

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者のQOL向上に資する大規模多施設研究

令和 2-4 年度 総合研究報告書

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—	-----	12
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 整形外科学)
 伊藤 重治、高木 理彰 (山形大学大学院医学系研究科 医学専攻 臨床講座 整形外科学)
 今釜 崇、坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
 稲葉 裕 (横浜市立大学大学院医学研究科 整形外科学)
 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. 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 ----- 25
 仲宗根 哲、石原昌人、翁長正道、平良啓之、石川 樹、西田康太郎
 (琉球大学大学院医学研究科 整形外科学講座)
3. 臨床調査個人票による特発性大腿骨頭壊死症の関連因子に関する地域性の検討 ----- 27
 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)
 高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
 谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)
4. 改定後の臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査 ----- 33
 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)
 上村圭亮、高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
 谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)
5. 年代別大腿骨頭壊死症の発生頻度の経時的変化 ----- 37
 竹上靖彦、関泰輔、大澤郁介、牧田和也 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)
6. 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 ----- 39
 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)
7. 特発性大腿骨頭壊死症の主要関連因子:年齢層別にみたリスク推定値 ----- 44
 福島若葉、浄弘祐介、永木佑一良 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
 谷哲郎、安藤 渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
8. 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～ ----- 50
 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)

9. 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～	-----	58
谷哲郎、安藤渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)		
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)		
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)		
10. 両側大腿骨頭壊死の初診時に無症状側の自然経過と予後不良因子	-----	63
大澤郁介、関泰輔、竹上靖彦、牧田和也 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)		
11. 定点モニタリングデータ利活用：特発性大腿骨頭壊死症の確定診断から手術に至るまでの期間の検討 -第1報-	-----	66
中村順一、萩原茂生 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科学)		
仕子優樹、川崎洋平 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室)		
福島若葉 (公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)		
安藤渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)		
12. Aldehyde dehydrogenase 2 活性別にみた飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の発症の関連	-----	68
谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)		
安藤 渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)		
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)		
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)		
13. 臨床調査個人票 (更新)作成時の記載マニュアルの作成	-----	74
楫野良知、井上大輔、加畑多文 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 整形外科学)		
14. COVID-19 治療によるステロイド関連大腿骨頭壊死症の3例	-----	79
伊藝尚弘、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)		
15. COVID-19 後の特発性大腿骨頭壊死症スクリーニング	-----	82
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、上島聡志、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)		
16. 特発性大腿骨頭壊死症に対する SPECT/CT 所見の特徴	-----	86
安藤渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)		
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)		
17. 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	-----	91
岩佐 諦、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)		

18. 令和2年-4年度報告書:特発性大腿骨頭壊死症に対する術前術後5年 QOL 評価と就労の実態
----- 98

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 整形外科学)
関 泰輔 (愛知医科大学メディカルセンター 整形外科学)
林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科)
安藤 渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

19. 予防に向けた先進医療の現況 ----- 110

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)

20. 大転子前壁の形状は大腿骨前捻角を反映する ----- 111

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

21. 大腿骨頭壊死症と変形性股関節症の人工股関節置換術費用対効果の比較 ----- 113

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

22. 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の長期関節温存効果と患者満足度
----- 115

綾部裕介、本村悟朗、田中秀直、山本典子、徐 明剣、原 大介、山口亮介
佐藤太志、川原慎也、池村聡、濱井敏、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)

23. 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 ----- 118

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)

24. 両側大腿骨骨切り術 入院期間短縮への試み ----- 120

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)

25. 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
----- 125

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)

26. 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 ----- 128

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 (愛媛医大学大学院医学系研究科 地域医療再生学講座)

27. 大腿骨頭壊死症などに対する表面置換型人工股関節全置換術における patient specific instrument
利用の試み ----- 132

古賀大介 (さいたま赤十字病院 整形外科)
小谷野岳、品田良太、橘哲也、鈴木萌、神野哲也 (獨協医科大学 埼玉医療センター 整形外科)

28. 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 ----- 134
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)
29. 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 ----- 145
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)
30. 慢性肉芽腫症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症 ----- 152
竹上靖彦、関泰輔、大澤郁介、牧田和也 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)
31. Stage 3A 骨頭の軟骨陰影評価～マイクロ CT を用いた検討～ ----- 154
山本典子、本村悟朗、池村聡、山口亮介、河野紘一郎、徐明剣、田中秀直、中島康晴
(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
32. 骨頭圧潰幅が軟骨陰影の不整に及ぼす影響 ----- 156
山本典子、本村悟朗、池村聡、山口亮介、徐明剣、
田中秀直、綾部裕介、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
33. 広範な臼蓋骨壊死により臼蓋関節面の圧潰を来した特発性大腿骨頭壊死症の1例 ----- 158
田中秀直、山口亮介、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、河野紘一郎、徐明剣、
山本典子、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)
34. 特発性大腿骨頭壊死症において壊死境界域の骨密度が高いとその後圧潰する可能性がある -160
徐明剣、本村悟朗、山口亮介、池村聡、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 整形外科学)
35. 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? ----- 162
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 整形外科学)
36. 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- - 164
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)
37. 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- ----- 166
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)
38. ONFH における立位矢状面での骨盤傾斜 ----- 169
徐明剣、本村悟朗、山口亮介、池村聡、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 整形外科学)

39. 大腿骨頭壊死症患者における脊椎矢状面アライメントの特徴 -----	172
落合聡史、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)	
40. 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 -----	175
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 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 整形外科学)	
41. 特発性大腿骨頭壊死組織に組織特異的に発現する microRNA の骨/血管再生効果 -----	181
坂英樹、安達伸生 (広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学)	
庄司 剛士 (広島大学大学院 人工関節・生体材料学)	
山崎琢磨 (国立病院機構呉医療センター 中国がんセンター 整形外科)	
42. γ GTP はアルコール関連特発性大腿骨頭壊死症における習慣性飲酒の有用なマーカーである -----	183
濱田英敏、高尾正樹 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)	
安藤渉、上村圭亮、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)	
43. 壊死域の骨微細構造評価 -----	186
河野絃一郎、本村悟朗、池村聡、山口亮介、馬場省次、徐明剣、山本典子、中島康晴 (九州大学大学院医学研究院 整形外科学)	
44. ラマン分光分析法による特発性大腿骨頭壊死症の分子構造の観察 -----	189
江浪秀明、安藤渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)	
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)	
45. 非荷重部の特発性大腿骨頭壊死が発症・進行に関与した可能性を疑う変形性股関節症の一例 -----	193
品田良太、神野哲也、小谷野岳、橘哲也、鈴木萌	
谷口直史、古賀大介、高田亮平、宮武和正 (獨協医科大学埼玉医療センター 整形外科)	
松嶋 惇 (獨協医科大学埼玉医療センター 病理部)	
46. 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 -----	197
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 整形外科学)	
47. 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 -----	199
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)	
48. 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 -----	201
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)

49. 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 ----- 204

秋山治彦 (岐阜大学大学院医学系研究科 整形外科)

50. 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 ----- 208
本間康弘 (順天堂大学整形外科学講座)

51. 「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019」の検証 ----- 210

安藤渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)

52. 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 ----- 213

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)

53. 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 ----- 216

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 ----- 219

IV. 研究者名簿 ----- 278

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復元し、表面の軟骨も修復する方法は確立されておらず、治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、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きているかを明らかとするために 10 年毎の疫学調査のみならず、当研究班で毎年調査している研究班施設における ONFH 定点モニタリングシステム、治療成績である人工物置換登録調査、さらには臨床調査個人票など多角的・継続的な疫学調査が重要である。

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ではなく、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. 研究方法

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. 研究結果

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者数は約 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。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)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。

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。

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。

(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。

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

(3) 大阪大学の安藤らは臨床調査個人票データを用いて特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 新規登録患者の疫学像を調査し、ONFH 関連因子における地域性について検討した。2004 年から 2013 年までに臨床調査個人票に新規に登録された ONFH 患者 15049 名を対象とした。男女比は 1.3 倍であり、男性で 40 代、50 代に女性で 60 代に一峰性のピークを示した。都道府県別の ONFH 患者登録数は人口数と有意な相関を認めた。各関連因子の有無の割合について、全 ONFH 患者と各都道府県の ONFH 患者で比較したところ、ステロイド関連については、明らかな地域性は特定できなかった。アルコール関連については、性別に関わらず東京と沖縄が有意に多く、地域性があることが示唆された。

(4) 大阪大学の安藤らは 2015 年に施行された難病法に伴い改訂された臨床調査個人票のデータベースを用いて特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 新規登録患者の疫学像を調査した。2015 年から 2020 年までに登録された新規 ONFH 患者は 9794 例で、コロナ禍であった 2020 年は登録数前年比 45.1%と減少していた。2018 年の新規登録人数 10 万人あたり 1.72 人/年であった。男女比は 1.37 倍であり、男性で 40 代に女性で 60 代に一峰性のピークを示した。アルコール関連は男性 74%、女性 26%、ステロイド関連は男性 36%、女性 53%、喫煙関連は男性 58%、女性 18%であった。登録された診断項目からの確定診断が妥当であると確認できたのが 93%であったが、Stage 全体で 85.1%、Stage 1 に限ると 63%、Stage 2 は 63%であった。都道府県別 ONFH 新規申請数で、申請数が極体に少ない自治体も散見された。正確な

データベース構築のため、難病指定医に対する適切な診断基準運用の啓発及び各自自治体へのデータベース入力率向上へ向けた国(厚生労働省)からの働きかけが必要であると考えられた。

(5) 名古屋大学の竹上らは、ONFH の基本特性の検討として、定点モニタリングのデータを利活用して、2003 年から 2017 年の 15 年間において ONFH における年代別の発生頻度の変化とその背景因子についての検討を行った。経時的に 60 歳以上での ONFH の発生割合は増加していた。

(6) 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。

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

(8) 大阪市立大学の福島らは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。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。

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

(10) 名古屋大学の澤村らは、所属施設に初回受診した片側のみ症状を呈する 89 例の ONFH 患者の無症候側の自然経過を調査した。4 年生存率は有症状側の治療法(THA:29%/保存:63%)、Type 分類(B+C1:55%/C2:25%)のみ有意差を認め、年齢(hazard 比 0.475, p=0.024)、有症状側の治療法(hazard 比 2.24, p=0.013)、Type 分類(hazard 比 2.72, p=0.003)が有意な予後不良因子として抽出された。

(11) 千葉大学の中村らは、ONFH 定点モニタリングシステムの手術データを利活用して、ONFH の確定診断から手術に至るまでの期間を調査した。ステロイド全身投与歴ありに対して、習慣飲酒歴あり、両方ありは確定診断日から手術までの期間が短かった。Type B に対して Type C、さらに C1 に対して C2 は確定診断日から手術までの期間が短かった。Stage

4 に対して、Stage 2 と Stage 3 は確定診断日から手術までの期間が短かった。人工物置換術に対して、関節温存術は確定診断日から手術までの期間が短かった。全関節と片側例は同様の傾向を示した。

(12) 大阪大学の谷らは大阪大学の谷らは ALDH(Aldehyde dehydrogenase)活性別にみた飲酒と特発性大腿骨頭壊死症との発症の関連を調査するため、多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に評価した。今回検討した飲酒ステータスでは、ALDH2 活性による作用修飾は有意ではなかった。

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

(14) 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。プレドニゾロ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、プレドニゾロ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。

(15) 大阪大学の高嶋らは、COVID-19 により、入院加療が必要であった 41 例に対して、股関節 MRI による ONFH スクリーニング検査を 26 例に実施し、1 症例に未発症の ONFH を発見した。COVID-19 治療後の患者に対する積極的な MRI スクリーニング検査は ONFH の早期発見のために有用であると考えられた。

(16) 大阪大学の安藤らは ONFH 17 例 24 股に対して、骨シンチグラムと同様に放射性医薬品投与し画像を得る単一光子放射断層撮影(SPECT)及び CT の組み合わせである SPECT/CT 検査と従来の骨シンチグラムと比較した。骨シンチではびまん性の集積を示した症例も SPECT/CT では全例冠状断か矢状断で cold in hot 所見を認めた。Stage 3a, stage 3b で、

臼蓋側の取り込みを大腿骨側の取り込みに相対する部位に、Stage 4 で臼蓋全体に取り込みを認めた。

(17) 大阪大学の岩佐らは、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ため、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。骨頭圧潰量は JHEQ の Satisfaction VAS、Pain VAS とで有意な相関を認めた。

(18) 神戸大学の上杉らは、術前術後 5 年 QOL 評価として、2015 年 2 月-2017 年 9 月に手術が施行された対象者の、術前術後 5 年の経時的 QOL の推移を調査した。術後 5 年に追跡ができた 109 人(男性 61 人、女性 48 人、平均年齢 46.7 歳)を対象とした。QOL 調査は股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score (OHS)、包括的健康関連 QOL:SF-12v2 を用いた。術後において SF12v2 (MCS:精神的側面)以外のすべての項目で有意な改善が認められた。SF12v2 (RCS:役割/社会的側面)は術後 1 年で、他の項目は術後 6 か月で有意に改善し、JHEQ 動作、OHS は術後 6 か月から 1 年でも有意に改善していた。術後 2 年-5 年には有意な変化は認められなかった。次に、術後 5 年の就労の実態と QOL 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 年に仕事についての記載があった 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)に有意な改善が認められなかった。

(19) 九州大学の本村らは、先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況について、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。

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

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

(22) 九州大学の綾部らは、ONFH に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(TCVO)の成績を ONFH 保存的経過観察例と比較した。2000 年~2011 年の間に TCVO を施行され術後 10 年以上の追跡が可能であった ONFH 患者 32 例 39 関節と、2010 年~2019 年に初診の ONFH 患者のうち発症後 1 年以上手術治療なく経過観察された JIC type B または C1 の患者 33 例 34 関節を対象として、長期関節温存率と患者立脚型評価を調査した。TCVO 群の 10 年温存率は 86.7%であり、保存群の 5 年温存率(42.1%)と比べて有意に高い関節温存効果を示した。TCVO 群の患者立脚型評価は関節裂隙狭小化の有無で異なり、関節裂隙狭小化の無い TCVO 群では保存群よりも有意に高い股関節機能と活動性があることが示唆された。

(23) 九州大学の田中らは、大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(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。

(24) 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。

(25) 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したことを報告した。

(26) 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。

(26) さいたま赤十字病院の古賀らは、ONFH に対する表面置換型人工股関節置換術(RHA)の手術支援ツールとして、patient specific instrument(PSI)を作成しその有用性を報告した。RHA を施行した、3 例 4 関節について 3D-CT のデータをもとに術前計画し、PSI を作成した。CAD ソフトは AUTODESK 社 FUSION360 を使い、3D プリンタは光学式の民生機を使用した。術中の PSI の大腿骨への適合性は良好であり予定通りのアライメントでインプラントを挿入可能であり、正確なインプラント挿入を可能とするサポートツールになりうると考えられた。

(28) 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。

(29) 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。

(30) 名古屋大学の竹上らは、伴性劣性遺伝である原

発性免疫不全症の慢性肉芽腫症の兄弟でそれぞれ HLA 非一致骨髄幹細胞移植後に GVHD を発症し、その治療のためにステロイド投与を行ったところ、兄弟ともに ONFH を発症した症例が報告された。

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

(32) 九州大学の山本らは ONFH の摘出骨頭を対象に、マイクロ CT を用いて圧潰幅と軟骨陰影不整の関連について検討した。術後マイクロ CT が得られた 76 骨頭を対象とした。定性的評価における境界部不整は 76 骨頭中 68 骨頭 (89%) で認め、圧潰幅 1mm 以上では全骨頭で不整を認めた。壊死部不整は 76 骨頭中 22 骨頭 (29%) で認め、圧潰幅が大きい程より不整を認める傾向であった。

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

(34) 九州大学の徐らは無症候の Stage 2 症例の CT を用いて、境界域の BMD 測定ならびに応力解析を行った。CT 撮影から 3 ヶ月以内に圧潰した 9 例ではその他の 10 例に比して外側境界域の BMD 値が有意に高く、同部位の応力値も有意に高かった。圧潰前の stage において、外側境界域の BMD 値が高くなるとかかる応力は高くなり、圧潰発生に関連することが示唆された。

(35) 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。

(36) 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。

(37) 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/健常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。

(38) 九州大学の徐らは、ONFH における立位矢状面での骨盤傾斜を調査した。ONFH 患者 107 症例における立位矢状面での骨盤傾斜 (APP angle) を測定し、骨盤傾斜に影響を及ぼす因子を検討した。APP angle は Stage が 3A から 4 へと進行するにつれ有意に減少し、Stage 進行に伴い骨盤は後傾する傾向にあることが示唆された。性別、年齢、BMI、誘因、pelvic incidence、壊死領域のサイズ、JIC type、および対側股関節の状態を考慮しても、Stage は APP angle に関連する唯一の独立した因子であることが示された。

(39) 名古屋大学の落合らは ONFH 患者に対する脊椎矢状面アライメントの特徴を調査した。2018 年 1 月から 2021 年 4 月に専門外来を初診し ONFH と診断された 86 名に対して、全脊柱立位側面レントゲン画像を用いて脊椎矢状面アライメントを測定し、その特徴を評価した。また、初診時の股関節痛が片側の患

者と両側の患者の2群に分け、それぞれの脊椎矢状面アライメントを比較した。ONFHのType別では脊椎矢状面アライメントに一定の傾向を認めなかったが、Stage進行とともに脊椎矢状面アライメントの増悪、すなわち体幹の前傾が進行する傾向を認めた。股関節痛の片側例、両側例の比較では、2群間で脊椎矢状面アライメントに有意差を認めなかった。本研究からはONFHのstage進行と脊椎矢状面アライメント不良の因果関係までは解明できないが、stage進行例は体幹前傾を認める傾向にあり、両側股関節痛の有無には影響されないことが示唆された。

(40) 大阪大学の岩佐らは、大腿骨頭壊死症における大腿骨骨頭被覆と圧潰進行との関連を調べるため、大腿骨頭の圧潰を認めない121股関節を対象とし、12カ月以内に圧潰が進行した群(圧潰あり群)と、進行しなかった群(圧潰なし群)の2群に分け、Pelvic Incidence, lateral center-edge angle (LCEA), anterior及びposterior center-edge angle、anterior及びposterior acetabular sector angleを検討した。圧潰あり群は56股、圧潰なし群は65股であり。圧潰あり群はLCEAが有意に小さかった。

(41) 広島大学の坂らは、ONFH患者の大腿骨頭の骨組織に高発現するmiRNAの骨/血管再生効果を検討した。マイクロアレイ法による解析からmiR-31、-34a、-146、-210、-218がONFHの大腿骨頭の修復領域に高発現していることを確認した。ラット大腿骨骨幹部偽関節モデルの偽関節部にmiR-31、-210を混合局所投与したところ、対象群で見られなかった偽関節部の骨癒合を認め、miR-31、-210は骨/血管再生効果を有する可能性が示唆された。

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

(43) 九州大学の河野らは、術前造影MRIにて造影効果のない壊死域を有していた摘出骨頭を用いて、

壊死域の骨微細構造を評価した。壊死域の骨微細構造は健常域と比較し、低下は認めなかった。

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

(45) 獨協医科大学埼玉医療センターの品田らは、関節裂隙が中心性に狭小化した変形性股関節症(OA)として受診した患者の精査にて、Type Aかつ非荷重域である大腿骨頸部内側の壊死域を認めたONFHの一例について摘出骨頭の病理所見とともに報告した。ONFHと仮定してMRI検査で壊死域の診断をつけた場合、骨頭中心断面では非荷重部に壊死域を認めず、従来考えられている見解では軟骨下骨折の発症やOAの発症・進行の可能性は考えにくい、骨頭前方に存在する壊死域も臨床においては荷重部となりえるためOAの発症・進行に関与した可能性が疑われた。

(46) 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。

(47) 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思われた。

(48) 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(Interrleukin-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。

(49) 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。

(50) 順天堂大学の本間らは、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、2019 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。

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

(52) 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。

(53) 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。

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 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)
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¹⁻⁶⁾。しかしながら、特性の経年変化を把握するために、全国規模の調査を繰り返し実施することは困難である。そのため、本研究班では、1997年(平成9年)に疾患レジストリである定点モニタリングシステムを開始し⁷⁾、ONFHの臨床疫学特性を継続的に把握してきた。本報告書では、わが国における最新のONFH患者の臨床疫学像を明らかにするため、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⁷⁾。現在は本研究班員の所属施設と関連施設の整形外科が参加し(表1)、登録症例の情報をデータベースに蓄積している。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⁸⁾。

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
【班員所属施設】
旭川医科大学
愛媛大学
大分大学
大阪大学
大阪公立大学
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
【班員所属施設の関連施設】

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)

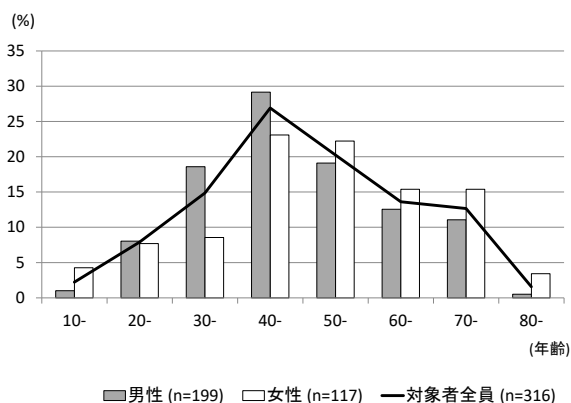
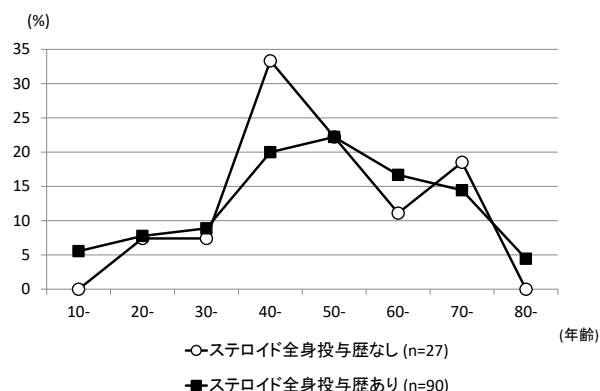


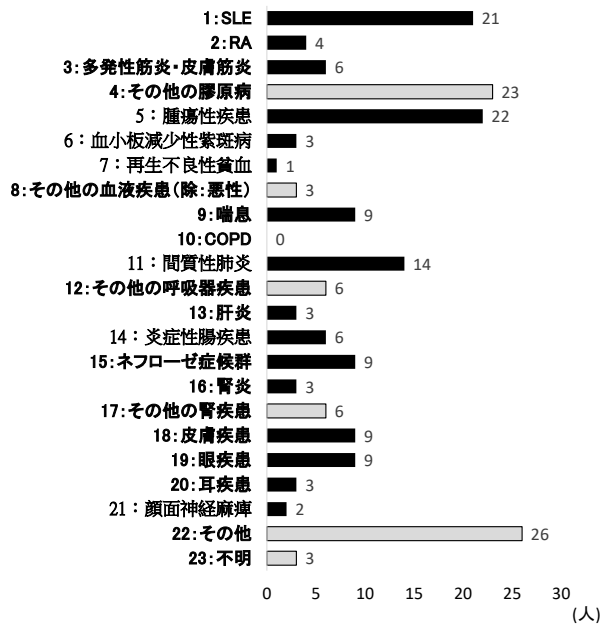
図 A-2 【新患】 確定診断時の年齢分布: 女性、ステロイド全身投与歴別 (117 症例)



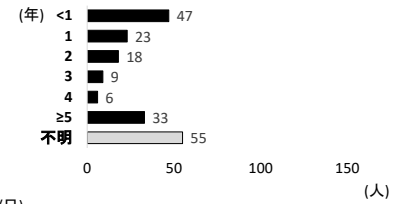
2) ステロイド全身投与歴

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。

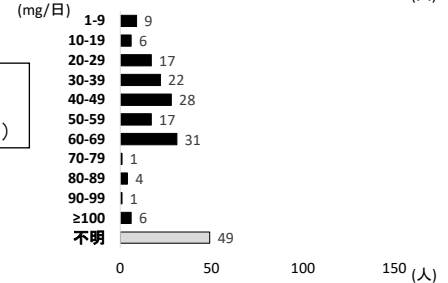
図 A-3 【新患】 ステロイド全身投与の対象疾患 (確定診断が最も早かったもの、191 症例)



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

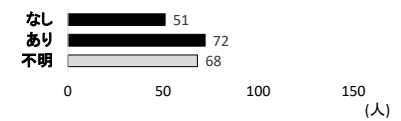


図 A-4 に、ステロイドの投与期間、1 日当たりの最高投与量(パルスを除く)、パルス投与有無を示す。いずれの変数も、約 1/4~1/3 の症例(49~68 人)で情報が不明であった。情報があつた者についてみると、投与期間は 1 年未満が最も多かつた。1 日当たりの最高投与量(パルスを除く)を 10mg 毎にみると、60~69mg が多かつた。パルス投与は「なし」が 51 症例、「あり」が 72 症例であつた。

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 日当たりの飲酒量(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 日当たりの飲酒量を 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 日当たりの喫煙本数、喫煙期間を示す。1 日当たりの喫煙本数は 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)

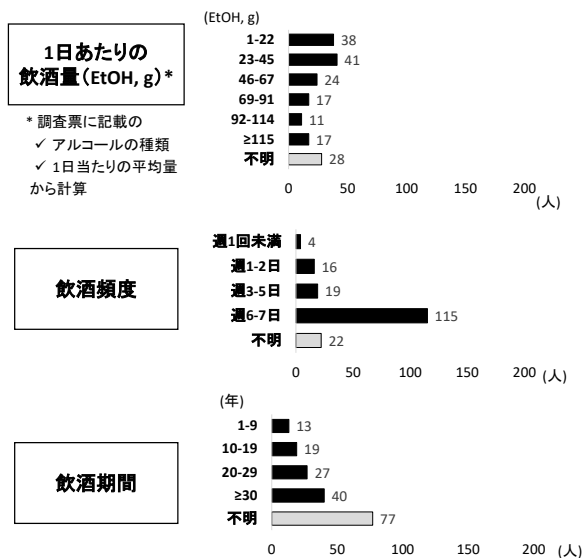
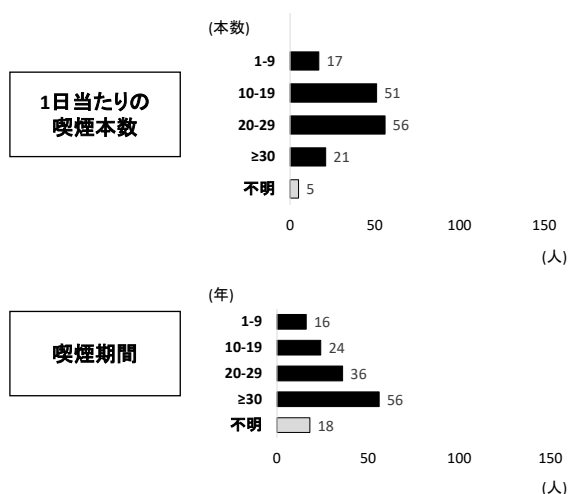


図 A-6 【新患】 1 日当たりの喫煙本数、喫煙期間 (150 症例)



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。

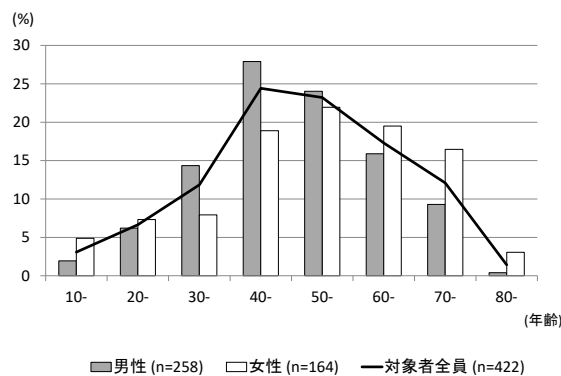
1) 手術時年齢の分布(表B-2、図B-1)

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

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

(2014年9月 改訂)

特発性大腿骨頭壊死症(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		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)

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¹⁾。ステロイド全身投与量がプレドニン換算で15mg/日以上をステロイド関連ありとした²⁾。上記のどちらを満たすものを両方あり、いずれも満たさないものを両方なしに分けた。

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

3. 研究結果

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

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

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

平成 28 年度の沖縄県民健康・栄養調査⁴⁾では、沖縄県民は飲酒習慣のある者(週に3日以上飲酒し、飲酒日 1 日あたり 1 合以上を飲酒すると回答した者)の割合は、男性は約 3 割、女性は約 1 割であり、男女ともに全国の割合との有意な差はなかったが、生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者(1日あたりの純アルコール摂取量が男性で 40g 以上、女性 20g 以上の者とした)の割合は、男性は約 2 割、女性は約 1 割であり、全国の割合と比較すると、男女ともに有意に高いと報告している。本研究結果にお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⁴⁾。しかし、本研究では、男性の喫煙歴は75.3%で、女性の喫煙歴は 37.5%と高かった。また、アルコール関連ありの喫煙歴は 91.2%であり、アルコール関連と喫煙歴は今後の検討が必要である。

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993; 137: 530-538.
- 2) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 115-123.
- 3) 久保俊和、菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症.2013; 第2章2.
- 4) H28 年度県民健康・栄養調査結果の概要、www.kenko-okinawa21.jp/090-docs/2018012500010

臨床調査個人票による特発性大腿骨頭壊死症の関連因子に関する地域性の検討

安藤 渉、菅野伸彦、上村圭亮 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)

臨床調査個人票データを用いて特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 新規登録患者の疫学像を調査し、ONFH 関連因子における地域性について検討した。2004 年から 2013 年までに臨床調査個人票に新規に登録された ONFH 患者 15386 名を対象とした。男女比は 1.3 倍であり、男性で 40 代、50 代に女性で 60 代に一峰性のピークを示した。都道府県別の ONFH 患者登録数は人口数と有意な相関を認めた。各関連因子の有無の割合について、全 ONFH 患者と各都道府県の ONFH 患者で比較したところ、ステロイド関連については、明らかな地域性は特定できなかった。アルコール関連については、性別に関わらず東京と沖縄が有意に多く、地域性があることが示唆された。

1. 研究目的

本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の疫学調査には、定点モニタリング、全国疫学調査、臨床調査個人票がある。定点モニタリングは毎年、難病疫学研究班所属施設を対象に調査・分析され、所属班員が疾患診断を行っていることから診断信頼性は高いと考えられている。全国疫学調査と臨床調査個人票は全国規模での調査であり、全国疫学調査は難病疫学研究班主導で 2004 年と 2014 年と 10 年毎に調査分析されている一方、臨床調査個人票は指定難病新規申請及び更新申請時に毎年調査がされている。両調査は全国規模の調査である点、及び難病疫学研究班所属施設以外の施設も含まれている点で共通している。両調査は、全国疫学調査が全国の整形外科から無作為抽出された施設の患者を対象としている点や、臨床調査個人票が難病受給者のみを対象としている点で異なっている。臨床調査個人票について、これまで全国規模での分析はなされていない。本研究の目的は ONFH 新規患者の臨床調査個人票における疫学像を調査集計した。

2. 研究方法

2004 年から 2013 年までに新規発症として、臨床調査個人票に登録された ONFH 患者 15049 名を対象とした。性別毎の年齢分布、両側性/片側性、type 分

類による病型分類、stage 分類による申請時の病期分類、関連因子を調査した。また、都道府県毎の ONFH 患者数に調査し、2009 年の各都道府県人口との相関を調べた。さらに、「ステロイド関連」、「アルコール関連」について全 ONFH 患者の割合に対する都道府県毎の割合のオッズ比について調査した。

3. 研究結果

登録患者は男性: 8591 例、女性: 6458 例と男女比は 1.33 であった。平均年齢は男性 48.2 才(8-91 才) 女性 55.8 才(9-92 才)であった。年齢別の割合として、男性で 40 代、50 代に女性で 60 代に一峰性のピークを示した(図 1)。罹患肢は両側:6518 例(49%) 片側: 6775 例(51%)、不明 1756 例 であった。

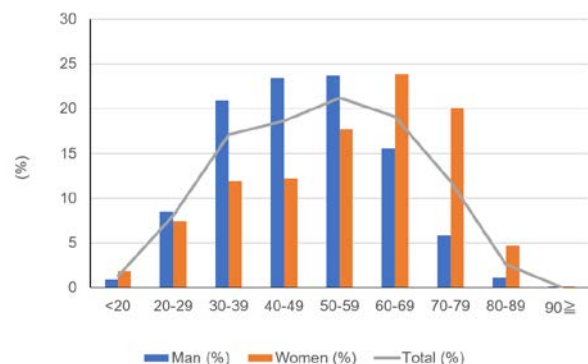


図 1: 年齢分布

Type 分類は Type A: 1080 股 (5.5%)、Type B: 2013 股(10.3%)、Type C-1: 5182 股 (26.5%)、Type C-2: 11278 股 (57.7%)、であった。

