Ando W, Uemura K, et al. Pelvic incidence is not associated with the

- development of hip osteoarthritis. *Bone Joint J.* 2021;103:1656-1661.
- 13) Miyasaka D, Ito T, Imai N, et al. Three-dimensional assessment of femoral head coverage in normal and dysplastic hips: a novel method. *Acta Med Okayama.* 2014;68:277-284.
  - 14) Nakahara I, Takao M, Sakai T, et al. Three-dimensional morphology and bony range of movement in hip joints in patients with hip dysplasia. *Bone Joint J.* 2014;96:580-589.
  - 15) Pompe B, Daniel M, Sochor M, et al. Gradient of contact stress in normal and dysplastic human hips. *Med Eng Phys.* 2003;25:379-385.
  - 16) Wingstrand H. Intracapsular pressure in congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop B.* 1997;6:245-247.
  - 17) Xie J, Naito M, Maeyama A. Intracapsular pressure and interleukin-1beta cytokine in hips with acetabular dysplasia. *Acta Orthop.* 2010;81:189-192.
  - 18) Pauwels F. *Biomechanics of the Normal and Diseased Hip: Theoretical Foundation, Technique and Results of Treatment An Atlas.* Springer-Verlag; 1976.
  - 19) Roush TF, Olson SA, Pietrobon R, Braga L, Urbaniak JR. Influence of acetabular coverage on hip survival after free vascularized fibular grafting for femoral head osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:2152-2158.
  - 20) Zhao F-C, Guo K-J, Li Z-R. Osteonecrosis of the femoral head in SARS patients: seven years later. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23:671-677.

表1 大腿骨頭被覆と大腿骨頭圧壊との関連

	Collapse (n = 56)	Non-collapse (n = 65)	p値
LCEA (°)	28	32	<0.01
ACEA (°)	58	59	0.42
PCEA (°)	99	101	0.46
AASA (°)	60	61	0.88
PASA (°)	95	96	0.40

LCEA = lateral center-edge angle; ACEA = anterior center-edge angle; PCEA = posterior center-edge angle; AASA = ante cular sector angle; PASA = posterior acetabular sector angle

表2 大腿骨頭被覆と大腿骨頭圧壊との関連

		LCEA < 28° の割合 (%)	Odds ratio (95% CI)	p値
JIC type	A+B	9		
	C1	38	6.52 (1.64 to 43.83)	<0.01
	C2	48	9.84 (2.34 to 68.38)	<0.01
Steinberg grade	A	14		
	B	13	0.89 (0.15 to 7.04)	0.90
	C	51	6.44 (1.57 to 43.90)	<0.01

JIC = Japanese Investigation Committee; LCEA = lateral center-edge angle

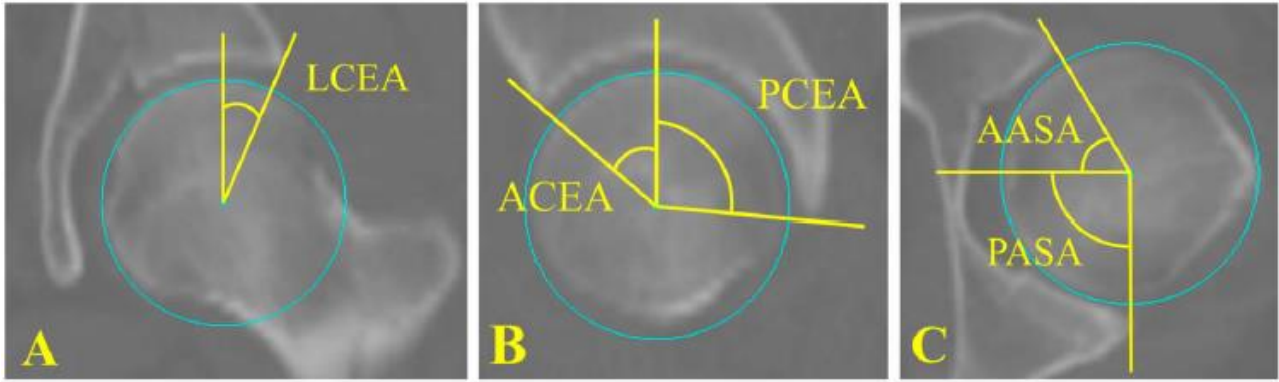


図1 臼蓋被覆のパラメータ評価方法

(A) 冠状断面において、lateral center-edge angleは大腿骨頭中心を通る垂直線と骨頭中心から寛骨臼外側縁を通る線とのなす角度とした。(B) 矢状断面において、anterior center-edge angle と posterior center-edge angleは、骨頭中心を通る垂直線と骨頭中心と臼蓋前縁、臼蓋後縁を通る線とがなす角度とした。(C) 軸断面において、anterior acetabular sector angle と posterior acetabular sector angleは、骨頭中心を通る水平線と骨頭中心と臼蓋前縁、臼蓋後縁を通る線とがなす角度とした。LCEA = lateral center-edge angle、ACEA = anterior center-edge angle、PCEA = posterior center-edge、AASA = anterior acetabular sector angle、PASA = posterior acetabular sector angle。

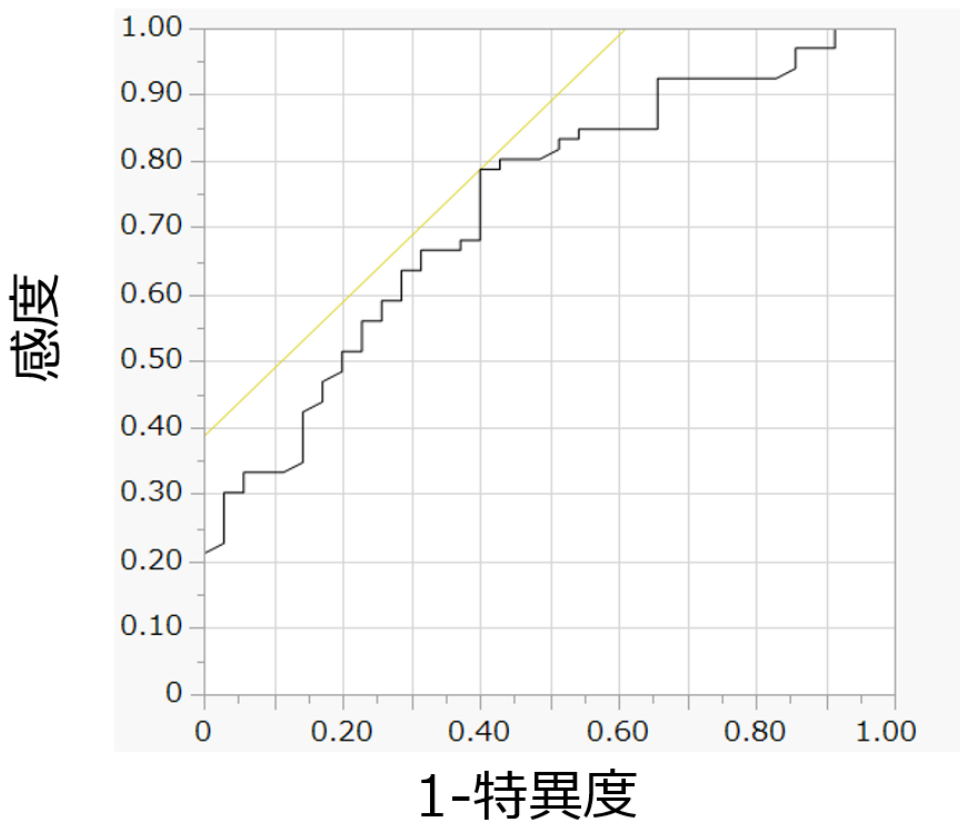


図2 lateral center-edge angle と大腿骨頭圧壊とのROC分析

ROC分析を用いてlateral center-edge angleの圧潰に対するcut off値は28度と算出された。

# 大腿骨頭壊死症の初診時骨頭圧潰幅は予後に影響するのか？

坂本幸成、本村悟朗、山口亮介、宇都宮健、山本典子、田中秀直、綾部裕介、中島康晴（九州大学 整形外科）

2008年から2019年の期間に当院を初診した Stage 3 ONFH 症例のうち、骨切り術を施行した症例を除いた 184 患者 219 関節を対象とした。初診時の骨頭圧潰幅を元に対象を 4 群(1mm 未満群、1-2mm 未満群、2-3mm 未満群、3mm 以上群)に分け、人工物置換をエンドポイントとした関節生存率を比較検討した。さらに、初診時骨頭圧潰幅 1mm 未満群、1mm 以上群の 2 群間の比較により、初診時骨頭圧潰幅に影響する因子の調査を行った。初診時骨頭圧潰幅 1mm を境に関節生存率に差が見られ、多変量解析の結果、Type C2 が初診時骨頭圧潰幅 1mm に影響する独立した因子という結果となった。

## 1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONFH) において、初診時骨頭圧潰幅は病期(Stage)分類を決定する上で重要な因子であり<sup>1,2)</sup>、過去には初診時骨頭圧潰幅 2mm 以上で病型(Type)分類 Type C の症例では骨頭圧潰進行の可能性が高いとの報告がある<sup>3)</sup>。しかしながら、ONFH 症例の自然経過における骨頭圧潰幅の影響を検討した報告は少ない。

そこで我々は、Stage 3 ONFH 症例における関節生存率の調査ならびに、初診時骨頭圧潰幅に影響する因子を調査した。

## 2. 研究方法

2008 年から 2019 年の間に当院を初回受診した Stage 3 ONFH 症例 320 患者 389 関節の中で、関節温存術を行った 87 患者 105 関節、経過観察期間 1 年未満の 49 患者 65 関節を除外した 184 患者 219 関節を対象とした。患者背景は男性 108 患者 133 関節、女性 76 患者 86 関節、初診時平均年齢は 49 歳 (17-81 歳)、平均経過観察期間は 72 ヶ月 (13-170 ヶ月)であった。Type 分類は A 0 関節(0%)、B 9 関節 (4.1%)、C1 58 関節(26.5%)、C2 152 関節(69.4%)であった。

骨頭圧潰幅は初診時の単純 X 線正面像と側面像を用いてそれぞれの骨頭圧潰幅を計測し、大きい方の値を採用した。また、骨頭圧潰の定義は、単純 X 線で骨頭の圧潰を認めるもの、もしくは、単純 X 線で圧潰は認めないが、症候性で MRI にて骨髄浮腫を認めるものとした。

全 219 関節を初診時骨頭圧潰幅を元に、1mm 未

満群、1-2mm 未満群、2-3mm 未満群、3mm 以上群の 4 群に分け、人工物置換をエンドポイントとした Kaplan-Meier 生存解析による生存率の比較を行った。

また、サブグループ解析で、219 関節のうち両側例 (35 関節)を除いた 184 関節を対象とし、初診時骨頭圧潰幅を元に 1mm 未満群(50 関節)、1mm 以上群 (134 関節)の 2 群に分け、初診時骨頭圧潰幅に影響する因子の解析を行った。尚、両側例は生存期間の短い方の関節を採用した。因子として初診時年齢、性別、BMI、ステロイド治療歴、Type 分類を評価した。初診時骨頭圧潰幅に影響を及ぼす因子を単変量解析、多変量解析(名義ロジスティック回帰分析)を用いて評価した。多変量解析においては、年齢、性別、BMI、ステロイド治療歴、Type 分類の 5 つの説明変数を使用し、年齢と BMI は中央値(それぞれ、50 歳、22.8kg/m<sup>2</sup>)以上、中央値未満の 2 値のカテゴリカルデータを使用。Type 分類は Type B か C1、もしくは、Type C2 の 2 値のカテゴリカルデータに変換した。

## 3. 研究結果

全 219 関節のうち、192 関節(88%)で人工物置換が行われており、初診から手術までの平均期間は 5.7 ヶ月であった。4 群の Kaplan-Meier 生存解析におけるログランク検定は有意(p=0.0002)であり、初診から 1 年時点における生存率は 1mm 未満群 40.0%、1-2mm 未満群 26.4%、2-3mm 未満群 16.7%、3mm 以上群 15.6%であった。5 年時点における生存率は 1mm 未満群 27.7%、1-2mm 未満群 10.2%、2-3mm 未満群 6.7%、3mm 以上群 5.0%であった。各 2 群間のログラ

ンク検定では 1mm 未満群と 1-2mm 未満群、1mm 未満群と 2-3mm 未満群、1mm 未満群と 3mm 以上群がそれぞれ、 $p=0.0043$ 、 $0.0018$ 、 $0.0001$  と有意差を認められた。1-2mm 未満群と 2-3mm 未満群、1-2mm 未満群と 3mm 以上群、2-3mm 未満群と 3mm 以上群のログランク検定はそれぞれ  $p=0.42$ 、 $0.40$ 、 $0.80$  と有意差を認めなかった。

人工物置換に関する初診時骨頭圧潰幅の ROC 解析では、1 年以内での人工物置換に関する初診時骨頭圧潰幅のカットオフ値は 1.94mm、5 年以内での人工物置換に関する初診時骨頭圧潰幅のカットオフ値は 1.10mm であった。

サブグループ解析では、単変量解析において Type 分類で有意差を認めた( $p=0.040$ )が、初診時年齢、性別、BMI、ステロイド治療歴では有意差を認めなかった(それぞれ、 $p=0.50$ 、 $0.31$ 、 $0.42$ 、 $0.87$ )。多変量解析では Type C2 が初診時骨頭圧潰幅 1mm 以上に影響する独立した因子という結果となった( $p=0.0014$ )。

#### 4. 考察

Stage 3 ONFH 症例における初診時骨頭圧潰幅は関節生存率に影響する結果であり、特に 1mm を境に関節生存率に違いが生じているという結果であった。令和 3 年班会議において、我々はマイクロ CT での定性的評価において圧潰幅 1mm 以上で関節軟骨面の不整像を認めたこと、関節軟骨面の定量的評価での圧潰幅と関節軟骨面不整の正の相関を報告しており、圧潰幅の程度は関節軟骨面の不整、その後の人工物置換に対し影響を及ぼしている事が示唆された。同じ Stage 3 の症例であっても圧潰幅 1mm 未満と 1mm 以上では予後に違いが見られる可能性が示唆された。

また、本研究では、Type C2 が初診時骨頭圧潰幅 1mm 以上に影響する独立した因子という結果であったが、過去の報告で西井ら<sup>3)</sup>は骨頭圧潰幅 2mm 以上、Type C の症例で圧潰が進行する可能性が高いと報告している。以上の事から、初診時にすでに圧潰幅 1mm 以上の症例では Type C2 の様に壊死範囲が広く、その後の圧潰が進行するため手術に至る可能性が高くなる事が示唆された。

#### 5. 結論

初診時骨頭圧潰幅は関節生存率に影響を及ぼす因子であり、圧潰幅 1mm を境に関節生存率に違いが生じる。Type C2 は初診時骨頭圧潰幅 1mm 以上に影響する独立した因子である。

#### 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) Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. J Arthroplasty 2020 Apr;35:933-940.
- 2) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2002 Sep;7:601-605.
- 3) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and Cessation of Collapse in Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res 2002 Jul;400:149-157.