Stage 分類は、Stage 1: 2788 股 (14.1%)、Stage 2: 4713 股 (23.8%)、Stage 3(Stage 3a + stage 3b): 7842 股 (39.7%)、Stage 4: 4419 股 (22.4%)であった。

関連因子の割合は男性で、ステロイド関連:2384 例 (28.6%)、アルコール関連:3939 例 (47.2%)、両方あり: 510 例 (6.1%)、両方なし: 1504 例 (18.0%)、女性で、ステロイド関連:3123 例 (49.8%)、アルコール関連:583 例 (9.3%)、両方あり: 113 例 (1.8%)、両方なし: 2446 例 (39.0%)、であった。

都道府県別の ONFH 患者登録数(表 1)及び 2008 年都道府県別人口との分布図(図 2)を示す。

北海道	201	滋賀県	13
青森県	266	京都府	419
岩手県	145	大阪府	1442
宮城県	246	兵庫県	813
秋田県	117	奈良県	55
山形県	155	和歌山県	93
福島県	308	鳥取県	96
茨城県	364	島根県	168
栃木県	379	岡山県	280
群馬県	281	広島県	430
埼玉県	840	山口県	366
千葉県	635	徳島県	78
東京都	1138	香川県	12
神奈川県	1578	愛媛県	61
新潟県	3	高知県	91
富山県	211	福岡県	402
石川県	269	佐賀県	17
福井県	230	長崎県	163
山梨県	108	熊本県	75
長野県	304	大分県	140
岐阜県	235	宮崎県	99
静岡県	284	鹿児島県	117
愛知県	540	沖縄県	197
三重県	124	海外	14

表 1: 都道府県別の ONFH 患者数(人)

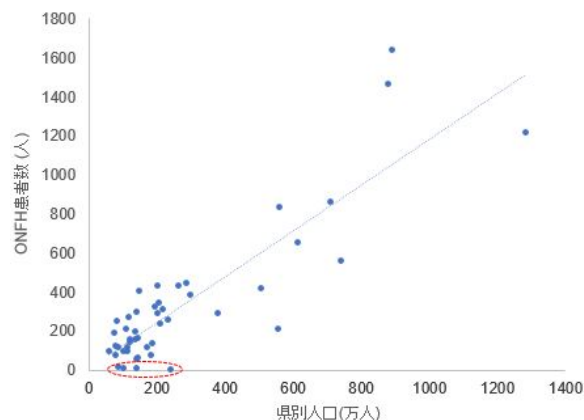


図 2: 都道府県別の ONFH 患者登録数と 2009 年都道府県別人口との分布図

両者に有意な相関 ($R^2=0.7564$, $P < 0.001$) を認めたが、登録数が 20 人以下という都道府県 (赤点線:新潟県、香川県、滋賀県、佐賀県) を認めた。

ONFH 関連因子がステロイドである割合が、全男性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのは栃木県、低値であったのは、オッズ比が低い順に高知県、沖縄県、石川県、福岡県、東京都であった (表 2, 図 3)。

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
栃木県	1.44 (1.08-1.90)	高知県	0.39 (0.20-0.78)
		沖縄県	0.64 (0.43-0.95)
		福岡県	0.69 (0.51-0.92)
		東京都	0.78 (0.66-0.92)

表 2: 男性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びオッズ比

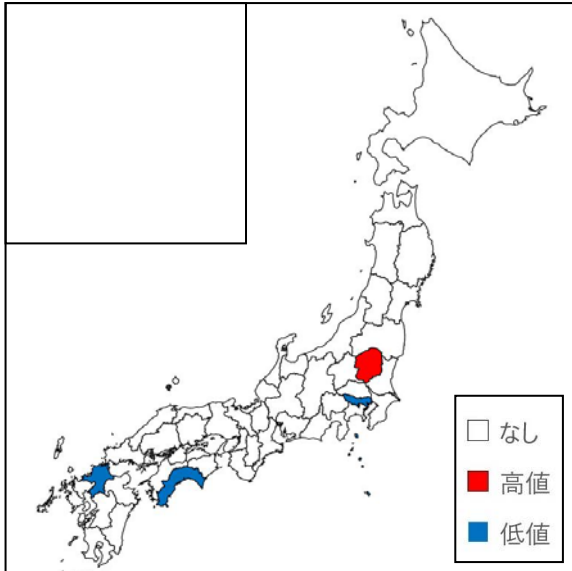


図 3: 男性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

全女性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのは、オッズ比が高い順に愛媛県、群馬県、岩手県、長崎県、愛知県、福島県、低値であったのは、オッズ比が低い順に東京都、静岡県、山口県、福井県であった (表 3, 図 4)。

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
愛媛県	2.34 (1.03-5.32)	東京都	0.57 (0.46-0.78)
群馬県	2.27 (1.58-3.26)	静岡県	0.64 (0.44-0.92)
岩手県	1.93 (1.06-3.51)	山口県	0.66 (0.49-0.89)
長崎県	1.76 (1.08-2.87)	福井県	0.67 (0.47-0.96)
愛知県	1.60 (1.19-2.15)		
福島県	1.49 (1.04-2.14)		

表 3: 女性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びオッズ比

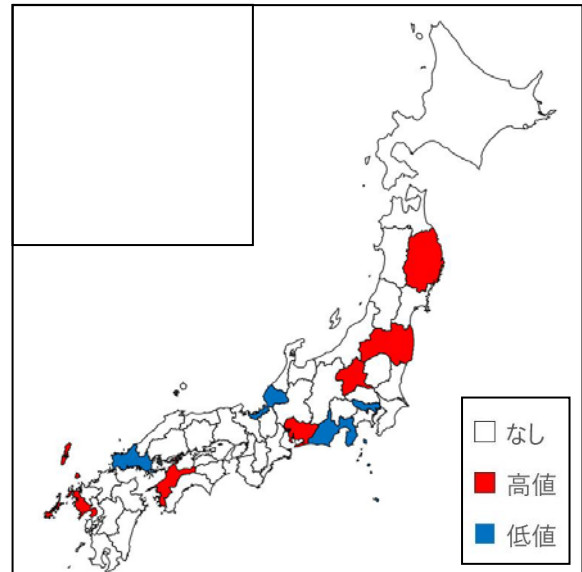


図 4: 女性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

ONFH 関連因子がアルコールである割合が全男性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのはオッズ比が高い順に沖縄県、東京都、神奈川県、低値であったのは、オッズ比が低い順に福井県、静岡県であった (表 4, 図 5)。

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
沖縄県	1.49 (1.04-2.13)	福井県	0.55 (0.37-0.82)
東京都	1.26 (1.08-1.47)	静岡県	0.73 (0.53-0.99)
神奈川県	1.16 (1.01-1.34)		

表 4: 男性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びそのオッズ比

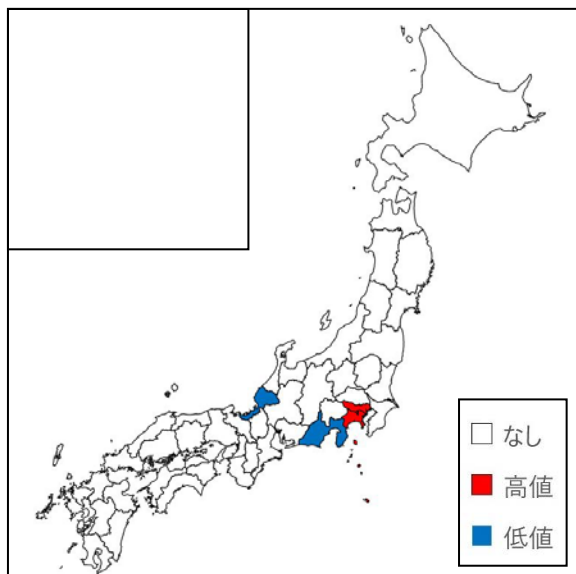


図 4: 男性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

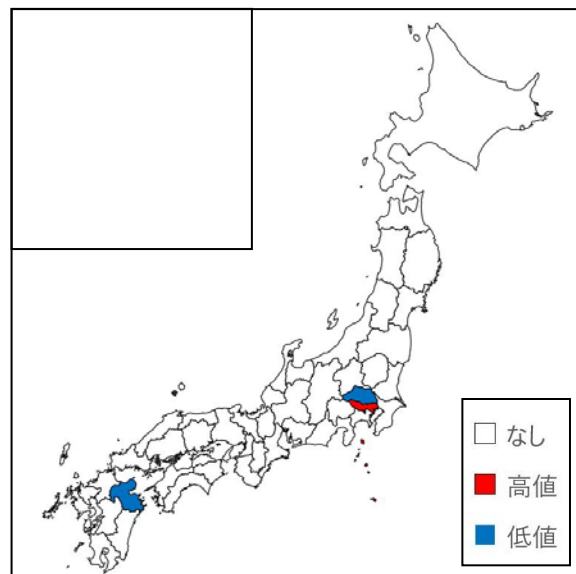


図 5: 女性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

高値の 都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の 都道府県	オッズ比 (95% CI)
沖縄県	2.94 (1.70-5.07)	大分県	0.00 (0.00-0.00)
東京都	1.95 (1.51-2.51)	埼玉県	0.53 (0.35-0.82)

表 4: 女性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びそのオッズ比

全女性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのは、オッズ比が高い順に沖縄県、東京都、低値であったのは、オッズ比が低い順に大分県、埼玉県であった(表 5, 図 6)。

4. 考察

本研究で用いた臨床調査個人票のデータは ONFH に対する難病受給申請のために患者自身が地方自治体に申請して、地方自治体から各医療機関に臨床調査個人票記載の依頼を行い地方自治体が国に登録して得られたデータである^{1,2)}。この臨床調査個人票の 10 年間のデータを収集し、各都道府県における ONFH 患者数及び、その関連因子について調査した。過去には臨床調査個人票を用いた県レベルでの報告はあるが^{3,4)}、本研究は臨床調査個人票を用いた全国レベルで調査した最初の研究である。また、登録症例数についても他の国における ONFH 疫学での報告⁵⁻⁷⁾ と比べ、過去最大レベルである。

登録患者数は経年的に 2012 年まで増加していた。2013 年に登録用紙の minor change があり、データが登録されていない可能性がある。日本における推定年間 ONFH 新規発症率は人口 10 万人あたり 1.77 人(1.34 人~2.35 人)であり、これまで、限定された地域においては、人口 10 万人あたり 2.58 人³⁾、また、日本における推定新規発生率が 1.91 人⁴⁾と報告され、ほぼ一致している。各都道府県の ONFH 登録数は人口と有意に相関を認めたものの、一部に登録患者数が極端に低い都道府県も散見された。これらの都道府県は特定の地域に偏在しているわけではなく、

その都道府県で ONFH が発生・発症していないとは考えにくく、地方自治体によっては、ONFH 難病登録が適切に行われていない可能性がある。そのため、今回の年間新規発症率が以前の報告より少なかったのかもしれない。

本研究において男女比は約 1.33 倍であり、年齢分布について、男性は 40 代、50 代に、女性は 60 代に一峰性のピークを示した。日本における特定専門病院 11 施設における 1997-2011 の定点モニタリング調査によると、男女比で 1.7 倍、男性・女性とも 30 代をピークとした年齢分布であったと報告している⁸⁾。また、本邦において、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⁹⁾。本研究では、患者自身が医療費助成の目的を含めて申告し収集されたデータである点がこれらのデータとは異なる。同じ臨床調査個人票を用いた福岡県での報告では男女比は 1.56 倍であるが[4]、男女とも 50 才代が最も多い年齢分布であり、全国で調べた自験例と同等の傾向を示していた。調査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、調査期間において、疫学的特性は経時的に変化していなかった。

都道府県別の関連因子の ONFH 発生に対する関与を全 ONFH 登録患者と比較検討した。国内での関連因子の違いについての報告としては、初めての報告である。男性はアルコール関連が多い一方、女性はステロイド関連が多かった。ステロイド関連が全国分布より有意に高かった都道府県は各地に分散しており一定の傾向はなかった。ステロイドを使用する原疾患は様々であり、そのため地域性はないであろうと考えられた。一方、アルコール関連が有意に高値を示す県は、男女とも沖縄県と東京都であった。ステロイド関連において東京で男女とも有意に低値であった。アルコール摂取については地域によって異なることが知られている。US においてはいくつかの報告で、飲酒率は大都市が非大都市に比べ高かったと報告している¹⁰⁾。一方、インドの Building a Knowledge Base on Population Aging in India (BKPAI)のデータによるとアルコール飲酒率は田舎の方が都会より多かったと報告されている¹¹⁾。このように国ごとにより、また地

域ごとにより飲酒の傾向は異なる。日本において、一人当たりのアルコール摂取量が最も多いのは東京であった¹²⁾。先進国ではアルコール摂取量は田舎に比べ大都市の方が多いのかもしれない。また、このことが東京でアルコール関連が有意に高いことの原因の一つかもしれない。

アルコールの過剰摂取は、他の病気に関連していることはよく知られている。アルコール過剰摂取により、肝疾患が生じることはよく知られており、2010 年の日本での肝疾患年齢調整死亡率をみると、男性では沖縄県が全国で最も高く、東京は第 3 位である。女性でも沖縄県が 2 位である¹³⁾。このように沖縄県は肝疾患死亡率が他の都道府県と比べ高い。常染色体 SNP を用いた遺伝子型データの解析による、日本人の遺伝的集団構造を調べた研究で、琉球人(主に沖縄県)は本土人(沖縄県以外の 46 都道府県)が遺伝的に明瞭に分かれることが確認されており¹⁴⁾、何らかの遺伝的背景の違いがアルコール代謝に影響を及ぼし、アルコール関連 ONFH の発生を含めたアルコールに関連する疾患の発生に寄与している可能性がある。

5. 結論

臨床調査個人票のデータを収集し、各都道府県における ONFH 患者数及び、その関連因子について全国の割合と比較検討した。特定の都道府県においては、関連因子の割合が有意に全国の割合異なっていた。

6. 研究発表

1. 論文発表

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 Diseases database in Japan. *Mod Rheumatol* (in press).

2. 学会発表

安藤 渉ほか：臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の関連因子に関する地域性の検討．第 48 回日本股関節学会．奈良 2020/10/23-24.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) 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* (in press).
- 2) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017; 15;57(1):1-7.
- 3) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):278-81.
- 4) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10): 3169-73.
- 5) Tan B, Li W, Zeng P, Guo H, Huang Z, Fu F, Gao H, Wang R, Chen W. Epidemiological Study Based on China Osteonecrosis of the Femoral Head Database. *Orthop Surg*. 2021;13(1): 153-60.
- 6) Vardhan H, Tripathy SK, Sen RK, Aggarwal S, Goyal T. Epidemiological Profile of Femoral Head Osteonecrosis in the North Indian Population. *Indian J Orthop*. 2018;52(2):140-6.
- 7) Sung PH, Chiang HJ, Yang YH, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, Lee MS. Nationwide study on the risk of unprovoked venous thromboembolism in non-traumatic osteonecrosis of femoral head. *Int Orthop*. 2018;42(7):1469-78.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Dixon MA, Chartier KG. Alcohol Use Patterns Among Urban and Rural Residents: Demographic and Social Influences. *Alcohol Res*. 2016;38: 69-77.
- 11) Muhammad T, Govindu M, Srivastava S. Relationship between chewing tobacco, smoking, consuming alcohol and cognitive impairment among older adults in India: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021;21:85.
- 12) 国税庁. 間接税. 酒税.平成25年度. 都道府県別 販売 (消費) 数量 . <https://www.nta.go.jp/publication/statistics/ko kuzeicho/sake2013/shuzei.htm>
- 13) 主な死因の都道府県別年齢調整死亡率の年次比較 平成22年度 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou u/other/10sibou/dl/04.pdf>
- 14) Watanabe Y, Isshiki M, Ohashi J. Prefecture-level population structure of the Japanese based on SNP genotypes of 11,069 individuals. *J Hum Genet*. 2021;66(4):431-7.

改定後の臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査

安藤 渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
上村圭亮、高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)

2015年に施行された難病法に伴い改訂された臨床調査個人票のデータベースを用いて特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)新規登録患者の疫学像を調査した。

2015年から2020年までに登録された新規ONFH患者は9794例で、コロナ禍であった2020年は登録数前年比45.1%と減少していた。2018年の新規登録人数10万人あたり1.72人/年であった。男女比は1.37倍であり、平均年齢は男性50.4才、女性57.8才で40代に女性で60代に一峰性のピークを示した。アルコール関連は男性74%、女性26%、ステロイド関連は男性36%、女性53%、喫煙関連は男性58%、女性18%であった。登録された診断項目からの確定診断が妥当であると確認できたのが93%であったが、Stage全体で85.1%、Stage 1に限ると63%、Stage 2は63%であった。都道府県別ONFH新規申請数で、申請数が極体に少ない自治体も散見された。

正確なデータベース構築のため、難病指定医に対する啓蒙及び各自治体への国(厚生労働省)からの働きかけが必要であると考えられた。

1. 研究目的

臨床調査個人票のデータはONFHに対する難病受給申請のために患者自身が地方自治体に申請して、地方自治体から各医療機関に臨床調査個人票記載の依頼を行い地方自治体が国に登録して得られたデータである[1]。本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の疫学調査の一つに臨床調査個人票がある。2003年からONFHは特定疾患として臨床調査個人票による登録が行われ、2013年には喫煙項目が追加された。

2015年に1月1日「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、この法律に基づき、特定疾患の名称は指定難病と変更になり、臨床調査個人票も改訂された。

本研究では難病法に伴い改訂された臨床調査個人票のデータベースを用いて特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)新規登録患者の疫学像を調査した。

2. 研究方法

2015年から2020年までに新規発症として、臨床調

査個人票に記入され厚生労働省データベースに登録されたONFH患者9794名を対象とした。登録年別症例数、性別毎の年齢分布、関連因子(アルコール、ステロイド、喫煙)の割合、診断カテゴリー、stage分類による申請時の病期分類を調査した。

また、記載されている診断基準の項目に基づいて、「診断基準に関する事項」で、記載されている診断基準の項目に基づいて、確定診断となるかどうかを再度確認した。なお、Stage 1の場合はMRI所見陽性であれば、1項目で確定診断として評価した。

さらに診断基準項目に基づき、骨頭圧壊があればStage 3以上、なければ、Stage 1かStage 2であること、帯状硬化像があればStage 2以上、なければStage 1であることがわかるので、それに基づき記載されているStageを確認した。

各都道府県での登録例を調査した。

3. 研究結果

登録患者は男性: 5648例、女性: 4122例と男女比は1.37であった。法律施行後、当初は旧様式と新様

式のデータが混在していたが、2018年には新様式のみとなり、その時の新規登録人数は10万人あたり1.72人/年であった(図1)。また、2020年度は登録数前年比45.1%であった。

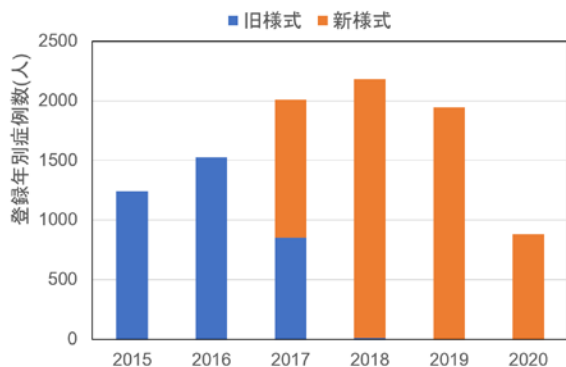


図1. 年度別の登録者数の推移

平均年齢は男性50.4才(8-87才) 女性57.8才(9-97才)であった。年齢別の割合として、男性で40代、女性で60代に一峰性のピークを示した(図2)。

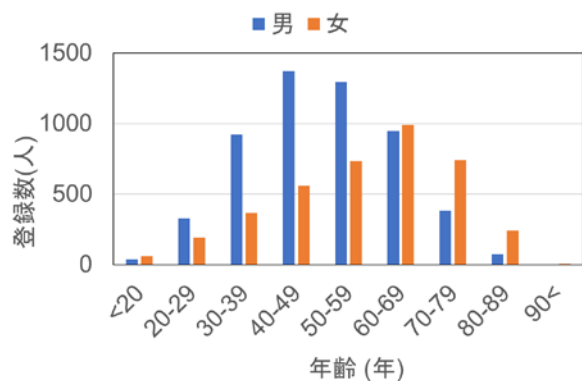


図2: 年齢分布

関連因子の割合は男性で、ステロイド関連:(+) 2023例(36.1%)、(-) 3587例(63.9%)、アルコール関連:(+) 4133例(73.6%)、(-) 1477例(26.3%)、喫煙関連:(+) 2928例(57.9%)、(-) 2130例(42.1%)であった。女性では、ステロイド関連:(+) 2199例(53.6%)、(-) 1903例(46.4%)、アルコール関連:(+) 1081例(26.3%)、(-) 3021例(73.6%)、喫煙関連:(+) 695例(18.1%)、(-) 3155例(81.9%)であった。

「診断カテゴリー」の項目について、該当が5868例、非該当が107例でそのうち内訳として、Stage 1:33例、正常:6例、記載なし:4例、記載なしが3819例であった。

登録された診断項目からの確定診断の妥当性について、「診断基準に関する事項」の記載通りにONFH確定診断に至っていた症例が9085例(92.8%)、ONFHと確定診断できなかった症例が211例(2.2%)、診断されていたにもかかわらず片側が診断基準を満たさない症例が211例(2.2%)、診断されていないにもかかわらず両側もしくは片側が診断基準を満たしていた症例が111例(1.1%)、記載不十分・記載なしの症例が164例(1.7%)であった。また、骨シンチ施行率は459例(4.6%)であった。

診断基準項目に基づいたStage分類を再評価した。記載されているStageと再評価したStageの一致率は全体で85.1%であったが、Stage 1, 2の判定が不十分な例が多かった。

記載 Stage (N)	1	2	3a
不明	13	20	15
判定 Stage 1	1137	247	51
判定 Stage 2	412	1894	271
判定 Stage 3 以上	153	714	3281
判定非 ONFH	87	125	54
判定合致率 (%)	63.1	63.1	89.4

記載 Stage (N)	3b	4	非 ONFH
不明	22	27	15
判定 Stage 1	22	22	37
判定 Stage 2	61	65	13
判定 Stage 3 以上	2544	3060	42
判定非 ONFH	38	119	3752
判定合致率 (%)	93.9	92.7	97.2

表1. 診断基準項目からの Stage の判定合致率

都道府県別の ONFH 患者登録数を示す。

北海道	417	滋賀県	71
青森県	360	京都府	347
岩手県	93	大阪府	70
宮城県	46	兵庫県	534
秋田県	78	奈良県	140
山形県	120	和歌山県	72
福島県	<10	鳥取県	42
茨城県	228	島根県	102
栃木県	237	岡山県	232
群馬県	220	広島県	340
埼玉県	683	山口県	91
千葉県	584	徳島県	64
東京都	811	香川県	165
神奈川県	390	愛媛県	124
新潟県	83	高知県	98
富山県	83	福岡県	298
石川県	<10	佐賀県	71
福井県	128	長崎県	106
山梨県	34	熊本県	240
長野県	162	大分県	<10
岐阜県	170	宮崎県	139
静岡県	446	鹿児島県	80
愛知県	704	沖縄県	90
三重県	175	海外	98

表 2: 都道府県別の ONFH 患者数(人)

登録数が 10 人以下という自治体(福島県、石川県、大分県)を認めた。さらに、改定前に比べ 3 分の 1 以下に減少している自治体(宮城県、神奈川県、山梨県、大阪府、山口県)を認めた。

4. 考察

本研究で用いた過去には臨床調査個人票を用いた県レベルでの報告があり [2,3]、また、我々は 2004 年から 2013 年の臨床調査個人票の 10 年間のデータを収集し、各都道府県における ONFH 患者数及び、その関連因子について調査した[4,5]。臨床調査個人票を用いたこれら疫学研究は登録症例数についても他の国における ONFH 疫学での報告[6-8] と比べ、過去最大レベルである。

2015 年に 1 月 1 日「難病の患者に対する医療等に関する法律」施行され、この法律に基づき、特定疾患

の名称は指定難病と変更になり、臨床調査個人票も改訂された。今回は改訂された臨床調査個人票の疫学像を解析した。

登録患者数は、前回。日本における推定年間 ONFH 新規発症率は人口 10 万人あたり 1.72 人/年であり、2004~2013 年度での 1.77 人(1.34 人~2.35 人)/年とほぼ同等であった。また、2020 年度は登録数前年比 45.1%と減少しており、コロナ禍による影響があった可能性があると考えられた。

2004-2013 年臨床調査個人票の疫学調査時と比べ、今回の調査では、アルコール関連の割合が男性で 53% から 74%に、また、女性 11%から 26%に増加していた。一方、ステロイド関連の割合は男性で 35%から 36%、女性で 52%から 53%とほとんど変化なかった。アルコール関連が男女とも増加した理由は明らかではない。酒類販売(消費)数量は 1996 年(平成 8 年)より令和 3 年まで減少し続けている[9]。アルコール関連の有無は問診によって判定するので、問診の精度が上がった可能性はあるかもしれない。

大規模データによる ONFH 発症患者での喫煙歴が明らかとなった(男性 58%, 女性 18%)。一方、喫煙歴の有無は本人の申告である。喫煙率は男性で経年的に減少しているが、昭和 58 年ごろには男性で 70%前後の喫煙をしていることを考えると、現在の定義では多くの患者が喫煙歴ありとなる可能性もある。今後、喫煙についての定義(例えば 10 年以上喫煙していないものは喫煙に含まないなど)を検討する必要がある。

指定難病医による診断の正確性について、93%は正しく確定診断されているが、さらなる診断率の向上が求められる。Stage 1 を非該当としている場合もあり、診断基準を 2 項目満たさず、現場で混乱していることが示唆された。Stage 1, Stage 2 について、3 分の 1 が正しく分類されておらず、さらなる啓蒙が必要であると考えられた。

各都道府県の ONFH 登録数について、一部に登録患者数が極端に低い都道府県も散見された。また、これらの都道府県は特定の地域に偏在しているわけではなく、その都道府県で ONFH が発生・発症していないとは考えにくく、地方自治体によっては、ONFH 難病登録が適切に行われていない可能性がある。そのため、今回の年間新規発症率が以前の報告より少なかったのかもしれない。厚生労働省健康局

難病対策課に現状を報告し、今後実情調査を行うとの返答をえた。正確な臨床調査個人票の記載と、都道府県からのデータベース登録促進を通じた、正確なデータベースの構築が求められる。

5. 結論

2015年に施行された難病法に伴い改訂された臨床調査個人票のデータベースを用い ONFH 新規登録患者の疫学像を調査した。新規登録人数は10万人あたり1.72人/年であり、登録された診断項目から確定診断が妥当であると確認できたのが93%であった。

正確なデータベース構築のため、難病指定医に対する啓蒙及び各自治体への国(厚生労働省)からの働きかけが必要であると考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(1):1-7.
- 2) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):278-81.
- 3) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2011 ; 63(10):

3169-73.

- 4) 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* (in press).
- 5) 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 Diseases database in Japan. *Mod Rheumatol* (in press).
- 6) Tan B, Li W, Zeng P, Guo H, Huang Z, Fu F, Gao H, Wang R, Chen W. Epidemiological Study Based on China Osteonecrosis of the Femoral Head Database. *Orthop Surg*. 2021; 13(1): 153-60.
- 7) Vardhan H, Tripathy SK, Sen RK, Aggarwal S, Goyal T. Epidemiological Profile of Femoral Head Osteonecrosis in the North Indian Population. *Indian J Orthop*. 2018;52(2):140-6.
- 8) Sung PH, Chiang HJ, Yang YH, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, Lee MS. Nationwide study on the risk of unprovoked venous thromboembolism in non-traumatic osteonecrosis of femoral head. *Int Orthop*. 2018 Jul;42(7):1469-78.
- 9) 国税庁ホームページ. 酒のしおり(令和3年3月). 12, 酒類販売(消費)数量の推移. <https://www.nta.go.jp/taxes/sake/shiori-gaikyo/shiori/2021/index.htm>

年代別大腿骨頭壊死症の発生頻度の経時的变化

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

大腿骨頭壊死症(以下 ONFH)の基本特性について、定点モニタリングのデータを用いて ONFH における年代別の発生頻度の変化とその背景因子についての検討を行った。経時的に 60 歳以上での ONFH の発生割合は増加していた。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(以下 ONFH)の基本特性については、ONFH 研究班員施設を対象とした定点モニタリングのデータおよび全国調査においても疾患罹患年代の変化が認められる^{1,2)}。本研究の目的は、定点モニタリングデータをもちいて ONFH における年代調整別発生頻度の変化とその背景因子についての検討を行い、ONFH の疾患基本特性の変化についての検討を行うことである。

2. 研究方法

後ろ向き研究。新診断基準策定後の 2003 年から 2017 年までの 15 年間に新規に ONFH と診断された患者でデータ欠損のなかった 4103 股を対象とした。検討項目は両側罹患の有無、ステロイド使用歴の有無、飲酒歴の有無。またステロイド使用例についてはその疾患について調査。2003 年から 2017 年を 5 年ごとの 3 期に分けて経時的な変化を評価した。この発生数を我が国の年齢別人口分布にて調整し、発生数の変化について検討を行った。

3. 研究結果

2003 年から 2007 年を 1 期、2008 年から 2012 年を 2 期、2013 年から 2017 年を 3 期とした。60 歳以上の女性の割合は、21%/30%/35%と徐々に増加する一方、40 歳以下の若年においては 42%/34%/27.8%と減少傾向を認めた。一方、男性においては、年代別の検討では 60 歳以上が 19.6%/22.2%/23%、40 歳 - 60 歳が 45.5%/44.7%/44%、40 歳未満が 34.

6%/32.1%/31.5%と経時的な変化を認めなかった。

両側罹患については 45.5%/49.0%/55.9%と経時的に増加傾向を認めた。またステロイド使用については 69.5%/68.6%/75.1%とどの時期においても 70%程度で関連していたが経時的な変化を認めなかった。一方飲酒歴においては男性が 49%/59%/66%。女性が 12%/14%/20%と男女とも経年的に飲酒歴を有する患者の割合が増加傾向にあった。またステロイドと飲酒歴の両方の関連因子を有する割合も 1%/4.5%/10.6%と有意に増加傾向にあった。

4. 考察

本研究の結果から、2003 年から 2017 年の 15 年間において、ONFH における罹患者が女性においては高齢者の割合が増加していること、また一方男性ではその疾患構造には大きな変化がないことが明らかとなった。

15 年間の経時変化において飲酒歴ありとする割合が有意に増加していた。またステロイド服用歴ありと飲酒歴ありとする割合も増加傾向にあった。

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

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

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

1997年から2011年の定点モニタリングでも同様の傾向が認められていた。腎疾患は経時的な変化を認めず、また近年SLEでも50歳以上の発症が全体の30%を占めると報告されている。このようなONFHと関連する他疾患の基本特性の変化もONFHの基本特性の変化に影響している可能性を考える。

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y. Temporal trends in characteristics of newly diagnosed nontraumatic osteonecrosis of the femoral head from 1997 to 2011: a hospital-based sentinel monitoring system in Japan. J Epidemiol. 2015;25:437-444.
- 2) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2715-2724.
- 3) 厚生労働省 e-health ネット. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/alcohol/a-04-003.html>. 2020年8月1日アクセス
- 4) 厚生労働省 第19回アルコール健康障害対策関係者会議関係者向け資料 <https://www.mhlw.go.jp/content/12205250/000562423.pdf>. 2020年8月1日アクセス

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^{1,2)}、全国疫学調査^{3,4)}、臨床調査個人票がある⁵⁻⁸⁾。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¹⁾。

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)。

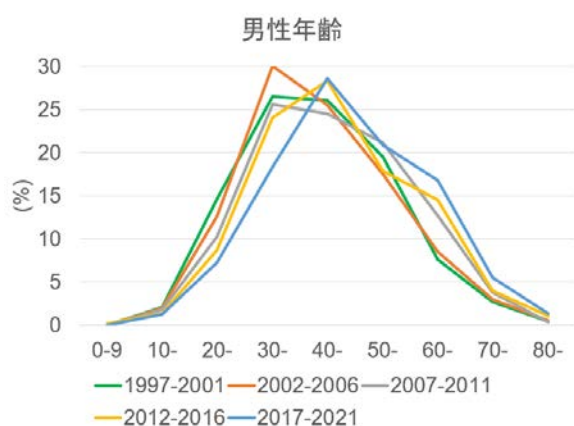


図 1. 5 年毎の男性の年齢分布

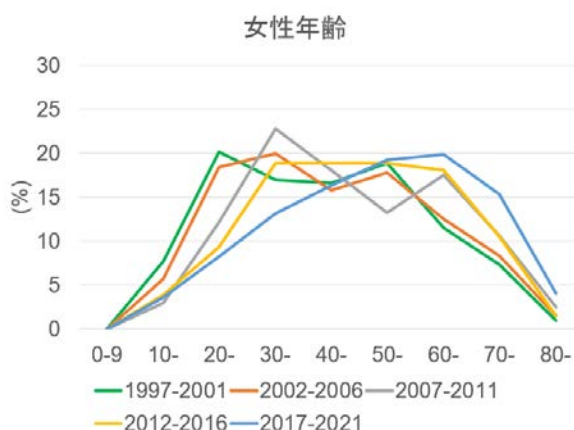


図 2. 5 年毎の女性の年齢分布

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³⁾。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⁸⁾。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⁹⁾、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¹⁰⁾、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¹¹⁾、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¹²⁾、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¹³⁾。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/>

特発性大腿骨頭壊死症の主要関連因子:年齢層別にみたリスク推定値

福島若葉、浄弘祐介、永木佑一良（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）
谷哲郎、安藤渉、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)のより効果的な予防戦略につながる知見を得るため、過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と ONFH の関連を年齢層別に検討した(2010年6月～2016年3月に28施設が437人を登録)。解析対象となった123症例217対照で検討したところ、最も高いリスク推定値を示した因子は、20～39歳ではステロイド全身投与、40～54歳では飲酒、55歳以上では喫煙であった。年齢層ごとに特徴的なリスク因子が認められたものの、ステロイドについては背景となる基礎疾患の好発年齢や病態、飲酒・喫煙については各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映している可能性があるため、結果の解釈には注意すべきと考えられた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は30～50歳に好発し¹⁾、主要リスク因子として、ステロイド全身投与²⁾、飲酒³⁾、喫煙^{3,4)}が報告されている。しかしそれらのリスク因子とONFHとの関連を年齢層別に検討した報告はない。年齢層ごとに特徴的なリスク因子を明らかにできれば、より効果的な予防戦略につながる知見を得られる可能性がある。今回、過去に実施した疫学研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙とONFHとの関連を年齢層別に検討した。

2. 研究方法

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

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

大腿骨頭壊死症を有する者、アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)とした。

表1. 参加施設一覧(28施設、50音順)

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

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

多施設共同症例・対照研究の実施にあたっては、各参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

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

● 登録数 : 437 人 (2010年6月 ~ 2016年3月)

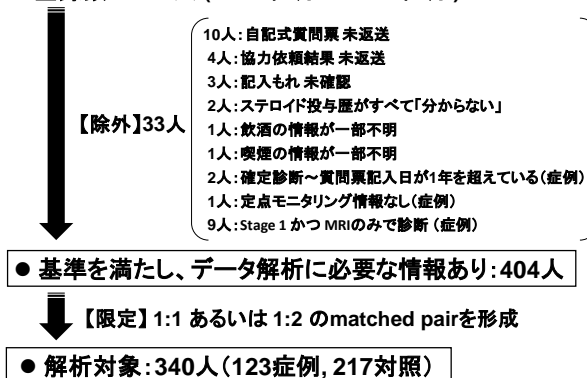


図 1. 解析対象の設定フロー

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

表2. 症例と対照の特性比較

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

* χ^2 乗検定またはウィルコクソン順位和検定

** 両側罹患の場合は進行度の高い方を採用

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

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

4. 考察

全対象者で検討したところ、「過去 1 年間のステロイド全身投与」、「週当たり飲酒量」の高曝露群、「一日当たり喫煙本数」の高曝露群で有意な ONFH リスクの上昇を認めた。また、調整 OR の値は「過去 1 年間のステロイド全身投与」で最も高かった。ONFH 調査研究班では、過去にもリスク因子を検討するための症例・対照研究を実施している。例えば、Sakaguchi ら²⁾の研究では過去のステロイド内服歴の調整 OR は 20.3、Hirota ら³⁾の研究では現在飲酒(週当たり 320g 以上)の調整 OR は 14.8、Hirota ら³⁾と Takahashi ら⁴⁾の研究では現在喫煙(1 日当たり 20 本以上)の調整 OR は 2.6 と 3.9 であったと報告されている。今回の研究で算出された調整 OR はこれらと異なるが、過去の研究の対照は、整形外科受診者に限って 5 人まで登録したことに対し、本研究では整形外科とそれ以外の診療科から 1 人ずつ選定したというデザインの違いや、曝露変数のカテゴリー化の違い、さらに Hirota ら³⁾の研究では症例・対照ともにステロイド全身投与歴ありの者を除外していることも影響していると考えられる。しかし、全体的には過去の研究結果と大きく矛盾しておらず、整合しているといえる。

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(10):2715-24.
- 2) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2010;15(2):185-91.
- 3) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiol. 1993;137(5):530-8.
- 4) Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2012;17(6):730-6.
- 5) 福島若葉, 高橋真治, 廣田良夫, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成25年度総括・分担研究報告書, 2014, pp 61-69.

設共同症例・対照研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成25年度総括・分担研究報告書, 2014, pp 61-69.

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

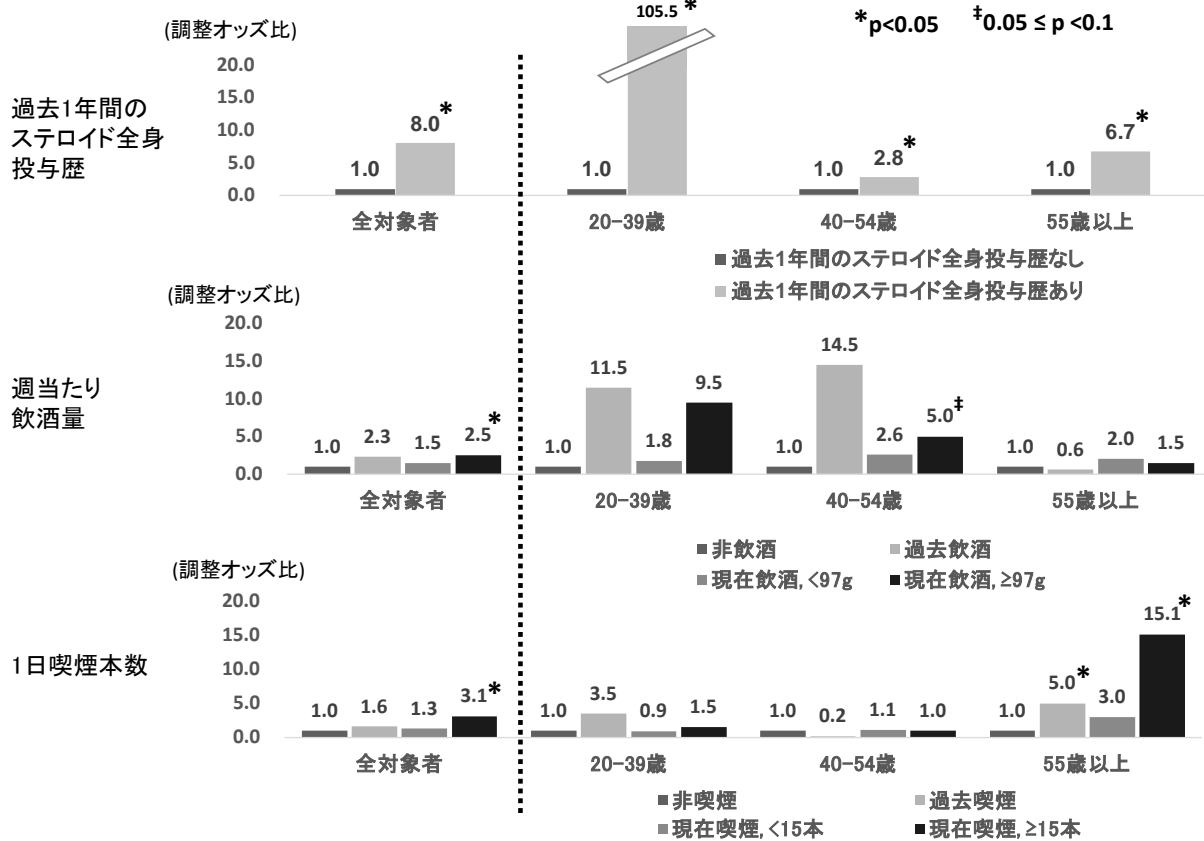
表3. 各因子とONFHの関連（全対象者）

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

ONFH：特発性大腿骨頭壊死症、OR：オッズ比、CI：信頼区間

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

[‡] モデルに含めた変数：表中のすべての変数と、就学年数



* 条件付きロジスティック回帰モデルにより算出(マッチング変数である性・年齢を考慮)
 説明変数: 過去1年間のステロイド全身投与歴、週当たり飲酒量、一日喫煙本数、就学年数。

図2. 各因子とONFHの関連 (全対象者と年齢層別)

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¹⁾。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²⁾。

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^{3,4)}、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⁵⁾。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⁶⁻¹³⁾。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^{14,15)}。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	横浜市立大学

* 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¹⁶⁾。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^{17,18)}、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、 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、

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 ^a			
男性	66 (55)	115 (54)	0.92
女性	55 (45)	98 (46)	
年齢 ^a	46 [38, 58]	45 [37, 58]	0.88
BMI (kg/m ²)	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) ^a			
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)	

^a 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) ^a	
	単変量	多変量 ^b
ビタミン E	0.29 (0.15-0.57)	0.37 (0.17-0.79)
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	0.40 (0.22-0.75)	0.35 (0.16-0.75)
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)

^a 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)。

^b 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) ^a
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	0.34 (0.14-0.80)
クリプトキサンチン	0.28 (0.11-0.68)
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)

^a 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) ^a
< 40 歳 (41 症例 / 75 対照)	
ビタミン E	0.11 (0.01-0.99)
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)

^a 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³⁻⁵⁾。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¹⁹⁻²¹⁾、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、 α -トコフェロール(ビタミンE)、 β -クリプトキサンチンについては有意差を認めなかった²²⁾。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¹⁶⁾、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 β -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.

特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の新たな知見

～飲酒と喫煙は生物学的交互作用を示す～

谷哲郎、安藤渉、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学）
高尾正樹、濱田英敏（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）
福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）

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

1. 研究目的

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

こと、2)生活習慣因子の交互作用を検討することである。

2. 研究方法

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

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

統計解析

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

3. 研究結果

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

表 1:ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と特発性大腿骨頭壊死症の関連

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

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

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

表 2:特発性大腿骨頭壊死症に対する飲酒と喫煙の交互作用

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

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

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

4. 考察

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

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

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

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

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

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

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *American journal of epidemiology*. 1993;137(5):530-8.
- 2) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clinical orthopaedics and related research*. 1988(234):115-23.
- 3) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2010;15(2):185-91.
- 4) 谷哲郎 安藤渉 福島若葉 濱田英敏 高尾正樹 伊藤一弥ら. 日本の大腿骨頭壊死症の地域性と生活習慣の地域性の関連. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 令和元年度総括・分担研究報告書. 2019.
- 5) Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, et al. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. *Preventive medicine*. 2009;48(2):128-33.
- 6) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2:

Alcohol-Associated Osteonecrosis. The Journal of arthroplasty. 2019;34(1):169-74. e1.

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

両側大腿骨頭壊死の初診時に無症状側の自然経過と予後不良因子

大澤郁介、関 泰輔、竹上靖彦、牧田和也（名古屋大学医学部 整形外科）

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

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

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

表 1: 患者背景

3. 研究結果

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

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

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

表 2: 圧潰をエンドポイントとした 4 年生存率の結果

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

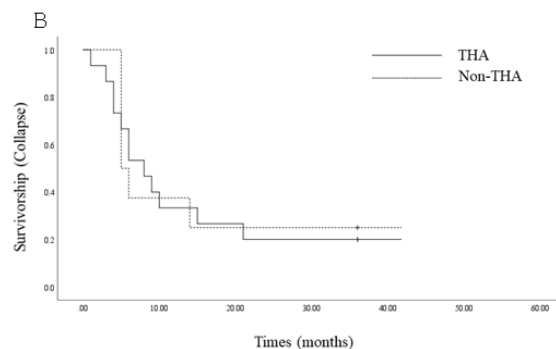
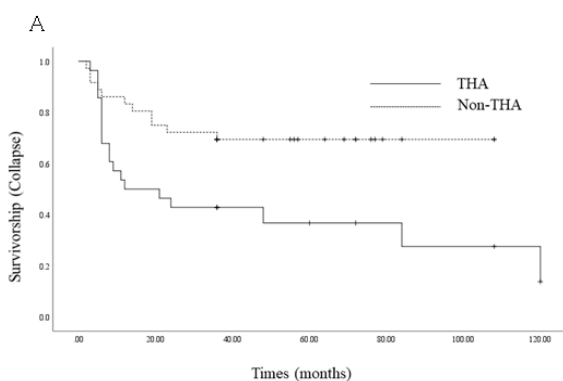


図 1: (A)Type B+C1 の症例における有症状側の治療法別の圧潰をエンドポイントとした生存率。(B) Type C2 の症例における有症状側の治療法別の圧潰をエンドポイントとした生存率

4. 考察

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

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし(現在投稿中)
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

(4) Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Fate of Untreated Asymptomatic Osteonecrosis of the Femoral Head. J Bone Joint Surg Am.2008;90:477-84.

(5) Ha YC, Jung WH, Kim JR, Seong NH, Kim SY, Koo KH. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. J Bone Joint Surg Am.2006; 88:35-40.

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

(7) Min BW, Song KS, Cho CH, Lee SM, Lee KJ. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res.2008;466(5):1087-92.

定点モニタリングデータ利活用:

特発性大腿骨頭壊死症の確定診断から手術に至るまでの期間の検討 -第1報-

中村順一、萩原茂生 (千葉大学大学院医学研究院整形外科)
仕子優樹、川崎洋平 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室)
福島若葉 (公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
安藤渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)定点モニタリングシステムの手術データを活用して、ONFHの確定診断から手術に至るまでの期間を調査した。関連因子(ステロイド全身投与歴あり、習慣飲酒歴あり、両方あり、両方なし)、病期分類、病型分類、術式(関節温存術、人工物置換術)、全関節対片側例のそれぞれの項目についてKaplan-Meier法で生存時間分析を行った。

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

3. 研究結果

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

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

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

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

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

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

4. 考察

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

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

5. 結論

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

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

Aldehyde dehydrogenase 2 活性別にみた

飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の発症の関連

谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)
安藤 渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

飲酒は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)だけでなく悪性腫瘍、高血圧などのリスクファクターとしても報告されているが、悪性腫瘍、高血圧については飲酒との関連の強さが aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)活性によって異なることが報告されている(作用修飾:effect modification)。ONFH に関する過去の報告では、ALDH2 活性有無と ONFH 発症の関連を検討したものはあるが、ALDH2 活性別に分けて飲酒と ONFH 発症の関連を検討した報告、すなわち ALDH2 活性による作用修飾の観点から検討した報告はない。昨年度は、本学会が過去に実施した多施設共同症例対照研究のデータを用いて、飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に評価した予備解析を行い、ALDH2 活性による作用修飾は有意ではなかったことを報告した。今回、異なる分析モデルを適用し、解析対象者数をより多く確保した上での検討を行ったが、ALDH2 活性による作用修飾は有意ではなかった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の危険因子としてステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている¹⁻³⁾。このうち、飲酒に関しては、悪性腫瘍、高血圧、痛風など他疾患の危険因子でもあるが、そのリスク推定値はALDH2の活性によって異なると報告されている(作用修飾)⁴⁾。ONFH に関する過去の報告では、ALDH2 活性の有無と ONFH 発症との関連が検討され、ALDH2 活性の有無は ONFH の発症と関連しないと報告されている。^{5, 6)}しかしながら、同じ飲酒量であっても、ALDH2 活性の有無によって ONFH の発症リスクに違いがあるか(ALDH2 活性による作用修飾があるか)という観点で検討した報告はない。本研究の目的は、近年実施された疫学調査のデータを用いて、飲酒と ONFH 発症の関連が ALDH2 活性により作用修飾を受けるかを検討することである。

2. 研究方法

本研究で使用したデータは、特発性大腿骨頭壊死症研究班の班員所属施設が参加した多施設共同

症例・対照研究である。症例は2010年6月から2016年3月まで参加施設の整形外科(表1)を初診で受診した患者、または他院で確定診断を受け1か月以内に参加施設に紹介受診した患者で、厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班(JIC)診断基準を満たした148例とした。除外基準は二次性ONFH患者、アルコール性精神症状での入院歴がある患者、認知症がある患者とした。対照は、症例の初診後に同一施設を初診で受診した他疾患患者242例で、1症例に対して性別および年齢(5歳階級毎)をマッチングさせ、整形外科から1例、他科から1例を登録した。対照の除外基準はONFHの既往がある患者、変形性股関節症のある患者、二次性ONFH患者、アルコール性精神症状で入院歴がある患者、認知症がある患者とした。自記式質問票を用いて、初診前の過去1年間のステロイド投与歴、初診前の飲酒状況と喫煙状況に関する情報を収集した。

ALDH2 の遺伝子多型の代理変数として、飲酒時の flushing (顔面紅潮) の状況を自記式質問票で情報収集し、ALDH2 活性を推定した。1)初めて飲酒した

時、2)現在飲酒する時の flushing の有無の状況から、1)初めて飲酒した時 flushing 有かつ 2)現在飲酒する時も flushing 有を A)ALDH2 の完全欠損、1)初めて飲酒した時 flushing 有かつ 2)現在飲酒する時は flushing 無を B)ALDH2 の部分欠損、1)初めて飲酒した時に flushing 無かつ 2)現在飲酒する時も flushing 無を C)ALDH2 欠損無と定義し、A)+B)を ALDH2 活性無、C)を ALDH2 活性有と定義した^{7,8)}。

統計解析

自記式質問票で flushing の状況に関する情報が得られなかった者は、解析対象から除外した。

飲酒については、4 種類のステータスで検討した。すなわち、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+習慣飲酒なし/飲酒歴あり+習慣飲酒あり」、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+多量飲酒なし/飲酒歴あり+多量飲酒あり」、「飲酒歴なし/エタノール換算で週あたり 320g 未満/320g 以上」、「飲酒歴なし/累積飲酒 3200 drink-years 未満/3200 drink-years 以上」で検討した。習慣飲酒と多量飲酒の定義は国民生活基礎調査で使用されている基準を用い、それぞれ、「1 週間で 3 日以上かつ 1 日あたり日本酒 1 合(エタノール換算で約 20g)以上の飲酒」、「1 日あたり平均して日本酒 3 合(エタノール換算で約 60g)を超える飲酒」と定義した⁹⁾。累積飲酒は週当たりの飲酒量×飲酒期間(年)として算出した¹⁰⁾。喫煙については、喫煙歴なし/1 日当たり 20 本未満/20 本以上のカテゴリーで検討した^{9,10)}。

昨年度は、症例と対照のマッチングを保持するため、条件付き多重ロジスティック回帰モデルを用いた。しかし、本研究の仮説は、「同じ飲酒量であっても、ALDH2 活性の有無によって ONFH の発症リスクに違いがあるか(作用修飾があるか)」のため、主解析は ALDH2 活性の有無による層別解析となる。解析時にマッチングを保持することは必須ではないと考えられることに加え、マッチング保持による解析対象の減少(matched pair を形成できない症例と対照は解析対象から除外されてしまう)の影響を考慮し、今回の検討では、通常の(非条件付き)多重ロジスティック回帰モデルを用いた。マッチング変数である性別と年齢は、飲酒、喫煙、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、就学年数、BMI とともに、説明変数としてモデルに加えた。

飲酒と ONFH の関連に対する ALDH2 活性の作用

修飾は、ALDH2 活性の有無で層化した後、ONFH に対する飲酒のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出することにより検討した。作用修飾の統計学的有意性は、飲酒の変数と ALDH2 活性の変数の積項を多重ロジスティック回帰分析の説明変数に追加し、積項の p 値(交互作用の p 値)を算出することで判定した。すべての P 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

解析対象は症例 118 例、対照 213 例であった。症例群と対照群で、年齢、性別、BMI に有意差を認めなかったが、就学年数のみ対照群の方が有意に長かった(表 2)。

ALDH2 活性別に飲酒と ONFH の関連を検討した結果、「習慣飲酒あり」では、ALDH2 活性無/有の OR: 1.6 (95% CI: 0.4 - 6.0) / 3.8 (95% CI: 0.4-41.4), 交互作用の p = 0.24 であった(表 3-a)。「多量飲酒あり」では、ALDH2 活性無/有の OR: 1.6 (95% CI: 0.5-5.7) / 2.1 (95% CI: 0.2-24.3), 交互作用の p = 0.31(表 3-b)、「週当たり 320g 以上の飲酒」では、ALDH2 活性無/有の OR: 3.9 (95% CI: 0.8-17.7) / 4.5 (95% CI: 0.4-49.3), p = 0.39(表 3-c)、「3200 drink-years 以上の累積飲酒」では、ALDH2 活性無/有の OR: 1.0 (95% CI: 0.3-3.9) / 3.3 (95% CI: 0.3-35.8), p = 0.19 であった(表 3d)。すなわち、どの飲酒ステータスでみても、ONFH に対する飲酒の OR は、ALDH2 活性無の層よりも ALDH2 活性有の層で高かったが、その差が有意であるかを交互作用の p 値で評価した結果、いずれも有意ではなかった。(表 3a, b, c, d)。

4. 考察

本研究は ONFH 関連因子のうち、生活習慣の 1 つである飲酒と、そのリスク推定値に対して作用修飾を及ぼす可能性のある ALDH2 活性に着目して解析した。飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に層化して解析したところ、ALDH2 活性による有意な作用修飾は認めなかった。

近年、生活習慣病のうち高血圧、悪性腫瘍などの疾患では、ALDH2 の作用修飾が報告されている²⁾。高血圧に関しては飲酒習慣があると血圧が高くなる一方で、ALDH2 活性を有する者ではさらに血圧が高くなることが報告されている。その原因として、ALDH2

活性が無い者では acetaldehyde が蓄積され、acetaldehyde の血管拡張作用により血圧が下がるためと報告されている。本研究では様々な飲酒ステータスでALDH2の作用修飾を検討したが、いずれの項目でも作用修飾は有意ではなかった。このことから、飲酒によるONFH発症の機序として acetaldehyde の関与は少ない可能性が考えられた。しかしながら、本研究の対象数は331例であり、Type II エラー(有意な相互作用を検出するには対象者数が十分でなかった)の可能性もある。Common disease である高血圧などと比較すると、難病である ONFH の対象症例を増やすことは難しいが、今後実施される疫学研究で考慮すべき事項と考えられる。

5. 結論

今回検討した飲酒ステータスでは、飲酒と ONFH の関連に対するALDH2活性の作用修飾は有意ではなかった。

表 1: 多施設共同症例・対照研究: 参加施設一覧

旭川医科大学
大分大学
大阪大学
大阪市立大学
鹿児島大学
金沢大学
金沢医科大学
関西労災病院
九州大学
京都府立医科大学
佐賀大学
札幌医科大学
昭和大学藤が丘病院
諏訪赤十字病院
千葉大学
東京大学
東京医科歯科大学
東京医科大学
長崎大学
弘前大学
広島大学

北海道大学
三重大学
山形大学
横浜市立大学

25 施設、50 音順

表 2: 対象者の属性

項目	症例 (118 例)	対照 (213 例)	p 値
年齢(歳)	45 (21-72)	45 (20-74)	0.76
性別			0.18
男	76 (64)	121 (57)	
女	42 (36)	92 (43)	
BMI (kg/m ²)	22.9 (15.9-41.2)	22.5 (16.2-39.4)	0.81
就学年数(年)	12 (9-27)	14 (9-29)	0.01

BMI: body mass index

表中の数値は、n (%) あるいは中央値 (範囲)

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

a: 習慣飲酒

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	
習慣飲酒			
飲酒歴なし	1	1	
習慣飲酒なし	1.0 (0.3 -3.2)	1.6 (0.2-17.6)	0.43
習慣飲酒あり	1.6 (0.4-6.0)	3.8 (0.4-41.4)	0.24
ステロイド内服歴			
無	1	1	

有	11.4 (4.2-30.7)	5.1 (2.3-11.3)	0.12
1日喫煙本数			
喫煙歴なし	1	1	
20本未満	2.0 (0.5-7.2)	1.2 (0.5-2.9)	0.90
20本以上	1.8 (0.5-6.8)	3.3 (1.3-8.2)	0.13

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

モデルに含めた変数: 表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

b: 多量飲酒

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	
多量飲酒			
飲酒歴なし	1	1	
多量飲酒なし	0.9 (0.3-3.0)	3.0 (0.3-34.3)	0.21
多量飲酒あり	1.6 (0.5-5.7)	2.1 (0.2-24.3)	0.31

ステロイド内服歴

無	1	1	
有	11.2 (4.17-30.3)	5.6 (2.5-12.3)	0.14

1日喫煙本数

喫煙歴なし	1	1	
20本未満	2.1 (0.57-7.42)	1.31 (0.54-3.17)	0.89
20本以上	1.9 (0.5-7.2)	4.1 (1.7-10.0)	0.11

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

モデルに含めた変数: 表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

c: 週あたり飲酒量

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	

週あたり飲酒量

飲酒歴なし	1	1	
320g 未満	0.9 (0.3-2.9)	1.9 (0.2-19.5)	0.30
320g 以上	3.9 (0.8-17.7)	4.5 (0.4-49.3)	0.39

ステロイド内服歴

無	1	1	
有	11.4 (4.2-31.1)	5.4 (2.5-12.0)	0.22

1日喫煙本数

喫煙歴なし	1	1	
20本未満	2.0 (0.6-7.4)	1.1 (0.5-2.8)	0.99
20本以上	1.7 (0.5-6.7)	3.0 (1.2-7.7)	0.19

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

モデルに含めた変数: 表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

d: 累積飲酒量

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	

累積飲酒量

(drink-years)			
飲酒歴なし	1	1	
3200 未満	1.2 (0.4-3.8)	1.6 (0.2-18.2)	0.47
3200 以上	1.0 (0.3-3.9)	3.3 (0.3-35.8)	0.19

ステロイド内服歴

無	1	1	
有	11.0	5.2	0.13

	(4.1-29.4)	(2.4-11.3)	
1 日喫煙本数			
喫煙歴なし	1	1	
20 本未満	2.3 (0.6-8.6)	1.2 (0.5-3.0)	0.83
20 本以上	2.1 (0.5-8.0)	3.3 (1.3-8.3)	0.12

OR: オッズ比、CI:信頼区間

モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Yukawa Y, Ohashi S, Amanuma Y, Nakai Y, Tsurumaki M, Kikuchi O, et al. Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion. *American journal of cancer research*. 2014;4(3):279-84.
- 2) Tsuchihashi-Makaya M, Serizawa M, Yanai K, Katsuya T, Takeuchi F, Fujioka A, et al. Gene-environmental interaction regarding alcohol-metabolizing enzymes in the Japanese general population. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32(3):207-13.
- 3) 崎山 真, 松尾 洋, 中山 昌, 大山 博, 清水 徹, 四ノ宮 成. アルデヒド脱水素酵素 ALDH2 遺伝子のミスセンス変異 rs671 は 痛風発症リスクを低下させる. *痛風と核酸代謝*. 2017;41(1):37-8.
- 4) Minegishi Y, Tsukino H, Muto M, Goto K, Gemma A, Tsugane S, et al. Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population. *Cancer*. 2007;110(2):353-62.
- 5) Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, et al. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis*. 2001;22(6):913-6.
- 6) Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *The Kurume medical journal*. 2003;50(3-4):121-30.
- 7) Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(11 Pt 1):1227-33.
- 8) Fukushima W, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Alcohol drinking and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC*

neurology. 2010;10:111.

- 9) Tani T, Ando W, Fukushima W, Hamada H, Takao M, Ito K, et al. Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence. *Modern rheumatology*. 2021:1-19.
- 10) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *American journal of epidemiology*. 1993;137(5):530-8.