# 特発性大腿骨頭壊死症 stage 3 における骨頭圧潰と 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いる。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 stage 3 患者 30 例の単純 X 線正面像を用いて最大骨頭圧潰量を計測し、JHEQ、OHS、SF-12 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 の Satisfaction VAS、Pain VAS とで有意な相関を認めた。JHEQ の痛みの VAS を、全患者を 2 群に分けて比較したところ、骨頭圧潰量 1mm を基準とした場合に有意な差が見られました。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、骨頭圧潰量 1mm が、QOL の有意な変化を認める境界であ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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4)</sup>。多くの場合は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<sup>5-8)</sup>。

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、これらの分類では骨頭圧潰量を重症度分類の基準として用いている<sup>9-11)</sup>。厚労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)と Association Research Circulation Osseous(ARCO)の病期分類においては、stage 3 の subtype はそれぞれ 3 mm と 2 mm の骨頭圧潰量を基準に分類されている<sup>9-10)</sup>。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。

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<sup>12)</sup>。また、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すても重要であり、医療者側への信頼度と関連している<sup>13)</sup>。骨頭に圧潰がある患者と圧潰のない患者では QOL score に有意な差があることが明らかにされている<sup>12)</sup>。しかし、骨頭圧潰

を認める 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、JIC stage3 である 30 症例を対象とした。男性 16 例、女性 14 例、平均年齢は 39.6 (24-60)歳であった。JIC 分類による病期は stage 3A が 19 例、stage 3B が 12 例であった。病型は Type A が 3 例、Type B が 0 例、Type C1 が 16 例、Type C2 が 11 例であった。

骨頭圧潰量(MFHC)は正面像及びラウエン像における最大骨頭圧潰量を SYNAPSE orthopaedic measurement software OP-A を用いて評価した。骨頭圧潰量が 0mm から 4mm 以上まで、1 mm ずつ 5 つの群に分け、5 群間での QOL score を比較した。また、骨頭圧潰量 0mm から 4mm 以上までの 1mm ごとに全症例を 2 群に分け、2 群での QOL score を比較した。

近年患者が直接報告する outcome である patient-reported outcome measures (PROMs) が重要



視されており<sup>14)</sup>、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)<sup>15)</sup>、Oxford Hip Score (OHS)<sup>16-18)</sup>、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<sup>19)</sup>。

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<sup>20)</sup>。VAS は 100mm の計測した距離を後述する方法に従い点数化する。20mm 以下:4 点、20mm より大きく 40mm 以下:3 点、40mm より大きく 60mm 以下:2 点、60mm より大きく 80mm 以下:1 点、80mm より大きい:0 点とする。

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 JHEQ の Satisfaction VAS、Pain VAS とで有意な相関を認めた(表1)。Pain VAS は、 $3\text{mm} \leq \text{MFHC} < 4\text{mm}$  の群で最も不良であり、 $0\text{mm} < \text{MFHC} \leq 1\text{mm}$  の群では、 $\text{MFHC} \leq 4\text{mm}$  のグループに比べ

て有意に良好であった。(図 1)。Satisfaction VAS も Pain VAS と同様の結果であった(図 2)。

JHEQ の Pain VAS を、全患者を 2 群に分けて比較したところ、 $\text{MFHC} 1\text{mm}$  を境界とした場合に QOL score に有意な差を認めた。その他の境界では、有意差は認めなかった(図 3)。Satisfaction VAS も Pain VAS と同様の結果であった(図 4)。

### 4. 考察

本研究において、ONFH 患者の骨頭圧潰量は、JHEQ の pain VAS、satisfaction VAS と有意な関連があることを明らかにした。この研究結果は、骨頭圧潰の進行に伴って、股関節の満足度の低下や疼痛の増悪が起こることを示唆している。一方で、他の OHS や SF-12 における pain score と関連を認めず、また、mental score、function score に関してはいずれの PROMs で評価した場合においても関連しなかった。

疼痛や股関節機能は临床上重要であるが、過去の ONFH 分類システムはそれらを重症度分類に反映していない<sup>21-22)</sup>。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、その有意性は確立されていない<sup>10)</sup>。また、JIC 分類では、骨頭圧潰量 3 mm、Steinberg 分類では骨頭圧潰量 2 mm、4 mm を subtype 分類の指標としている<sup>9, 11)</sup>が、substage 分類間で QOL に有意差は認めなかった。

本研究の結果では、全症例を 2 群に分けて検討した場合、骨頭圧潰量 1mm を基準にすると JHEQ の pain、satisfaction に対する VAS が有意に低下することが明らかとなった。骨頭圧潰量 1mm が、QOL の観点からは staging subtype として分ける意味がある可能性が示唆された。

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<sup>23)</sup>、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ことが必要である。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 39.6 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を本研究から明らか

となり、QOLが重症度基準の評価や治療法選択に利用できることが期待される。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できる。

## 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、骨頭圧潰量1mmが、QOLが有意に変化する境界であった。

## 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

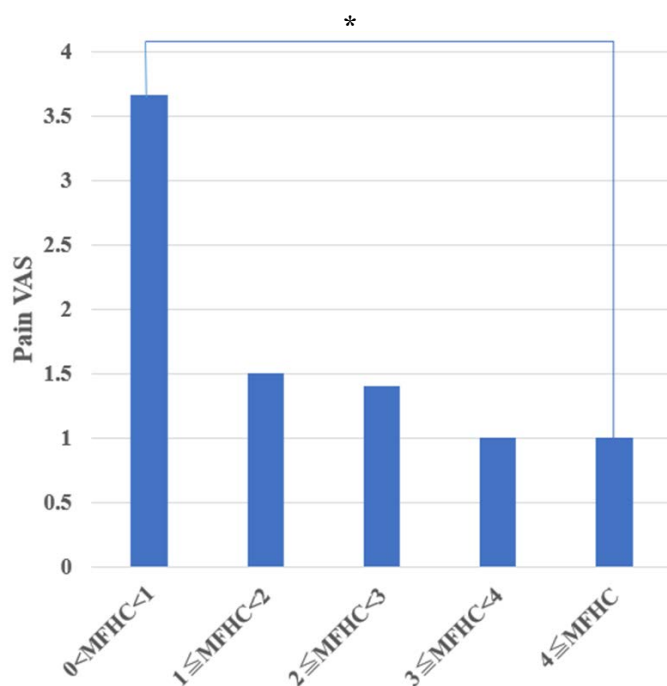
- 1) Ando W, Sakai T, Fukushima W, Kaneuji A, Ueshima K, Yamasaki T, Yamamoto T, Nishii T; Working group for ONFH guidelines, Sugano N. Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2021; 26(1):46-68.
- 2) Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty* 2009; 24:1178-83.
- 3) Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 305: 190-9.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2002;7(5):601-5.
- 10) 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.
- 11) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 Jan;77(1):34-41.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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
  - 18) 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
  - 19) 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
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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	Pain VAS	-0.37	0.04
	Satisfaction VAS	0.37	0.04
	Pain score	-0.16	0.40
	Function score	-0.26	0.17
	Mental score	-0.02	0.91
	Total score	-0.24	0.20
SF12v2	PCS	-0.01	0.99
	MCS	-0.04	0.85
	RCS	-0.07	0.73
	Total score	-0.06	0.76
OHS	Pain score	-0.20	0.31
	Function score	-0.19	0.32
	Total score	-0.23	0.23

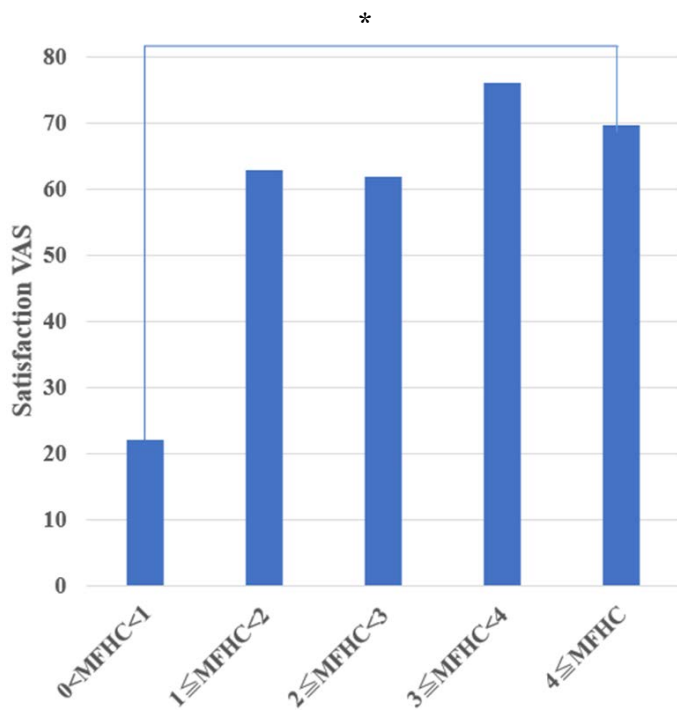
JHEQ = The Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire; SF12v2 = 12-Item Short-Form Health Survey version 2; OHS = Oxford hip score; VAS = visual analogue scale; PCS = physical component summary; MCS = mental component summary; RCS = role/ social component summary



VAS = visual analogue scale; MFHC = 最大骨頭圧潰量

図1 骨頭圧潰量とPain VASとの関連

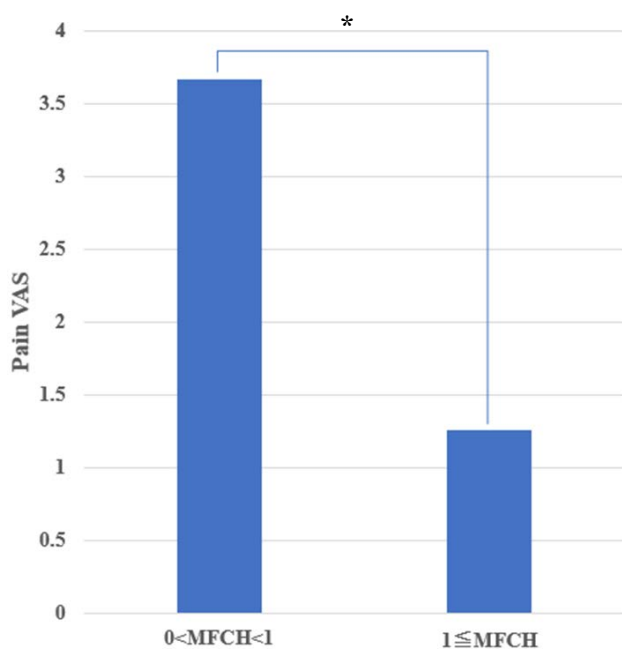
Pain VASは、0mm < MFHC ≤ 1mmの群では、MFHC ≤ 4mmの群に比べて有意に良好であった。



VAS = visual analogue scale; MFHC = 最大骨頭圧潰量

図2 骨頭圧潰量とSatisfaction VASとの関連

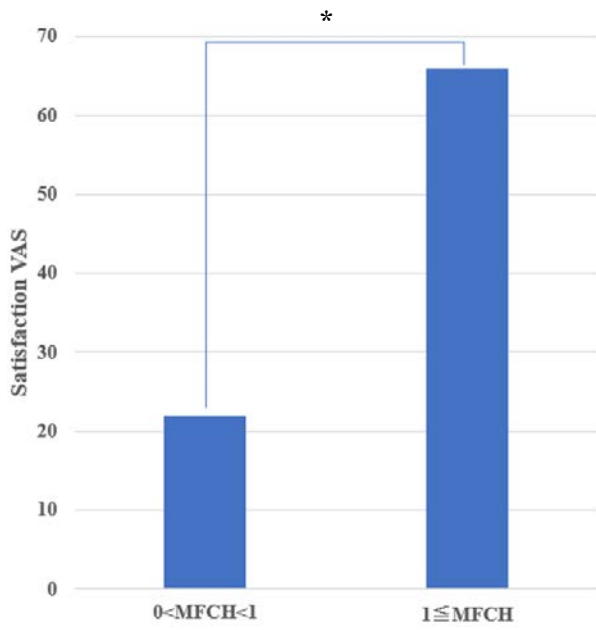
Satisfaction VASは、0mm < MFHC ≤ 1mmの群で、MFHC ≤ 4mmの群に比べて有意に良好であった。



VAS = visual analogue scale; MFHC = 最大骨頭圧潰量

図3 患者をMFHC 1 mmを基準に2群に分けたPain VAS

0 < MFHC < 1の群と1 ≤ MFHCの群とに有意差を認めた。



VAS = visual analogue scale; MFHC = 最大骨頭圧潰量

図4 患者をMFHC 1 mmを基準に2群に分けたSatisfaction VAS  
 $0 < \text{MFHC} < 1$ の群と $1 \leq \text{MFHC}$ の群とに有意差を認めた。

# 特発性大腿骨頭壊死症における関節軟骨変性-T2 mapping MRI を用いた評価

金田裕樹、住井淳一、少前英樹、植木慎一、安達伸生（広島大学大学院 整形外科）  
庄司剛士（広島大学大学院 人工関節・生体材料学）

単純 MRI で軟骨異常所見を認めない特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）32 例（大腿骨頭非圧潰例を含む）と股関節疾患既往のない10例を対象に、T2 mapping MRIを用いて寛骨臼、大腿骨頭壊死/健全領域の関節軟骨変性を評価した。

本研究から ONFH 症例では、大腿骨頭非圧潰例においても寛骨臼・大腿骨頭における関節軟骨の T2 値は有意に高く、ONFH 関連別での差はなかった。本研究は、ONFH における非圧壊例での軟骨変性の存在を示唆する結果であり、同疾患の自然経過、また治療選択/成績に影響する可能性がある。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）では、一般的に大腿骨頭圧潰を契機に関節症性変化が生じると考えられているが、大腿骨頭非圧潰例においても関節症性変化を認める報告<sup>1)</sup>もあり治療方針に影響する可能性がある。本研究では T2 mapping MRI を用いて ONFH の関節軟骨変性を評価し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

## 2. 研究方法

対象は単純 MRI で軟骨異常所見を認めない ONFH32 例 32 関節（男性 19 関節、女性 13 関節）とした。病型は type B：2 関節、type C-1：13 関節、type C-2：17 関節、病期は stage 2：23 関節、stage 3A：9 関節、関連因子はステロイド関連：20 関節、アルコール関連：8 関節、狭義の特発性：4 関節であった。また、股関節疾患既往のない10例10関節（男性4関節、女性6関節）を control 群とし比較検討した。評価は、3T MRI で撮像し、Baum（大阪大学-ver 1.20b）を用いて関節軟骨の T2 値を計測した。関心領域は、冠状断骨頭中心断面において寛骨臼外側縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線がそれぞれ寛骨臼と大腿骨頭の軟骨と交差した点から外側の領域（関節唇や円靭帯は含まない）を寛骨臼領域、大腿骨頭壊死領域とし、内側の領域（fovea は含まない）を大腿骨頭健全領域として評価した。それぞれの関

心領域を2層（浅層、深層）にわけ、ONFHでのStage別、関連別にT2値を比較検討し、さらにT2値と日本整形外科学会股関節機能判定基準（JOA score）の関連を評価した。