臨床調査個人票（更新）作成時の記載マニュアルの作成

楫野良知、井上大輔、加畑多文（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 整形外科学）

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

3. 研究結果

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

4. 考察および結論

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

5. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

6. 知的所有権の取得状況

該当なし

7. 参考文献

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

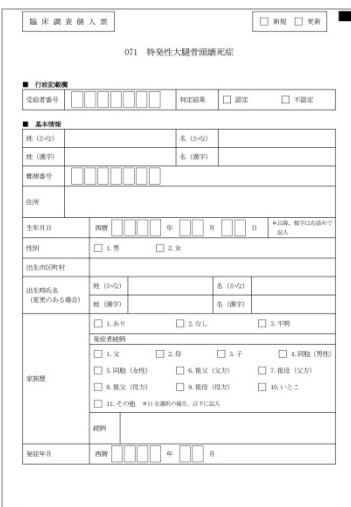
(資料 1)

特発性大腿骨頭壊死症 臨床調査個人票 更新書類作成時の記載マニュアル

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

各項目の記載内容は、下記のいずれかとする。

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

 <p>1703-0071-000-01</p>	<p>1 ページ</p> <p>■ 基本情報</p> <p>(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。</p> <p>【補足】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 変更がなければ、<u>初回申請時の内容</u>でよい。・ 内容更新した場合は、3 ページの「特記すべき事項」欄に、その旨、記載する。
--	--

社会状況					
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護	<input type="checkbox"/> 2. 要支援	<input type="checkbox"/> 3. なし		
要介護度	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
生活状況					
移動の自由度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない	<input type="checkbox"/> 2. 歩くのが困難がある			
	<input type="checkbox"/> 3. 履き足りである				
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗髪や着替えに問題はない	<input type="checkbox"/> 2. 歩くのが困難がある			
	<input type="checkbox"/> 3. 自分でできない				
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない	<input type="checkbox"/> 2. 歩くのが困難がある			
	<input type="checkbox"/> 3. 行うことができない				
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない	<input type="checkbox"/> 2. 中程度	<input type="checkbox"/> 3. 多い		
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない	<input type="checkbox"/> 2. 中程度			
	<input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項

A. 種別判定 ※ 種別判定は1つまたは複数記入する

1. 診断時、診断時直前1箇月の正誤集及び種別判定に関する、関節炎の最小化が1つ以上、1箇月に1箇所以上見られること(を要する)

1. 骨節炎 (erosion signs (骨節炎や骨質減少) を含む) の有無	右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	
	左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	
2. 骨節内の骨質減少の形成の有無	右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	
	左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	

3. 骨節内の骨質減少の形成の有無

右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし
左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし

4. 骨節内の骨質減少領域 (骨) 強調領域で、骨質減少領域の正誤集が形成されているもの

右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし
左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし

1703-0071-000-02

2 ページ

■ 社会保障/生活状況

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

■ 診断基準に関する事項

(B) 初回申請時の内容と同じものを記載する。

【補足】

- ・ 診断基準は、新たに検査を追加したり、対側関節の確定診断がついたりした場合には内容を更新する。
- ・ 内容更新した場合は、3 ページの「特記すべき事項」欄に、その旨、記載する。

骨質減少					
1. 骨質減少領域(骨)強調領域で、骨質減少領域の正誤集が形成されているもの	右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし	
	左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし	
2. 骨節内の骨質減少の形成の有無					
右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし		
左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし		

3. 骨節内の骨質減少の形成の有無

右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし
左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし

4. 骨節内の骨質減少領域 (骨) 強調領域で、骨質減少領域の正誤集が形成されているもの

右	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし
左	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 検査なし

5. 骨質減少

以下の両側を両方に全て認めず、全て認めず、両側又は両側又は両側又は両側

<input type="checkbox"/> 1. 一側性大関節症性関節炎	<input type="checkbox"/> 2. 急性関節炎性関節炎	<input type="checkbox"/> 3. 大関節症性関節炎
<input type="checkbox"/> 4. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 5. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 6. 骨質減少と腫脹性関節炎
<input type="checkbox"/> 7. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 8. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 9. 骨質減少と腫脹性関節炎
<input type="checkbox"/> 10. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 11. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 12. 骨質減少と腫脹性関節炎
<input type="checkbox"/> 13. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 14. 骨質減少と腫脹性関節炎	<input type="checkbox"/> 15. 骨質減少と腫脹性関節炎

< 関節の分布 >

1. 両側性 A1-A3のうち、2項目以上を満たす 1. 該当 2. 非該当

1703-0071-000-03

3 ページ

■ 診断基準に関する事項 (つづき)

(B) 初回申請時の内容と同じものを記載する。

【補足】

- ・ 新規の罹患関節が発覚した場合 (MRI 等でも良い)は、内容を更新し、3 ページの「特記すべき事項」欄に、その旨、記載する。

■ 鑑別診断

(B) 初回申請時の内容と同じものを記載する。

■ 症状の概要、経過、特記すべき事項など。

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

■ 発症と経過

発症年月 (発症部位は左側)	右	西暦	年	月
	左	西暦	年	月

生活歴

1. あり 2. なし

職業

1. 1日平均日米換算労働した時間 (注1)

年数

注1 アナログ作業を伴うもの(例) 漁業など、シフト勤務、タイムカードなし、職種不明、シフト勤務

職業

1. あり 2. なし

経過

ステロイド全身投与歴

1. あり 2. なし

3. あり 4. あり 5. 多発性関節炎・皮膚病

6. あり 7. あり 8. ショーダン症候群

その他疾患

最も重要なものを1つ

9. 糖尿病 10. 腎臓病 11. ショーダン症候群

12. 高血圧 13. 高脂血症 14. 高尿酸血症 15. 慢性腎臓病 16. その他

上記疾患の確定診断の有無

1. あり 2. なし 3. 不明

確定診断の時期

西暦

年

月

ステロイド投与期間

1. 日平均投与量

mg/日

注1 1日平均日米換算労働時間(注1)は、1日平均労働時間(注1)に労働時間(注1)を乗じたものである。

1703-0071-000-04

4 ページ

■ 発症と経過

(B) 初回申請時の内容と同じものを記載する。

【補足】

- ・ 発症年月のみ、反対側に新規で発症した場合には、内容を更新し、3 ページの「特記すべき事項」欄に、その旨、記載する。

■ 治療その他

右股関節の治療法

1. 保存療法 2. 手術 (過去6か月以内及び今後6か月以内)

時期 西暦 年 月 日

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

左股関節の治療法

1. 保存療法 2. 手術 (過去6か月以内及び今後6か月以内)

時期 西暦 年 月 日

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

右膝の治療法 (変形)

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

骨切り術・骨移植術の種類 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. その他

骨切り術の時期 西暦 年 月 日

骨移植術の時期 西暦 年 月 日

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

人工骨関節置換の時期 西暦 年 月 日

人工関節置換の時期 西暦 年 月 日

1703-0071-000-05

5 ページ

■ 治療その他

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

右股関節の治療法

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

骨切り術・骨移植術の種類 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. その他

骨切り術の時期 西暦 年 月 日

骨移植術の時期 西暦 年 月 日

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

人工骨関節置換の時期 西暦 年 月 日

人工関節置換の時期 西暦 年 月 日

■ 重症度分類に関する事項

両股関節

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

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

右股関節

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

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

1703-0071-000-06

6 ページ

■ 治療その他 (つづき)

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

■ 重症度分類に関する事項

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

【補足】

- 何らかの手術を施行した場合には、手術直前の重症度分類を記載する。

日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA Hip score)

歩行

1. 股関節に関する苦痛がない (20 点)
2. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (10 点)
3. 歩行時痛みがない (ただし、歩行開始時あるいは長時間歩行後痛を伴うことはある) (20 点)
4. 歩行距離が長い (歩行距離が 1000m 以上) (20 点)
5. 歩行速度が速い (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)
6. 歩行時に歩行速度が 0.8 以上 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)

点数 右: 点 左: 点

可動域

歩行: 関節角度を 11 度増やし、10 度減し、1 度以上の歩行速度を維持して歩行する (関節可動域のある場合にはこれを引く。関節鏡で評価)

右 度 点

左 度 点

歩行速度: 歩行速度を 11 度増やし、9 度以下を 8 点、1 度以上 10 度未満を 7 点、10 度以上 10 度未満を 6 点、10 度以上 10 度未満を 5 点、10 度以上 10 度未満を 4 点、10 度以上 10 度未満を 3 点とする。

右 度 点

左 度 点

合計点数 右: 点 左: 点

歩行能力

1. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)
2. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)
3. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)
4. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)
5. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)
6. 歩行時歩行速度が正常 (歩行速度が 0.8 以上) (20 点)

点数 右: 点 左: 点

1703-0071-000-07

7 ページ

■ 日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA hip score)

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載する。

性別	<input type="checkbox"/> 男 (4点) <input type="checkbox"/> 女 (4点)
主な仕事 (家事を含む) ※同僚の3分、休憩を要する場合は1時間とする。3分ぐいし以上できない場合は不可とする。	<input type="checkbox"/> 4. 専業 (4点) <input type="checkbox"/> 5. 同僚 (2点)
日常生活 しんどいこと、立ち上がり (支障が必要な場合は同欄とする)	<input type="checkbox"/> 1. 専業 (4点) <input type="checkbox"/> 2. 同僚 (2点)
認知の低下 (字字やを書ける場合は同欄とする)	<input type="checkbox"/> 1. 専業 (4点) <input type="checkbox"/> 2. 同僚 (2点)
車、バスなどの乗り降り	<input type="checkbox"/> 1. 専業 (4点) <input type="checkbox"/> 2. 同僚 (2点)
合計点数	<input type="text"/> 点
右分節	<input type="text"/> 点
右判定	<input type="checkbox"/> 1. 優 (90点以上) <input type="checkbox"/> 2. 良 (80点以上90点未満)
左分節	<input type="text"/> 点
左判定	<input type="checkbox"/> 1. 優 (90点以上) <input type="checkbox"/> 2. 良 (80点以上90点未満)
右判定	<input type="checkbox"/> 3. 可 (70点以上80点未満) <input type="checkbox"/> 4. 不可 (70点未満)
左判定	<input type="checkbox"/> 3. 可 (70点以上80点未満) <input type="checkbox"/> 4. 不可 (70点未満)

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無 1. あり

開始時期 西暦 年 月

継続の見込み 1. あり 2. なし

種類 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器
 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器

実行状況 1. 間欠的実行 2. 夜間継続的に実行
 3. 1日中実行 4. 現在还未実行

1703-0071-000-08

8 ページ

■ 日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA hip score)

(つづき)

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載。

■ 人工呼吸器に関する事項

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載。

食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助
服薬とポイント服の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度分節
	<input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助
整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節/不可
トイレット動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助
入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節/不可
歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度分節
	<input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助
階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 不能
更衣	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助
排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助
排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分分節 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名

指定院番号

医療機関所在地

電話番号 ※ハイフンを除く、区別が不明

医師の氏名 印

記載年月日 西暦 年 月 日

・本表は、医師による診断結果、患者の同意を得て、診療録上の内容に基づき作成し、1ヶ月以内の期限内に提出していただくものとします。ただし、医師の同意を得ずして提出された場合は、提出されたものと見做されません。

・診療録に於ける記載内容については、適切な診療行為の下で実施されている診療で、規定の点数に達しない場合は、点数を算入していません。

・診療録に於ける記載内容については、適切な診療行為の下で実施されている診療で、規定の点数に達しない場合は、点数を算入していません。

・記載内容が、医師の同意を得ずして提出された場合は、提出されたものと見做されません。

1703-0071-000-09

9 ページ

■ 生活状況

(A) 更新書類作成時の直近の内容を記載。

【問い合わせ先】

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業研究班

「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」

事務局

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2番2号

大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学

研究代表者 大阪大学運動器医工学治療学 菅野 伸彦

事務局担当 大阪大学運動器医工学治療学 安藤 渉

COVID-19 治療によるステロイド関連大腿骨頭壊死症の 3 例

伊藝尚弘、仲宗根哲、翁長正道、鷺崎郁之、西田康太郎

(琉球大学大学院医学研究科 整形外科学講座科学)

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)

COVID-19感染拡大に伴い、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。今回、沖縄県における COVID-19 治療後のステロイド関連 ONFH を 3 例経験したが、プレドニゾロ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、プレドニゾロ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。

1. 研究目的

COVID-19 感染症は世界的に流行し、日本でも感染者数が増加している。特に 2021 年では、沖縄県は人口あたりの感染者数の増加が著明に増加した。中等度から重度の COVID-19 感染症に対しては副腎皮質ステロイド全身投与が用いられることが多い¹⁻³⁾。過去に重症急性呼吸器症候群(SARS: severe acute respiratory syndrome)が流行した際は、副腎皮質ステロイドが広く使用され、治療後のステロイド大腿骨頭壊死症の発生率は 24.1%であったと報告がある⁴⁾。今回、COVID-19 治療によるステロイド関連 ONFH を 3 例経験したので報告する

2. 研究方法

症例1: 62 歳女性、BMI 21.2、COVID-19 感染症中等度の治療のため入院、デキサメタゾン 6 mg/日内服開始した。いったん症状改善したが、肺炎で再入院し 39 日間デキサメタゾン内服を継続した(徐々に漸減して終了)。プレドニゾロン(PSL)換算の累積投与量は 1128 mg であった。治療から 8 カ月で左股関節痛が出現し、MRI で両側 ONFH と診断した。特に既往はなく、喫煙歴や飲酒歴もなかった。診察時の JOA hip score は右 86 点、左 54 点であった。単純 X 線像で両側帯状硬化像を認めたが、大腿骨頭の圧潰は認められなかった。単純 MRI、T1強調画像で両側低信号バンド像、脂肪抑制画像で骨頭内びまん性

高信号を認め、右 Type B、Stage 2、左 Type B、Stage3A と診断した。その後圧潰進行なく、保存的治療で経過観察中である。

症例 2: 40 歳男性、BMI 27.7、COVID-19 感染症中等度の治療のため入院、デキサメタゾン 6.6mg を 2 週間経静脈的に投与された。PSL 換算の累積投与量は 554mg であった。治療から 7 カ月で両股関節痛が出現、MRI で両側 ONFH と診断した。特に既往はなく、現在は禁煙しているが 20 本/日×14 年間の喫煙歴があり、ビール 500ml 3 本/日×20 年間の飲酒歴があった。診察時の JOA hip score は右 34 点、左 45 点であった。単純 X 線像で両側帯状硬化像、大腿骨頭の圧潰を認めた。単純 MRI、T1強調画像で両側低信号バンド像、脂肪抑制画像で骨頭内びまん性高信号を認め、両側 TypeC2、Stage3B と診断とした。その後軽度圧潰進行を認めたが、保存的治療で疼痛改善し現在経過観察中である。

症例 3: 34 歳女性、BMI 24.3、COVID-19 感染症中等度の治療のため入院、デキサメタゾン 6.6mg を 10 日間経静脈的に投与された。PSL 換算の累積投与量は 396mg であった。治療から 6 カ月で両股関節痛が出現し近医受診したが経過観察されていたが、その後疼痛増悪あり歩行困難のため前医救急搬送された。既往にうつ病、パニック障害があり、喫煙歴はないが、

ビール 350ml 6 本/日×14 年間の飲酒歴があった。診察時の JOA hip score は右 6 点、左 6 点であった。単純 X 線像で両側帯状硬化像、大腿骨頭の圧潰、単純 MRI、T1強調画像で両側低信号バンド像、脂肪抑制画像で骨頭内びまん性高信号を認め、両側 Type C2、Stage 3B と診断とした。左 ONFH に対して人工股関節置換術を行い、術後独歩可能となり右 ONFH に対しては保存的に経過観察中である。3 例とも 2021 年のアルファ株～デルタ株流行期に COVID-19 に感染していた。

3. 考察

ステロイド関連 ONFH に関して、ステロイド全身投与で 20 倍、特に 16.6mg/日以上でオッズ比 3.7 倍と報告や、プレドニゾロン投与量が 40mg/日以上で骨壊死と正の相関があるといった報告がある⁵⁾。COVID-19 感染後の ONFH についての報告はまだ少ないが、COVID-19 感染後 ONFH を発症した 22 例の発症期間が平均 7.5 カ月、プレドニゾロン平均累積投与量が 811mg であったとの報告があり⁶⁾、本研究は 3 例報告であるが、発症期間平均 7 カ月、累積投与量 692mg と類似した結果であった。一方で Guo らは、SARS 治療後のステロイド関連 ONFH が 24.1%であったと報告し⁴⁾、その際のプレドニゾロン平均投与量は 3000～4000mg/日と、今回の COVID-19 治療後の ONFH と比較すると多かった。本研究で最も多かったプレドニゾロン換算平均投与量でも 1128mg と、SARS 流行の際の平均投与量と比較すると小さい値であり、ステロイド以外の ONFH 発症の原因も考えられた。症例 2 と 3 は飲酒歴があり、アルコールが関連している可能性があり、飲酒歴のない症例 1 では COVID-19 感染症の合併症である血栓症が関連している可能性が考えられた。Agarwala らは COVID-19 感染後の ONFH を 3 例報告しておりプレドニゾロン平均投与量が 758mg と少なく、COVID-19 感染症の後遺症の一つであると述べている⁷⁾。COVID-19 感染症が ONFH を引き起こす病態は解明されてはいないが、全身に血栓症を起こす可能性のあるウイルスであり、今後さらなる症例報告や研究が必要と思われた。

4. 結論

COVID-19 治療によるステロイド関連大腿骨頭壊死症を 3 例経験した。全症例で両側発症、2 例は保存

的治療、1 例 1 股で手術治療がおこなわれた。COVID-19 患者増加と大腿骨頭壊死症の発生にはさらなる研究が必要と考えられた。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7. 参考文献

- 1) Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Crit Care Med. 2021;49(3):e219-e34.
- 2) Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
- 3) 加藤康幸ら. 新型コロナウイルス感染症診療の手引き. 2021. 第 5 版.
- 4) Guo KJ, Zhao FC, Guo Y, Li FL, Zhu L, Zheng W. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: a retrospective study. Bone Joint J. 2014;96-B(2):259-62.
- 5) 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診療ガイドライン. 2019.
- 6) 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;56(7):1259-67.

- 7) Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. BMJ Case Rep. 2021;14(7).

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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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^{4, 5)}。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/m²(19~31kg/m²)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-dimer・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/m²、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[®]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

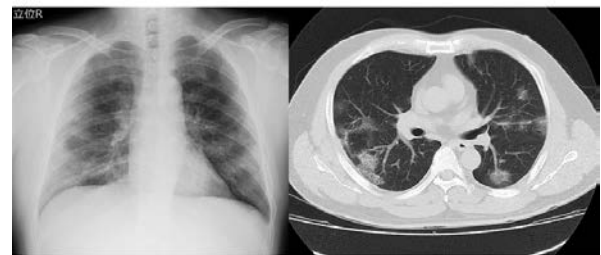


図 1 入院画像所見。多発性に抹消型のすりガラス陰影を認める。典型的な COVID-19 による肺炎の所見である。

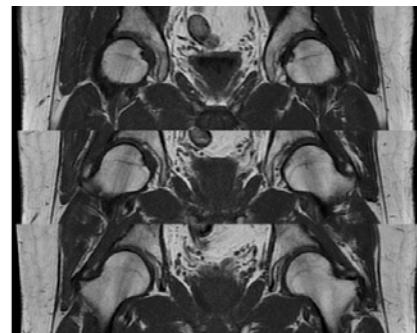


図 2 COVID-19 発症後 1 ヶ月の MRIT1 強調画像。左大腿骨頭にバンド像を確認できる。

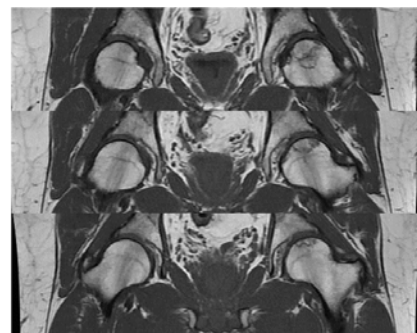


図 3 COVID-19 発症後 3 ヶ月の MRIT1 強調画像。左大腿骨頭のバンド像が明瞭化している。

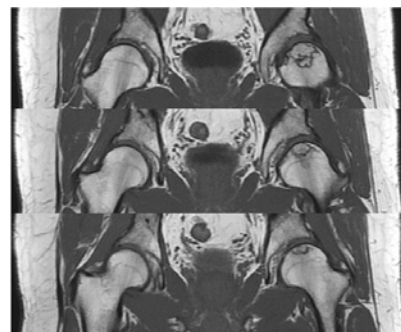


図 4 COVID-19 発症後 12 ヶ月の MRIT1 強調画像。骨頭圧潰なく経過している。

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^{6,7)}。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⁸⁾。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⁹⁾。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^{4,5)}。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^{10,11)}。ONFH は大腿骨頭虚血により引き起こされるが¹²⁾、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はすることがむずかしい。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¹³⁾、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.

特発性大腿骨頭壊死症に対する SPECT/CT 所見の特徴

安藤 渉 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
高尾正樹 濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

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

1. はじめに

厚生労働省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班では、1986 年に最初の特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)診断基準、病期・病型分類を策定¹⁾、広く臨床研究の場で用いられてきた。その後、1996 年により高精度かつ単純化した基準に改訂された²⁾。ONFH 診断基準として、1)X線所見:骨頭圧潰または Crescent sign、2)X線所見:骨頭内の帯状硬化像、3)骨シンチグラフィー:cold in hot 像、4)骨生検標本:修復反応を伴う骨壊死像、5)MRI:T1 強調像/骨頭内帯状低信号域(Band 像)の 5 項目中 2 項目を満たした場合 ONFH 確定診断が可能であるとした³⁾。

診断項目の一つである骨シンチグラフィーは感度 70%と、骨生検標本の感度 100%について、高い感度を有している⁴⁾。

一方、MRI の普及により骨シンチグラフィー実施頻度、病理学的検査頻度は低下している。ONFH 定点モニタリングによる解析によると、骨シンチグラフィーにおける診断の経年的調査では、確定診断時に骨シンチグラフィーの異常所見が報告された関節の割合は経年的に減少していたと報告されている⁵⁾。

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

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

2. 目的

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

3. 方法

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

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

4. 結果

症例提示

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



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

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

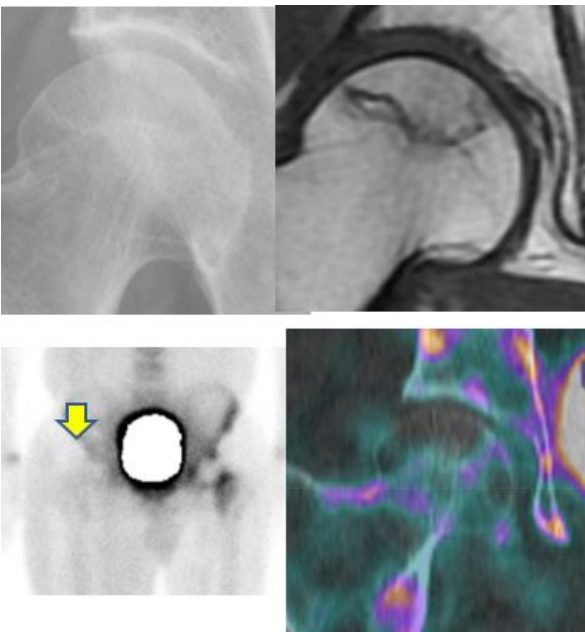


図2: Stage 2 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

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

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

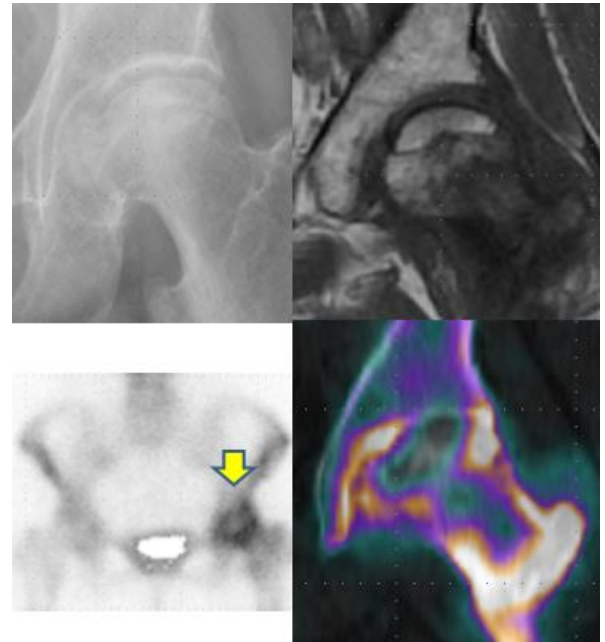


図3: Stage 3a 症例①。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

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

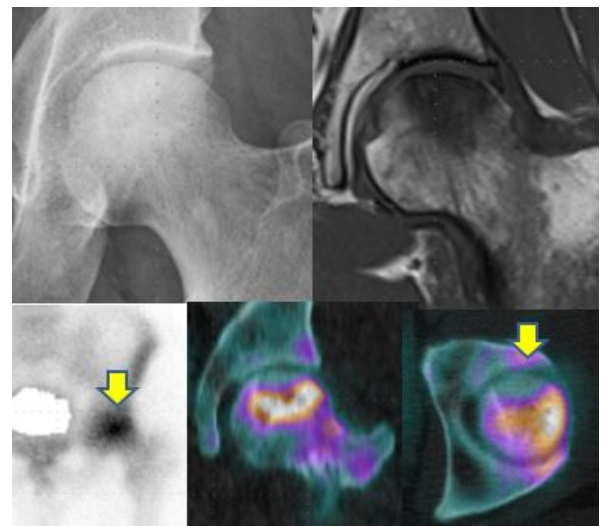


図4: Stage 3a 症例②。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

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

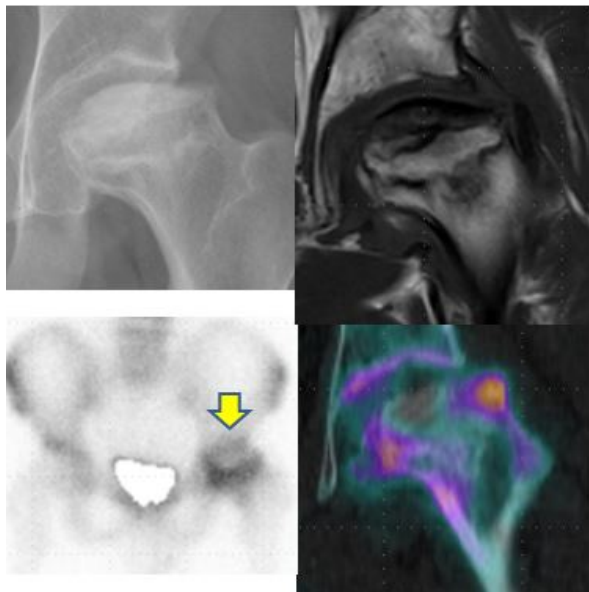


図 5: Stage 3b 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

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

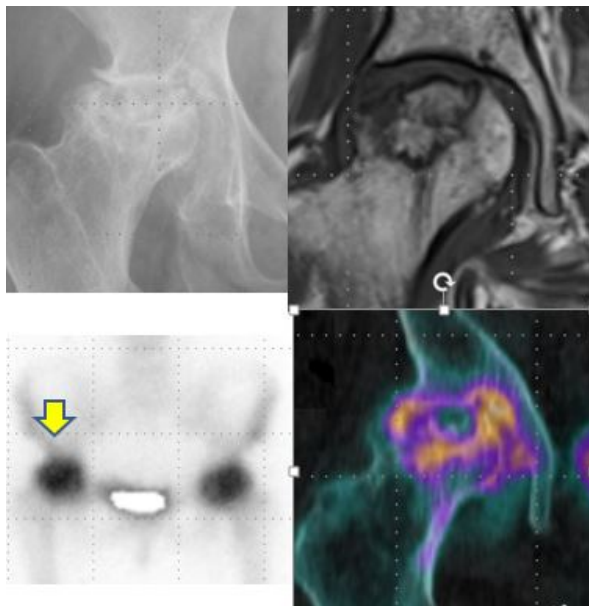


図 6: Stage 4 症例。右上:単純 X 線像, 左上: MRI T1 強調像, 右下: 骨シンチグラフィ像, 左下: SPECT/CT 像。

以上をまとめると次の通りである。(表 1)

骨シンチグラフィ

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

SPECT/CT

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

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

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

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

表 2: ONFH 各病期における臼蓋側の SPECT/CT の集積

5. 考察

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

Ryu らは、腎移植患者で単純 X 線所見がなく股関

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

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

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

6. 結論

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

7. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

8. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

9. 参考文献

- 1) 小野啓郎ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準、病期、病型分類. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、昭和 60 年度研究報告書、1986, p331-336.
- 2) 高岡邦夫ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準(最終報告). 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成 7 年度研究報告書、1996, p35-37.
- 3) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002; 7: 601-5.
- 4) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone Joint Surg Br. 1999; 81(4): 590-5.
- 5) 坂井 孝司ほか: 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業、特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模他施設研究、平成 26 年度総括・分担研究報告書。2015, p41-42.
- 6) Ryu JS, Kim JS, Moon DH, Kim SM, Shin MJ, Chang JS, Park SK, Han DJ, Lee HK. Bone

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

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

特発性大腿骨頭壊死症 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¹⁻³⁾。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⁴⁾。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⁵⁻⁸⁾。

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⁹⁻¹¹⁾。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⁹⁻¹⁰⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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¹²⁾。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¹⁴⁾、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)¹⁵⁾、Oxford Hip Score (OHS)¹⁶⁻¹⁸⁾、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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。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臨床上重要であるが、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²¹⁻²²⁾。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¹⁰⁾。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^{9, 11)}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²³⁾、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.

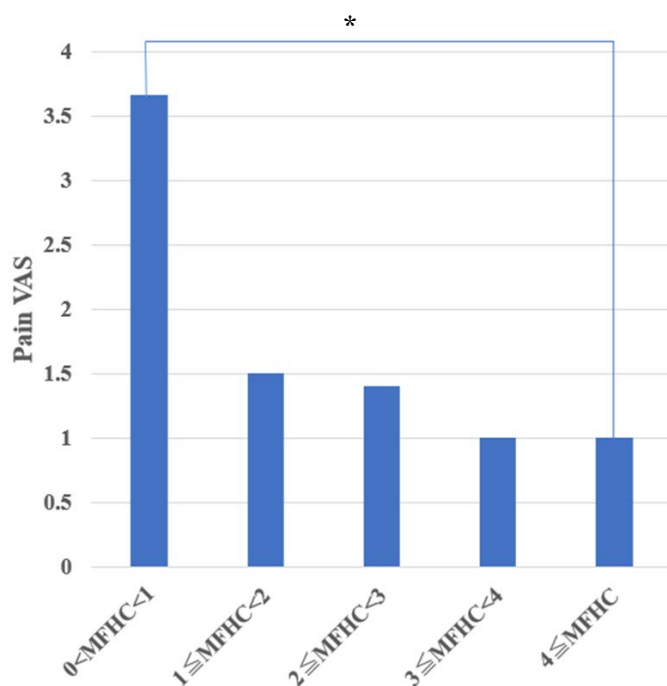
- 4) Fukushima W, Fujioka M, KuBo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(10): 2715-2724
- 5) LarBpaiBoonpong V, Turajane T, Sisayanarane T. Reliability and clinical outcomes of preoperative 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

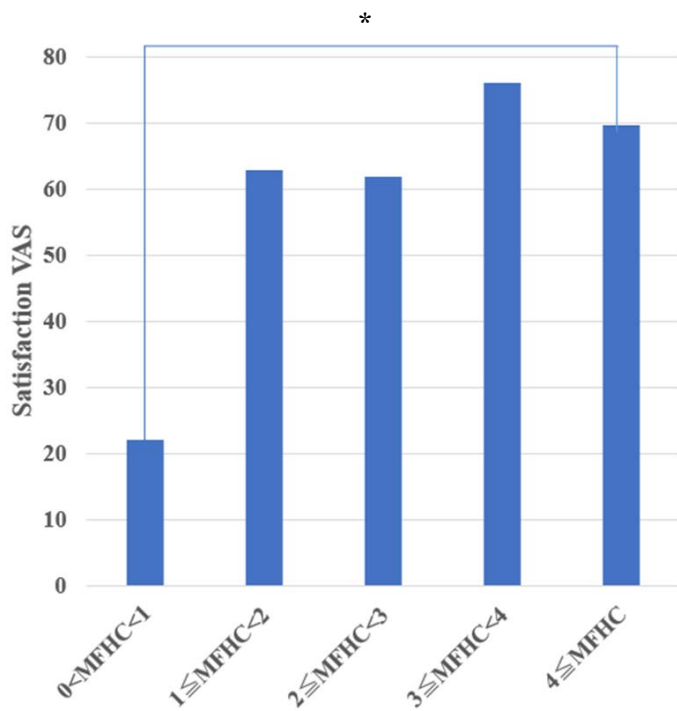
JHEQ = The Japanese Orthopaedic Association hip disease evaluation questionnaire; SF12v2 = 12-Item Short-Form Health Survey version 2; OHS = Oxford hip score; VAS = visual analogue scale; PCS = physical component summary; MCS = mental component summary; RCS = role/ social component summary



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

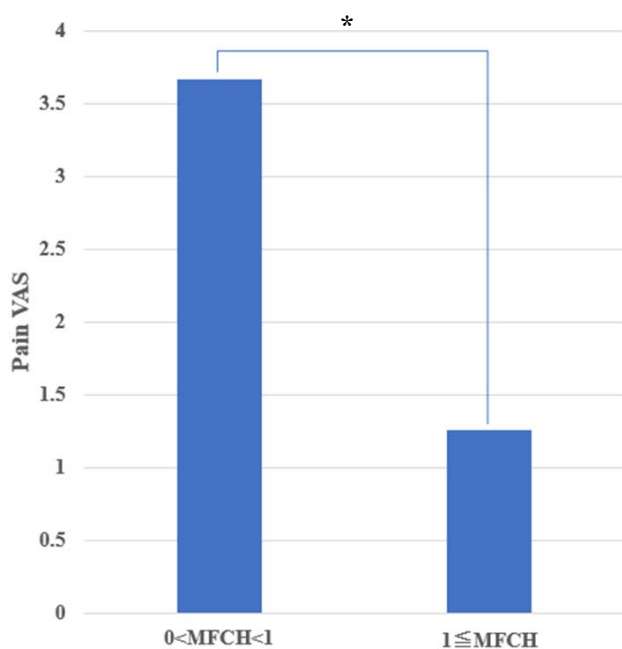
Pain VASは、0mm < MFHC ≤ 1mmの群では、MFHC ≤ 4mmの群に比べて有意に良好であった。



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

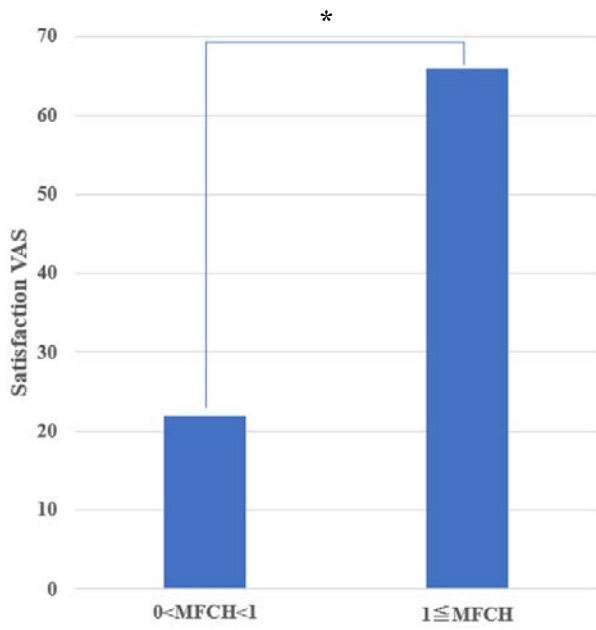
Satisfaction VASは、0mm < MFHC ≤ 1mmの群で、MFHC ≤ 4mmの群に比べて有意に良好であった。



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。

令和2年-4年度報告書

特発性大腿骨頭壊死症に対する術前術後5年 QOL 評価と就労の実態

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 整形外科学)
関 泰輔 (愛知医科大学メディカルセンター 整形外科学)
林 申也 (神戸大学大学院医学研究科 整形外科)
安藤 渉、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

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

本研究の目的は、ONFH 術前術後5年の経時的 QOL の推移と、術後における患者の就業の実態を明らかとすることとした。

I. 術前術後5年 QOL 評価

2015年2月-2017年9月に手術が施行された対象者の、術前術後5年の経時的 QOL の推移を明らかとすることとした。術後5年に追跡ができた109人(男性61人、女性48人、平均年齢46.7歳)を対象とした。QOL 調査は股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、包括的健康関連 QOL:SF-12v2 を用いた。術後において SF12v2 (MCS:精神的側面) 以外のすべての項目で有意な改善が認められた。SF12v2 (RCS:役割/社会的側面) は術後1年で、他の項目は術後6か月で有意に改善し、JHEQ 動作、OHS は術後6か月から1年でも有意に改善していた。術後2年-5年には有意な変化は認められなかった。

II. 術後5年の就労の実態と QOL

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年に仕事についての記載があった108人(男性61人、女性47人、平均年齢47.1歳)を対象とした。術式は人工股関節置全換術(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)に有意な改善が認められなかった。

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)¹⁾となっている。日本におけるONFHの男女比は1.2~1.8:

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

ONFHは単純X線検査とMRIにより判断される壊死領域の大きさや位置に基づいた病型がその自然経過に重要であると言われている³⁻⁶⁾。重症度分類である病型・病期に応じて、人工股関節全置換術(Total

Hip Arthroplasty: THA)⁷⁾や大腿骨骨切り術(Femoral Osteotomy: FO)⁸⁻¹⁰⁾、再生医療¹¹⁾が行われている。

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

ONFH 患者の QOL についての報告は、その進行度や患者背景により異なる特徴があることが報告されている^{13,14)}。また、手術療法による QOL への影響についての報告は THA と FO の術後評価についていくつか報告がみられる¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし十分な症例数において術前術後の経緯を経時的に検討した報告は見られない。また、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【研究 I】ONFH に対する術前術後 QOL 評価を明らかとすること、【研究 II】ONFH 患者の術前術後 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

調査は 2015 年 2 月-2017 年 9 月に行い、対象選択基準は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班所属 16 施設を受診した ONFH 患者のうち、調査への説明ののち同意の得られた調査表に自己記入できる手術前患者とした。術後は 6 か月、1 年、2 年、5 年後に調査を行った。外来受診時に、調査票を配布し自己記入後に回収した。倫理的配慮として、調査の目的と概要、調査に参加しない場合も不利益は被らないことを文書にて説明し、同意の得られた患者に調査を行った。データは匿名番号を付し、個人が特定されないようにして扱った。本研究は研究者所属倫理委員会・調査対象施設倫理委員会の承認を得て行った。

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。

2) 対象者

研究 I : 術後 5 年時の追跡ができた患者 109 人(男

性 61 人、女性 48 人、平均年齢 46.7 歳、人工股関節全置換術(THA)79 人、骨切り術(FO)30 人を対象とした。(表 1)

研究 II : 術後 5 年時の追跡ができ、仕事についての記載のあった患者 108 人(男性 61 人、女性 47 人、平均年齢 47.1 歳)を対象とした。(表 4)

3) 分析方法

研究 I : QOL 得点の術前、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年、術後 5 年の経時的変化を確認した。解析は Wilcoxon の符号付順位検定を行った。

研究 II : 就業による 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 の順位和検定、Wilcoxon 符号付順位検定を行なった。

解析ソフトは IBM SPSS Statistics v28.0.1 Windows 版を用いた。

4) 調査票の構成

患者 QOL は疾患特異性尺度と包括的尺度の両方を用いることが良いとされ¹⁸⁾、本研究でも股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)¹⁹⁾、Oxford Hip Score(OHS)²⁰⁻²²⁾を用い、包括的健康関連 QOL 質問紙として SF-12v2 を用いた²³⁾。

JHEQ は 22 問 4 項目からなる日本人の生活様式を反映している股関節患者評価である。痛み、動作、メンタルの 3 項目の配点は 0-28 で得点が高い方がよく、痛みと動作は左右別に得点が算出できる。「股関節の状態」は股関節の不満を表すものであり低いほうが良いとされる 0-100 の VAS で測定し、痛みの VAS も同様に測定できる。JHEQ は ONFH 患者を対象としての妥当性の検証もなされている^{24,25)}。解析にあたり、痛みの VAS と股関節の左右両方の得点が算出される JHEQ(痛み)、(動作)の得点は、手術側の得点を用いた。

OHS は 12 問からなる股関節の痛みと日常生活動作を評価する尺度である。0-48 の配点とし得点が高ければ良い QOL であることを示す^{26,27)}。

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、高ければ良い QOL であることを示す。

3. 研究結果

【研究Ⅰ】

1) 術前、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年、術後 5 年の経時的得点変化

術前から術後 5 年にかけての QOL 変化は術後 6 か月で JHEQ 股関節の状態 ($p < 0.001$)、痛み VAS ($p < 0.001$)、JHEQ 痛み ($p < 0.001$)、JHEQ 動作 ($p = 0.003$)、JHEQ メンタル ($p < 0.001$)、OHS ($p < 0.001$)、SF-12v2 (PCS: 身体的側面) ($p < 0.001$) が改善していた。SF-12v2 (RCS: 役割/社会的側面) は術後 1 年で改善していた ($p = 0.008$)。SF-12v2 (MCS: 精神的側面) は有意な改善は認められなかった。

JHEQ 動作 ($p = 0.004$)、OHS ($p = 0.016$) は術後 6 か月から 1 年でも有意に改善していた。術後 2 年から 5 年には有意な改善が認められたものはなかった。(Wilcoxon 符号付順位検定、Bonferroni 調整) (表 2、表 3)。

【研究Ⅱ】

1) 就業実態

術前に就業があったものは 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 就業継続の人「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 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

術前から術後 5 年で 就業継続の人は A 群とし (55 人)、「就業なし」⇒「就業あり」となった人は B 群 (14 人)、「就業あり」⇒「就業なし」となった人は C 群 (10 人) とした。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。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 5)。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 6)。

4. 考察

本研究結果により ONFH 患者の QOL は術後 6 か月から 1 年までに有意な改善が認められたこと。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。

QOL の改善結果は先行研究においての手術による QOL 改善効果の報告と同様の結果であった¹⁵⁻¹⁷⁾。

また、先行研究でも THA 後の就業率は 80% を超えていた²⁸⁾ 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「落ち着いて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²⁹⁾、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」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³⁰⁾、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 患者は術後 6 か月から 1 年で身体的 QOL が改善し、役割/社会的側面は術後 1 年で改善が認められた。術後 2 年以降の変化は認められなかった。
- ・ 術前から術後 5 年において「就業なし群」は JHEQ メンタルと SF-12v2(RCS:役割/社会的側面)に有意な改善が認められなかった。

7. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 上杉裕子、坂井孝司、安藤渉、関泰輔、林申也、中村順一、稲葉裕、高橋大介、伊藤重治、中島康晴、間島直彦、加畑多文、須藤啓広、神野哲也、名越智、山本謙吾、仲宗根哲、山本卓明、菅野伸彦。特発性大腿骨頭壊死症患者の術前術後の就業状態の実態 第 47 回日本股関節学会学術集会、2020 年 10 月 23、24 日（三重県四日市市）
 - 2) 坂井孝司、上杉裕子、安藤 渉、関泰輔、林申也、中村順一、稲葉裕、高橋大介、伊藤重治、中島康晴、間島直彦、加畑多文、須藤啓広、神野哲也、名越智、山本謙吾、仲宗根哲、山本卓明、菅野伸彦。特発性大腿骨頭壊死症に対する THA・大腿骨骨切り術における経時的 QOL 調査 第 92 回日本整形外科学会学術総会、

2020 年 5 月 21-24 日（福岡県福岡市）

- 3) 上杉裕子、安藤渉、坂井孝司、関泰輔、林申也、中村順一、稲葉裕、高橋大介、伊藤重治、中島康晴、間島直彦、加畑多文、須藤啓広、神野哲也、名越智、山本謙吾、仲宗根哲、山本卓明、菅野伸彦。特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 患者の術後 5 年の追跡調査:経過、QOL、就業の実態。第 48 回日本股関節学会学術集会、2021 年 10 月 22、23 日(奈良県奈良市)
- 4) 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)
- 5) 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, Zywiol MG, Marker DR, McGrath MS, Delanois RE. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. A systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92-A: 2165-2170
 - 7) LarBpaiBoonpong V, Turajane T, Sisayanarane T, Reliability and clinical outcomes of preoperative evaluations in modern total hip resurfacing and total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Med Assoc Thai.* 2009 Dec; 92 Suppl 6: S120-127
 - 8) 関 泰輔, 長谷川 幸治. 大腿骨頭壊死症- 関節温存手術とその限界-, 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の適応と限界 *Orthopaedics* 2011; 24 卷 8 号: 57-62.
 - 9) Vukasinovic Z, Spasovski D, Slavkovic N, Bascarevic Z, Zivkovic Z, Starcevic B. Chiari pelvic osteotomy in the treatment of adolescent hip disorders: possibilities, limitations and complications. *Int Orthop.* 2011 Aug; 35(8):1203-1208
 - 10) Sonoda K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Yamaguchi R, Iwamoto Y. Outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for posttraumatic osteonecrosis of the femoral head with a mean follow-up of 12.3 years. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015 Sep; 135(9):1257-1263
 - 11) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop.* 2009; 43(1): 40-45
 - 12) 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) Kanoh T, Ishiguro N, Kawabe K. Quality of life 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 Orthp Sci. 2009; 14: 35-39
 - 22) Murray DW, Fitzpatrick R, Rogers K, Pandit H, Beard DJ, Carr AJ, Dawson J. The use of the Oxford hip and knee scores. J Bone Joint Surg Br. 2007 Aug; 89(8):1010-1014
 - 23) Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Medical Care 1996; 34(3): 220-233
 - 24) 関 泰輔, 長谷川 幸治. 股関節疾患評価質問票(JHEQ)の信頼性と妥当性の解析 Hip Joint 2014; 40: 49-52.
 - 25) 竹上 靖彦, 関 泰輔, 池内 一磨, 天野 貴文, 笠井 健広, 樋口 善俊, 小松 大悟, 長谷川 幸治. 日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)を用いた偏心性寛骨臼回転骨切り術(ERAO)の術前後の評価 Hip Joint 2015; 41: 163-166.
 - 26) Nilsdotter 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, Harrisa 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-, 東日本整災会誌, 2008; 20 巻: 44-47.

表 1. 研究 I : 対象者の属性

年齢	平均(SD)	46.7	(15.4)	17-76
BMI	平均 (SD)	23.1	(3.6)	14.3-35.2
		人数	%	
性別	男性	61	56.0	
	女性	48	44.0	
術式	人工股関節全置換術 (THA)	79	72.5	
	骨切り術	30	27.5	
関連要因	ステロイド投与歴	56	51.4	
	習慣性飲酒のみ	25	22.9	
	両方あり	23	21.1	
	両方なし	5	4.6	
病型	type A	0	0.0	
	type B	6	5.5	
	type C1	35	32.1	
	type C2	68	62.4	
病期	stage 1	0	0.0	
	stage 2	7	6.4	
	stage 3A	45	41.3	
	stage 3B	27	24.8	
	stage 4	30	27.5	

表 2. 研究 I : JHEQ, OHS, SF-12v2 の術前・術後スコア

	術前				術後 6 か月				術後 1 年				術後 2 年				術後 5 年			
	平均値	中央値	四分位範囲		平均値	中央値	四分位範囲		平均値	中央値	四分位範囲		平均値	中央値	四分位範囲		平均値	中央値	四分位範囲	
			25%	75%			25%	75%			25%	75%			25%	75%			25%	75%
JHEQ																				
股関節の状態 [†]	79.2	86.0	68.5	99.0	31.3	21.5	3.3	56.5	23.2	11.0	3.5	32.5	22.5	11.0	1.0	42.0	19.3	9.0	1.0	27.8
痛みのVAS [†]	69.4	77.0	56.0	88.0	19.7	7.0	2.0	29.0	16.1	6.0	1.0	18.0	16.9	5.0	0.0	23.0	17.0	6.5	0.0	22.0
痛み	8.6	8.0	4.0	11.0	21.1	23.5	16.0	27.0	22.2	24.0	19.0	28.0	22.3	24.0	19.5	28.0	22.6	25.0	19.0	28.0
動作	6.4	5.0	2.0	9.5	12.3	11.0	7.0	16.3	15.3	15.0	10.0	20.0	15.7	16.0	9.0	22.5	16.6	16.0	9.0	23.0
メンタル	10.4	9.0	7.0	14.0	17.4	16.0	12.5	23.5	19.5	21.0	14.0	26.0	19.5	21.0	13.0	27.0	20.0	21.0	14.0	28.0
OHS																				
	25.9	26.0	18.0	32.0	38.5	41.0	34.3	46.0	41.8	43.0	40.0	46.0	41.6	43.0	39.0	47.0	42.9	45.0	41.0	48.0
SF-12v2																				
PCS	23.5	24.0	15.3	32.1	38.0	38.9	28.1	49.7	41.4	41.0	33.2	49.6	40.3	41.1	31.7	50.6	42.3	43.7	34.6	54.1
MCS	53.9	53.9	46.1	61.9	57.5	57.6	51.0	64.1	57.8	59.4	52.3	64.7	55.1	55.8	47.9	61.9	54.2	55.1	47.0	61.6
RCS	35.9	36.8	24.3	48.2	42.9	45.1	35.7	51.6	44.8	47.4	39.0	54.1	45.2	47.9	36.1	54.8	46.5	50.2	38.1	55.6

† : 低いほうが良い

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 : 研究 I : JHEQ, OHS, SF-12v2 の術前・術後スコアの変化

	術前—術後6M	術前—術後1Y	術前—術後2Y	術前—術後5Y	術後6M-1Y	術後6M-2Y	術後6M-5Y	術後1Y-2Y	術後1Y-5Y	術後2Y-5Y
JHEQ										
股関節の状態	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.732	0.013	<0.001	1.000	0.162	1.000
痛みのVAS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	1.000	0.624	0.911	1.000	1.000	1.000
痛み	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.787	0.528	0.034	1.000	1.000	1.000
動作	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	1.000	1.000	1.000
メンタル	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.221	0.180	0.005	1.000	1.000	1.000
OHS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.016	0.001	<0.001	1.000	0.806	1.000
SF-12v2										
PCS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.475	0.693	0.105	1.000	1.000	1.000
MCS	1.000	0.613	1.000	1.000	1.000	1.000	0.829	0.318	0.054	1.000
RCS	0.986	0.008	0.001	<0.001	0.879	0.208	0.064	1.000	1.000	1.000

M:月、Y:年

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, Bonferroni 調整

表 4. 研究 II : 対象者の属性

		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									
年齢	平均(SD)	108	47.1 (15.5)	55	43.8 (12.8)	14	37.4 (14.3)	10	46.1 (17.2)	29	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 5. 研究 II : 「就業あり群」と「就業なし群」の QOL 得点比較

		平均値	術前				p value	平均値	術後5年			
			中央値	四分位範囲		中央値			四分位範囲		p value	
				25%	75%				25%	75%		
JHEQ												
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		
SF-12v2												
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6. 研究II：「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

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

大転子前壁の形状は大腿骨前捻角を反映する

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

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

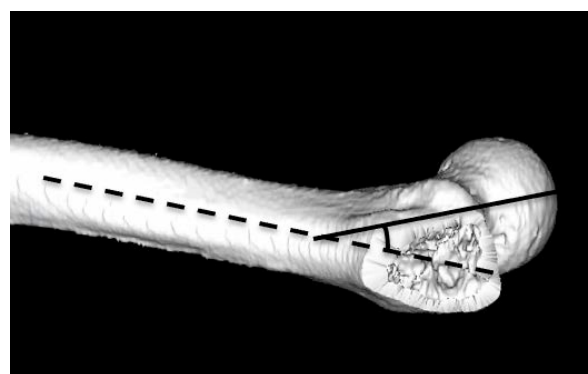


図1:前壁角(実線:前壁線、点線:近位骨軸)

3. 研究結果

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

4. 考察

本研究により、前捻角は前壁角から予測可能であることがわかった。

Pujolらは、大転子部の発達と形状に関して、思春

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

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

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

大腿骨頭壊死症と変形性股関節症の人工股関節置換術費用対効果の比較

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

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

表 1. 患者背景

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

3. 研究結果

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

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

4. 考察

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

表 2. 両群の術前後 QOL の比較

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

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

表 3. 両群の SF-6D 及び費用対効果の比較

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

なし

7. 知的所有権の取得状況

なし

8. 参考文献

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

大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の

長期関節温存効果と患者満足度

綾部裕介、本村悟朗、田中秀直、山本典子、徐 明剣、原 大介、山口亮介
佐藤太志、川原慎也、池村聡、濱井敏、中島康晴（九州大学 整形外科）

ONFH に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術(TCVO)の成績を自然経過例と比較した報告はこれまでにない。当院で2000年～2011年の間にTCVOを施行され術後10年以上の追跡が可能であったONFH患者32例39関節と、2010年～2019年に初診のONFH患者のうち発症後1年以上手術治療なく経過観察されたJIC type B または C1 の患者33例34関節を対象として、長期関節温存率と患者立脚型評価を調査した。TCVO 群の10年温存率は86.7%であり、保存群の5年温存率(42.1%)と比べて有意に高い関節温存効果を示した。TCVO 群の患者立脚型評価は関節裂隙狭小化の有無で異なり、関節裂隙狭小化の無いTCVO 群では保存群よりも有意に高い股関節機能と活動性があることが示唆された。

1. 研究目的

大腿骨頭内反骨切り術(TCVO)は、西尾により報告された大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する関節温存術の一つであり、骨頭を内反させ健常域を荷重部へ移動させる手術である²⁾。TCVOは骨頭外側に十分や健常域が必要であり、JIC type B や C1 に検討される。50歳未満の患者におけるTCVOとTHAの生存率、患者立脚型評価(PROMs)は術後10年で同等であったという報告がある³⁾。しかしながら、同様のtypeの保存的経過観察例と関節温存率、PROMsを比較した報告は渉猟し得る限りない。

そこで我々は、TCVO術後例とJIC typeB または C1 の保存的経過観察例の関節温存率、PROMsを比較し、TCVOの長期関節温存効果、PROMsを検討した。

2. 研究方法

関節温存率調査の対象として2000年1月から2011年12月の間にONFHに対してTCVO施行し併存疾患により歩行不能の1例1関節を除き、32例39関節をTCVO群とした。対照群として2010年1月から2019年12月の間にONFHにて初診の患者のうち、発症後1年以上手術治療なく経過観察されたJIC

type B または C1 の症例として33例34関節を保存群とした。関節温存については診療録にて調査し不明な患者は電話調査とした。関節温存率評価についてはKaplan-Meier法でend pointを人工物置換として生存曲線を作成した。

またPROM調査について対象は両群の現在も関節温存の患者へ郵送でアンケートを送付し回答のあったTCVO群19例、保存群13例を対象とした。PROMsはOxford Hip Score(OHS)、JHEQ、UCLA activity score、SF-12(PCS、MCS)を用いて評価した。

3. 研究結果

関節温存率調査の患者背景はTCVO群手術時年齢37.3歳、保存群初診時年齢50.4歳と有意差を認め、性別・BMI・関連因子・JIC stage・typeに有意差は認めなかった。関節温存率はTCVO群10年温存率86.7%、保存群5年温存率42.1%と有意にTCVO群で良好な生存率であった。

PROMs調査の患者背景は調査時年齢TCVO群53.4歳、保存群54.0歳と有意差は認めず、性別・BMI・関連因子・JIC stage・typeに有意差は認めなかった。PROMsはTCVO群術後裂隙狭小を認めない群(OA(-)群、n=16)、TCVO術後裂隙狭小を認めない

群(OA(+))群、n=3)、保存群(n=13)の3群で比較したところ、股関節のスコアであるOHSはOA(-)群43.0、OA(+))群29.3、保存群35.6で、JHEQはOA(-)群62.8、OA(+))群37.0、保存群45.2とOA(-)群がOA(+))群、保存群よりそれぞれ有意に良好であった。UCLAはOA(-)群6.3、OA(+))群5.0、保存群4.8とOA(-)群が保存群より良好であった。SF-12 PCSはOA(-)群50.1、OA(+))群28.5、保存群39.3とOA(-)群がOA(+))群より良好であり、MCSはOA(-)群57.0、OA(+))群45.5、保存群52.1とOA(-)群がOA(+))群より良好であった。

4. 考察

ONFHに対するTCVO術後の長期関節温存効果については、過去の報告で術後関節温存率はZhaoらは平均12.8年で91.8%⁴⁾、Leeらは平均9年で89.2%¹⁾、Osawarらは10年で91.8%であった³⁾と報告している。本研究ではTCVO術後10年で86.7%であり、今回報告したONFH JIC typeBまたはCの保存群5年温存率42.1%と比較し有意に良好であった。TCVOはJIC typeBまたはC1に限定しても有意に関節温存率を改善し自然経過を改善させていた。

PROMsについてはOsawarらによるとTCVO術後平均観察期間11.5年でOHS40.2、JHEQ53.5、UCLA4.9、SF-12 PCS38.7、MCS48.1³⁾と報告されており、本研究では平均観察期間16.9年でOHS40.7、JHEQ58.5、UCLA6.1、SF-12 PCS46.5、MCS55.1と同様な結果であった。本研究では関節裂隙の狭小化の有無でTCVO群を2群に分けたところ、股関節のスコアであるOHS、JHEQ、SF-12 PCS、MCSはTCVO術後に関節裂隙の狭小化を認めない群が認める群より有意に良好なスコアであり、TCVO術後の関節裂隙の狭小化が患者満足度の低下の一因であった。OHS、JHEQ、UCLAに関してはTCVO術後に関節裂隙の狭小化を認めない群が保存群より有意に良好なスコアであり、関節裂隙の狭小化を認めなければ保存的経過観察よりも有意に良好な患者満足度となっていることが明らかとなった。

ONFH JIC type B または C1 の患者においてTCVOの長期関節温存効果を考慮して治療選択すべきであり、TCVOは術後の関節裂隙の狭小化を防ぐことが患者満足度を保つことにおいて重要である。

5. 結論

TCVO群の10年温存率は86.7%であり、保存群の5年温存率(42.1%)と比べて有意に高い関節温存効果を示した。TCVO群の患者立脚型評価は関節裂隙狭小化の有無で異なり、関節裂隙狭小化の無いTCVO群では保存群よりも有意に高い股関節機能と活動性があることが示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

綾部裕介、本村悟朗、田中秀直、山口亮介、川原慎也、池村聡、濱井敏、中島康晴:大腿骨頭壊死症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の長期関節温存効果. 第48回日本股関節学会学術集会. 奈良. 2021年10月23日.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Lee YK, Lee B, Parvizi J, Ha YC, Koo KH. Which osteotomy for osteonecrosis of the femoral head and which patient for the osteotomy? Clin Orthop Surg. 2019; 11: 137-141
- 2) 西尾篤人、杉岡洋一. 大腿骨転子部骨切り術の一つの工夫 整形外科と災害外科 1971; 20: 381-386.
- 3) Osawa Y, Seki T, Okura T, Takegami Y, Ishiguro N, Hasegawa Y. Curved Intertrochanteric Varus Osteotomy vs Total Hip Arthroplasty for Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients Under 50 Years Old. J Arthroplasty 2020; 35: 1600-1605
- 4) 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 2010 Jun;92(6):781-786.

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¹⁾。良好な臨床成績が報告される²⁾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³⁻⁴⁾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、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¹⁾。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、シュミ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

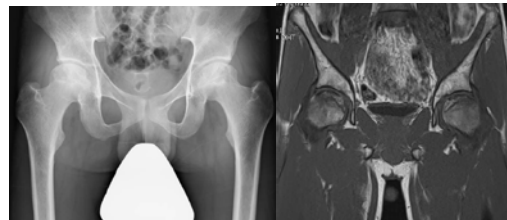
5. 症例供覧

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

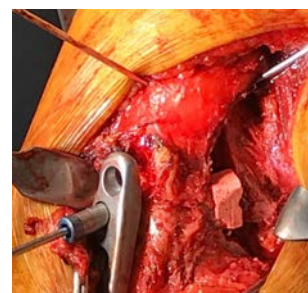


6. 考察

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²⁾、しかし術後の前捻角に関して、多治見³⁾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⁴⁾堀田⁵⁾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⁶⁾、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⁷⁾。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





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⁸⁾。

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。¹⁾ 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 Type C2、病期は Stage 3A 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る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。

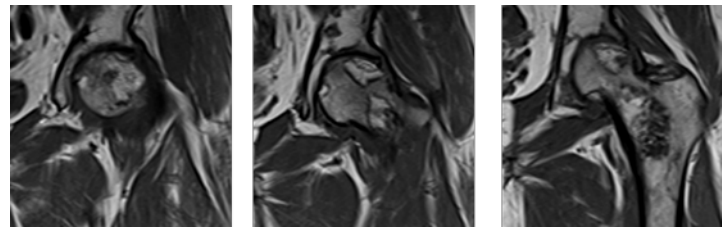
5. 結論

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

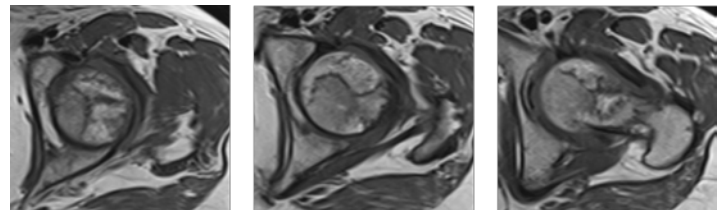


前方

中央

後方

図 3: 単純 MRI axial 像



近位

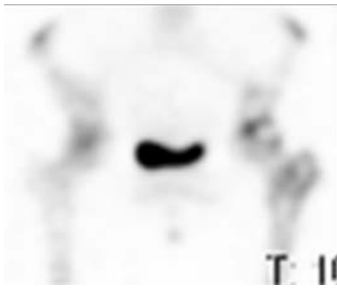
中央

遠位

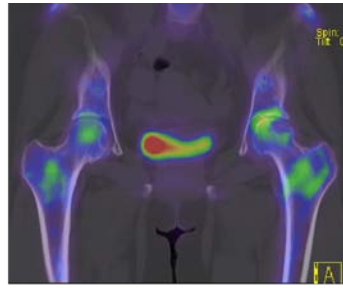
図 4: 単純 CT coronal 像



図 5: 骨シンチグラフィー SPECT

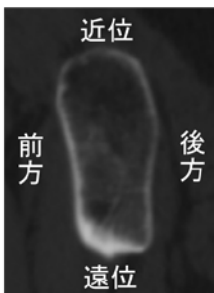


骨シンチグラフィー

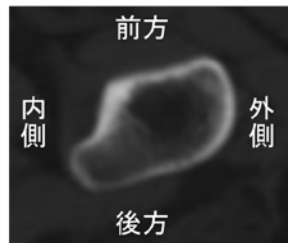


SPECT

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¹⁾。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²⁾。

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³⁾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。

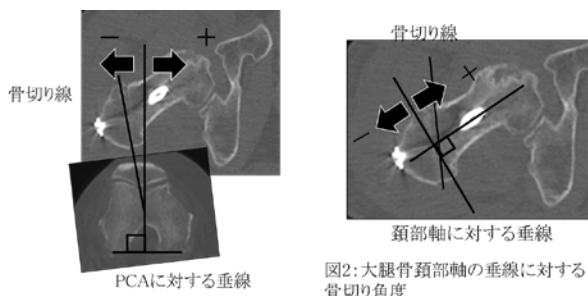


図1:PCAの垂線に対する骨切り角度
PCAに対する垂線を基準に, 大腿骨近位部骨切り線が内側へ向かうものを+, 外側へ向かうものを-とした。

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 ± 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 ± 14.2 度だった。PCA の垂線に対する骨切り角度が ± 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)。

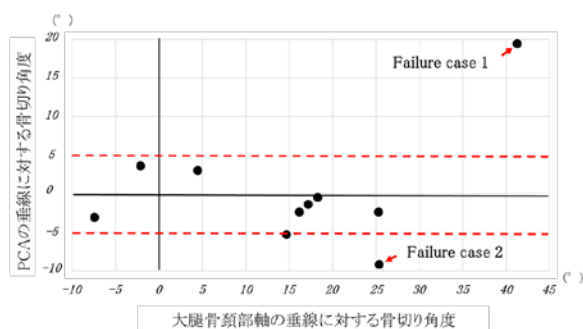


図3:矢状面骨切り角度のばらつき

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	ρ	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。

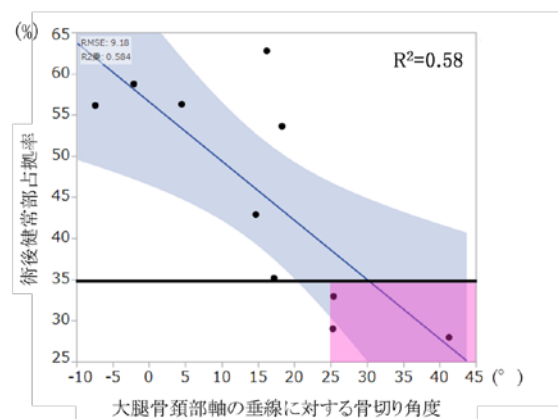


図5:大腿骨頸部軸の垂線に対する骨切り角度と術後健全域占拠率の相関

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 4)。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きく、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、大腿骨頸基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 5, 6)。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 7)。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)。

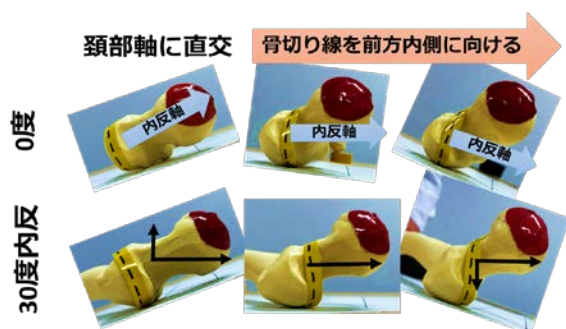


図6: 骨モデルによる30度内反シミュレーション

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⁸⁾。

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.