## 3. 研究結果

領域別の解析では、関節軟骨の T2 値は寛骨臼側（ONFH 群：control 群 = 43.7ms : 36.3ms）、大腿骨頭側（ONFH（壊死領域）群：ONFH（健全領域）群：control 群 = 42.9ms : 38.9ms : 36.5ms）ともに ONFH 群（壊死/健全領域）が control 群と比較し有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。ONFH 群における関節軟骨の層別の解析では、寛骨臼（浅層：深層 = 46.4ms : 40.6ms）、大腿骨頭（壊死領域）（浅層：深層 = 46.9ms : 39.5ms）、大腿骨頭（健全領域）（浅層：深層 = 41.2ms : 36.6ms）といずれの領域も浅層が深層と比較しT2値は有意に高かった。（ $p < 0.01$ ）また、病期別の解析では、寛骨臼側の T2 値は Stage 3A 群と stage 2 群の間には有意な差はなかったが（Stage 3A 群：stage 2 群 = 46.0ms : 42.8ms、 $p = 0.11$ ）、大腿骨頭側（壊死領域）の T2 値は Stage 3A 群が stage 2 群と比較し有意に高かった。（Stage 3A 群：stage 2 群 = 46.2ms : 41.7ms、 $p = 0.02$ ）。さらに、関連別の解析では寛骨臼側（ステロイド関連：アルコール関連 = 44.0ms : 42.9ms、 $p = 0.39$ ）、また大腿骨頭側（壊死領域）（ステロイド関連：アルコール関連 = 42.3ms :

44.1ms、 $p = 0.54$ )共に T2 値の群間差はなかったが、ステロイド関連、アルコール関連ともに control 群と比較し T2 値は有意に高かった。 $(p < 0.01)$

T2 値と JOA score の関連評価では、JOA の総点と寛骨臼 ( $r = 0.023$ ,  $p = 0.911$ )、大腿骨頭 (壊死領域) ( $r = -0.146$ ,  $p = 0.467$ )の T2 値の間には有意な相関を認めなかった。項目別の解析においても、疼痛、可動域、歩行能力、日常生活動作いずれも、T2 値と有意な相関は認めなかった。

#### 4. 考察

ONFH は阻血性骨壊死を本態とし、大腿骨頭圧潰を契機に滑膜炎や軟骨変性などの関節内変化が生じると考えられている。一方、比較的早期の大腿骨頭非圧潰症例においてもこれら滑膜炎や軟骨変性などの関節内変化が生じているとする報告も散見され<sup>1)</sup> 6)、その見解は一定ではない。これまで、ONFH における関節軟骨変性は、人工骨頭置換術後の outer head の migration<sup>1)</sup>、また関節温存手術の治療成績に影響する<sup>2)</sup>と報告されており、ONFH における関節軟骨変性を評価し、その特徴を明らかにすることは ONFH の治療選択、治療成績に有用であると考えられる。

ONFH の関節軟骨変性に関する研究として、Han ら<sup>3)</sup>は T2 mapping MRI を用いた評価で、ONFH の大腿骨頭の関節軟骨に注目し、ONFH 群の T2 値は control 群に比べ有意に高く、T2 値は重症度と正の相関があると報告している。また、Yamamoto S ら<sup>4)</sup>は、同様に T2 mapping MRI を用いた全身性エリテマトーデス (SLE)症例に発生した ONFH を対象とした研究の中で、大腿骨頭壊死領域の関節軟骨での T2 値は有意に高く、CE 角と関連があることを報告し、同様に Hagiwara S ら<sup>5)</sup>は SLE における ONFH において、ステロイド治療歴と骨粗鬆症が大腿骨頭軟骨変性の独立した危険因子であると報告している。

本研究では、ONFH 症例においては control 群に比べて、前述の Han、Yamamoto S らと同様に大腿骨頭壊死領域に関節軟骨変性所見を認めており、さらに大腿骨頭健常領域と寛骨臼側にも軟骨変性所見が生じていることを示した。また ONFH 群における病期別・関連別での評価から、大腿骨頭非圧潰症例でも寛骨臼、大腿骨頭の軟骨変性を認め、さらにアルコール関連の症例においてもステロイド関連症例と同様に軟骨変性を示唆する所見を示した。これまで、

ONFH における滑膜炎と関節内変化の関連が報告されており<sup>6,7)</sup>、これらの関節内変化が ONFH における二次的な関節症性変化に至る原因の一つである可能性があると考えられる。

本研究の結果から、関節症性変化を来した病態の解明には至っていないが、寛骨臼と大腿骨頭 (壊死/健常領域)における関節軟骨の T2 値変化は大腿骨頭非/既圧潰症例、また ONFH の関連別に関わらず認めており、これらの変化は ONFH の自然経過、治療選択/成績に影響する可能性がある。今後、大腿骨頭非圧潰症例における病理組織の評価なども行い、その特徴を明らかにしていく。

#### 5. 結論

ONFH 症例では、大腿骨頭非圧潰例においても寛骨臼、大腿骨頭における関節軟骨の T2 値は有意に高く、ONFH 関連別での差はなかった ONFH における非圧潰例での軟骨変性の存在を示唆し、同疾患の自然経過、また治療選択/成績に影響する可能性がある。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
1) 金田裕樹 庄司剛士 住井淳一 少前英樹 植木慎一 安達伸生:特発性大腿骨頭壊死症における関節軟骨変性の評価-T2 mapping MRI を用いた解析-、第49回日本股関節学会。山形、2022。10。28

#### 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) Steinberg ME、Corces A、et al. Acetabular involvement in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1999 Jan; 81(1): 60-5.



- 2) Shoji T, Yamasaki T, et al. Intra-articular pathology affects outcomes after joint preserving surgery for osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop* 2020; 44: 1295-1303.
- 3) Han X, Hong G, et al. T1  $\rho$  and T2 mapping for the determination of articular cartilage denaturalization with osteonecrosis of the femoral head: A prospective controlled trial. *J Magn Reson Imaging* 2019 Mar; 49(3): 760-767.
- 4) Yamamoto S, Watanabe A, Nakamura J, et al. Quantitative T2 mapping of femoral head cartilage in systemic lupus erythematosus patients with noncollapsed osteonecrosis of the femoral head associated with corticosteroid therapy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 1151-1158.
- 5) Hagiwara S, Nakamura J, Watanabe A, et al. Corticosteroids and Low Bone Mineral Density Affect Hip Cartilage in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Quantitative T2 Mapping. *J Magn Reson Imaging* 2015; 42: 1524-1531.
- 6) Jingushi S, Lohmander L, Shinmei M, et al. Markers of joint tissue turnover in joint fluids from hips with osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res.* 2000; 18(5): 728-733.
- 7) Zou D, Zhang K, Yang Y, et al. Th17 and IL-17 exhibit higher levels in osteonecrosis of the femoral head and have a positive correlation with severity of pain. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(3): 283-290.

# 虚血性骨壊死マウスモデルを用いた骨壊死修復過程における年齢の影響の検討

山口亮介、山本典子、田中秀直、本村悟朗、宇都宮健、綾部裕介、坂本幸成、中島康晴  
(九州大学整形外科)

成人特発性大腿骨頭壊死症では骨壊死部の修復は限定的であるのに対して、小児特発性大腿骨頭壊死症であるペルテス病では骨壊死部は数年の経過で完全に修復される。すなわち、骨壊死修復過程において年齢は重要な影響因子と考えられるが、それを検証する動物モデルに乏しかった。今回、マウスにおいて外科的に大腿骨遠位部に虚血性骨壊死を誘導するモデルを応用し、各年齢層でどのように骨壊死修復過程が異なるのかを検討した。

## 1. 研究目的

大腿骨頭壊死症に対する骨壊死修復能は年齢によって大きく異なることが知られている。成人の特発性大腿骨頭壊死症では骨壊死部はほとんど修復されず、壊死境界部での骨頭圧潰を契機に関節症性変化が進行していくが、小児の特発性大腿骨頭壊死症であるペルテス病では、骨頭圧潰が生じても数年の経過で骨壊死部は完全に修復される。これまでに骨壊死動物モデルとして、家兔、仔豚、マウス、ラットなどが報告されているが、骨壊死修復過程における年齢の影響を検討した報告はない。

本研究の目的は、虚血性骨壊死マウスモデルを用いて骨壊死修復過程における年齢の影響を検討することである。

## 2. 研究方法

外科的に大腿骨遠位を栄養する主要4血管を焼灼して作成する虚血性骨壊死マウスモデルを用いた(1)。マウスの年齢群として、5週齢(若年期)、12週齢(青年期)、22週齢(成人期)、52週齢(中年期)の4群を設定した。右膝に外科的虚血を誘導し、2日後あるいは4週後に犠牲死として左膝をコントロールとして病理学的評価を行った。

## 3. 研究結果

虚血誘導後2日目に犠牲死としたマウスで評価したTUNEL染色では、4群ともに骨髄および骨細胞が広

範に染色され、いずれの群においても同様に虚血が誘導されていることが確認できた。

虚血誘導から4週後のHematoxylin-Eosin(HE)染色による壊死領域と血管新生領域の分布評価では、5週齢では70%以上の領域が新生造血骨髄に置換され、遺残壊死領域が10%以下であったのに対して、高週齢になるほど新生造血骨髄領域の割合が低下し、遺残壊死領域の割合が増加していた。52週齢では新生造血骨髄領域は20%以下で、遺残壊死領域は70%以上であった。5週齢と12週齢間、12週齢と22週齢間ではそれぞれ有意な差が認められた。

虚血誘導から4週後のHE染色では5週齢の壊死側では骨梁の長さに対する骨芽細胞数が他の週齢よりも有意に多かった。この骨芽細胞数は5週齢では壊死側がコントロール側よりも有意に多かったが、他の週齢ではコントロール側の方が有意に多かった。また蛍光二重染色による骨形成マーカー(Mineral apposition rate および Bone formation rate)は5週齢の壊死側が有意に多く、若年群で骨形成能が高いという結果であった。

TRAP染色による破骨細胞評価では、骨芽細胞数と同様に5週齢の壊死側が他週齢やコントロール側よりも有意に高く、他の週齢では壊死側よりもコントロール側が有意に高かった。このことから5週齢の若年群では骨形成、骨修復ともに骨代謝が亢進していることが示唆された。

#### 4. 考察

成熟マウスと比較して未成熟マウスでは虚血性骨壊死誘導後、速やかに血管新生と骨修復が生じ、成人期以降のマウスでは骨修復がほとんど見られない状態であった。このことはヒトの特発性大腿骨頭壊死症やペルテス病において認められる臨床的知見と類似した結果であった。このことから虚血性骨壊死マウスモデルを用いて年齢の影響を検討する本手法は、成人特発性大腿骨頭壊死症で骨修復が限定的であるメカニズムの検討や、骨壊死修復に対する新しい治療介入の評価に有用であると考えられた。

#### 5. 結論

未成熟マウスでは虚血性骨壊死誘導後速やかに骨壊死修復が生じていた。骨壊死修復過程における年齢の影響を検討する際に本手法が有用であると考えられる。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamaguchi R, Kamiya N, Kuroyanagi G, Ren Y, Kim HKW. Development of a murine model of ischemic osteonecrosis to study the effects of aging on bone repair. J Orthop Res. 2021 Dec;39(12):2663-2670.

##### 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi R, Kamiya N, Kuroyanagi G, Ren Yinshi, Harry KW KM. The effect of aging on bone repair against ischemic osteonecrosis in a mouse model. ARCO2022, Korea, Aug 26, 2022

#### 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) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Adapala NS, Kim HK. Development of a mouse model of

# FGFR3 シグナルはマウスモデルにおいて骨壊死の修復を促進する

加藤大策、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）

FGFR3 シグナルは骨形成に促進的に作用することが示されている。本研究の目的は FGFR3 シグナルが亢進した *Fgfr3ach* マウスの骨壊死後の骨形成能を検討することである。*Fgfr3ach* マウスの大腿骨遠位骨端を栄養する血管を焼灼し、骨壊死マウスモデルを作成した。骨壊死させた骨端部の micro-CT 撮影、各種染色などを行った。*Fgfr3ach* マウスで、骨形態が保たれ、empty lacunae や TUNEL 陽性細胞は減少した。FGFR3 シグナルは、骨壊死の治療ターゲットとなりうる、と考えられた。

## 1. 研究目的

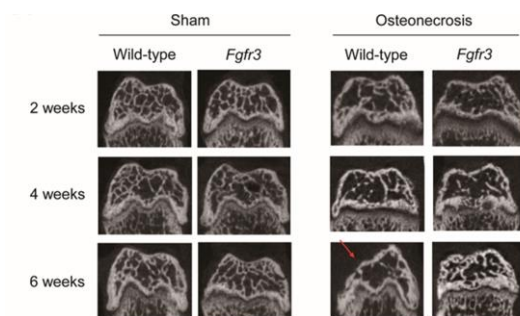
FGFR3 シグナルの活性化は、小児虚血性壊死後の骨修復過程の期間を短縮し、骨端の変形を最小限に抑えるという仮説を立てた。現在、骨壊死における FGFR3 シグナルの役割はほとんど分かっていないため、本研究では、*Fgfr3* マウスモデルを用いて、外科手術により誘発された骨壊死に伴う骨修復における FGFR3 の役割を検討することを目的とした。

## 2. 研究方法

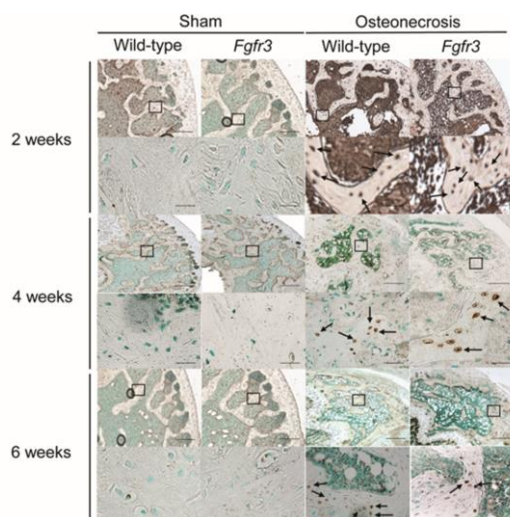
FGFR3 シグナルが亢進したトランスジェニックマウスである *Fgfr3ach* マウスを使用した。*Fgfr3ach* マウスと Wild-type マウス、それぞれに対して、骨壊死作成手術を5週齢にて施行した。そして、術後2週、4週、6週のタイミングで骨壊死部の変化を評価した。

## 3. 研究結果

マイクロCTの結果、阻血性壊死後、WTマウスでは大腿骨遠位骨端部の圧潰がすすんでいくのに対し、*Fgfr3ach* マウスにおいては、その圧潰の程度は少なくなっていた。



蛍光色素を用いた骨代謝の評価において、*Fgfr3ach* マウスの阻血性壊死後4週において、あきらかに骨への色素の取り込みが多く、骨代謝が亢進していることが示唆された。TRAP 染色の結果、*Fgfr3ach* マウスの阻血性壊死後において、有意に TRAP 陽性細胞の数が多くなっていた。HE 染色では、阻血性壊死後 2 週の時点で、両群において、多くの empty lacunae が確認できた。その後、その数は減少し、4 週、6 週と *Fgfr3ach* マウスにおいて WT マウスより有意に減少していた。TUNEL 染色において、阻血性壊死後 2 週の時点で多くの TUNEL 陽性細胞を認めた。その後、両群ともに TUNEL 陽性細胞が減少し、*Fgfr3ach* のほうが WT マウスと比較して、4 週以降有意に減少していた。