大腿骨頭壊死症などに対する表面置換型人工股関節全置換術における

patient specific instrument 利用の試み

古賀大介

(さいたま赤十字病院 整形外科)

小谷野岳、品田良太、橘哲也、鈴木萌、神野哲也

(獨協医科大学 埼玉医療センター 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)などに対して用いられる表面置換型人工股関節全置換術(RHA)においてはガイドワイヤの刺入角度でインプラントの挿入アライメントが決定され、術者の経験や術中 X 線撮影などに頼らざるを得ないのが現状である。今回我々は、ガイドピン挿入支援ツールとして patient specific instrument(PSI)を作成したのでその有用性を報告する。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)などに対して用いられる表面置換型人工股関節全置換術(RHA)は、adverse reaction to metal debris (ARMD) が報告されて以降その使用頻度が低下しているが、適応を絞れば生理的な荷重伝達が可能であることなどのメリットを享受しうる。ただし、RHA においてはガイドワイヤの刺入角度でインプラントの挿入アライメントが決定され、術者の経験や術中 X 線撮影などに頼らざるを得ないのが現状である。今回我々は、ガイドピン挿入支援ツールとして patient specific instrument(PSI)を作成したのでその有用性を報告する。

2. 研究方法

ION などに対して RHA を施行した、3 例 4 関節。ONFH 1 例 1 関節、外傷性股関節症 1 例 1 関節、一次性変形性股関節症 1 例 2 関節。3D-CT のデータをもとに術前計画し、PSI を作成した。CAD ソフトは AUTODESK 社 FUSION360 を使い、3D プリンタは光学式の民生機を使用した。手術は BIRMINGHAM HIP Resurfacing system (Smith & Nephew 社)を使用した。アプローチは全例で後側方進入法を用いた。術中の骨と PSI との適合性、術後単純 X 線におけるインプラントアライメント、PSI 使用による特有の合併症の有無に関して検討した。

3. 研究結果

4 関節とも術中の大腿骨と PSI との適合性は良好であった。インプラントアライメントに関しても、肉眼的には術前計画とほぼ同一であった。手術時間に関しては骨露出からガイドピン挿入までの時間は全ての症例で5分以内であった。その他 PSI 使用による特有の有害事象は認めなかった。

4. 考察

ONFH などの股関節疾患に対しては人工股関節全置換術 (THA) も有効な治療法の一つであるが、236 編の論文を解析した Systematic review では THA で有意に脱臼リスクが高く、骨折リスクについても RHA より高い傾向と報告されている¹⁾。また、近年の報告を見ると RHA の術後 10 年以上でのインプラント生存率は 92-95%と比較的良好で^{2,3,4)}、活動度の高い若年患者では RHA を選択する利点がリスクを上回ると考えられた。RHA は適応患者を慎重に選ぶことで ONFH などの股関節疾患に対して有用な治療法となりうるが、ガイドワイヤの刺入角度でインプラントの挿入アライメントが決定されることが技術的な問題と考えられた。今回、PSI を用いることで、正確なアライメントでインプラントを挿入可能であり、かつ特有の有害事象も認めなかった。PSI の使用は RHA のデメリットを

減じる一つの方法になりうると考えられた。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7. 参考文献

- 1) Deborah A, et al: Hip Resurfacing versus Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review Comparing Standardized Outcomes. Clin Orthop Relat Res; 472:2217-2230, 2014
- 2) J Daniel, et al: Results of Birmingham hip resurfacing at 12 to 15 years: a single-surgeon series. Bone Joint J; 96-B:1298-1306, 2014
- 3) Van Der Straeten C, et al: Metal ion levels from well-functioning Birmingham Hip Resurfacings decline significantly at ten years. Bone Joint J; 95-B:1332-8, 2013
- 4) Coulter GY, D. A, et al: Birmingham hip resurfacing at a mean of ten years: results from an independent centre. J Bone Joint Surg Br. Mar; 94(3):315-321, 2012

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: 「 症例番号 」と「 各施設内患者 ID 番号 」の 対照表 は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
	B)両側人工物置換術例の 対側の症例番号 :1996年1月以降の 初回 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第A列の 症例番号 を記入、 両側例でない場合は「N」 このエクセル表に記載した患者数(人数)を把握するために必要です。	半角入力
	C)施設名: JOAの略名で	
	D)手術日: 年は西暦4桁で	半角入力
	E)年齢: 整数	半角入力
	F)性別: M, Fを入力	半角入力
	G)ONFH背景: Steroid, Alcohol, Both, None(狭義のONFH), ?(不明)	半角 入力
	H)ONFH Stage: できるだけ新分類で:1, 2, 3A, 3B, 4	半角入力
	I)その股関節の 以前の手術 : できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
	手術関連	J)Approach: できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入、MISは進入路と内容も記載
K)手術の種類: できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入、 Bipolarは新世代 Bipolar-N を区別して記入。 Bipolar-N=細い(径が約10mm)polished neckでoscillation角が70°前後以上(従来のBipolarは50°前後)		
L)股臼コンポーネントの 会社名 : 製造会社名(手術時の社名)を記入。		
M)股臼コンポーネントの 機種 :機種・ 表面加工等 、 Bipolarではその世代 が分かる様に詳しく記入。		
N)股臼側摺動面の 材質 :polyethyelene(PE)はhighly X-linkedを区別して下さい		半角入力
O)股臼側セメント使用の有無:N, Y, *(not applicable; Bipolar, Unipolarなど)を入力		半角入力
P)大腿骨コンポーネントの 会社名 : 製造会社名(手術時の社名)を記入。		
Q)大腿骨コンポーネントの 機種 :機種・ 表面加工等 が分かる様に詳しく記入。		
R)大腿側セメント使用の有無:N, Yを入力		半角入力
S)人工骨頭径: Bipolarは内骨頭径、単位はmm		半角入力
術後経過	T)人工骨頭の 材質 : Bipolarは内骨頭、材質を記入	
	U)最近の経過観察日: 年は西暦4桁で	半角入力
	V)術後脱臼: 記入例に従ってコピー&ペーストで記入: n(なし)、単回、反復性(2回以上)	
	W)臨床的破綻(要再手術): 臨床的に再手術を要する と判断する状態。N, Yを入力	半角入力
	X)判定日: 臨床的破綻 Y の場合のみ 記載。年は西暦4桁で	半角入力
	Y)判定理由(破綻内容): 臨床的破綻 Y の場合のみ 破綻内容を記載 特に 破綻した部品 が分かる様に「 部品:内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	半角入力
	Z)再手術の 施行の有無 : Y, Nを入力	半角入力
	AA)再手術 施行日 : 前項目がYの場合記入。年は西暦4桁で	半角入力
	AB)再手術 内容 : 置換した部品が分かる様に「 部品:内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。 conversion=部品の種類の変更、revision=破綻部品の置換、exchange=未破綻部品の交換	
	AC)臨床的破綻Yで再手術 施行Nの理由 : 臨床的破綻 Y で 再手術施行N の場合のみ記載 経過観察中、全身状態不良、患者が拒否など	
AD)身長		
AD)体重		

表2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学:	伊藤 浩、谷野弘昌
北海道大学:	高橋大介、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。

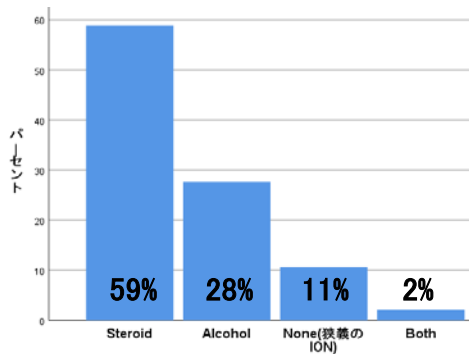


図1. ONFH の背景

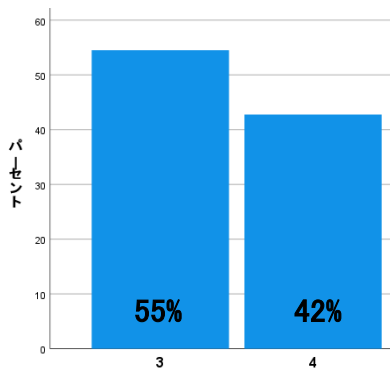


図2. ONFH の病期 Stage

【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。

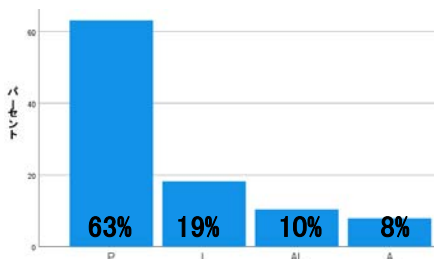


図3. 手術進入法(進入方向で分類)

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)。

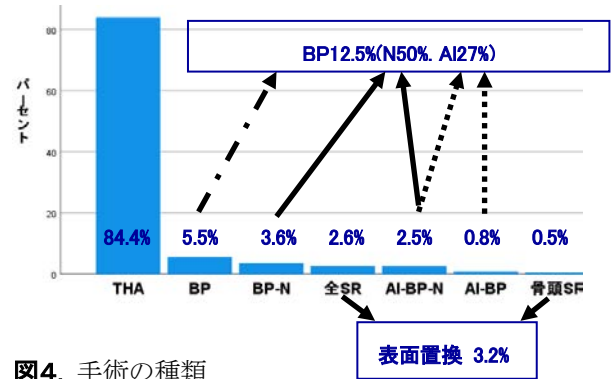


図4. 手術の種類

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)。

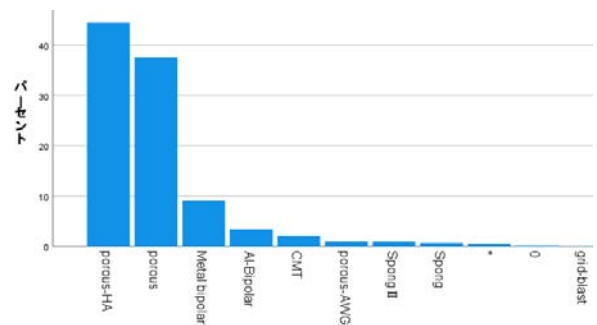


図 5. 股臼部品の外表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating 44.5%、porous coating 37.6%、金属 BP 9.1%、アルミナ BP 3.4%など。

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)。

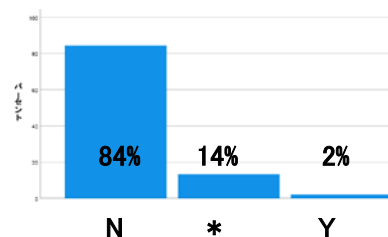


図 6. 股臼部品のセメント固定

*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)。

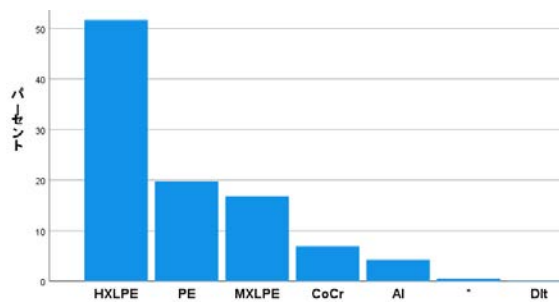


図 7. 股臼部品の摺動面の材質: グラフは左より、HXLPE(高度架橋ポリエチレン)52.5%、PE(従来のポリエチレン)18.9%、MXLPE(中等度架橋ポリエチレン)17.5%、CoCr6.5%、Al(アルミナ-アルミナ THA)3.6%など。

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)。

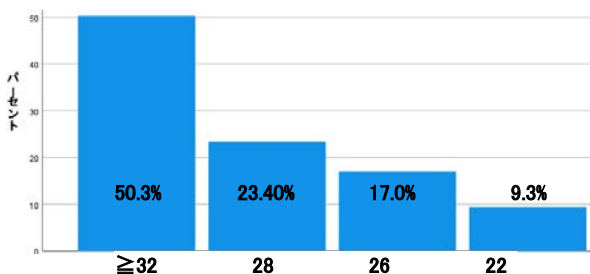


図 8. 人工骨頭径(BP14%は除外): 左より 32mm 以上、28mm、26mm、22mm。

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。

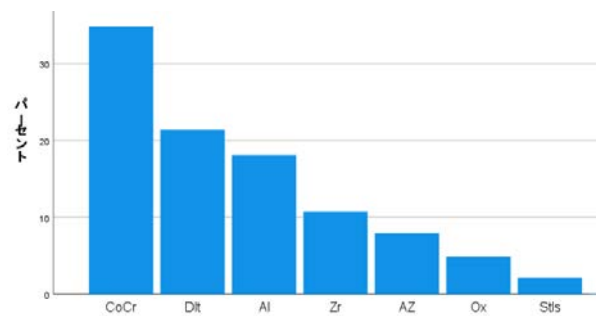


図 9. 人工骨頭 (BP は内骨頭)の材質: 左より CoCr34.8%、Delta 21.4%、アルミナ 18.1%、ジルコニア 10.7%、AZ 7.9%、Oxinium 4.9%、ステンレス鋼 2.1%。

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)。

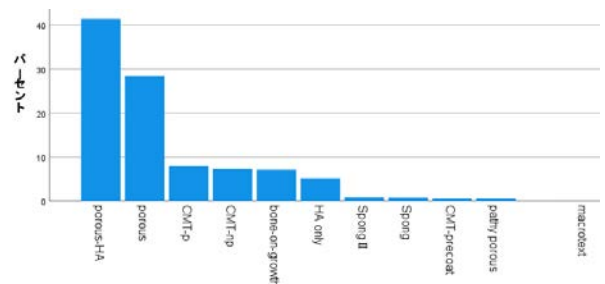


図 10. ステム表面仕上げ: グラフは左から HA 添加 porous coating41.4%、porous coating28.4%、polished のセメントステム 8.0%、polished でないセメントステム 7.3%、bone-on-growth タイプ 7.1%、HA-coating5.2%など。

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)。

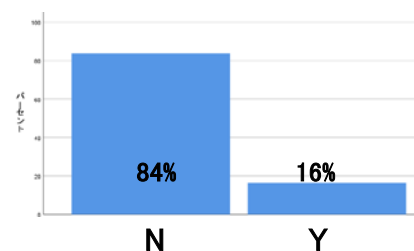


図 11.大腿骨部品(ステム)のセメント固定:N:セメント非使用 84%、Y:セメント固定 16%。

【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)。

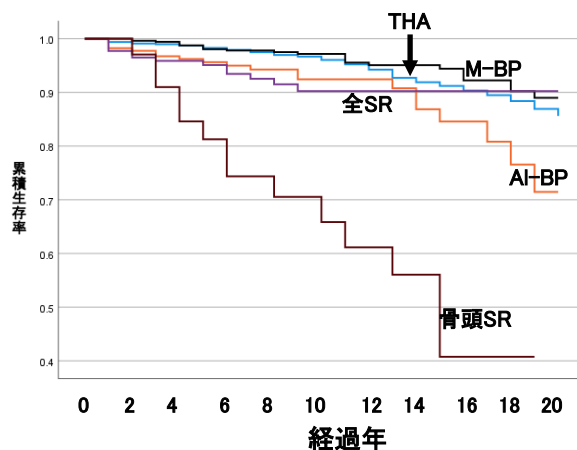


図 12.白蓋の機種による耐用性(生命表法:終点=臨床的破綻[要再手術])。M-BP: 金属外骨頭の BP、Al-BP: アルミナ外骨頭の BP。

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)¹⁾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^{2,3)}、人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。今回整備した登録監視システムで、問題のあるインプラントや治療法をいち早く同定することは必要であるとともに、患者が比較的若年で働き盛りであることが多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⁴⁾。Berry らは、OA と比べた ONFH の脱臼の相対リスクを、1.9⁵⁾と報告している。

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

全置換術後脱臼と骨頭径に関して、Berry らは、32mm 径骨頭と比べた相対リスクが、22mm 径で 1.7、28mm 径で 1.3 であったと述べている⁷⁾。その後も、大人工骨頭での THA 脱臼予防効果が報告されている^{8,9)}。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¹⁶⁾。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¹⁰⁾。スウェーデン、デンマーク、フィンランドとそれら合同の THA 登録制度での調査でも、ONFH で THA の耐用性が劣ることが報告されている¹¹⁾。ONFH で耐用性が劣る理由としては、比較的若く活動性が高い患者が多く、ポリエチレン摩耗、ソケットゆるみ、ソケット周囲骨融解などを生じやすいことが挙げられている。さらに、ステロイド使用やアルコール多飲による骨質不良も要因とされている。

臨床的破綻(再手術を要する状態)を終点とした多

変量生存率解析は、感染を生じた 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^{12,13)}。それらの報告では従来型 BP が用いられていた。従来型 BP は、ネックが polished でなく比較的太く、外骨頭のポリエチレンと impinge し多量のポリエチレン摩耗粉を生じ、骨融解を生じる事が指摘されている¹⁴⁾。今回の研究では、ネックが polished で径が 10mm 程度と細い新型 BP 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¹⁵⁾。図 12 の生存率曲線を見るに、骨頭 SR は経時的に生存率が低下している所以他の手術と比べ耐用性が悪いと結論して良いと思われる。

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

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ばらうことで、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 χ^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、代わりの「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。身長は平均値は、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 χ^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¹⁾。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²⁾。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¹⁾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)³⁾ 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^{4,5)}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⁵⁻⁸⁾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: 「 症例番号 」と「 各施設内患者 ID 番号 」の 対照表 は各施で保存して下さい。 後の経過観察等でのデータの更新等に必要です。	半角入力
	B)両側人工物置換術例の 対側の症例番号 :1996年1月以降の 初回 人工物置換術のみ対象、 エクセル表の第A列の 症例番号 を記入、 両側例でない場合は「N」 入力 このエクセル表に記載した患者数(人数)を把握するために必要です。	半角
	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 以前の手術 : できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入	
	J)Approach: できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入、MISは進入路と内容も記載	
手術関連	K)手術の種類: できるだけ記入例をコピー&ペーストで記入、 Bipolarは新世代 Bipolar-N を区別して記入。 Bipolar-N =細い(径が約10mm)polished neckでoscillation角が70°前後以上(従来のBipolarは50°前後)	
	L)股臼コンポーネントの 会社名 : 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
	M)股臼コンポーネントの 機種 :機種・ 表面加工等 、 Bipolarではその世代 が分かる様に詳しく記入。	
	N)股臼側摺動面の 材質 :polyethylene(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 会社名 : 製造会社名(手術時の社名)を記入。	
	Q)大腿骨コンポーネントの 機種 :機種・ 表面加工等 が分かる様に詳しく記入。	
	R)大腿側セメント使用の有無:N, Yを入力	半角入力
	S)人工骨頭径: Bipolarは内骨頭径、単位はmm 入力	半角
	T)人工骨頭の 材質 : Bipolarは内骨頭、材質を記入	
術後経過	U)最近の経過観察日: 年は西暦4桁で	半角入力
	V)術後脱臼: 記入例に従ってコピー&ペーストで記入: n(なし)、単回、反復性(2回以上)	
	W)臨床的破綻(要再手術): 臨床的に再手術を要する と判断する状態。 N, Yを入力	半角入力
	X)判定日: 臨床的破綻 Y の場合のみ 記載。 年は西暦4桁で	半角入力
	Y)判定理由(破綻内容): 臨床的破綻 Y の場合のみ 破綻内容を記載 入力	半角
	特に 破綻した部品 が分かる様に「 部品:内容 」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要です。)	
	Z)再手術の 施行の有無 : Y, Nを入力	半角入力
AA)再手術 施行日 : 前項目がYの場合記入。 年は西暦4桁で	半角入力	

AB)再手術内容: 置換した部品が分かる様に「**部品:内容**」の形式で記入(各部品の生存率計算に必要)。

conversion=部品の種類の変更、revision=破綻部品の置換、exchange=未破綻部品の交換

AC)臨床的破綻Yで再手術施行Nの理由: 臨床的破綻Yで再手術施行Nの場合のみ記載

経過観察中, 全身状態不良, 患者が拒否 など

AD)身長

AD)体重

表2. 研究協力施設・研究者一覧(地域順、敬称略)

旭川医科大学:	伊藤 浩、谷野弘昌
北海道大学:	高橋大介、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、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 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。)

慢性肉芽腫症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症

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

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

1. 研究目的

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

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

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

2. 研究方法

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

3. 研究結果

(症例1)

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

(症例2)

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

4. 考察

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

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

Stage 3A 骨頭の軟骨陰影評価～マイクロ CT を用いた検討～

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

特発性大腿骨頭壊死症では病期の進行に伴い骨頭軟骨にも皸形成や剥脱などの不整を認めるが、早期圧潰骨頭では軟骨面に明らかな不整を認めない症例を経験することがある。今回、Stage 3A 症例を対象に、マイクロ CT を用いて軟骨陰影の不整の有無を評価し、軟骨陰影不整に影響を与える因子について検討したので報告する。

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

3. 研究結果

患者因子はそれぞれ、年齢:平均 50 歳(29-78 歳)、

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

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

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

4. 考察

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

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990 Jun;49(6):412-20. doi: 10.1136/ard.49.6.412. PMID: 2200357; PMCID: PMC1004114.
- 2) 安倍吉則、高橋新、肥後直彦、土肥修、渡辺茂、関谷元彦、長沼廣、佐藤真一. 軽度圧潰期 (stage II, III) 特発性大腿骨頭壊死症の病理組織学的骨頭関節軟骨病変 仙台市立病院医誌 1996;16:9-15
- 3) Sonoda K, Motomura G, Kawanami S, Takayama Y, Honda H, Yamamoto T, Nakashima Y. Degeneration of articular cartilage in osteonecrosis of the femoral head begins at the necrotic region after collapse: a preliminary study using T1 rho MRI. *Skeletal Radiol.* 2017 Apr;46(4):463-467. doi:

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

骨頭圧潰幅が軟骨陰影の不整に及ぼす影響

山本典子、本村悟朗、池村聡、山口亮介、徐明劍、
田中秀直、綾部裕介、中島康晴（九州大学大学院医学研究院 整形外科学）

特発性大腿骨頭壊死症では骨頭の圧潰を契機に発症し、関節軟骨変性も進行すると考えられている。ONFH の進行度を定める際には圧潰幅も考慮されるが、圧潰の程度が骨頭軟骨に及ぼす影響についてはあまり検討されていない。本研究では、ONFH の摘出骨頭を対象に、マイクロCTを用いて圧潰幅と軟骨陰影不整の関連について検討した。定性的評価における境界部不整は 76 骨頭中 68 骨頭 (89%) で認め、圧潰幅 1mm 以上では全骨頭で不整を認めた。壊死部不整は 76 骨頭中 22 骨頭 (29%) で認め、圧潰幅が大きい程より不整を認める傾向であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)では、一般に骨頭の圧潰を契機に発症し、その進行に伴い関節軟骨変性も進行すると考えられている¹⁾。ONFH の進行度を定める際には圧潰幅も考慮されるが、圧潰幅が骨頭軟骨に及ぼす影響について検討された報告はない。本研究では、ONFH 摘出骨頭についてマイクロCTを用い評価し、圧潰幅と軟骨陰影不整の関連を検討した。

2. 研究方法

2016 年から 2020 年に ONFH の診断で当院にて初回人工物置換術を施行した 166 骨頭のうち、圧潰や変性が顕著な症例は除外し、術後マイクロCT が得られた 76 骨頭を対象とした。手術時平均年齢は 50 歳、男性 50 例、女性 26 例、Body mass index (BMI) は平均 22.9kg/m²、関連因子はステロイド 45 例、アルコール 23 例、狭義の特発性 8 例、病型 (type) は C1 14 例、C2 62 例、発症から手術までの平均日数は 308 日であった。

これらの症例に対し、術後骨頭マイクロCT による圧潰幅計測と軟骨陰影不整評価を行った。マイクロCT では円靭帯や頸部の骨膜等の軟部組織は軟骨と同輝度となるため、解析範囲は軟部の影響を受けない骨頭外側上半球とした。軟骨陰影不整は、定性的評価と定量的評価に分けて評価した。定性的評価は、

辺縁の境界部と中央の壊死部に分けて、冠状断 2mm スライス毎に軟骨陰影に不整があるか否かをそれぞれ肉眼的に評価した。定量的評価は、圧潰幅 3mm 未満の骨頭を対象に、軟骨表面上の各点で曲率を計測し、凹であるマイナス値となった点の数 (凹点数) を計測し、その数がより多い程より凹んでいる、すなわち軟骨陰影不整が強いとして評価した。

3. 研究結果

定性的評価における境界部不整は 76 骨頭中 68 骨頭 (89%) で認め、圧潰幅 1mm 以上では全骨頭で不整を認めた。壊死部不整は 76 骨頭中 22 骨頭 (29%) で認め、圧潰幅が大きい程より不整を認める傾向であった。軟骨陰影不整の有無と圧潰幅における単変量解析では、壊死部、境界部ともに、軟骨陰影不整なしの圧潰幅よりも不整ありの圧潰幅の方が有意に高値であった ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線) による解析では、軟骨陰影不整ありの圧潰幅のカットオフ値は、境界部で 1.1mm、壊死部で 4.2mm であった。

定量的評価の曲率計測結果は、圧潰幅 3mm 未満の 28 骨頭において、圧潰幅と凹点数の間に強い正の相関を認めていた ($r = 0.9531$, $P < 0.0001$)。

4. 考察

ONFH の骨頭軟骨についての報告は少なく、涉猟

し得た限りでは圧潰幅が骨頭軟骨に及ぼす影響についての報告はない。マイクロCTを用いた本研究の定性的評価では、境界部で軟骨陰影不整を認めた圧潰幅のカットオフ値は 1.1mm と非常に小さく、1mm 以上の全骨頭で不整を認めていたことから、例え軽微な圧潰幅でも軟骨陰影に影響を与えていると考えられた。また、定量的評価では、圧潰幅 1mm 未満も含めて、圧潰幅と軟骨表面の凹凸不整には強い正の相関を認めた。これらより、圧潰幅は関節軟骨面の不整の指標になる可能性が示唆された。

5. 結論

軽微な圧潰でも軟骨陰影に影響を与え、圧潰幅が大きいほど不整が強かった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 山本典子、本村悟朗、池村聡、山口亮介、河野紘一郎、徐明剣、田中秀直、中島康晴. 壊死骨頭の圧潰の程度と骨頭軟骨の形態評価ーマイクロCT像を用いた検討ー. 第35回日本整形外科学会基礎学術集会. 東京、2020.10.25-26

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. Ann Rheum Dis. 1990 Jun;49(6):412-20. doi: 10.1136/ard.49.6.412. PMID: 2200357; PMCID: PMC1004114.

広範な臼蓋骨壊死により臼蓋関節面の圧潰を来した特発性大腿骨頭壊死症の1例

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

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

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

1. 研究目的

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

2. 症例

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

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

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

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

3. 考察

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

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

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

生じるものと考えられた。

4. 結語

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

5. 研究発表

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

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7. 参考文献

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

特発性大腿骨頭壊死症において壊死境界域の骨密度が高いと

その後圧潰する可能性がある

High bone mineral density in the boundary before collapse might proceed subsequent

collapse: A preliminary report

徐明剣、本村悟朗、山口亮介、池村聡、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 整形外科学）

無症候の Stage 2 症例の CT を用いて、境界域の BMD 測定ならびに応力解析を行った。CT 撮影から 3 ヶ月以内に圧潰した 9 例ではその他の 10 例に比して外側境界域の BMD 値が有意に高く、同部位の応力値も有意に高かった。圧潰前の stage において、外側境界域の BMD 値が高くなるとかかる応力は高くなり、圧潰発生に関連することが示唆された。

1. 研究目的

We hypothesize that femoral head collapse occurs at the sclerotic lateral boundary of the necrotic femoral head in osteonecrosis of the femoral head (ONFH)^{1, 2)}. However, the degree of reparative change at the boundary before the collapse and its relationship with the subsequent collapse onset is still unclear. This study aims to assess whether the bone mineral density (BMD) around the sclerotic boundary before collapse is related to the subsequent collapse.

2. 研究方法

We reviewed 225 patients diagnosed with atraumatic ONFH in our institution from November 2016 to May 2021. Inclusion criteria were: 1) diagnosed with JIC stage 2 ONFH based on x-ray, CT, and MRI; 2) classified as JIC type C1 or C2 based on coronal MRI; 3) without a dysplastic hip joint. Finally, 19 hips of 19 patients (17 males, and 2 females) were included in this study, with a mean age of 44 (SD 14, range 20 - 74) years, a mean body mass index of 22 (SD 3, range 17 - 26) kg/m². Regarding the etiology,

6 patients reported a steroid intake history, 1 patient reported an alcohol abuse history, and 12 patients were diagnosed as idiopathic ONFH. In addition, 7 hips in 7 patients were classified as JIC type C1, and 12 hips in 12 patients were classified as JIC type C2. According to whether the subsequent collapse occurs within 3 months after the CT examination before the collapse, we divided the hips into 2 groups: Subsequent-collapse (+) group (n = 9), and Subsequent-collapse (-) group (n = 10).

Using CT data in DICOM format, we constructed the finite element models (FEMs). Each of the FEMs was composed of the pelvis, the cartilage, and the proximal femur. BMD of the sclerotic boundary and the necrotic region was assessed. Then, the BMD ratio was calculated as BMD of the sclerotic boundary divided by BMD of the necrotic region. Equivalent stress and shear stress at the lateral sclerotic boundary was assessed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predicting value of BMD and BMD ratio for collapse onset in pre-collapse stage ONFH.

3. 研究結果

The demographic data of patients, including sex, age, BMI, etiology, and JIC type, is not significantly different between groups.

BMD of the sclerotic boundary in the Subsequent-collapse (+) group was significantly higher than that of the Subsequent-collapse (-) group ($p = 0.0313$). BMD of the necrotic lesion was not significantly different between groups ($p = 0.3282$). BMD ratio of the Subsequent-collapse (+) group was significantly higher than that of the Subsequent-collapse (-) group ($p = 0.0031$). Stress value of the sclerotic boundary in Subsequent-collapse (+) group was significantly higher than that of Subsequent-collapse (-) group (equivalent stress, $p = 0.0071$; shear stress, $p = 0.0143$). In addition, BMD ratio shown a good predicting value for subsequent femoral head collapse onset in pre-collapse stage ONFH (AUC = 0.97, Cutoff value = 1.48).

4. 考察

The femoral head collapse has been reported to occur at the lateral sclerotic boundary in ONFH^{1, 2)}. Using FEM analysis, stress concentration at the sclerotic boundary has also been observed^{3, 4)}. However, the influence of the reparative process on the femoral head collapse onset remains unclear. In this study, we preliminarily investigated the influence of the degree of the sclerotic change around the boundary on subsequent collapse onset. Our results demonstrated that BMD in the sclerotic boundary region is significantly increased during the reparative process, which is associated with the subsequent collapse onset.

5. 結論

BMD around the boundary region before collapse is associated with subsequent collapse onset in ONFH.

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(6):412-420.
- 2) Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(2):184-187.
- 3) Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, et al. The role of sclerotic changes in the starting mechanisms of collapse: A histomorphometric and FEM study on the femoral head of osteonecrosis. *Bone.* 2015;81:644-648.
- 4) Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, et al. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis. *J Orthop Res.* 2018;36(12):3169-3177.

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^{1, 2)}、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³⁾。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/m²)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³⁾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-

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)

Type B/C1 に壊死体積を加味し特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)における圧潰進行との関連性を明らかにすることを目的とし、発症後一年以上保存的に経過観察可能であった Type B/C1 の発症後 ONFH 39 例 41 股を対象とした。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。結果、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。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)では圧潰の発生に壊死体積¹⁾や Type 分類²⁾などが関連するとされるが、圧潰進行と MRI 所見を評価した報告はない。単純 X 線における圧潰進行の評価では、Type B/C1 では圧潰進行が停止した症例があるとの報告がある³⁾。そこで Type B/C1 で壊死体積を加味することで、圧潰進行予測の精度が高まるのではないかという仮説を立てた。本研究の目的は Type B/C1 に壊死体積を加味し特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH)における圧潰進行との関連性を明らかにすることである。

2. 研究方法

2010 年 1 月から 2017 年 8 月に当科外来を受診した ONFH 患者の中で、発症後 1 年以上保存的に経過観察可能であった Type B/C1 の 39 例 41 股 (男性 20 例、女性 19 例)を対象とした。発症時平均年齢は 46.7 ± 15.2 歳、Type B 6 股、C1 35 股であった。

壊死体積は、MRI 前額断の全スライスにおいて骨頭面積と壊死面積をそれぞれ測定して合計し、骨頭体積に対する壊死体積の割合(%)として算出した¹⁾。また MRI 前額断中央スライスを用い、Necrotic Depth Ratio⁴⁾、Necrotic Width Ratio を測定した。MRI 前額断中央スライスで壊死最深部が骨頭の 1/4 以上か否かについても評価した。

股関節単純 X 線正面像とラウエンシュタイン像において圧潰幅を計測した⁵⁾。圧潰幅の進行量は各外来

受診時と発症時それぞれの圧潰幅の差で求め、1 mm 以上の場合を圧潰進行ありと定義した⁶⁾。

1mm 以上の圧潰進行を認めた圧潰進行群と非圧潰進行群の 2 群に分け、MRI パラメーターを比較した。統計解析は JMP Pro 16 (SAS Institute, 米国)を使用し、名義尺度は Fisher 検定を、連続変数は Wilcoxon 検定を用い、 $p<0.05$ を有意水準とした。

3. 研究結果

1mm 以上の圧潰進行を認めた症例は 41 股中 25 股 (60.9%)であり、Type B、C1 の内訳はそれぞれ 3 股、22 股であり、Type B/C1 で圧潰進行の有無の頻度に明らかな差はなかった ($p=0.5508$)。

壊死体積は圧潰進行群で $42.9 \pm 12.4\%$ であり、圧潰非進行群の $31.4 \pm 16.4\%$ と比べ有意に大きかった ($p=0.0081$)。また、圧潰進行群では圧潰非進行群と比べ、Necrotic Depth Ratio は有意に高値であった。

ROC 曲線では圧潰進行を認める Necrotic Depth Ratio の cut-off 値は 0.20 であった (感度 91.7%、特異度 68.8%)。そこで MRI 前額断中央スライスで骨頭を 4 分割し、壊死最下端が骨頭の上 1/4 より遠位に位置するか否かと、圧潰進行の有無について追加検討した。結果、1mm 以上の圧潰進行を認めたのは、壊死最下端が骨頭 1/4 未満では 14 股中 2 股 (14.3%) に対し、壊死最下端が骨頭 1/4 以上に及ぶものでは 27 股中 23 股 (85.2%)であり、有意差を認めた ($p<0.0001$)。

4. 考察

本研究から Type B、Type C1 の中でも壊死体積が大きい場合、高頻度に圧潰進行を認めた。

また、Necrotic Depth Ratio と壊死最深部の深さも Type B/C1 における圧潰進行と関連していた。MRI 前額断中央スライスのみで計測可能であるため、壊死体積の計測よりも簡便で日常診療においても有用であることが示唆された。

5. 結論

Type B/C1 において壊死体積や壊死の深さを加味することで、圧潰進行の予測に有用であった。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 縄田知也、宇都宮健、本村悟朗、濱井敏、川原慎也、佐藤太志、山口亮介、原大介、北村健二、中島康晴: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-. 第 144 回西日本整形・災害外科学会学術集会. 宇部市、2022.11.12-11.13

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, Oh SC, Khoury V, Udupa JK, Steinberg DR. Lesion size measurement in femoral head necrosis. *Int Orthop*. 2018; 42(7): 1585-1591.
- 2) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*.

2002; 400:149-57.

- 3) Ando W, Sakai T, Fukushima W, Kaneuji A, Ueshima K, Yamasaki T, et al. Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2021 Jan;26(1):46-68.
- 4) Ikemura S, Mawatari T, Matsui G, Iguchi T, Mitsuyasu H. The depth of the low-intensity band on the T1-weighted MR image is useful for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the collapsed femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018; 138(8): 1053-57.
- 5) Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Sonoda K, Hatanaka H, Baba S, Kawano K, Yamamoto T, Nakashima Y. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis. *J Orthop Res*. 2018; 36(12):3169-77.
- 6) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 400:149-57.