VEGF 染色の結果、Fgfr3ach の阻血性壊死後において、有意に VEGF 陽性部分が多くなっていた。RT-PCR において、BMP2、VEGF、RANKL、OPG、いずれも、阻血性壊死後 4 週で Fgfr3ach マウスのほうが WT マウスよりも高値となっていた。

#### 4. 考察

FGFR3 のリガンドである FGF2 の局所注射は、骨壊死の家兎モデルにおいて骨形成を促進したことが示されており、FGF2 注射による大腿骨頭の骨壊死 (ONFH) の治療のために臨床試験も実施されている。骨壊死の治療に FGFR3 シグナル増強が有効である可能性が示唆されているが、家兎モデル、臨床試験ともに成人の大腿骨頭壊死をターゲットにしており、FGFR3 亢進によって小児虚血性壊死の修復を促進するかどうかについては報告されていない。本研究により FGFR3 シグナルは、成人の大腿骨頭壊死に加え、小児虚血性骨壊死の治療標的になり得る、と考えられた。

#### 5. 結論

Fgfr3ach マウスの骨壊死モデルで骨修復が促進された。FGFR3 シグナルは、小児虚血性骨壊死の治療標的になり得る、と考えられた。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### 8. 参考文献

- 1) Catterall A, Pringle J, Byers PD, Fulford GE, Kemp HB, Dolman CL, Bell HM, et al. (1982) A review of the morphology of Perthes' disease. *J. Bone Joint Surg Br.* 64: 269-398 275.
- 2) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Naga Suresh Adapala NS, Kim HW, et al. (2015) Development of a mouse model of ischemic osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 473(4): 1486-1498.
- 3) Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohkawara B, Ishiguro N, et al. (2017) Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105: 42-49.
- 4) Yamaguchi R, Kamiya N, Kuroyanagi G, Ren Y, Kim HK. (2021) Development of a murine model of ischemic osteonecrosis to study the effects of aging on bone repair. *J Orthop Res.* 39: 2663-2670.
- 5) Kuroda Y, Ito-Ihara T, Abe H, Nankaku M, Okuzu Y, Kawai T, Goto K et al. (2020) Recombinant human FGF-2 therapy for osteonecrosis of the femoral head: 5-year follow-up. *Regen. Med.* 15(11): 2261-2271.

# 虚血性骨壊死におけるインターロイキン 6 の役割の検討

黒柳 元 (名古屋市立大学大学院医学系研究科 整形外科)  
神谷宣広 (天理大学 体育学研究)  
山口亮介 (九州大学大学院医学系研究科 整形外科)  
Harry K. W. Kim (テキサススコティッシュライト小児病院 整形外科)

インターロイキン 6 (Interleukin-6; IL-6) は炎症反応の重要な因子であり、大腿骨頭壊死の発症に関与することが報告されているが分子レベルでの病態の詳細は明らかでない。骨壊死動物モデルにはラット、豚などが存在するが、骨壊死マウスモデルは遺伝子改変マウスを使用できる利点がある。今回我々は IL-6 遺伝子ノックアウトマウスを使用して阻血性骨壊死に関する IL-6 の役割を検討したので報告する。

## 1. 研究目的

我が国では大腿骨頭壊死は広く知られているが、有効な治療法がないため難病指定を受けている。大腿骨頭壊死の原因は外傷、血液凝固系異常による血栓形成、血管閉塞、喫煙などが報告されているが、未解明である(文献 1)。細胞生物学的観点からは、骨壊死発生後に壊死に陥った細胞から放出される high mobility group box-1 (HMGB1) を代表とする damage-associated molecular patterns (DAMPs) が pattern recognition receptors (PRRs) 受容体に結合して、免疫系細胞から炎症性サイトカインの放出を促進し、炎症を慢性化することが病態に深く関与していると報告されている(文献 2)。TSRH 研究グループは大腿骨遠位端へ血流を供給している血管 4 本を選択的に遮断し虚血性骨壊死を確実に誘導する世界初の骨壊死マウスモデルを開発している(文献 3)。同グループは小児骨壊死患者(ペルテス病)の造影 MRI で滑膜炎が慢性化し、関節液検体中の interleukin (IL)-6 が非常に亢進していることを報告している(文献 4)。また、ペルテス病患者では破骨細胞と骨芽細胞の骨形成のカップリング機構が破綻していることも報告した(文献 1)。骨折初期などで生じる急性炎症は骨リモデリングにおいて不可欠であることが知られているが、IL-6 などの炎症性サイトカインの存在下では炎症が慢性化し、骨リモデリングが阻害され、骨折治癒が遅れることが知られている。

本研究は IL-6 遺伝子ノックアウトマウス(IL-6 KO) を使用して阻血性骨壊死における IL-6 の役割の検討を行った。

## 2. 研究方法

生体内における IL-6 の骨壊死への機能解析のため IL-6 遺伝子ノックアウトマウス(IL-6KO, n=25)に骨壊死を誘導し、野生型マウス(B6, n=29)と比較することで、IL-6 欠損が骨壊死にどのように影響するのかを検討する。カルセイン二重標識を行い石灰化速度や骨形成率といった動的パラメータを検討し、マイクロ CT を用いて骨密度や骨梁構造などの骨強度に関連する因子を検討する。病理像では H&E 染色、von Kossa 染色及び TRAP 染色を行い骨芽細胞や破骨細胞による骨形成能及び骨吸収能について検討する。

## 3. 研究結果

術後 4 週の検体を用いた IL-6 免疫染色では、野生型マウスでは骨壊死術後 4 週後、IL-6 の発現が増強していた。一方、IL-6KO では IL-6 の発現は認めなかった。

術後 4 週の検体を用いたマイクロ CT による解析では、野生型マウスではコントロール群と比較して骨壊死手術群で骨量が低下した。一方、IL-6 KO では野生型マウスと比較して骨壊死後の骨量が上昇してい

ることを見出した。

骨形成パラメータに関しては、野生型マウスではコントロール群(非手術側)と比較して、手術側の骨形成(骨芽細胞の数と骨形成率)の低下を認めた。野生型マウスとIL-6 KOのコントロール群では骨形成に差はなかった。しかし、IL-6 KOでは野生型マウスと比較して、優位に骨壊死後における骨形成が上昇していた。

骨吸収パラメータに関しては、IL-6 KOでは野生型マウスと比較して優位に骨壊死後の破骨細胞の数が上昇していた。

#### 4. 考察

野生型マウスとIL-6 KOを比較すると、骨量に関して差がないことが知られている。今回の研究結果でも、非手術側では、野生型マウスとIL-6 KO間で骨量、骨形成、骨吸収パラメータなどの変化は認めなかった。以上のことから、IL-6は生理的な状況下では骨代謝には影響しないと考えられた。

一方、IL-6 KOを使用した関節炎マウスモデルでは関節炎と骨破壊を抑制することが報告されている。今回の結果では、野生型マウスでは骨壊死によってIL-6の発現が亢進し、骨リモデリングを抑制し、骨量低下を起こした。しかし、IL-6 KOでは骨壊死後の骨リモデリングが亢進し、骨量低下を抑制していると考えられた。IL-6は骨壊死などの慢性炎症の病態においては、骨リモデリングを抑制し、骨量低下を引き起こすターゲット分子であることが示唆された。

#### 5. 結論

骨壊死におけるIL-6の機能が解明されれば、骨壊死後の骨量低下を制御しうる可能性があり、新たな治療薬開発などの可能性を秘めていると思われた。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi R, Kamiya N, Kuroyanagi G, Ren Y, Kim HKW. Development of a murine model of ischemic osteonecrosis to study the effects of aging on bone repair. *J Orthop Res*. 2021 Dec;39(12):2663-2670.
- 2) Kamiya N, Kuroyanagi G, Aruwajoye O, Kim HKW. IL6 receptor blockade preserves articular

cartilage and increases bone volume following ischemic osteonecrosis in immature mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Feb;27(2):326-335.

- 3) Kuroyanagi G, Adapala NS, Yamaguchi R, Kamiya N, Deng Z, Aruwajoye O, Kutschke M, Chen E, Jo C, Ren Y, Kim HKW. Interleukin-6 deletion stimulates revascularization and new bone formation following ischemic osteonecrosis in a murine model. *Bone*. 2018 Nov;116:221-231.
- 4) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Kim AJ, Kuroyanagi G, Phipps M, Adapala NS, Feng JQ, Kim HK. Targeted Disruption of NF1 in Osteocytes Increases FGF23 and Osteoid With Osteomalacia-like Bone Phenotype. *J Bone Miner Res*. 2017 Aug;32(8):1716-1726.

##### 2. 学会発表

- 1) Kuroyanagi G, Yoshihara H, Yamada K, Takada N, Matsui N, Murakami H. Surgical treatment with bioactive, bioresorbable raw particulate unsintered hydroxyapatite/poly-L-lactide screws for lateral tibial condylar fractures. The 29th Korean-Japanese Combined Orthopedic Symposium, 2019, Pyeongchang, Korea.
- 2) Kuroyanagi G, Adapala NS, Yamaguchi R, Kim HK. Interleukin-6 inhibits osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells and decreases bone formation following ischemic osteonecrosis. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2017 Annual Meeting, 2017, Denver, USA.
- 3) Kuroyanagi G, Adapala NS, Kim HK. Toll-Like Receptor 4 Activation Inhibits Osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells and decreases bone formation following ischemic osteonecrosis. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2017 Annual Meeting, 2017, Denver, USA.

#### 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**8. 参考文献**

- 1) Kim HK. Pathophysiology and new strategies for the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. J Bone Joint Surg Am. 94: 659-669, 2012. Review
- 2) Adapala NS, et al. Necrotic bone stimulates proinflammatory responses in macrophages through the activation of toll-like receptor 4. Am J Pathol. 186: 2987-2999, 2016.
- 3) Kamiya N, et al. Development of a mouse model of ischemic osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 473: 1486-1498, 2015.
- 4) Kamiya N, et al. Legg-Calvé-Perthes disease produces chronic hip synovitis and elevation of interleukin-6 in the synovial fluid. J Bone Miner Res. 30: 1009-1013, 2015.



# 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる 壊死骨再生治療の開発

秋山治彦

(岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科)

本研究の最終目標は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) であるトラフェルミン (遺伝子組換え) のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することである。本研究では、2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016 年度から 2018 年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。現在2年間の経過観察が終了した。また、コントロール対象として観察研究を実施し、登録データの解析を行った。両者のデータから治験の有効性を解析した。現在、第3相試験に向けた準備を行っている。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の一部が血流の一時的途絶により阻血性、無腐性壊死に陥り、壊死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす疾患である。ステロイド大量投与、アルコール多飲等により発生することが多いが、これらの因子による骨壊死の病因は明確になっていない。本邦の患者数は約 10,000 人 (新規罹患約 3,000 人/年) と希少疾患に該当する。治療法は、基本的に、免荷歩行等が中心であり、患者の 70% 以上が特別な治療を行うことなく、骨頭圧潰をきたし、その多くが人工股関節置換術を施行される。しかし、本置換術は、極めて侵襲の大きい手術であること、本疾患の好発年齢 (30~50 歳代) を踏まえ、人工関節の再置換等も必要とされることから、本置換術の適応には慎重でなければならないこと、手術後の血栓・塞栓症予防等の合併症治療も考慮する必要があること等の問題点もある。

本疾患は、壊死部が極めて限局している症例を除いて自然治癒は期待できず、経過観察は長期間に及ぶことが知れている。さらに、骨頭の圧潰のため本疾患患者の多くで最終的に施行される人工股関節置換術や将来の再置換術の医療費は高額であること等から、医療経済学的に問題が大きい。また、本疾患は、青・壮年期に好発して労働能力を著しく低下させるこ

とから労働経済学的にも大きな損失となる等の問題点がある。

現在、骨頭の圧潰を防ぎ、人工股関節置換術等を回避する治療法は皆無である。本疾患の骨頭圧潰を阻止する新たな治療法として、血管新生及び誘導能を有し、さらに骨芽細胞に分化しうる骨髄間葉系幹細胞の増殖を促す成長因子である本薬を骨頭内に投与する低侵襲手術を開発する必要性は極めて高い。この新規治療法は、基材としてゼラチン架橋体を用いて、本薬を骨頭壊死部に直接投与し骨再生を誘導する点が特色・独創的な点であり、国内外ともに本薬のゼラチン製剤を用いた治療法の開発に関する報告はない。また、京都大学で本薬を用いて実施した臨床研究において、有効性が示唆されている。以上より、岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において、第 II 相医師主導治験を実施しデータ解析を行い、第 III 相治験の計画を進めている。

## 2. 研究方法

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

書の作成し、さらに EDC システムの構築、運用を開始した。2016 年1月より症例登録を開始し、2016 年内に症例登録64例の登録を終了した。観察研究の実施計画書案の作成を行い、実施体制を整え、269 症例登録が終了し解析を実施し骨頭圧潰までの生存率を解析した。また、治験症例を骨頭圧潰をエンドポイントとして生存率を解析し、観察研究の結果を統計学的に比較検討した。

### 3. 研究結果

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

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

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

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

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

を追加する治験計画変更届出を 2016 年 2 月及び 3 月に PMDA に提出した。また、治験を実施するために、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターとともに、EDC システムの構築もを行い、2016 年 1 月から運用を開始している。2016 年 11 月末までに 65 症例の登録が完了し、新規症例登録を終了とした。

医師主導治験の外部対照群のデータを取得するために実施する観察研究について、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターの支援のもと、実施計画書案を作成し、2017 年 8 月末までに 269 例の症例登録が終了した。解析の結果、type C1 及び C2 の診断後 24ヶ月の圧潰率は 50.7%で、type C1 は 33.7%、type C2 は 66.1%であった。治験症例では、関節単位で 24ヶ月後の圧潰率は 24.6%であり、観察研究症例と比して半分以下の圧潰率であった。現在、第 III 相治験に向けて、名古屋医療センターの臨床研究センターの協力のもと、東京大学、京都大学、大阪大学、北海道大学、千葉大学、横浜市立大学、岐阜大学の 7 大学の附属病院で準備を進めている。

### 4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の圧潰および最終的には続発性変形性股関節症を引き起こし、股関節の疼痛および機能障害を呈する疾患である。我が国では特定疾患に指定されている原因不明の疾患で、ステロイド治療後、アルコール多飲による骨髄脂肪塞栓、骨髄内圧上昇、血管内皮細胞機能障害が病因と言われている。診断には単純レントゲンおよび MRI が用いられる。初期症状は軽度である事がほとんどであるが、大腿骨頭の圧潰をきたすと、疼痛の増強、歩行障害など症状は増悪する。海外では骨髄内圧を現すため Core decompression が実施されているものの、その効果は限定的であり、大腿骨頭圧潰に進行する症例も多い。我が国で実施されている関節温存手術として、大腿骨頭回転骨切り術、大腿骨内反骨切り術、血管柄付き骨移植術が行われているものの、侵襲は極めて大きく、また進行例には適応が無い。よって、一般的には人工股関節置換術が施行されているのが現状である。近年、骨髄単核球移植術など低侵襲手術も開発されているものの、未だ効果は限定的である。我々のグループは、家兔の特発性大腿骨頭壊死症モデルを作成し、rhFGF-2 含有ゼラチンハイドロゲルの壊死骨への単回注入が、

壊死骨の再生を促し骨頭圧潰を抑制する事を報告した。本邦では、50%の患者がステロイド投与歴が有り、両側罹患で広範囲の壊死が認められる事も多い。よってこれらの症例では、症状が明らかとなり病院に受診するまでに、または経過観察中に骨頭圧潰をきたす症例も少なくない。このような症例には、やむなく人工股関節置換術を実施しているのが現状である。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、骨壊死部に血管および骨芽細胞を誘導し、骨新生を期待する極めて低侵襲的な治療法であり、未だこのような方法で治療を試みた報告は無い。rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル単回注入療法は、このような治療方法が無く経過観察しかし方の無い壊死範囲が広い患者、社会復帰を急ぐ必要の有り侵襲性の高い骨切り術を施行困難な患者、比較的若年者で人工関節置換術を施行された場合、将来再置換術が必要となる患者など、適応を広く設定できる大きな利点がある。近年、core decompression と自家細胞移植を併用した治療法が報告されているものの、細胞を濃縮する装置が必要である事、臨床成績が安定しないことなどの問題があり、一般的な治療として普及していない。我々の臨床試験と報告された所家の試みを比較しても、rhFGF-2含有ゼラチンハイドロゲル注入療法は、組織的に壊死骨新生と臨床的に骨頭圧潰抑制を期待できる、極めて有望な低侵襲治療法である。本研究の経過観察期間は2年であり、有効性の判断により新規治療法の確立を目指す。

## 5. 結論

本研究である特発性大腿骨頭壊死症に対するbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発は順調に進行している。現在Phase3に向けての準備を行っている。

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 8. 参考文献

- 1) Yutaka Kuroda , Shuichi Matsuda and Haruhiko Akiyama, Joint-preserving regenerative therapy for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head. *Inflammation and Regeneration*201636:4,
- 2) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2016 Aug;40(8):1747-54.
- 3) 秋山 治彦, 菅野 伸彦, 山本 卓明. 特発性大腿骨頭壊死症の最新知見と展望 *Loco Cure* (2189-4221)2 巻 2 号 Page93-101(2016.05)
- 4) Asada R, Abe H, Hamada H, Fujimoto Y, Choe H, Takahashi D, Ueda S, Kuroda Y, Miyagawa T, Yamada K, Tanaka T, Ito J, Morita S, Takagi M, Tetsunaga T, Kaneuji A, Inaba Y, Tanaka S, Matsuda S, Sugano N, Akiyama H. Femoral head collapse rate among Japanese patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Med Res.* 2021 Jun;49(6)
- 5) Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Hamada H, Abe H, Ito-Ihara T, Asada R, Fujimoto Y, Takahashi D, Tetsunaga T, Kaneuji A, Takagi M, Inaba Y, Morita S, Sugano N, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H; TRION trial collaborators:. Recombinant human FGF-2 for the treatment of early-stage osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, multicenter, Phase II trial. *Regen Med.* 2021 Jun;16(6):535-548.

# 特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植法の臨床研究

本間康弘

(順天堂大学整形外科学講座)

特発性大腿骨頭壊死症に対する根治的治療の確立が期待されている。自家濃縮骨髄液移植法は、患者自身の腸骨から骨髄液を採取し、遠心分離により抽出した細胞層を壊死部位に直接注入することで、壊死部の血流再生・骨再生により圧潰抑制効果を期待するものである。演者らは、本再生医療の医療技術としての保険収載を目指し、2020年に再生医療等安全性確保法に基づき安全性検証研究を実施<sup>1)</sup>。そして、本再生医療の有効性検証研究がAMED令和4年度再生医療実用化研究事業に採択され、2020年10月に厚生労働省より先進医療(B)の承認(先進医療における名称:自家濃縮骨髄液局所注入療法)を得て、現在、臨床研究を順天堂大学医学部附属順天堂医院、独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンターで実施中である。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の両側罹患症例に対して、片側が圧潰し、標準的治療(人工股関節全置換術)を施行する際の対側の非圧潰大腿骨頭に対する自家濃縮骨髄液移植法(先進医療名:自家濃縮骨髄液局所注入療法)の骨頭圧潰抑制効果及び骨再生等の有効性評価、合併症発生等の安全性評価を行うこと。

## 2. 研究方法

研究デザイン:多施設前向き非無作為化ヒストリカルコントロール比較試験。

対象患者:特発性大腿骨頭壊死症のうち、以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれも満たさない症例を対象とする。

- 1) 両側罹患症例
- 2) 片側が圧潰(病期 Stage 3A 以上)していて、疼痛による日常生活動作低下のため人工股関節全置換術を希望され手術が予定された症例
- 3) 人工股関節全置換術を受ける対側股関節が非圧潰(病期 Stage1~2)かつ病型 Type C の症例
- 4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、50 歳以下の患者

自家濃縮骨髄液移植法(先進医療名:自家濃縮骨髄液局所注入療法):手術室において患者自身の腸骨から数ミリの皮膚切開により骨髄液を採取し、細胞培

養加工施設において専用キットを用いて遠心分離により幹細胞を含む必要な細胞層のみに濃縮する。濃縮された骨髄液は直ちに手術室に搬送され、数ミリの皮膚切開により大腿骨頭の壊死範囲に専用針を挿入し濃縮骨髄液の局所注入を行う。

予定症例数:34 例

主要評価項目:術後2年における骨頭圧潰の割合

副次的評価項目:有害事象、疼痛評価、股関節機能評価(WOMAC/JHEQ)、壊死面積の変化

実施施設:順天堂大学医学部附属順天堂医院、独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター

## 3. 研究結果

本再生医療は、2022年度 AMED 再生医療実用化研究事業に採択された。そして、2022 年度中に先進医療 B の承認を取得し、順天堂医院では2022年12月より、呉医療センターでは2023年1月より研究が開始された。

## 4. 考察

2019年11月に作成された診療ガイドラインにおいて、特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植法(先進医療名:自家濃縮骨髄液局所注入療法)含む再生医療は、国内外からの報告<sup>2, 3, 4)</sup>に基づき、[推奨度 2 行うことを弱く推奨する(提案する)/エ

ビデンスの強さ C 効果の推定値に対する確信は限定的]とされたものの、保険収載されておらず、本邦におけるエビデンス構築が求められている<sup>5)</sup>。本療法が先進医療 B として実施され、有効性エビデンスが構築されることで、将来的な保険収載へつながる可能性がある。

## 5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髓液移植法(先進医療名:自家濃縮骨髓液局所注入療法)が先進医療 B として承認され、現在、その有効性検証研究が実施中である。

## 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) Homma Y, Masubuchi Y, Shirogane Y, Amano H, Muramoto Y, Nagao M, Okuno R, Baba T, Yamaji K, Tamura N, Kaneko K, Ishijima M. Grafting of autologous concentrated bone marrow processed using a point-of-care device for patients with osteonecrosis of the femoral head: A phase 1 feasibility and safety study. *Regen Ther.* 2022 Mar 18;20:18-25.
- 2) Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Dec;(405):14-23.
- 3) Hernigou P, Homma Y, Flouzat-Lachaniette CH, Pognard A, Chevallier N, Rouard H. Cancer risk is not increased in patients

treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Dec 18;95(24):2215-21.

- 4) Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, Hamaki T, Ochi M. Bone-marrowderived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *J Bone Joint Surg [Br]* 2010;92-B:337-341.
- 5) 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019. 日本整形外科学会 厚生労働省指定難病 特発性大腿骨頭壊死症研究班

# 特発性大腿骨頭壊死症 Stage 1 の診断における附則案、病型分類、及び、 ステロイド関連・アルコール関連特発性大腿骨頭壊死症の定義についての討議

安藤 渉  
菅野 伸彦

(関西労災病院 整形外科)  
(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) の診断は診断基準 5 項目中 2 項目を満たして確定診断とされるが、X 線所見のない Stage 1 は 1 項目で診断されているのが現実である。そのため、令和元年度第 2 回班会議において附則案が提案されたが、この附則案について討議・承認された。2022 年に国際学会である ARCO から病型分類の定義について報告され、当班会議で承認されている JIC 分類の改訂を検討し、承認された。さらに 2019 年に ARCO からステロイド関連・アルコール関連 ONFH の定義に関する論文が発表されたが、この定義について当班会議おいての扱いについて討議された。

## 1. Stage 1 診断基準について

2001 年に特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の診断基準・重症度分類が JIC で承認され、さらに 2014 年日本整形外科学会理事会において、学会としても承認され、現在では本邦においてこの診断基準<sup>1)</sup>が用いられて運用されている。一方、ONFH の診断は診断基準 5 項目中 2 項目を満たして確定診断とされるが、X 線所見のない Stage 1 は 1 項目で診断されているのが現実である。これまで当研究において、附則案として、「反対側に確定診断された ONFH がある場合や、自己免疫疾患その他にてステロイド投与歴があり、かつ MRI で両側に特異的な band 像を認めた stage 1 に限り ONFH の確定診断とする。なお、特異的な band 像とは T1 強調画像で骨髄組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する帯状低信号像である。」という附則案を提案<sup>2)</sup>し、今回、その是非について討議された。もともとは両側のほうが確実な診断ではないかということでこの案が作成されたが、スクリーニング等でひろく初期病変を診断できたほうがよいという意見もあり、下記のように診断基準に附則を設けることが決定された。

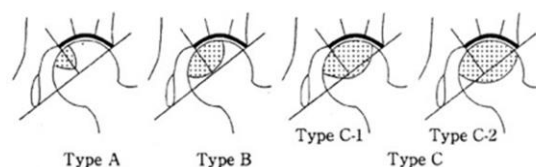
診断基準五項目中二項目を満たせば確定診断とする。ただし、反対側が確定診断されている場合や、

自己免疫疾患等にてステロイド投与歴があり、かつ MRI で特異的な band 像を認めた stage 1 に限り、確定診断とする。なお、特異的な band 像とは T1 強調画像で骨髄組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する帯状低信号像である。

## 2. 病型分類の改訂

病型分類については、本邦では、JIC 病型分類<sup>1)</sup>が用いられて、臨床・研究・行政の場で用いられてきた。

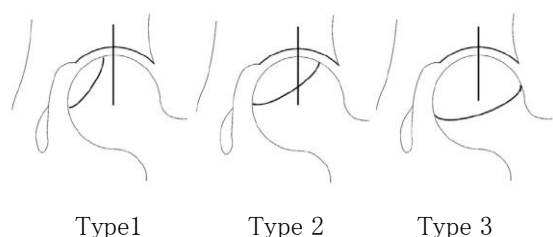
### JIC 病型分類



一方、2022 年に国際学会である ARCO から新たな病型分類が発表された<sup>3)</sup>。この分類は、壊死域が寛骨臼荷重面の内側 1/2 未満にとどまるものを Type 1、壊死域の外側端が寛骨臼荷重面の内側 1/2 以上で寛骨臼縁内にあるものが Type 2、壊死域の外側端が

寛骨臼縁をこえるものを Type 3 とするものである。

### ARCO 病型分類



そこで、これまでの JIC 病型分類による疫学調査データを継続して利用することも鑑みたく、国際基準としての ARCO 病型分類を加味するため、JIC 病型分類の Type B を二つに分割した分類を追加した改定案が提案され、討議された。

#### 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による新病型 (Type) 分類

Type A: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

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

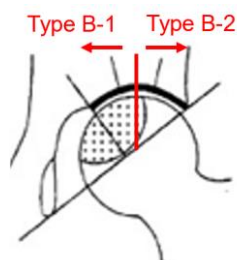
**Type B-1: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 1/3 以上 1/2 未満の範囲に存在するもの**

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

Type C: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

Type C-1: 壊死域の外側端が寛骨臼縁内にあるもの

Type C-2: 壊死域の外側端が寛骨臼縁をこえるもの



新 JIC Type B-1/ Type B-2

新 JIC 病型分類と ARCO 病型分類との関係は下記の通りである。

		ARCO type 分類		
新 JIC 病型分類	A	1		
	B-1	1		
	B-2		2	
	C-1		2	
	C-2			3

なお、ARCO 病期分類は CT による分類であるが、新 JIC 分類においてはこれまで通り MRI における診断とすることが確認され、上記の案が承認された。

### 3. ステロイド関連 ONFH の定義

一方、2019 年に国際学会である ARCO から新たなステロイド関連 ONFH の定義が報告された<sup>4)</sup>。

- 1) 3か月以内に累積 2g を超えるプレドニゾロン投与、または、同等力価の糖質コルチコイド投与歴。
- 2) 糖質コルチコイド投与から 2 年以内に特発性大腿骨頭壊死症と診断
- 3) 糖質コルチコイド以外の他の危険因子がない。

一方、当班会議においては、ステロイド関連 ONFH のステロイド量のカットオフ値が 16.7 mg/日であったとも報告されている<sup>5)</sup>。今後、この ARCO 定義の妥当性について検討する必要がある。また、ステロイド関連とアルコール関連の両方の危険因子がある場合も周知の事実としてこれまで報告されてきている。

今回、臨床調査個人票の簡素化を含めた改訂が求められている。これまで詳細なステロイド量を記入する項目があるが、実際には十分に記載されていない。そこで、その改訂にあたり、詳細なステロイド量の記載項目を削除する一方、これまでのステロイド歴の有無に加え、上記ステロイド量の有無及び投与 2 年以内の有無もあわせて調査することが確認された。

### 4. アルコール関連 ONFH の定義

アルコール関連の定義についても同様に 2019 年に ARCO から新たな定義が報告された<sup>6)</sup>。

- 1) あらゆる種類のアルコール飲料のアルコール量 400 mL/週(もしくは 320 g/週)を超えるアルコール摂取を 6 ヶ月以上継続している。
- 2) この用量のアルコール摂取から 1 年以内に特発性大腿骨頭壊死症と診断
- 3) アルコール摂取歴以外の他の危険因子がない。

この定義の妥当性を明らかにするため、アルコール摂取時期が 1 年以内であるかどうかを加味した質問項目に変更することが確認された。

## 5. 喫煙について定義

これまで、喫煙歴の程度について明らかな定義はなかった。ONFH 厚労省研究班による多施設共同症例対照研究全国疫学調査の解析により、喫煙 1 日 20 本以上がリスクであることが発表された。この結果と、アルコール関連 ONFH 定義に準じて、喫煙 1 日 20 本以上を 6 ヶ月以上継続したものを喫煙歴ありとし、診断が 1 年以内かの是非を加味した質問項目とすることが提案され、承認された。

## 6. 結論

ONFH 診断基準の課題についてコンセンサスが得られた。また、これまで疫学情報を維持しながら国際学会での基準に準じた病型分類の改訂、関連因子定義の検証を今後行うための臨床調査個人票の改訂についてもコンセンサスが得られた。

## 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) 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.
- 2) 大園 健二ほか: 特発性大腿骨頭壊死症診断基準における現在の課題. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p28-40.
- 3) Koo KH, Mont MA, Cui Q, Hines JT, Yoon BH, Novicoff WM, Lee YJ, Cheng EY, Drescher W, Hernigou P, Kim SY, Sugano N, Zhao DW, Ha YC, Goodman SB, Sakai T, Jones LC, Lee MS, Yamamoto T, Lee YK, Kang Y, Burgess J, Chen D, Quinlan N, Xu JZ, Park JW, Kim HS. The 2021 Association Research Circulation Osseous Classification for Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head to Computed Tomography-Based Study. J Arthroplasty. 2022 Jun;37(6):1074-1082.
- 4) 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.
- 5) 大園健二ほか: 膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生の危険因子. リウマチ科 2002; 27: 114-117.
- 6) 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.
- 7) 谷哲郎ほか: 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～, 令和 2 年度総括・分担研究報告書. 2020, p29-33.