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/健常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¹⁾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）を大腿骨頭健常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（健常領域）群 : control 群 = 42.9ms : 38.9ms : 36.5ms）ともに ONFH 群（壊死/健常領域）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（健常領域）（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¹⁾ 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 migration¹⁾、また関節温存手術の治療成績に影響する²⁾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³⁾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⁴⁾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⁵⁾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^{6,7)}、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 ρ 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.

ONFH における立位矢状面での骨盤傾斜

徐明剣、本村悟朗、山口亮介、池村聡、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)

本研究では ONFH107 症例における立位矢状面での骨盤傾斜(APP angle)を測定し、骨盤傾斜に影響を及ぼす因子を検討した。APP angle は Stage が 3A から 4 へと進行するにつれ有意に減少し、Stage 進行に伴い骨盤は後傾する傾向にあることが示唆された。性別、年齢、BMI、誘因、pelvic incidence、壊死領域のサイズ、JIC type、および対側股関節の状態を考慮しても、Stage は APP angle に関連する唯一の独立した因子であることが示された。

1. 研究目的

Given that pelvic tilt influences the load on the femoral head, it is possible that posterior pelvic tilt in the standing position could accelerate femoral head collapse progression in ONFH. However, little is known about the sagittal pelvic posture in the standing position in patients with ONFH. This study aimed to test our hypothesis that the sagittal pelvic posture in the standing position correlates with the progression of femoral head collapse in ONFH.

2. 研究方法

From July 2016 to December 2020, 234 patients diagnosed with ONFH who underwent surgical treatment at our institution were evaluated for potential inclusion in this retrospective analysis. The inclusion criteria were: 1) onset age ≥ 18 years; 2) diagnosis of atraumatic ONFH; 3) JIC stage III at the first visit to our hospital; 4) no history of surgery on the spine, hip, or lower extremities; 5) availability of a standing plain radiograph of the hip just before surgery; 6) recognizable femoral head morphology on the plain radiographs at the first visit and just before surgery; and 7) no hip dysplasia. In patients with bilateral ONFH, the more severely collapsed side was included. Finally, 107 patients (107 hips) were included in this study.

The size of the necrotic lesion was measured by MRI using method four reported in a previous study¹⁾, and was furtherly stratified as $< 50\%$ involvement and $\geq 50\%$ involvement. The location of the necrotic lesion was classified according to the Japanese Investigation Committee (JIC) classification system²⁾. Using a 2D-3D matching method as previously described³⁾, sagittal pelvic posture in the standing position was quantified as the angle formed by the anterior pelvic plane and the z-axis in the sagittal view (APP angle). An APP angle $< 0^\circ$ indicated posterior pelvic tilt. Femoral head collapse progression in post-collapse stage ONFH was quantified as collapse speed. Collapse speed was calculated with the following formula: [(collapse extent just before surgery) - (collapse extent at first visit)] / (time from the first visit to surgery).

3. 研究結果

The mean APP angle just before surgery was -4° (SD, 6° ; range, -27° to 13°), the mean pelvic incidence was 46° (SD, 10° ; range, 30° to 77°), the mean size of the necrotic lesion was 48% (SD, 15%; range, 15% to 90%), and the median collapse speed was 0.42 (range, 0.01 to 3.0) mm/month.

As ONFH progressed from JIC stage IIIA to stage IV, APP angle decreased significantly and

continuously. After accounting for all the analyzed factors, specifically sex, age, BMI, etiology, pelvic incidence, size of necrotic lesion, JIC type, and contralateral hip condition, both the exploratory data analysis and multivariate regression analysis demonstrated that size of necrotic lesion, JIC type, and APP angle were significantly associated with collapse speed in patients with post-collapse stage ONFH. In addition, the APP angle showed a negative correlation with collapse speed ($r = -0.40$, $p < 0.0001$), and size of necrotic lesion showed a positive correlation with collapse speed ($r = 0.36$, $p < 0.0001$). Collapse speed was significantly higher in patients with JIC type C2 ONFH than those with JIC type C1 ($p < 0.0001$) or JIC type B ($p < 0.0001$).

Furthermore, after stratifying by the size of the necrotic lesion ($< 50\%$ involvement and $\geq 50\%$ involvement) and location of the necrotic lesion (JIC type C1 and C2), a significant negative correlation was observed between APP angle and collapse speed in each group.

4. 考察

It is important to understand the mechanism of femoral head collapse progression in ONFH because it generally leads to a hip OA change, which significantly worsens patient prognosis. Recently, the high pelvic incidence was reported to be associated with femoral head collapse occurrence during pre-collapse stage ONFH, potentially mediated by posterior pelvic tilt⁴. Moreover, posterior pelvic tilt in the standing position has been reported to cause decreased femoral head coverage and impair the hip loading environment in both dysplastic and nondysplastic hips.⁵⁻¹¹ Although the above information suggests that posterior pelvic tilt in the standing position might influence the femoral head collapse progression in ONFH, no research has investigated this issue. In this study, ONFH progression from JIC stage IIIA to stage IV was associated with a significant and continuous increase in posterior pelvic tilt in the standing position. After controlling for the potential factors, we found that the size and location of the necrotic lesion

and the sagittal pelvic posture in the standing position were associated with collapse speed in patients with post-collapse stage ONFH. In addition, posterior pelvic tilt in the standing position was significantly correlated with faster collapse speed ($p < 0.0001$).

5. 結論

Sagittal pelvic posture in the standing position might be associated with femoral head collapse progression in patients with post-collapse stage ONFH. In addition to the size and location of the necrotic lesion, standing pelvic posture should be evaluated in patients with ONFH.

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 YM, Ahn JH, Kang HS, Kim HJ. Estimation of the extent of osteonecrosis of the femoral head using MRI. *J Bone Joint Surg Br*, 1998, 80: 954-958.
- 2) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*, 2002, 7: 601-605.
- 3) Tachibana T, Fujii M, Kitamura K, Nakamura T, Nakashima Y. Does Acetabular Coverage Vary Between the Supine and Standing Positions in Patients with Hip Dysplasia? *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477: 2455-2466.

- 4) Kwon HM, Yang IH, 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.
- 5) Lenaerts G, Mulier M, Spaepen A, Van der Perre G, Jonkers I. Aberrant pelvis and hip kinematics impair hip loading before and after total hip replacement. *Gait Posture*, 2009, 30: 296–302.
- 6) Kim YM, Ahn JH, Kang HS, Kim HJ. Estimation of the extent of osteonecrosis of the femoral head using MRI. *J Bone Joint Surg Br*, 1998, 80: 954–958.
- 7) Tachibana T, Fujii M, Kitamura K, Nakamura T, Nakashima Y. Does Acetabular Coverage Vary Between the Supine and Standing Positions in Patients with Hip Dysplasia? *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477: 2455–2466.
- 8) Tani T, Takao M, Uemura K, et al. Posterior Pelvic Tilt From Supine to Standing in Patients With Symptomatic Developmental Dysplasia of the Hip. *J Orthop Res*, 2020, 38: 578–587.
- 9) Uemura K, Atkins PR, Peters CL, Anderson AE. The effect of pelvic tilt on three-dimensional coverage of the femoral head: A computational simulation study using patient-specific anatomy. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304: 258–265.
- 10) Uemura K, Takao M, Otake Y, et al. Change in Pelvic Sagittal Inclination From Supine to Standing Position Before Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2017, 32: 2568–2573.
- 11) Watanabe W, Sato K, Itoi E, Yang K, Watanabe H. Posterior pelvic tilt in patients with decreased lumbar lordosis decreases acetabular femoral head covering. *Orthopedics*, 2002, 25: 321–324.

大腿骨頭壊死症患者における脊椎矢状面アライメントの特徴

落合聡史、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介

(名古屋大学 整形外科)

本研究の目的は、ONFH 患者に対する脊椎矢状面アライメントの特徴を調査することである。2018 年 1 月から 2021 年 4 月に専門外来を初診し ONFH と診断された 86 名に対して、全脊柱立位側面レントゲン画像を用いて脊椎矢状面アライメントを測定し、その特徴を評価した。また、初診時の股関節痛が片側の患者と両側の患者の 2 群に分け、それぞれの脊椎矢状面アライメントを比較した。ONFH の Type 別では脊椎矢状面アライメントに一定の傾向を認めなかったが、Stage 進行とともに脊椎矢状面アライメントの増悪、すなわち体幹の前傾が進行する傾向を認めた。股関節痛の片側例、両側例の比較では、2 群間で脊椎矢状面アライメントに有意差を認めなかった。本研究からは ONFH の stage 進行と脊椎矢状面アライメント不良の因果関係までは解明できないが、stage 進行例は体幹前傾を認める傾向にあり、両側股関節痛の有無には影響されないことが示唆された。

1. 研究目的

股関節と脊椎の主に変性疾患に関する関連性については、いわゆる Hip-Spine Syndrome として 1983 年に報告され、広く知られている¹⁾。それ以降、変形性股関節症と脊椎矢状面アライメントに関する報告は散見される²⁾³⁾⁴⁾。一方で、同じ股関節疾患である大腿骨頭壊死症 (ONFH) と脊椎矢状面アライメントとの関連性を論じた報告は少ない。本研究の目的は、ONFH 患者に対する脊椎矢状面アライメントの特徴を調査することである。

2. 研究方法

2018 年 1 月から 2021 年 4 月に当院股関節専門外来を初診し、ONFH と診断された 110 名のうち、初診時または経過中に全脊柱立位側面レントゲン検査が未実施であった 19 名および、外傷後の ONFH 5 名を除いた、86 名を調査対象とした。検討項目として、ONFH の Type 別・Stage 別にそれぞれ脊椎矢状面アライメントの指標である Sagittal Vertical Axis (SVA) を測定した。SVA は第 7 胸椎から垂線をおろし、その垂線と直角に仙骨終板の後縁に引いた線の距離である。つぎに自覚症状として、股関節痛が片側および両側とで群分けをし、脊椎骨盤パラメーターである sacral slope (SS)、pelvic tilt (PT)、pelvic incidence (PI)、lumbar lordosis (LL) および、同様に脊椎矢状面アライ

メントの指標である PI-LL、SVA をそれぞれ測定し比較した。

統計解析として、Jonckheere-Terpstra 検定で Type 別、Stage 別での SVA 値の傾向を評価した。2 群間での比較として、連続変数は Student の t 検定、カテゴリカル変数は Fisher's exact test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3. 研究結果

患者背景として、平均年齢は 45.8 歳、男性 50 例女性 36 例で、平均 BMI は 23.2 であった。自覚症状として股関節痛を認めなかったのが 5 例、股関節痛が片側のみであったのが 57 例、股関節痛を両側に認めたものが 24 例だった。また病型分類では Type A が 2 例、Type B が 7 例、Type C1 が 30 例、Type C2 が 47 例で、病期分類では Stage 1 が 4 例、Stage 2 が 8 例、Stage 3A が 35 例、Stage 3B が 30 例、Stage 4 が 9 例であり、Type C および Stage 3 が症例の多数を占める分布であった (表 1)。

Type 別に測定した SVA の値は一定の傾向を認めなかったが ($p = 0.112$) (図 1)、Stage 別に測定した SVA では Stage の進行とともに SVA の値が上昇する傾向を認めた ($p < 0.05$) (図 2)。次に股関節痛の有無による群間比較において、無症状の 5 例は除外し、片側股関節痛は 57 例で両側股関節痛 24 例であった。

年齢、性別、BMIは両群間で有意差はなく、また病型、病期の症例数の分布も両群間で有意差を認めなかった。レントゲンでの測定値は、SSのみ有意に両側群が高値だった(p=0.0394)が、その他の項目ではいずれも両群間で有意差を認めなかった(表2)。

4. 考察

本研究の結果、ONFH患者の脊椎矢状面アライメントは、Type別では特に有意な傾向を示さなかったが、Stage進行とともにSVAの上昇、すなわち体幹が前傾する傾向を認めた。過去の報告では、OA患者においてanterior inclination of spine、つまり体幹の前傾はOAの進行に関わると報告している⁴⁾。この報告はOA患者に対するものであるが、本研究の結果からは、ONFH患者もOA患者と同様に、脊椎矢状面アライメント不良、特に体幹の前傾がStage進行に関与している可能性があることを示唆する。

片側および両側股関節痛での比較においては、SSのみ統計学的には有意差を認めたが、その差は約3度とわずかであり、臨床上意味のある差ではないと考えられ、さらなる検討を要するものと考えられる。

本研究の限界は横断研究であることで、脊椎矢状面アライメント不良とStage進行の因果関係を示すことができないことである。すなわち、脊椎矢状面アライメント不良患者がStage進行に関わるのではなく、Stageが進行した結果として、骨頭被覆を代償するために体幹が前傾して脊椎矢状面アライメントが悪化している可能性も考えられる。この因果関係を示すためには、縦断的な調査が必要であると考えられる。

5. 結論

初診外来を受診されたONFH患者の脊椎矢状面アライメントの特徴を評価した。ONFHのStage進行に伴い脊椎矢状面アライメントが不良となる傾向だったが、Type別や股関節痛の局在は脊椎矢状面アライメントに影響を与えなかった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 落合聡史、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介、加藤大策、竹本元大、岡本昌典、飯田浩貴、小澤悠

人、船橋洋人:大腿骨頭壊死症患者における脊椎矢状面アライメントの特徴、第48回日本股関節学会.奈良、2021.10.23

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) CM. Offierski. Hip-Spine Syndrome. Spine. 1983 Apr;8(3):316-21
- 2) B.G. Diebo et al. Radiographic Categorization of the Hip-spine Syndrome in the Setting of Hip Osteoarthritis and Sagittal Spinal Malalignment. J Am Acad Orthop Surg. 2019 Sep 1;27(17):659-666
- 3) Fukushima K et al. Relationship between spinal sagittal alignment and acetabular coverage: a patient-matched control study. Arch Orthop Trauma Surg. 2018 Nov;138(11):1495-1499
- 4) Tateuchi H et al. Sagittal alignment and mobility of the thoracolumbar spine are associated with radiographic progression of secondary hip osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2018 Mar;26(3):397-404

表 1 患者背景

n=86	
初診時平均年齢 歳(範囲)	45.8(12~82)
性別(男:女)	50:36
平均 BMI(±SD)kg/m ²	23.2(±3.92)
股関節痛の有無(なし:片側:両側)	5:57:24
Type	
A	2 股
B	7
C1	30
C2	47
Stage	
1	4 股
2	8
3A	35
3B	30
4	9

図 1 Type 別の脊椎矢状面アライメント

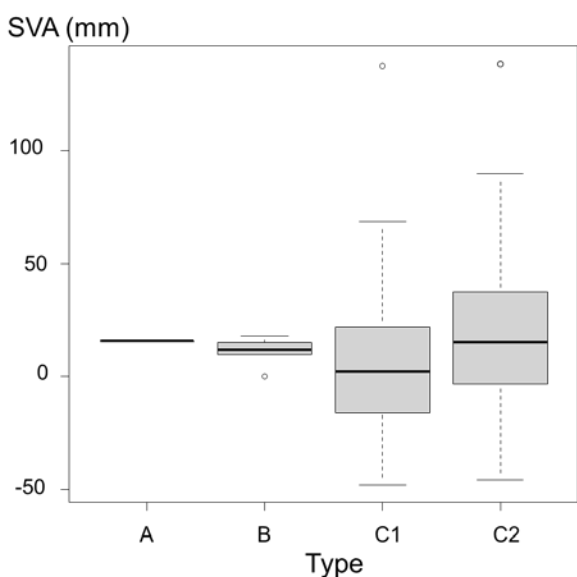


図 2 Stage 別の脊椎矢状面アライメント

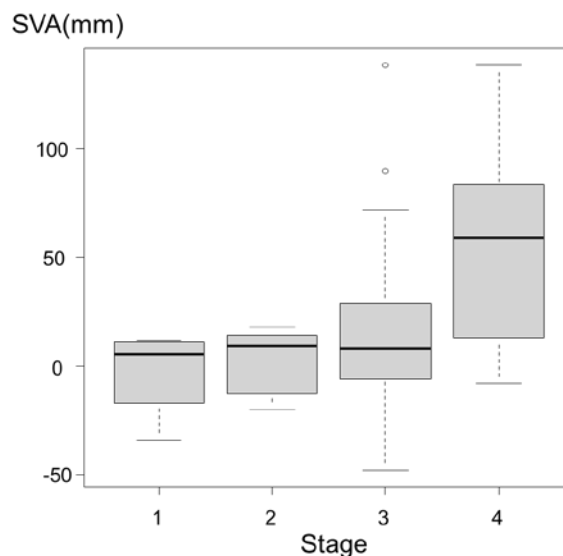


表 2 股関節痛の有無での群間比較

股関節痛	片側(n=57)	両側(n=24)	p 値
年齢 歳(±SD)	46(±15.8)	48.4(±12.8)	0.509
性別(男/女)	35/22	14/10	0.808
平均 BMI (±SD)kg/m ²	23.5(±4.29)	22.6(±3.15)	0.332
Type(A/B/C1/C2)	1/4/20/32	1/2/8/13	0.903
Stage(1/2/3A/3B/4)	1/5/24/20/7	1/2/10/9/2	0.971
SS ° (±SD)	34.5(±6.44)	37.9(±6.60)	0.0394*
PT ° (±SD)	14.6(±8.01)	13.2(±5.68)	0.44
PI ° (±SD)	49.0(±9.61)	51.1(±7.95)	0.351
LL ° (±SD)	42.6(±11.9)	41.0(±11.1)	0.565
PI-LL ° (±SD)	6.37(±14.3)	10.1(±12.7)	0.272
SVA ° (±SD)	15.8(±37.4)	19.4(±37.4)	0.696

*p<0.05 有意差あり

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 諒、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^{1, 2)}。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³⁻⁵⁾。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⁶⁻⁸⁾、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¹⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾、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/m²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¹¹⁾。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)¹³⁾、矢状断面では anterior center-edge angle (ACEA)、posterior center-edge angle (PCEA)¹³⁾、

軸断面では anterior acetabular sector angle (AASA) と posterior acetabular sector angle (PASA) を測定した¹⁴⁾。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¹²⁾。

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° 、 $p < 0.01$)。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° であった (感度 = 0.79、特異度 = 0.60、曲線下面積 = 0.73; 図 2)。LCEA 28° 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¹⁾。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¹¹⁾。ONFH の分類システムを用いると、LCEA が 28° 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¹⁵⁾、関節内圧の上昇^{16,17)}、股関節の不安定性¹⁸⁾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¹⁹⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾。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¹²⁾。

JIC type 分類が A+B、C1、C2 の順に高くなるにつれて、LCEA が 28° 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° 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²⁰⁾。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⁷⁾。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° 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³⁾。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° 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³⁾。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

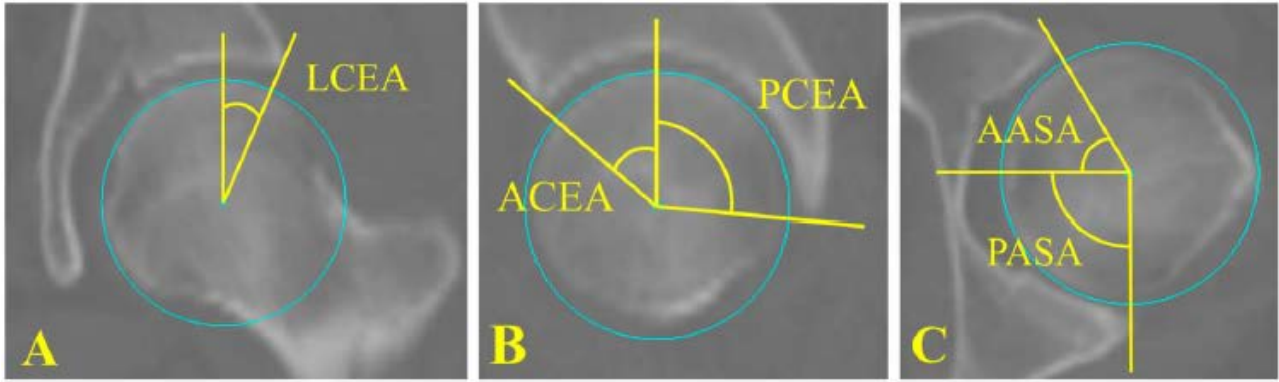


図1 臼蓋被覆のパラメータ評価方法

(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。

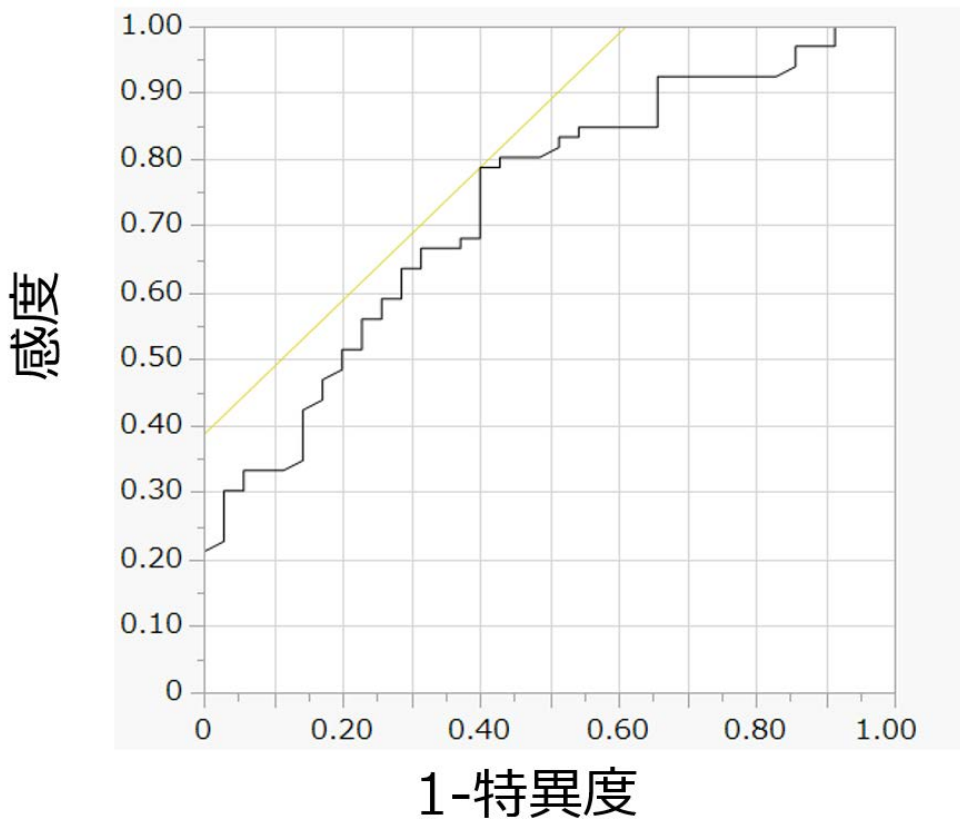


図2 lateral center-edge angle と大腿骨頭圧壊とのROC分析

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。

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

坂 英樹、安達 伸生
庄司 剛士
山崎 琢磨

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

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 患者の大腿骨頭の骨組織に高発現する miRNA の骨/血管再生効果を検討した。マイクロアレイ法による解析から miR-31、-34a、-146、-210、-218 が ONFH の大腿骨頭の修復領域に高発現していることを確認した。ラット大腿骨骨幹部偽関節モデルの偽関節部に miR-31、-210 を混合局所投与したところ、対象群で見られなかった偽関節部の骨癒合を認め、miR-31、-210 は骨/血管再生効果を有する可能性が示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) において壊死組織自体に対する骨修復を目的とした治療法は未だ確立されておらず、骨頭圧潰を予防しうる早期骨修復を目的とした新しい治療法の開発が望まれる。我々は microRNA(miRNA)に着目し、ONFH 患者の大腿骨頭の骨組織に高発現する miRNA を同定し、その骨/血管再生効果を検討した。

2. 研究方法

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

3. 研究結果

マイクロアレイ法による解析から miR-31、-34a、-146、-210、-218 が ONFH の大腿骨頭の修復領域に高発現していることを確認した。in vitro 実験系では、hMSC の骨分化において、miR-210 投与群及び miR-31、210 混合投与群が対照群に比しアリザリンレッド染色が濃染し、collagen type 1、Runx2 の発現上昇を認めた。また HUVEC の管腔形成においては miR-31 投与群が対照群に比し亢進していた。in vivo 実験系では、miR-31、-210 混合投与群が対照群に比し投与後 4、8 週で組織学的にも画像評価においても偽関節部の骨癒合傾向を認めた。局所投与 2 週での周囲組織の real time PCR では、miR-31、210 投与群で対照群に比し type 1 collagen、Runx2、vegf の発現上昇を認めた。

4. 考察

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

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

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

2016;43(3):183-93.

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

γ-GTP はアルコール関連特発性大腿骨頭壊死症における

習慣性飲酒の有用なマーカーである

濱田英敏、高尾正樹、

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

安藤渉、上村圭亮、菅野伸彦

(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

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

1. 研究目的

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

2. 研究方法

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

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

3. 研究結果

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

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

4. 考察

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

5. 結論

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

6. 研究発表

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

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

2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

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

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

図1:

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

図2

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

図3

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

壊死域の骨微細構造評価

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

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

1. 研究目的

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

そこで我々は、壊死域における骨微細構造を評価したので報告する。

2. 研究方法

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

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

壊死部とした。また、健常部として、骨頭遠位 1/3 の領域における健常域から 3 箇所の ROI を設定した。骨形態計測ソフトウェア TRI/3D-BON(ラトック社)を使用し、骨微細構造パラメーターである骨体積(BV/TV)・骨梁幅(Tb.Th)・骨梁間隙(Tb.Sp)・骨密度(BMD)を各 ROI で計測し、各領域 3 箇所の平均で評価した。壊死部と健常部の骨微細構造パラメーターの比較、および年齢と BMD との相関を評価した。また、Control として大腿骨頸部骨折 8 骨頭を使用し、ONFH の壊死部に相当する部位を骨頭近位部、健常部に相当する部位を骨頭遠位部として、各領域 3 箇所の ROI を設定し、同様に評価した。

3. 研究結果

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

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

4. 考察

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

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

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

5. 結論

壊死域の骨微細構造は健常域と比較し、低下は認めなかった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Ma JX, He WW, Zhao J, Kuang MJ, Bai HH, Sun L, Lu B, Tian AX, Wang Y, Dong BC, Wang Y, Ma XL. Bone Microarchitecture and Biomechanics of the Necrotic Femoral Head. *Sci Rep.* 2017 Oct 17;7(1):13345. doi: 10.1038/s41598-017-13643-2.
- 2) Wang C, Wang X, Xu XL, Yuan XL, Gou WL, Wang AY, Guo QY, Peng J, Lu SB. Bone microstructure and regional distribution of osteoblast and osteoclast activity in the osteonecrotic femoral head. *PLoS One.* 2014 May 6;9(5):e96361. doi: 10.1371/journal.pone.0096361.
- 3) Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Xu M, Nakashima Y. Is bone mineral density lower in the necrotic lesion in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head? *J Orthop Res.* 2020 Nov;38(11):2434-2442. doi: 10.1002/jor.24674.
- 4) Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Gangji V, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford MW, Iorio R, Jo WL, Jones LC, Khanduja V, Kim HKW, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Nakamura J, Parvizi J, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Zhao DW. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty.* 2020

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

- 5) Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Baba S, Kawano K, Nakashima Y. Differences in magnetic resonance findings between symptomatic and asymptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Radiol.* 2019 Mar;112:1-6. doi:
10.1016/j.ejrad.2019.01.002. Epub 2019
Jan 4.
- 6) Yi C, Wang M, Wei J, Wang J, Wang L, Cheng X. Preoperative QCT assessment of femoral head for assessment of femoral head bone loss. *Exp Ther Med.* 2017 Apr;13(4):1470-1474. doi:
10.3892/etm.2017.4136. Epub 2017 Feb 21.
- 7) Whitmarsh T, Otake Y, Uemura K, Takao M, Sugano N, Sato Y. A cross-sectional study on the age-related cortical and trabecular bone changes at the femoral head in elderly female hip fracture patients. *Sci Rep.* 2019 Jan 22;9(1):305. doi: 10.1038/s41598-018-36299-y.