## 別紙4

## 2022年 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
Tani T, Takao M, Soufi M, Otake Y, Fukuda N, Hamada H, Uemura K, Sato Y, <u>Sugano N.</u>	Rotational-motion measurement of the sacroiliac joint using upright MRI scanning and intensity-based registration: is there a sex difference?	Int J Comput Assist Radiol Surg	In press	doi:10.1007/s11548-022-02806-w.	2022
Uemura K, Takao M, Otake Y, Iwasa M, Hamada H, Ando W, Sato Y, <u>Sugano N.</u>	The Effect of Region of Interest on Measurement of Bone Mineral Density of the Proximal Femur: Simulation Analysis Using CT Images.	Calcif Tissue Int	111(5)	475-484. doi:10.1007/s00223-022-01012-9.	2022
Sugano N, Hamada H, Uemura K, Takashima K, Nakahara I.	Numerical analysis evaluation of artificial joints.	J Artif Organs.	25(3)	185-190. doi:10.1007/s10047-022-01345-0.	2022
Kamihata S, Ando W, Takao M, Hamada H, Uemura K, <u>Sugano N.</u>	Effect of Hip Flexion Contracture on the Pelvic Sagittal Tilt in the Supine Position: A Retrospective Case-Series Study.	Mod Rheumatol.	In press	doi:10.1093/mr/rnac110.	2022

Iwasa M, Ando W, Uemura K, Hamada H, Takao M, <u>Sugano N.</u>	Is There an Association Between Femoral Head Collapse and Acetabular Coverage in Patients With Osteonecrosis?	Clin Orthop Relat Res.	In press	doi:10.1097/CORR.0000000000002363.	2022
Hamada H, Uemura K, Takashima K, Ando W, Takao M, <u>Sugano N.</u>	What Changes in Pelvic Sagittal Tilt Occur 20 Years After THA?	Clin Orthop Relat Res.	In press	doi: 10.1097/CORR.00000000000002382.	2022
Ando W, Takao M, Tani T, Uemura K, Hamada H, <u>Sugano N.</u>	Geographical distribution of the associated factors of osteonecrosis of the femoral head, using the designated intractable disease database in Japan.	Mod Rheumatol.	32(5)	1006-1012. doi: 10.1093/mr/roab065.	2022
Koo KH, Mont MA, Cui Q, Hines JT, Yoon BH, Novicoff WM, Lee YJ, Cheng EY, Drescher W, Hernigou P, Kim SY, Sugano N, Zhao DW, Hayashi YC, Goodman SB, Sakai T, Jones LC, Lee MS, Yamamoto T, Lee YK, Kang Y, Burgess J, Chen D, Quinlan N, Xu JZ, Park JW, Kim HS.	The 2021 Association Research Circulation Osseous Classification for Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head to Computed Tomography-Based Study.	J Arthroplasty.	37(6)	1074-1082. doi:10.1016/j.arth.2022.02.009.	2022
Pezzotti G, Ishimura E, Inai R, Zhu W, Honma T, <u>Sugano N.</u> , Ando W, Pazzaglia U, Marin E.	A Polarized Raman Spectroscopic Method for Advanced Analyses of the Osteon Lamellar Structure of Human Bone.	Methods Protoc.	5(3)	41. doi:10.3390/mps5030041.	2022
Enami H, Nakahara I, Ando W, Uemura K, Hamada H, Takao M, <u>Sugano N.</u>	Osteocompatibility of Si3N4-coated carbon fiber-reinforced polyetheretherketone (CFRP) and hydroxyapatite-coated CFRP with antibiotics and antithrombotic drugs.	J Artif Organs.	In press	doi:10.1007/s10047-022-01340-5.	2022

<p>Suetsugu H, Kim K, Yamamoto T, Bang SY, Sakamoto Y, Shin JM, <u>Sugano N</u>, Kim JS, Mukai M, Lee YK, Ohmura K, Park DJ, Takahashi D, Ahn GY, Karino K, Kwon YC, Miyamura T, Kim J, Nakamura J, Motomura G, Kuroda T, Niuro H, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Kajino T, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Tomizuka K, Koide M, Matsuda K, Okada Y, Suzuki A, Kim BJ, Kochi Y, Lee HS, Ikegawa S, Bae SC, Terao C.</p>	<p>Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus.</p>	<p>Hum Mol Genet</p>	<p>31(7)</p>	<p>1082-1095. doi:10.1093/hmg/ddab306..</p>	<p>2022</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	-------------------------------------------------	-------------

Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jos S, Leng RX, Otomo N, Kwon YC, Sheng Y, <u>Sugano N</u> , Hewang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung WT, 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, Niuro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang YF, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Lau YL, Yamaji K, Zhu Z, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Yamamoto K, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC.	Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study.	Ann Rheum Dis	81(9)	1273-1280. doi:10.1136/anrheumdis-2022-222345.	2022
Van Der Straeten C; and the International Hip Resurfacing Group.	Hip resurfacing arthroplasty in young patients: international high-volume centres' report on the outcome of 11,382 metal-on-metal hip resurfacing arthroplasties in patients ≤50 years at surgery.	Hip Int.	32(3)	353-362. doi:10.1177/1120700020957354.	2022
Iwasa M, Ando W, Uemura K, Hamada H, Takao M, <u>Sugano N</u> .	Association Between Magnitude of Femoral Head Collapse and Quality of Life in Patients With Osteonecrosis of the Femoral Head.	Mod Rheumatol.	In press	doi:10.1093/mr/rnac023.	2022

Uemura K, Otake Y, Takao M, Makino H, Soufi M, Iwasa M, Sugano N, Sato Y.	Development of an open-source measurement system to assess the areal bone mineral density of the proximal femur from clinical CT images.	Arch Osteopor	17(1)	17. doi: 10.1007/s11657-022-01063-3.	2022
Tani T, Ando W, Fukushima W, Hamada H, Takao M, Ito K, Sakai T, <u>Sugano N</u> .	Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence.	Mod Rheumatol	32(1)	186-192. doi:10.1080/14397595.2021.1899452.	2022
Sato R, Ando W, Fukushima W, Sakai T, Hamada H, Takao M, Ito K, Sugano N.	Epidemiological study of osteonecrosis of the femoral head using the national registry of designated intractable diseases in Japan.	Modern Rheumatol	32(4)	808-814. doi:10.1093/mr/roab047.	2022
Shinohara H, Mikami Y, Kuroda R, Asaeda M, Kawasaki T, Kouda K, Nishimura Y, Ohkawa H, Uenishi H, Shimokawa T, Mikami Y, Tajima F, Kubo T.	Rehabilitation in the long-term care insurance domain: a scoping review.	Health Econ Rev	12(1)	59. doi:10.1186/s13561-022-00407-6.	2022
Onaka H, Kouda K, Nishimura Y, Tojo H, Umemoto Y, Kubo T, Tajima F, Mikami Y.	Standing and supine positions are better than sitting in improving rightward deviation in right-hemispheric stroke patients with unilateral spatial neglect: A randomized trial.	Medicine (Baltimore)	101(46)	e31571 doi:10.1097/MD.00000000000031571.	2022
Shimomura S, Inoue H, Arai Y, Nakagawa S, Fujii Y, Kishida T, Shin-Ya M, Ichimaru S, Tsuchida S, Mazda O, Kubo T.	Hypoxia promotes differentiation of pure cartilage from human induced pluripotent stem cells.	Mol Med Rep.	26(1)	229 doi:10.3892/mmr.2022.12745.	2022
Kubo T, Kumai T, Ikegami H, Kano K, Nishii M, Seo T.	Diclofenac-hyaluronate conjugate (diclofenac etalhyaluronate) intra-articular injection for hip, ankle, shoulder, and elbow osteoarthritis: a randomized controlled trial.	BMC Musculoskelet Disord.	23(1)	371. doi:10.1186/s12891-022-05328-3.	2022

Kawano S, Ueno M, Fujii M, Mawatari D, Mawatari M.	Mawatari D, Mawatari M. Case Series of Silver Oxide-Containing Hydroxyapatite Coating in Antibacterial Cementless Total Hip Arthroplasty: Clinical Results of 50 Cases at 5-Year Follow-Up.	Arthroplast Today..	T19	101067. doi:10.1016/j.artd.2022.10.017.	2022
Matsuo M, Morimoto T, Kobayashi T, Tsukamoto M, Yoshihara T, Hirata H, Mawatari M.	Posterior reversible encephalopathy syndrome following spine surgery: A case report and review of the literature.	Radiol Case Rep.	18(2)	635-638. doi:10.1016/j.radcr.2022.11.004.	2022
Kii S, Sonohata M, Nakashima T, Hashimoto A, Ueno M, Mawatari M.	Comparison of the clinical outcomes following total knee arthroplasty in osseous ankylosed and non-ankylosed knees using propensity-score matching.	Mod Rheumatol.	In press	doi:10.1093/mr/rnac144.	2022
Toda Y, Yamamoto H, Iwasaki T, Ishihara S, Ito Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Kinoshita I, Kiyozawa D, Yamada Y, Kohashi K, Kimura A, Fujiwara T, Setsu N, Endo M, Matsumoto Y, Nakashima Y, Mawatari M, Oda Y.	Expression of SATB2, RUNX2, and SOX9 and possible osteoblastic and chondroblastic differentiation in chondroblastoma.	Pathol Res Pract.	In press.	doi:10.1016/j.prp.2022.154239.	2022
Hirata H, Kamohara A, Murayama M, Nishioka K, Honda H, Urano Y, Soejima H, Okita S, Kukita T, Kawano S, Mawatari M, Kukita A.	A novel role of helix-loop-helix transcriptional factor Bhlhe40 in osteoclast activation.	J Cell Physiol.	237(10)	3912-3926. doi:10.1002/jcp.30844.	2022
Sonohata M, Wada S, Koretaka Y, Morioka Y, Mishima H, Mawatari M.	A Survey of the Incidence of Constipation in Patients with Chronic Non-cancer Pain Using Opioid Analgesics in Japan.	Pain Ther.	11(3)	845-859. doi:10.1007/s40122-022-00392-y.	2022
Tateiwa T, Affatato S, Takahashi Y, Shishido T, Pezzotti G, Yamamoto K.	To what extent could the acetabular liner thickness be reduced yet remaining tribologically acceptable in metal-on-vitamin E-diffused crosslinked polyethylene hip arthroplasty?	Biomed Mater Res B Appl Biomater.	110(10)	2299-2309. doi:10.1002/jbm.b.35078.	2022

Goodman SB, Gibon E, Gallo J, Takagi M:	Macrophage Polarization and the Osteoimmunology of Periprosthetic Osteolysis.	Current Osteoporosis Rep	20(1)	43-52 doi:10.1007/s11914-022-00720-3.	2022
Kanaizumi A, Suzuki D, Nagoya S, Teramoto A, Yamashita T.	Patient-specific three-dimensional evaluation of interface micromotion in two different short stem designs in cementless total hip arthroplasty: a finite element analysis.	J Orthop Surg Res.	17(1)	437. doi:10.1186/s13018-022-03329-5.	2022
Yama N, Nagoya S, Shintaro S, Koyama M, Hatakenaka M.	Diagnosis of prosthetic joint infection at the hip using the standard uptake value of three-phase <sup>99m</sup> Tc-hydroxymethylene diphosphate SPECT/CT.	Annals of Nuclear Medicine.	36(7)	634-642. doi.org/10.1007/s12149-022-01745-5	2022
Ishikura H, Nakamura M, Nakamura S, Tanaka T, Kawano H, Tanaka S.	Relationship between the Accuracy of the Acetabular Cup Angle and BMI in Posterolateral Total Hip Arthroplasty with CT-Based Navigation.	Medicina(Kaunas).	58(7)	856. doi:10.3390/medicina58070856.	2022
Kobayashi N, Kamono E, Yamamoto Y, Yukizawa Y, Honda H, Takagawa S, Misumi T, Inaba Y.	Imaging Diagnosis, Prevalence, and Clinical Outcomes of Arthroscopic Surgery for Anterior Inferior Iliac Spine Impingement: A Systematic Review and Meta-analysis.	Orthop J Sports Med	10(11)	23259671221131341. doi:10.1177/23259671221131341.	2022
Oishi T, Kobayashi N, Yukizawa Y, Takagawa S, Honda H, Inaba Y.	Radiographs Are Comparable With 3-Dimensional Computed Tomography-Based Models as a Modality for the Preoperative Planning of the Arthroscopic Lateral Acromioplasty: A Retrospective Comparative Study	Arthrosc Sports Med Rehabil.	4(5)	e1799-e1806. doi:10.1016/j.asmr.2022.07.008.	2022
Wakayama Y, Higashi T, Kobayashi N, Choe H, Matsumoto M, Abe T, Takeuchi I, Inaba Y.	Clinical utility of minimally invasive posterior internal fixation within the pelvic ring using S2 alar iliac screws for unstable pelvic ring fracture.	Injury.	53(10)	3371-3376. doi:10.1016/j.injury.2022.08.035.	2022

Honda H, Kobayashi N, Kamono E, Yukizawa Y, Higashihira S, Takagawa S, Choe H, Ike H, Tezuka T, Inaba Y.	Effect of 3-Dimensional Versus Single-Plane Changes in Pelvic Dynamics on Range of Motion in Hips With Femoroacetabular Impingement: A Computer Simulation Analysis.	Orthop J Sports Med.	10(9)	23259671221123604. doi:10.1177/23259671221123604.	2022
Choe H, Kobayashi N, Abe K, Hieda Y, Tezuka T, Inaba Y.	Evaluation of Serum Albumin and Globulin in Combination With C-Reactive Protein Improves Serum Diagnostic Accuracy for Low-Grade Periprosthetic Joint Infection.	J Arthroplasty.	In press	doi:10.1016/j.arth.2022.09.011.	2022
Fujii J, Aoyama S, Tezuka T, Kobayashi N, Kawakami E, Inaba Y.	Prediction of Change in Pelvic Tilt After Total Hip Arthroplasty Using Machine Learning.	J Arthroplasty.	In press	doi:10.1016/j.arth.2022.06.020.	2022
Kobayashi N, Kamono E, Kameda K, Yukizawa Y, Takagawa S, Honda H, Inaba Y. I	Is there any clinical advantage of capsular repair over capsular resection for total hip arthroplasty? An updated systematic review and meta-analysis.	Arch Orthop Trauma Surg	In press	doi:10.1007/s00402-022-04444-y.	2022
Abe K, Oba M, Kobayashi N, Higashihira S, Choe H, Tezuka T, Ike H, Inaba Y..	Accuracy of Computer Navigation-Assisted Arthroscopic Osteochondroplasty for Cam-Type Femoroacetabular Impingement Using the Model-to-Image Registration Method.	Am J Sports Med.	50(5)	1272-1280. doi:10.1177/03635465221074338..	2022
Abe K, Choe H, Oba M, Tezuka T, Ike H, Kobayashi N, Inaba Y.	Inflammation and nutrition based screening tests for detection of infection in cases of rapid hip destruction.	Sci Rep.	2(1):	3586. doi:10.1038/s41598-022-07678-3.	2022
Watanabe N, Takada R, Ogawa T, Miyatake K, Hirao M, Hoshino C, Jinno T, Koga H, Yoshii T, Okawa A.	Short stature and short distance between the anterior acetabular rim to the femoral nerve are risk factors for femoral nerve palsy following primary total hip arthroplasty using the modified Watson-Jones approach.	Orthop Traumatol Surg Res.	108(6)	103351. doi:10.1016/j.otsr.2022.103351.	2022



Kawasaki T, Ohji S, Aizawa J, Sakai T, Hirohata K, Kuruma H, Koseki H, Okawa A, Jinno T.	Correlation between the Photographic Cranial Angles and Radiographic Cervical Spine Alignment. Int. J. Environ.	Res. Public Health	19(10)	6278. doi:10.3390/ijerph19106278.	2022
Morishita S, Yoshii T, Inose H, Hirai T, Matsukura Y, Ogawa T, Fushimi K, Katayanagi J, Jinno T, Okawa A.	Perioperative Complications of Anterior Decompression with Fusion in Degenerative Cervical Myelopathy-A Comparative Study between Ossification of Posterior Longitudinal Ligament and Cervical Spondylotic Myelopathy Using a Nationwide Inpatient Database.	J Clin Med.	11(12)	3398. doi: 10.3390/jcm11123398.	2022
Hirohata K, Aizawa J, Ohmi T, Ohji S, Mitomo S, Ohara T, Koga H, Yagishita K, Jinno T, Okawa A.	Reactive strength index during single-limb vertical continuous jumps after anterior cruciate ligament reconstruction: cross-sectional study.	BMC Sports Sci Med Rehabil.	14(1)	150. doi: 10.1186/s13102-022-00542-x.	2022
Segawa Y, Jinno T, Matsubara M, Matsuyama Y, Fujiwara T, Okawa A.	A cross-sectional study evaluating patients' preferences for Salter innominate osteotomy.	Journal of Orthopaedic Science	In press	doi: 10.1016/j.jos.2022.09.007.	2022
Ikemura S, Motomura G, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hamai S, Fujii M, Kawahara S, Sato T, Hara D, Shiimoto K, Yamamoto T, Nakashima Y.	The influence of bone marrow edema for the assessment of the boundaries of necrotic lesions in patients with osteonecrosis of the femoral head.	Sci Rep.	12(1)	18649. doi:10.1038/s41598-022-23427-y.	2022
Xu M, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Kawano K, Yamamoto N, Tanaka H, Ayabe Y, Nakashima Y.	Posterior Pelvic Tilt in the Standing Position Might Be Associated with Collapse Progression in Post-Collapse Stage Osteonecrosis of the Femoral Head.	Orthop Surg.	14(12)	3201-3208. doi: 10.1111/os.13544.	2022
Ikemura S, Motomura G, Kawano K, Hamai S, Fujii M, Nakashima Y.	The Discrepancy in the Posterior Boundary of Necrotic Lesion Between Axial and Oblique Axial Slices of MRI in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head.	J Bone Joint Surg Am.	104(Suppl 2)	33-39. doi:10.2106/JBJS.20.00493.	2022

Murao M, Nankaku M, Kawano T, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Ikeguchi R, Matsuda S.	Reproducibility, criterion-related validity, and minimal clinically important difference of the stair negotiation test after total Hip arthroplasty.	Physiother Theory Pract.	17	1-8. doi: 10.1080/09593985.2022.2078255.	2022
Orita K, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Okuzu Y, Takaoka Y, Matsuda S.	Long-term outcome of primary total hip arthroplasty with cementless bioactive glass ceramic bottom-coated implants and highly cross-linked polyethylene: A minimum 10-year analysis.	J Orthop Sci.	In press	doi: 10.1016/j.jos.2021.12.019.	2022
Kawano T, Nankaku M, Murao M, Hamada R, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Ikeguchi R, Matsuda S.	Recovery of Muscle Atrophy and Fatty Infiltration in Patients With Acetabular Dysplasia After Total Hip Arthroplasty.	J Am Acad Orthop Surg.	30(3)	e317-e326. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-00156.	2022
Kawai T, Goto K, Kuroda Y, Okuzu Y, Matsuda S.	Discrepancy in the Responsiveness to Hip Range of Motion Between Harris and Oxford Hip Scores.	Arthroplast Today.	13	57-164. doi: 10.1016/j.artd.2021.10.008.	2022
Mitsuzawa S, Kuroda Y, Okuzu Y, Kawai T, Goto K, Kaido T, Uemoto S, Matsuda S.	Corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head after orthotopic liver transplantation and the outcomes of subsequent total hip arthroplasty.	J Orthop Sci.	27(2)	395-401. doi: 10.1016/j.jos.2020.12.014.	2022
Kawai T, Goto K, Kuroda Y, Okuzu Y, Matsuda S.	Association Between the Amount of Limb Lengthening and Hip Range of Motion After Total Hip Arthroplasty.	J Am Acad Orthop Surg.	30(6)	e599-e606. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-00374.	2022
Orita K, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Okuzu Y, Matsuda S.	Wear resistance of first-generation highly cross-linked annealed polyethylene in cementless total hip arthroplasty is maintained 20 years after surgery.	Bone Joint J.	104-B(2)	200-205 doi: 10.1302/0301-620X.104B2.BJJ-2021-1079.R1.	2022
So K, Goto K, Kawaguchi A, Kuroda Y, Matsuda S.	The superior accuracy of a novel method in total hip wear calculations following radiographic measurement.	BMC Musculoskelet Disord.	23(1)	130. doi: 10.1186/s12891-021-04964-5.	2022

Kawai T, Goto K, Kuroda Y, Okuzu Y, Matsuda S.	High Subsidence Rate After Primary Total Hip Arthroplasty Using a Zweymüller-type Noncemented Implant With a Matte Surface.	J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.	6(6)	e21.00126. doi:10.5435/JAASGlobal-D-21-00126.	2022
Okuzu Y, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Matsuda S..	Closed suction drainage is not beneficial in hybrid total hip arthroplasty with intra-articular administration of tranexamic acid: a propensity score-matched cohort study.	Int Orthop	46(6)	1281-1287. doi:10.1007/s00264-022-05366-5.	2022
Kawai T, Shimizu T, Goto K, Kuroda Y, Okuzu Y, Otsuki B, Fujibayashi S, Matsuda S.T	The Impact of Spinopelvic Parameters on Hip Degeneration After Spinal Fusion.	Spine (Phila Pa 1976).	47(15)	1093-1102. doi: 10.1097/BRSS.0000000000004340.	2022
Kawano T, Nankaku M, Muraom, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Ikeguchi R, Matsuda S.	Development of a Clinical Prediction Rule to Identify Physical Activity After Total Hip Arthroplasty.	Arch Phys Med Rehabil	103(10)	1975-1982. doi:10.1016/j.apmr.2022.03.015.	2022
Fujita J, Doi N, Kinoshita K, Sakamoto T, Seo H, Yamamoto T.	Rate of Return to Work After Periacetabular Osteotomy and Its Influencing Factors.	J Bone Joint Surg Am.	104(8)	732-738. doi: 10.2106/JBJS.21.00548.	2022
Doi K, Kinoshita K, Sakamoto T, Seo H, Matsunaga T, Yamamoto T.	Mechanical Influence of Pubic Nonunion on the Stress Distribution After Curved Periacetabular Osteotomy: Patient-Specific Three-Dimensional Finite Element Analysis.	J Arthroplasty.	37(7)	1390-1395. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.071.	2022
Suzuki M, Kinoshita K, Sakamoto T, Seo H, Kinoshita S, Yoshimura I, Yamamoto T	Utility of anterior wall of greater trochanter in predicting femoral anteversion angle: a three-dimensional computed tomography-based simulation study.	J Orthop Surg Res.	17(1)	412. doi:10.1186/s13018-022-03313-z.	2022
Ikemura S, Motomura G, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hamai S, Fujii M, Kawahara S, Sato T, Hara D, Shiimoto K, Yamamoto T, Nakashima Y.	The influence of bone marrow edema for the assessment of the boundaries of necrotic lesions in patients with osteonecrosis of the femoral head.	Sci Rep.	12(1)	18649. doi: 10.1038/s41598-022-23427-y.	2022

Doi M, Chiba K, Okazaki N, Kondo C, Yamada S, Yokota K, Yonekura A, Tomita M, Osaki M.	Bone microstructure in healthy men measured by HR-pQCT: Age-related changes and their relationships with DXA parameters and biochemical markers.	Bone.	54	116252. doi:10.1016/j.bone.2021.116252.	2022
Mizukami S, Arima K, Abe Y, Tomita Y, Nakashima H, Honda Y, Uchiyama M, Okawachi T, Goto H, Hasegawa M, Sou Y, Kanagae M, Osaki M, Aoyagi K.	Association between fat mass by bioelectrical impedance analysis and bone mass by quantitative ultrasound in relation to grip strength and serum 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal Japanese women: the Unzen study.	J Physiol Anthropol.	41(1)	7. doi:10.1186/s40101-022-00281-5.	2022
Nakazoe Y, Yonekura A, Takita H, Miyaji T, Okazaki N, Chiba K, Kidera K, Miyamoto T, Tomita M, Gamada K, Osaki M.	Differences in the flexion and extension phases during kneeling investigated by kinematic and contact point analyses: a cross-sectional study.	J Orthop Surg Res.	17(1)	192. doi:10.1186/s13018-022-03080-x.	2022
Shiraishi K, Chiba K, Watanabe K, Oki N, Iwamoto N, Amano S, Yonekura A, Tomita M, Uetani M, Kawakami A, Osaki M.	Analysis of bone erosions in rheumatoid arthritis using HR-pQCT: Development of a measurement algorithm and assessment of longitudinal changes.	PLoS One.	17(4):	e0265833. doi: 10.1371/journal.pone.0265833. PMC9041818.	2022
Chiba K, Okazaki N, Kurogi A, Watanabe T, Mori A, Suzuki N, Adachi K, Era M, Yokota K, Inoue T, Yabe Y, Furukawa K, Kondo C, Tsuda K, Ota S, Isobe Y, Miyazaki S, Morimoto S, Sato S, Nakashima S, Tashiro S, Yonekura A, Tomita M, Osaki M.	Randomized controlled trial of daily teriparatide, weekly high-dose eriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: the TERA-BIT study.	Bone.	160	116416. doi:10.1016/j.bone.2022.116416.	2022
Tsuda K, Tagami A, Yamada S, Yokota K, Chiba K, Yonekura A, Tomita M, Osaki M.	Computed tomographic evaluation of three types of screw trajectories for posterior cervical spine fixation: Cervical pedicle screw, lateral mass screw, and paravertebral foramen screw.	Medicine (Baltimore).	101(28)	e29857. doi:10.1097/MD.00000000000029857.	2022

Miyashita K, Suzuyama H, Chiba K, Osaki M, Mita H, Tamura N, Matsukawa M.	Study on ultrasonic wave propagation in equine leg bone for screening buckled shin.	J Acoust Soc Am.	152(2)	890 doi:10.1121/10.0012689.	2022
Niimi R, Chiba K, Okazaki N, Yonekura A, Tomita M, Osaki M.:	Relationships between QUS and HR-pQCT, DXA, and bone turnover markers.	J Bone Miner Metab.	40(5)	790-800 doi:10.1007/s00774-022-01346-2.	2022
Chiba K, Okazaki N, Kurogi A, Watanabe T, Mori A, Suzuki N, Adachi K, Era M, Yokota K, Inoue T, Yabe Y, Furukawa K, Kondo C, Tsuda K, Ota S, Isobe Y, Miyazaki S, Morimoto S, Sato S, Nakashima S, Tashiro S, Yonekura A, Tomita M, Osaki M.	Corrigendum to "Randomized controlled trial of daily teriparatide, weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: The TERABIT study" [Bone 160 (2022) 116416]	Bone.	162	116484. doi:10.1016/j.bone.2022.116484..	2022
Ota S, Chiba K, Okazaki N, Yonekura A, Tomita M, Osaki M.	Cortical thickness mapping at segmented regions in the distal radius using HR-pQCT.	J Bone Miner Metab.	40(6)	1021-1032. doi:10.1007/s00774-022-01370-2.	2022
Koseki H, Osaki M, Honda Y, Sunagawa S, Imai C, Shida T, Matsumura U, Sakamoto J, Tomonaga I, Yokoo S, Mizukami S, Okita M.	Progression of microstructural deterioration in load-bearing immobilization osteopenia.	PloS One..	17(11)	e0275439. doi:10.1371/journal.pone.0275439.	2022
Tsuji K, Kitamura M, Chiba K, Muta K, Yokota K, Okazaki N, Osaki M, Mukae H, Nishino T.	Comparison of bone microstructures via high-resolution peripheral quantitative computed tomography in patients with different stages of chronic kidney disease before and after starting hemodialysis.	Ren Fail.	44(1)	381-391. doi:10.1080/0886022X.2022.2043375.	2022
Iwamoto N, Chiba K, Sato S, Shiraishi K, Watanabe K, Oki N, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Hosogaya N, Furuyama M, Kobayashi M, Saito K, Okubo N, Uetani M, Osaki M, Kawakami A.	Inhibition of bone erosion, determined by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT), in rheumatoid arthritis patients receiving a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD) plus denosumab vs csDMARD therapy alone: an open-label, randomized, parallel-group study.	Arthritis Res Ther.	24(1)	264. doi:10.1186/s13075-022-02957-w.	2022

Kobayashi K, Osaki M, Kidera K, Ait-Si-Selmi T, Ramos-Pascual S, Saffarini M, Bonnin MP.	Stem-bone contact patterns of a long straight tapered uncemented stem for primary THA.	Arch Orthop Trauma Surg.	142(12)	4063-4073. doi:10.1007/s00402-021-04273-5.	2022
Chen M, Kaneuji A, Takahashi E, Fukui M, Ichiseki T, Kawahara N.	Angular changes in pelvic tilt and cup orientation at a minimum of eighteen years after primary total hip arthroplasty with an uncemented cup.	Int Orthop.	47(1)	75-81. doi:10.1007/s00264-022-05610-y..	2022
Chen M, Takahashi E, Kaneuji A, Tachi Y, Fukui M, Orita Y, Ichiseki T, Zhou Y, Kawahara N.	Does the Dual Mobility Cup Reduce Dislocation After Primary Total Hip Arthroplasty in Elderly Patients at High Risk of Dislocation?	Orthop Surg.	In press	doi:10.1111/os.13613.	2022
Chen M, Wang X, Takahashi E, Kaneuji A, Zhou Y, Kawahara N.	Current Research on Subchondral Insufficiency Fracture of the Femoral Head.	Clin Orthop Surg.	14(4)	477-485. doi:10.4055/cios202175. PMCID: PMC9215922	2022
Taki Y, Fuku A, Nakamura Y, Koya T, Kitajima H, Tanida I, Takaki T, Nozaki K, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Shimasaki T, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N.	A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes using scanning electron microscopy.	Med Mol Morphol.	55(3)	187-198. doi:10.1007/s00795-022-00319-8.	2022
Toyohara R, Kaneuji A, Takanashi N, Kurosawa D, Hammer N, Ohashi T.	A patient- cohort study of numerical analysis on sacroiliac joint stress distribution in pre- and post-operative hip dysplasia	Sci Rep.	12(1)	14500. doi:10.1038/s41598-022-18752-1. PMCID: PMC9411127.	2022
Fuku A, Taki Y, Nakamura Y, Kitajima H, Takaki T, Koyama T, Tanida I, Nozaki K, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N.	Evaluation of the Usefulness of Human Adipose-Derived Stem Cell Spheroids Formed Using SphereRing® and the Lethal Damage Sensitivity to Synovial Fluid In vitro.	Cells.	11(3)	337. doi:10.3390/cells11030337.	2022
Sato R, Ando W, Fukushima W, Sakai T, Hamada H, Takano M, Ito K, Sugano N.	Epidemiological study of osteonecrosis of the femoral head using the national registry of designated intractable diseases in Japan.	Mod Rheumatol.	32(4)	808-814. doi:10.1093/mr/rtoab047.	2022

Mizohata S, Uesugi Y, Matsu o H.	Factors Affecting the Risk of Diabetes Development among Brazilian Residen ts in Japan.	Int J Environ Res Public He alth	19(13)	7698 doi:10.3390/ijerp h19137698.	2022
Arita S, Nsihino T, Mitani Y, Sakashita K, Totsuka S, Watanabe R, Mishima H, Kawai H, Matsubara D, Oda Y, Yamazaki M.	Hemiarthroplasty for tumor-induced osteomalacia caused by tumor localized in femoral head: a case report.	J Surg Case Rep.	2022(10)	rjac478. doi:10.1093/jscr/r jac478.	2022
Watabe D, Nishino T, Mishima H, Yamazaki M.	Gluteal compartment synd rome after laparoscopic sup rgery in lateral jackknife position: a case report.	Surg Case Re p.	2022(10)	rjac477. doi: 10.1093/jscr /rjac477.	2022
Yoshizawa T, Yoshioka T, Sugaya H, Nishino T, Tomaru Y, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H.	Total Hip Arthroplasty After Failed Hip-Preserving Surgery with Concentrated Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation for Osteonecrosis of the Femoral Head:	A Retrospectiv e Study. Indian J Orthop.	56(7)	1251-1258. doi:10.1007/s434 65-022-00603-w.	2022
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Kumagai H, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H.	Comparison Between Con centrated Autologous Bon e Marrow Aspirate Transp lantation as a Hip Preserv ing Surgery and Natural Course in Idiopathic Oste onecrosis of the Femoral Head.	Cureus.	14(5)	e24658. doi:10.7759/cure us.24658.	2022
Nishino T, Oshima T, Teramu ra S, Taniguchi Y, Kanamori A, Mishima H, Yamazaki M.	Development of a Self-ma de Cement Bead Maker and Its Clinical Applicatio n for the Treatment of Pe riprosthetic Joint Infectio n.	Arthroplast To day.	13	188-193. doi:10.1016/j.artd .2021.10.021.	2022
Sugaya H, Yoshioka T, Tomaru Y, Kumagai H, Yamazaki M, Mishima H.	An exploratory clinical tri al for concentrated autolo gous bone marrow aspirat e transplantation in the tr eatment of osteonecrosis of the femoral head. Eur	J Orthop Surg Traumatol.	In press	doi: 10.1007/s00590-0 22-03201-6.	2022
Arita S, Nsihino T, Mitani Y, Sakashita K, Totsuka S, Watanabe R, Mishima H, Kawai H, Matsubara D, Oda Y, Yamazaki M.	Hemiarthroplasty for tumor-induced osteomalacia caused by tumor localized in femoral head: a case report.	J Surg Case R ep.	2022(10)	rjac478 doi: 10.1093/jscr/rjac4 78.	2022

Watabe D, Nishino T, Mishima H, Yamazaki M.	Gluteal compartment syndrome after laparoscopic surgery in lateral jackknife position: a case report.	J Surg Case Rep.	2022(10)	rjac477 doi:10.1093/jscr/rjac477.	2022
Yoshizawa T, Yoshioka T, Sugaya H, Nishino T, Tomaru Y, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H.	Total Hip Arthroplasty After Failed Hip-Preserving Surgery with Concentrated Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation for Osteonecrosis of the Femoral Head: A Retrospective Study.	Indian J Orthop.	56(7)	1251-1258. doi:10.1007/s43465-022-00603-w.	2022
Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, Kumagai H, Aoto K, Wada H, Akaogi H, Yamazaki M, Mishima H.	Comparison Between Concentrated Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation as a Hip Preserving Surgery and Natural Course in Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head.	Cureus.	14(5)	e24658. doi:10.7759/cureus.24658.	2022
Nishino T, Oshima T, Teramura S, Taniguchi Y, Kanamori A, Mishima H, Yamazaki M.	Development of a Self-made Cement Bead Maker and Its Clinical Application for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection.	Arthroplast Today.	13	188-193. doi:10.1016/j.artd.2021.10.021.	2022
Sugaya H, Yoshioka T, Tomaru Y, Kumagai H, Yamazaki M, Mishima H.	An exploratory clinical trial for concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation in the treatment of osteonecrosis of the femoral head.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	In press	doi:10.1007/s00590-022-03201-6.	2022
Kato S, Demura S, Kabata T, Matsubara H, Kurokawa Y, Kajino Y, Okamoto Y, Kuroda K, Kimura H, Shinmura K, Yokogawa N, Shimizu T, Igarashi K, Inoue D, Tsuchiya H.	Evaluation of locomotive syndrome in patients receiving surgical treatment for degenerative musculoskeletal diseases: A multicentre prospective study using the new criteria.	Mod Rheumatol.	32(4)	822-829. doi:10.1093/mr/rwab045.	2022
Inoue D, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Yamamuro Y, Taninaka A, Kataoka T, Saiki Y, Tsuchiya H.	Does dosage or duration of concurrent oral corticosteroid influence elevated risk of postoperative complications after total joint arthroplasty?	J Arthroplasty.	37(4)	652-658. doi:10.1016/j.arth.2021.12.032.	2022



Yamamuro Y, Kabata T, Takeuchi A, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Yoshitani J, Ueno T, Ueoka K, Taninaka A, Kataoka T, Saiki Y, Tsuchiya H.	Large intraosseous chronic expanding hematoma after total hip arthroplasty presenting with chronic disseminated intravascular coagulation:	a case report and literature review.BMC Musculoskelet Disord.	23(1)	609. doi:10.1186/s12891-022-05571-8.	2022
Kato S, Demura S, Kabata T, Matsubara H, Kurokawa Y, Okamoto Y, Kuroda K, Kajino Y, Yokogawa N, Inoue D, Tsuchiya H.	Risk Factors that Hinder Locomotive Syndrome Improvement Following Surgery for Musculoskeletal Diseases in Older Patients: A Multicenter Prospective Study.	Mod Rheumatol.	In press	doi:10.1093/mr/rnac082.	2022
Nagatani S, Demura S, Kato S, Kabata T, Kajino Y, Yokogawa N, Inoue D, Kurokawa Y, Kobayashi M, Yamada Y, Kawai M, Tsuchiya H	Risk Factors for Progressive Spinal Sagittal Imbalance in the Short-Term Course after Total Hip Arthroplasty: A 3 Year Follow-Up Study of Female Patients.	J Clin Med.	11(17)	5179. doi:10.3390/jcm11175179.	2022
Inoue D, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Risk factor analysis on perioperative greater trochanteric fracture of total hip arthroplasty via anterolateral approach. Arch Orthop Trauma Surg.	Arch Orthop Trauma Surg.	In press	doi:10.1007/s00402-022-04715-8.	2022
*akahashi D, Noyama Y, Shimizu T, Terkawi MA, Iwasaki N.	Finite Element Analysis of Optimal Positioning of Femoral Osteotomy in Total Hip Arthroplasty With Subtrochanteric Shortening.	Arthroplast Today	4:	105-109. doi:10.1016/j.artd.2022.01.021.	2022
Matsumae G, Kida H, Takahashi D, Shimizu T, Ebata T, Yokota S, Alhasan H, Aly MK, Yutani T, Uetsuki K, Terkawi MA, Iwasaki N.	Determination of optimal concentration of vitamin E in polyethylene liners for producing minimal biological response to prosthetic wear debris.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater.	110(7)	1587-1593. doi:10.1002/jbm.b.35019.	2022
Shimizu T, Takahashi D, Nakamura Y, Miyazaki T, Yokota S, Ishizu H, Iwasaki N.	Effect of periacetabular osteotomy on the distribution pattern of subchondral bone mineral density in patients with hip dysplasia	J Orthop Res.	In press	doi:10.1002/jor.25284.	2022

Terkawi MA, Matsumae G, Shimizu T, Takahashi D, Kadoya K, Iwasaki N.	Interplay between inflammation and pathological bone resorption: Insights into recent mechanisms and pathways in related diseases for future perspectives.	Int J Mol Sci.	23(3)	1786. doi:10.3390/ijms23031786.	2022
Yokota S, Shimizu T, Matsumae G, Ebata T, Alhasan H, Takahashi D, Terkawi MA, Iwasaki N.	Inflammasome Activation in the Hip Synovium of Rapidly Destructive Coxopathy Patients and Its Relationship with the Development of Synovitis and Bone Loss.	Am J Pathol.	192(5)	794-804. doi:10.1016/j.ajpath.2022.02.003.	2022
Matsumae G, Terkawi MA, Nonoyama T, Kurokawa T, Takahashi D, Shimizu T, Kadoya K, Gong JP, Yasuda K, Iwasaki N.	Evaluation of biological responses to micro-particles derived from a double network hydrogel.	Biomater Sci.	10(9)	2182-2187. doi:10.1039/d1bm01777b.	2022
Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, Takahashi D, Endo T, Matsumae G, Shimizu T, Kadoya K, Iwasaki N.	Low-Grade Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Cellular and Molecular Mechanisms and Strategies for Future Therapeutic Intervention.	Biomedicines.	10(5)	1109 doi:10.3390/biomedicines10051109;	2022
Alhasan H, Terkawi MA, Matsumae G, Ebata T, Tian Y, Shimizu T, Nishida Y, Yokota S, Garcia-Martin F, Abd Elwakil MM, Takahashi D, Younis MA, Harashima H, Kadoya K, Iwasaki N.	Inhibitory role of annexin A1 in pathological bone resorption and therapeutic implications in periprosthetic osteolysis.	Nat Commun.	13(1)	3919 doi:10.1038/s41467-022-31646-0.	2022
Nakasone S, Takaesu M, Ishihara M, Onaga M, Igei T, Miyata Y, Nishida K.	Accuracy of Acetabular Cup Placement During Total Hip Arthroplasty in Supine Position Using a Pelvic Rotation Correction Device.	Arthroplast Today	16	46-52. doi: 10.1016/j.artd.2022.04.004.	2022
堀田和志, 清水淳也, 舘田健児, 江森誠人, 小助川維摩, 金泉新, 中橋尚也, 名越智, 山下敏彦.	大腿骨頭に発生した悪性骨腫瘍に対する広範囲切除後に坐骨の骨溶解像を認めた1例.	Hip Joint	48	183-187	2022

<p>舘田健児, 名越 智, 小助川 維摩, 鈴木大輔, 清水淳也, 金 泉新, 山下敏彦..</p>	<p>化膿性股関節炎後の巨大 骨頭を伴う股関節変形に 対し, 関節鏡下大腿骨頭 骨軟骨形成術と寛骨臼回 転骨切り術を行った一例.</p>	<p>Hip Joint</p>	<p>48</p>	<p>312-319,</p>	<p>2022</p>
-------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	------------------	-----------	-----------------	-------------

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4年度研究者名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	1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	2久保俊一	京都地域医療学際研究所	所長
	3馬渡正明	佐賀大学医学部 整形外科学	教授
	4山本謙吾	東京医科大学医学部 整形外科学	主任教授
	5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
	6湊藤啓広	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学	教授
	7田中 栄	東京大学医学部附属病院 整形外科	教授
	8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
	9伊藤 浩	旭川医科大学医学部 整形外科学	教授
	10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
	11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
	12秋山治彦	岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科学	教授
	13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
	14小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	副院長
	15福島若葉	公立大学法人大阪 公衆衛生学	教授
	16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
	17山本卓明	福岡大学医学部 整形外科学	教授
	18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
	19神野哲也	獨協医科大学医学部 整形外科学	教授
	20兼氏 歩	金沢医科大学医学部 整形外科学	特任教授
	21坂井孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学	教授
	22三島 初	筑波大学医学医療系 整形外科	准教授
	23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
	24上杉裕子	金城学院大学 看護学部	教授
	25三木秀宣	国立病院機構大阪医療センター 整形外科	科長
	26関 泰輔	名古屋大学医学部附属病院 整形外科	病院講師
	27仲宗根 哲	琉球大学医学部附属病院 整形外科	講師
	28高橋大介	北海道大学 北海道大学病院整形外科	講師
	29高尾正樹	愛媛大学 整形外科	教授
	30安藤 渉	関西労災病院 整形外科	部長
	31濱田英敏	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	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
	中村順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科	講師
	渡邊 実	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	講師
	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	講師
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	
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	

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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年2月2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4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 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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□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 児玉 浩明

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年 3月 31日

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4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 (所属部署・職名) 東京医科大学 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 宮崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 鮫島 浩

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 宮崎大学医学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5 年 3 月 13 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 正明

次の職員の令和 4 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

次の職員の令和4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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年2月8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 西川 祐司

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 伊佐 正

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5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4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山下 敏彦

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年 2月 2日

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4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 福島 若葉 (フクシマ ワカバ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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 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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5 年 2 月 2 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 4 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<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年度より異動となり、異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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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



国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮澤 克人

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 谷澤 幸生

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年 2月 7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

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 5 年 4 月 3 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 和田 隆志

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 医薬保健研究域医学系・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年2月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金城学院大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 小室 尚子

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 看護学部 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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 松村 泰志

次の職員の令和4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構大阪医療センター	<input type="checkbox"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

所属研究機関長 機関名 学校法人愛知医科大学  
職名 学長

氏名 祖父江 元

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 医学部 教授  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年2月10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4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年2月17日

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4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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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<sup>○</sup>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5年 2月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人愛媛大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 山下 政克

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 高尾 正樹 ・ タカオ マサキ

#### 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人労働者健康安全機構  
関西労災病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 林 紀夫

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 整形外科・部長  
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>		<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和4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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・寄附講座講師  
(氏名・フリガナ) 濱田 英敏・ハマダ ヒデトシ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。