ラマン分光分析法による特発性大腿骨頭壊死症の分子構造の観察

江浪秀明、安藤渉、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学）
濱田英敏、高尾正樹（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）

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

1. 研究目的

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

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

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

2. 研究方法

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

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

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

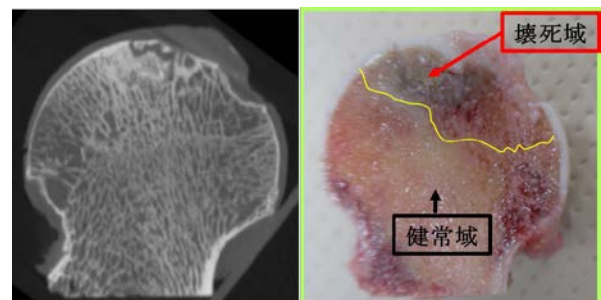


図1. 大腿骨頭標本の健全域と壊死域の冠状面

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

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

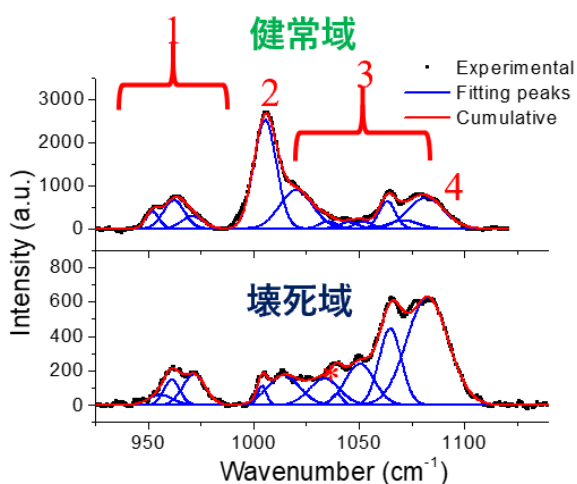
次に、壊死域と健常域で違いのあった波数において、壊死域/健常域のラマンバンドの散乱強度比を計算し、病因ごとに比較した。

表 1. 骨組織における波数と固有分子の対応表[3]

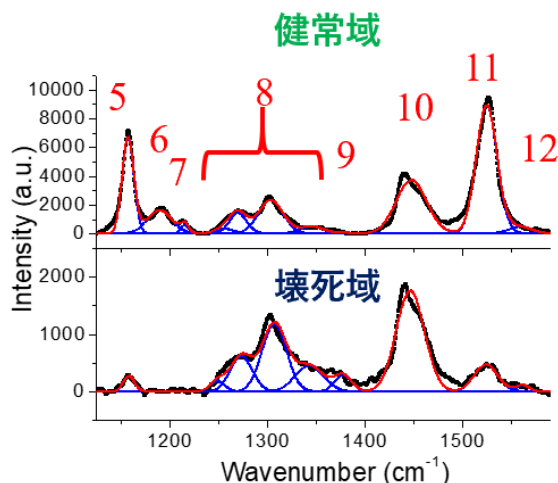
Band label	Band position (cm ⁻¹)	Principal assignment
Band 1	960	$\nu_1(\text{PO}_4)$
Band 2	1005	$\nu(\text{C}-\text{C})$ in phenylalanine
Band 3	1020-1070	$\nu_3(\text{PO}_4)$
Band 4	1081	$\nu(\text{CO}_3^{2-}), \nu(\text{PO}_4^{3-})$ in lipids
Band 5	1156	$\nu(\text{C}-\text{C})$ in sphingomyelin
Band 6	1173	C-O-C in proteins
Band 7	1208	Stretching mode of C-C ₆ H ₅ in tyrosine and phenylalanine
	1242	Amide III, C-N stretching, and CH ₂ wagging
	1258	Amide III, adenine, and cytosine β -sheet structure
Band 8	1315	Amide III, CH ₂ bending mode in α -helix
	1338	Amide III, α -helix N-H bending, C-N stretching
Band 9	1370	Ring and C-N stretching in cytosine and guanine
Band 10	1444	$\delta(\text{CH}, \text{CH}_2)$ in proteins + lipids
Band 11	1526	$\nu(\text{C}=\text{C})$ in sphingomyelin
Band 12	1555	Amide II, N-H bending, and C-N stretching
Band 13	1605	C=C stretching in phenylalanine and tyrosine
Band 14	1638	Amide I, α -helix + β -sheet (C=O stretching vibrations)
Band 15	1660	Amide I, C=O stretching vibrations in α -helix
Band 16	1681	Amide I, $\nu(\text{C}=\text{O})$ in disordered structure
Band 17	1750	C=O stretching mode in lipids and phospholipids
Band 18	2851	$\nu_s(\text{CH}_2)$ in lipids (liquid)
Band 19	2877	$\nu_s(\text{CH}_2)$ in lipids (hexagonal) and symmetric stretching of CH ₃ units in collagen
Band 20	2888	$\nu_s(\text{CH}_2)$ in lipids (orthorhombic) and symmetric stretching of CH ₃ units in collagen
Band 21	2910	$\nu(\text{CH}_2)$ and $\nu(\text{CH}_3)$
Band 22	2930	$\nu_s(\text{CH}_3)$ in proteins
Band 23	2956	$\nu_{as}(\text{CH}_3)$ in proteins
Band 24	2990	CH ₂ stretching
Band 25	3010	$\nu(\text{HC}=\text{CH})$

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

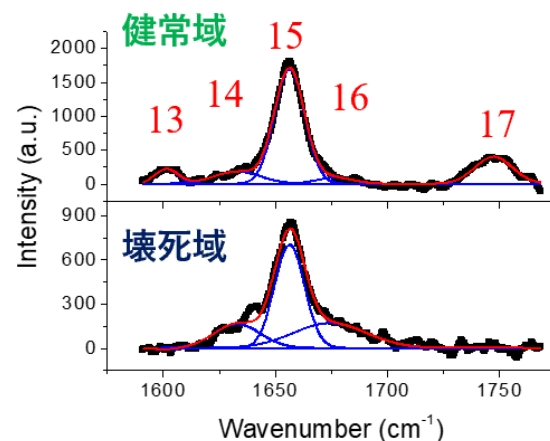
a. 波数 950-1150 cm⁻¹



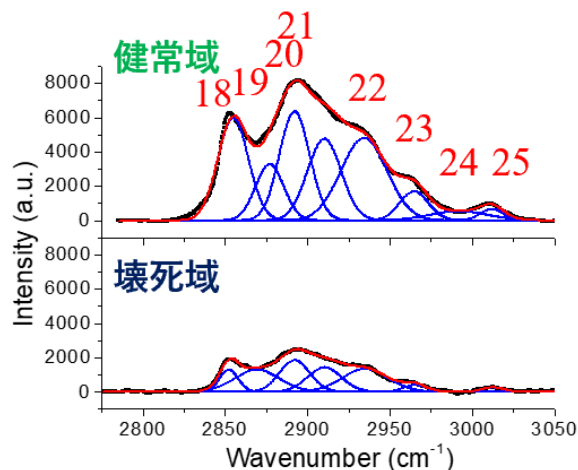
b. 波数 950-1150 cm⁻¹



c. 波数 1150-1600 cm⁻¹



d. 波数 2800-3050 cm⁻¹



3. 研究結果

① 壊死域と健常域の比較

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

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

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

② 健常域に対する壊死域の病因ごとの比較

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

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

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

4. 考察

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

ONFH の病因によるその分子構造の差異を明らかにした。

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

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

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

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

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

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

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

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

非荷重部の特発性大腿骨頭壊死が発症・進行に関与した

可能性を疑う変形性股関節症の一例

品田良太、神野哲也、小谷野岳、橘哲也、鈴木萌

谷口直史、古賀大介、高田亮平、宮武和正

松嶋 惇

(獨協医科大学埼玉医療センター 整形外科)

(獨協医科大学埼玉医療センター 病理部)

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)において、厚労省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班(JIC)診断基準に従ってMRI画像でtype Aと診断した壊死域では骨頭が圧潰し変形性股関節症へ進行することは通常典型的とは言えない。関節裂隙が中心性に狭小化した変形性股関節症(OA)として受診した患者の精査にて、Type Aかつ非荷重域である大腿骨頸部内側の壊死域を認めた ONFH の一例について摘出骨頭の病理所見とともに報告した。ONFH と仮定して MRI 検査で壊死域の診断をつけた場合、骨頭中心断面では非荷重部に壊死域を認めず、従来考えられている見解では軟骨下骨折の発症や OA の発症・進行の可能性は考えにくい、骨頭前方に存在する壊死域も臨床上においては荷重部となりえるため OA の発症・進行に関与した可能性が疑われた。

1. 研究目的

ONFHにおいて、JIC診断基準に従ってMRI画像でtype Aと診断した壊死域では骨頭が圧潰しOAへ進行することは通常典型的とは言えない¹⁾²⁾³⁾。関節裂隙が中心性に狭小化したOAとして受診した患者の精査にて、Type Aかつ非荷重域である大腿骨頸部内側の壊死域を認めたONFHの一例について摘出骨頭の病理所見とともに報告する。

2. 症例

83歳男性。誘因なく右股関節痛を発症。近医整形外科にて6か月間程度の保存加療を行うも疼痛改善なく、当院へ紹介となった。特記するような既往症や外傷歴なし。ステロイド使用歴なし。喫煙歴なし。習慣性飲酒歴としては0.5合/日程度であった。

身体所見としては、中肉中背(BMI 24.4)、独歩可能で跛行は認めなかった。各種股関節痛誘発試験で右股関節前面の疼痛が再現された。明らかな可動域制限は認めなかった。日本整形外科学会の股関節機能評価スコア(JOA score)では右股関節67点であり、主に疼痛による減点を認めた。

単純X線(図1)では、寛骨臼形成不全のない中心性の関節裂隙狭小化を呈した進行期OAを認めた。荷重部の関節裂隙の狭小化は軽度であった。また、明らかな帯状硬化像も認めなかった。

続発性股関節症の鑑別にMRI検査(図2)を施行したところ、荷重部の骨頭変性所見の他に骨頭内側の骨表面から大腿骨頸部内側の骨表面に連続するT1強調画像での帯状低信号域を認めた。JIC診断基準面では骨頭内側部のT1帯状低信号像が主となり、仮にONFHと仮定した場合Type Aに該当する壊死域と判断できる所見であった。また、壊死域と想定される病変部位は前方に局在しており、骨頭中心部より前方の冠状断スライス(図3)では上方荷重部にも異常信号領域を認め、病変部の割合が増大した。滑膜炎などを示唆する関節液貯留等は認めなかった。

OAとの関連を調べるため、CT検査(図4)、骨シンチグラフィ検査(図5)を施行した。CT検査では、単純X線では不明瞭であった帯状硬化像様の所見を認めた。また骨頭内側から頸部内側にも明らかな帯状硬化像を認めた。さらに骨頭内側ではcrescent signも認め、軟骨下骨折の所見と考えられた。骨シン

チグラフィでも骨頭の cold in hot 像を認め、全身においてはその他の骨壊死所見は認めなかった。

採血では感染等を含め炎症性疾患を示唆する所見などは認めなかった。骨密度検査においても著明な骨脆弱性は認めなかった。

患者からの外科的加療の希望により、人工股関節全置換術(THA)を施行した(図 6)。

その際、骨頭を愛護的に摘出し、病理検査に提出した。ホルマリン固定による骨頭中心の冠状断スライスの骨頭組織像(図 7~8)では骨頭内側部の壊死域を主とするも、前方の荷重部にも一部壊死域を認めた。HE 染色ミクロ像(図 9~12)では、壊死域では empty lacunae や necrotic debris を認め、境界域では hyperemic zone や creeping substitution を認め、ONFH として矛盾しない所見であった。

以上より、OA の発症によって ONFH の診断こそ困難ではあるが、術前画像・骨頭病理所見より ONFH の存在を否定できない症例であった。

図 1 単純 X 線(初診時). 上段:正面像. 下段:側面像



図 2 MR 画像(骨頭中心断面). 左 T1 強調, 右 T2 強調

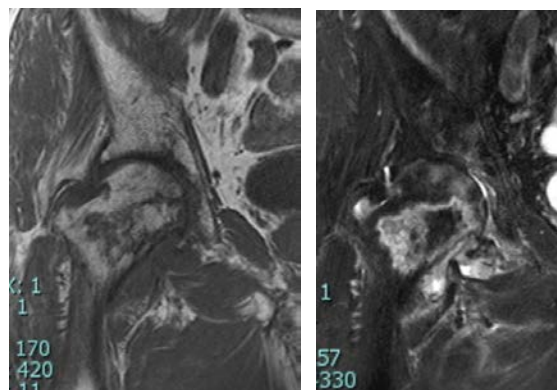


図 3 MR 画像(骨頭前方断面). 左:T1 強調, 右:T2 強調

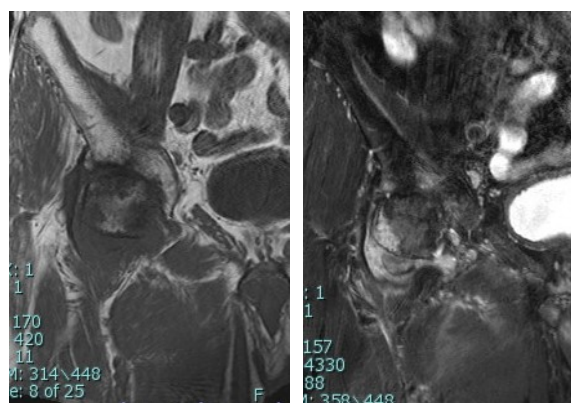


図 4 CT 画像. 左:骨頭中心断面, 右:骨頭前方断面

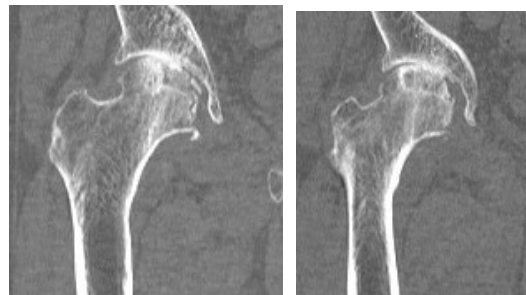


図 5 骨シンチグラフィ(99m Tc). 左:全身,右:股関節

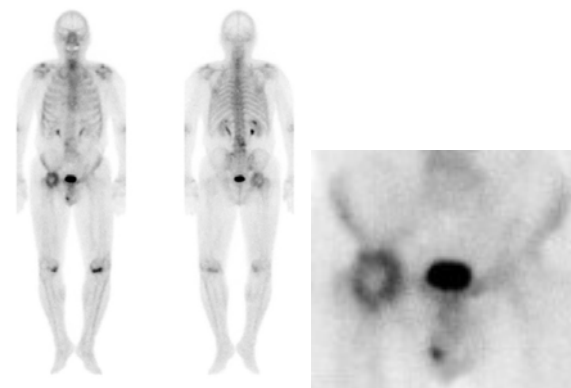


図 6 単純 X 線(THA 術後).



図 7 摘出骨頭(骨頭前方より). 上方:頭側, 下方:尾側, 右側:内側

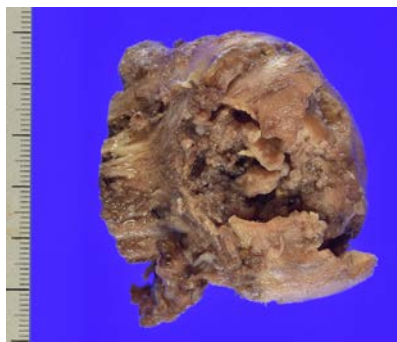


図 8 組織像(骨頭中心冠状断面). 上方:頭側, 下方:尾側, 右側:内側

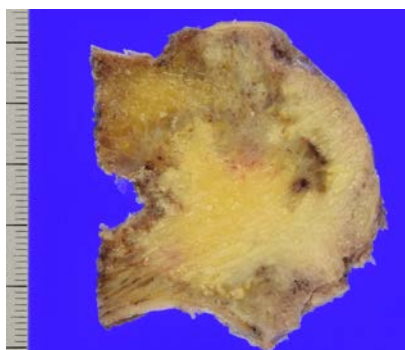


図 9 ミクロ像(壊死域): Empty lacunae

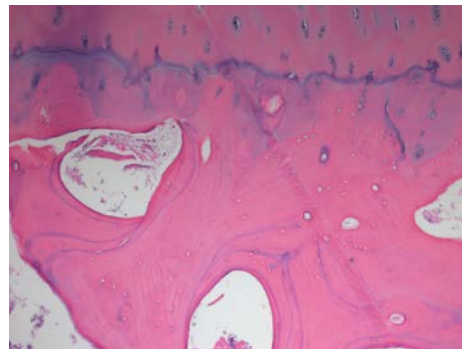


図 10 ミクロ像(壊死域): Necrotic debris

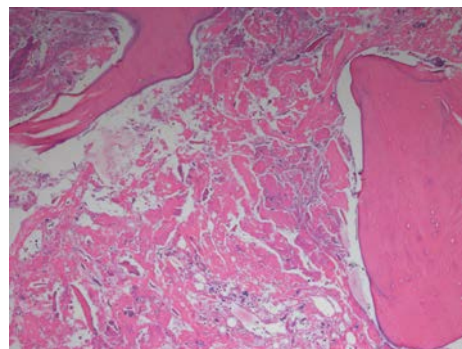


図 11 ミクロ像(修復域): Hyperremic zone

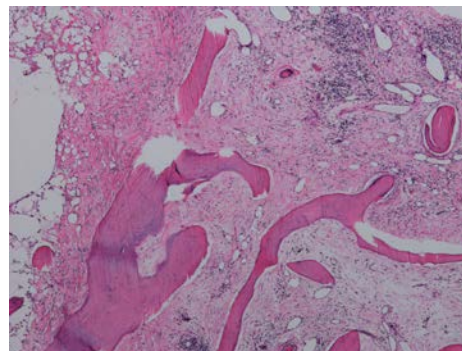
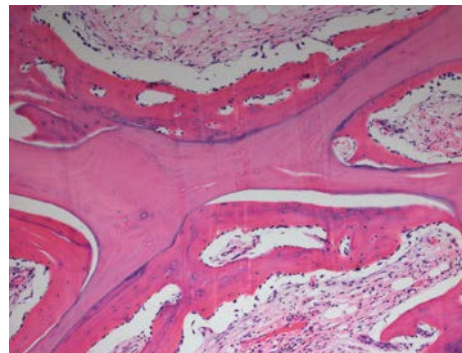


図 12 ミクロ像(修復域): Creeping substitution



3. 考察

本症例は単純X線にてOAを発症しており、JIC 診断基準においてONFHには該当しない。しかし、OA発症以外においてはONFHの診断基準⁴⁾として矛盾しない所見であり、OA発症との関連性の有無について大変興味深い症例である。また骨頭内側から頸部にかけて生じた壊死域についても非典型的と考えられる⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

これらのことより、いくつかの疑問点を考察した。

まず中心性の関節裂隙狭小化を呈したOAと壊死域の範囲の不一致である。OA発症に冠状断において骨頭中心断面より前方に広い壊死域を認めるも、荷重部ではなく中心性のOA変化を呈したことである。これを考えるとOAはONFHとは別に併発した可能性が考えられる。

次に本症例がONFHであった場合、JIC診断基準における骨頭中心断面ではType Aに相当し、それより前方を見ると荷重部の壊死域を認める。一般的に骨頭中心断面においてType Aの壊死域とした場合、骨頭圧潰すること稀であるとされている¹⁾²⁾³⁾。本症例をONFHのStage IVととらえたとすれば、前方の壊死域で圧潰が生じ、OAに至ったと考えられ、JIC病型分類の予後予測ツールとしての限界の可能性も考えられた。

4. 結論

中心性OAのMRI精査にて非典型的壊死域を呈したONFHを認め、それがOAの発症・進行に関与した可能性のある症例を経験した。

ONFHと仮定してMRI検査で壊死域の診断をつけた場合、骨頭中心断面では非荷重部に壊死域を認めず、従来考えられている見解では軟骨下骨折の発症やOAの発症・進行の可能性は考えにくい。骨頭前方に存在する壊死域も臨床においては荷重部となりえるためOAの発症・進行に関与した可能性が疑われた。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
1) なし

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

7. 参考文献

- 1) Shimizu K, et al: Predication of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 76: 215-223, 1994.
- 2) Nishii T, et al: Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 400: 149-157, 2002.
- 3) Sugano N, et al: Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. Clin Orthop Relat Res 305:190-199, 1994.
- 4) Sugano N, et al: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci.7(5): 601-605, 2002
- 5) 渥美 敬: 特発性大腿骨頭壊死の血行動態の研究.日整会誌 57:353-372, 1983.
- 6) Atsumi T, et al: Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. Clin Orthop 277: 22-30, 1992.
- 7) Atsumi T, et al: Superselective angiography in osteonecrosis of the femoral head. In Urbaniak JR, et al(Eds.):OSTEONECROSIS. American Academy of Orthopaedic Surgeons, pp247-251, 1998.
- 8) Karasuyama K, et al: Osteonecrosis of the femoral head with collapsed medial lesion. Clin Med Insights Case Rep.2014 sep 3;7: 103-6.doi: 10.4137/CCRep.S18171. eCollection 2014.

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、家兎、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 *Fgfr3*ach マウスの骨壊死後の骨形成能を検討することである。*Fgfr3*ach 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。*Fgfr3*ach 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

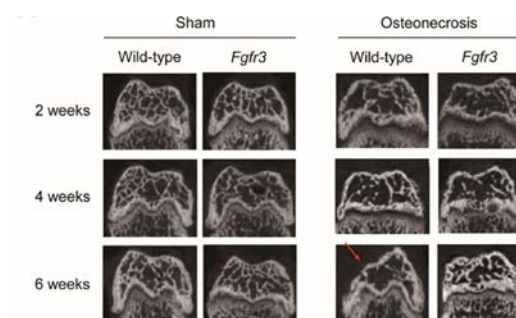
FGFR3 シグナルの活性化は、小児虚血性壊死後の骨修復過程の期間を短縮し、骨端の変形を最小限に抑えるという仮説を立てた。現在、骨壊死における FGFR3 シグナルの役割はほとんど分かっていないため、本研究では、*Fgfr3* マウスモデルを用いて、外科手術により誘発された骨壊死に伴う骨修復における FGFR3 の役割を検討することを目的とした。

2. 研究方法

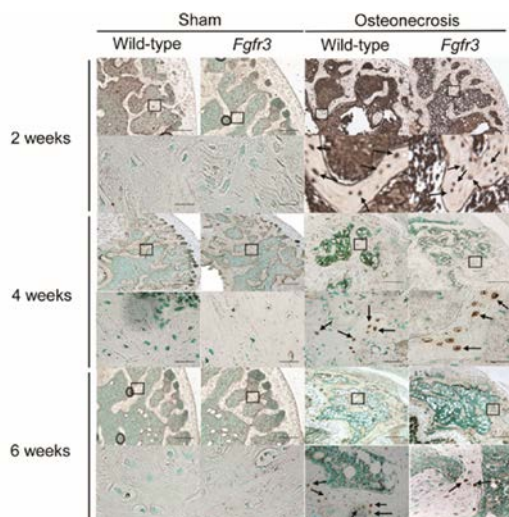
FGFR3 シグナルが亢進したトランスジェニックマウスである *Fgfr3*ach マウスを使用した。*Fgfr3*ach マウスと Wild-type マウス、それぞれに対して、骨壊死作成手術を5週齢にて施行した。そして、術後2週、4週、6週のタイミングで骨壊死部の変化を評価した。

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、*Fgfr3*ach 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、*Fgfr3*ach 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、*Fgfr3*ach 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 *Fgfr3*ach 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、*Fgfr3*ach 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. 397 (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学)

本研究の最終目標は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対する骨頭圧潰阻止の治療薬として、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) であるトラフェルミン (遺伝子組換え) のゼラチン製剤の製造販売承認を取得することである。本研究では、2014 年度から治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015 年度中にこれらが計画通りに終了したため、2016 年度から 2018 年度にかけて岐阜大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院及び大阪大学医学部附属病院において医師主導治験を実施計画し、2016 年 11 月末で症例リクルートを終了した。現在2年間の経過観察が終了した。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¹⁾。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見だし、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^{2, 3, 4)}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⁵⁾。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診療ガイドライン 2019」の検証

安藤 渉 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)

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

1. はじめに

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

2. 目的

発刊されたガイドラインの検証及び改訂に向けて準備を行うことである。

3. 方法

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

4. 結果

全体を通して

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

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

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

あくまで医療従事者に対する診療ガイドラインであることが基本である。

- ・ ステロイドの使用による薬害とは別であるという記載が必要では？

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

第1章 疫学

BQ1-1: わが国における ONFH の基本特性(性・年齢分布など)は

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

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

他の章のように表を用いることが提案された。

BQ1-3: ONFH の発生・発症に関する危険因子は

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

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

BQ1-4: ONFH に遺伝の影響はあるか

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

第3章 診断

BQ3-2: ONFH との鑑別診断は

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

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

BQ3-3: ONFH の重症度は

- ・ ARCO による病期分類の定義が発表されている

[6]。

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

治療 序文

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

今後検討を行う。

第4章 治療 保存療法

CQ4-3: ONFH に対する薬物療法は有用化か

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

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

第6章 手術治療 骨切り術

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

第7章 手術治療 人工股関節置換術

- ・ QOL についての CQ の設定は

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

その他、誤植、脱字等について報告された

5. 結論

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

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 日本整形外科学会・厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班 監修：特発性大骨頭壊死症診療ガイドライン 2019. 南江堂. 2019.
- 2) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis. J Arthroplasty. 2019; 34(1): 163-168.
- 3) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis. J Arthroplasty. 2019; 34(1): 169-174.e1.
- 4) Wyles CC, Paradise CR, Houdek MT, et al. CORR® ORS Richard A. Brand Award: Disruption in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPARG) Increases Osteonecrosis Risk Through Genetic Variance and Pharmacologic Modulation. Clin Orthop Relat Res. 2019;477(8):1800-1812.

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

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ールの報告であった。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.

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¹⁾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²⁾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。

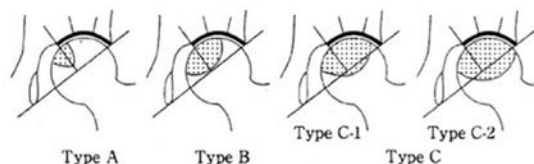
診断基準五項目中二項目を満たせば確定診断とする。ただし、反対側が確定診断されている場合や、

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¹⁾が用いられて、臨床・研究・行政の場で用いられてきた。

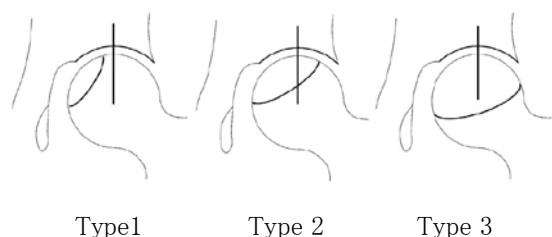
JIC 病型分類



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³⁾。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

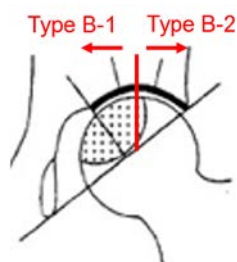
Type B-1: 壊死域が寛骨臼荷重面の内側 1/3 以上 1/2 未満の範囲に存在するもの

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⁴⁾。

- 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⁵⁾。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⁶⁾。

- 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

2020-2022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
Uemura K, Boughton OR, Logishetty K, Halewood C, Clarke SG, Harris SJ, Sugano N,	Cobb JP. A single-use, size-specific, nylon arthroplasty guide: a preliminary study for hip resurfacing.	Hip Int.	30(1):	71-77 doi:10.1177/1120700019834918..	2020
Ogawa T, Takao M, Otake Y, Yokota F, Hamada H, Sakai T, Sato Y, Sugano N.	Validation study of the CT-based cross-sectional evaluation of muscular atrophy and fatty degeneration around the pelvis and the femur.	J Orthop Sci	25(1)	139-144. doi:10.1016/j.jos.2019.02.004. Epub 2019 Feb 28.	2020
Sakamoto M, Hiasa Y, Otake Y, Takao M, Suzuki Y, Sugano N, Sato Y.	Bayesian segmentation of hip and thigh muscles in metal artifact-contaminated CT using convolutional neural network-enhanced normalized metal artifact reduction.	Journal of Signal Processing Systems	92	139-144.	2020
Tsuda K, Takao M, Kim JH, Abe H, Nakamura N, Sugano N.	Asymptomatic deep venous thrombosis after elective hip surgery may be allowed to be left without thromboprophylaxis, minimum two-year follow-up.	J Arthroplasty.	35(2)	63-568. doi: 10.1016/j.arth.2019.08.062.	2020

Jodeiri A, Zoroofi RA, Hiasa Y, Takao M, Sugano N, Sato Y, Otake Y.	Fully automatic estimation of pelvic sagittal inclination from anterior-posterior radiography image using deep learning framework.	Comput Metho ds Programs Biomed.	184	105282. doi: 10.1016/j.cmpb.2019.105282.	2020
Takashima K, Nakahara I, Uemura K, Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N.	Clinical outcomes of proximal femoral fractures treated with a novel carbon fiber-reinforced polyetheretherketone intramedullary nail.	Injury.	38(3)	678-682. doi: 10.1016/j.injury.2020.01.007.	2020
Tani T, Takao M, Uemura K, Otake Y, Hamada H, Ando W, Sato Y, Sugano N	Posterior Pelvic Tilt from Supine to Standing in Patients with Symptomatic Developmental Dysplasia of the Hip.	J Orthop Res.	38(3)	578-587. doi:10.1002/jor.24484.	2020
Kaneko S, Takegami Y, Seki T, Fukushima W, Ando W, Ishiguro N, Sugano N.	Surgery trends for osteonecrosis of the femoral head: a fifteen-year multicenter study in Japan.	Int Orthop.	44(4)	761-769. doi:10.1007/s00264-020-04480-6.	2020
Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, Gangji V, Godman SB, Ha YC, Hernigou P, Hungerford MW, Iorio R, Jo WL, Jones LC, Khanduja V, Kim HKW, Kim SY, Kim TY, Lee HY, Lee MS, Lee YK, Lee YJ, Nakamura J, Parvizi J, Sakai T, Sugano N, Takao M, Yamamoto T, Zhao DW.	The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head.	J Arthroplasty.	35(4)	933-940. doi:10.1016/j.arth.2019.11.029.	2020
Hiasa Y, Otake Y, Takao M, Ogawa T, Sugano N Sato Y.	Automated Muscle Segmentation from Clinical CT using Bayesian U-Net for Personalized Musculoskeletal Modeling.	Trans Med Imaging.	39(4)	1030-1040. doi:10.1109/TMI.2019.2940555.	2020
Takao M, Abe H, Sakai T, Hamada H, Takahara S, Sugano N.	Transitional changes in the incidence of hip osteonecrosis among renal transplant recipients.	J Orthop Sci.	38(8)	466-471. doi:10.1016/j.jos.2019.06.009. PMC7135379.	2020
Sakoda H, Sugano N, Okamoto Y, Haishima Y.	A novel method to eliminate the influence of absorbed lipids on the characterization of ultra-high molecular weight polyethylene using Fourier-transform infrared spectroscopy.	Biomed Mater Eng.	31(2)	119-129. doi:10.3233/BME-201084.	2020

Hamada H, Takao M, Ando W, Sugano N.	Incidence and determinants of ante flexion impairment after rotational acetabular osteotomy.	J Orthop Res.	38(8)	1787-1792. doi:10.1002/jor.24600.	2020
Takashima K, Sakai T, Amano S, Hamada H, Ando W, Takao M, Hamasaki T, Nakamura N, Sugano N.	Does a computed tomography-based navigation system reduce the risk of dislocation after total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head? A propensity score analysis.	J Artif Organs.	23(3)	247-254. doi:10.1007/s10047-020-01158-z.	2020
Nakahara E, Uemura K, Ando W, Hamada H, Takao M, Sugano N.	Effect of a Modular Neck Hip Prosthesis on Anteversion and Hip Rotation in Total Hip Arthroplasty for Developmental Dysplasia.	J Artif Organs.	23(3)	255-261. doi:10.1007/s10047-020-01162-3.	2020
Sugano N, Ando W, Fukushima W.	W. Cluster of SARS-CoV-2 infections linked to music clubs in Osaka, Japan: asymptotically infected persons can transmit the virus as soon as 2 days after infection.	J Infect Dis.	222(10)	1635-1640 doi:10.1093/infdis/jiaa542.	2020
Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, Laurynenka V, Kwon YC, Sheng Y, Sugano N, Hwang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung T, Huang H, Takahashi D, Lee SS, Wang M, Karino K, Shim SC, Zheng X, Miyamura T, Kang YM, Ye D, Nakamura J, Suh CH, Tang Y, Motomura G, Park YB, Ding H, Kuroda T, Choe JY, Li C, Nihiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang Y, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kouchi Y;	Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Kottyan LC, Weirauch MT, Parameswaran S, Eswar S, Salim H, Chen X, Yamamoto K, Harley JB, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC. Meta-analysis of 20,837 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus.	Ann Rheum Dis.	80(5)	632-640. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219209.	2020

Kobayashi T, Morimoto T, Mawatari M:	Letter to the Editor Regarding "Effects of Sagittal Spinal Alignment on Postural Pelvic Mobility in Total Hip Arthroplasty Candidates".	J Arthroplasty.	35(4)	1165. doi:10.1016/j.arth.2019.12.016.	2020
Kobayashi T, Morimoto T, Sonohata M, Mawatari M:	Letter to the Editor on "Prevalence of Sagittal Spinal Deformity Among Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty".	J Arthroplasty.	35(5)	1448-1449. doi:10.1016/j.arth.2020.01.068.	2020
Matsunaga-Myoji Y, Fujita K, Makimoto K, Tabuchi Y, Mawatari M:	Three-Year Follow-Up Study of Physical Activity, Physical Function, and Health-Related Quality of Life After Total Hip Arthroplasty.	J Arthroplasty.	35(1)	198-203. doi:10.1016/j.arth.2019.08.009.	2020
Takeshita S, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M:	Acute Deterioration of Kidney Function after Total Hip Arthroplasty.	Malaysian Orthopaedic Journal	14(2)	111-119 doi:10.5704/MOJ.2007.020.	2020
Naito Y, Hasegawa M, Tone S, Wakabayashi H, Sudo A.	Minimum 10-Year Follow-Up of Cementless Total Hip Arthroplasty With a 32-mm Cobalt - Chromium Head on Highly Cross-Linked Polyethylene and a Tapered, Fiber Metal Proximally Coated Femoral Stem.	J Arthroplasty.	36(2)	647-652. doi:10.1016/j.arth.2020.08.055.	2020
Hosoi T, Hasegawa M, Tone S, Nakasone S, Kishida N, Marin E, Zhu W, Pezzotti G, Sudo A.	MPC-grafted highly cross-linked polyethylene liners retrieved from short-term total hip arthroplasty: Further evidences for the unsuitability of the MPC method.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater.	108(7)	2857-2867. doi:10.1002/jbm.b.34617.	2020
Tanaka T, Kaneko T, Hidaka R, Hashikura K, Ishikura H, Moro T, Tanaka S.	Midterm results of revision on total hip arthroplasty for migrated bipolar hemiarthroplasty in patients with hip osteoarthritis using cementless cup with the rim-fit technique.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(3)	2309499020954315. doi: 10.1177/2309499020954315.	2020
Kobayashi K, Kidera K, Itose M, Motokawa T, Chiba K, Osaki M.	Higher incidence of aseptic loosening caused by a lower canal filling ratio with a modified modular stem in total hip arthroplasty.	J Orthop Surg Res.	15(1)	568 doi: 10.1186/s13018-020-02101-x.	2020

Maruyama M, Lin T, Kaminow NI, Thio T Storaci H.-W., Pan C.-C, YaoZ, Takagi M, Goodman S. B., Yang Y.-P.	The efficacy of core decompression for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits.	J Orthop Res.	39(7)	1441-1451. doi: 10.1002/jor.24888.	2020
Nagoya S, Okazaki S, Tateda K, Kosukegawa I, Kanaizumi A, Yamashita T.	Successful reimplantation surgery after extraction of well-fixed cementless stems by femoral longitudinal split procedure.	Arthroplast Today.	6(1)	123-128. doi: 10.1016/j.artd.2020.01.004.	2020
Murahashi Y, Teramoto A, Jimbo S, Okada Y, Kamiya T, Imamura R, Takashima H, Watanabe K, Nagoya S, Yamashita T.	Denosumab prevents periprosthetic bone mineral density loss in the tibial metaphysis in total knee arthroplasty.	Knee.	27(2)	580-586. doi: 10.1016/j.knee.2019.12.010.	2020
Kosukegawa I, Okazaki S, Yamamoto M, Nagoya S, Suzuki C, Shimizu J, Takahashi H, Yamashita T.	The proton pump inhibitor, lansoprazole, prevents the development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: an experimental and prospective clinical trial.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	30(4)	713-721. doi: 10.1007/s00590-020-02622-5.	2020
Suzuki D, Otsubo H, Adachi T, Suzuki T, Nagoya S, Yamashita T, Shino K.	Functional Adaptation of the Fibrocartilage and Bone Trabeculae at the Attachment Sites of the Anterior Cruciate Ligament.	Clin Anat.	33(7)	988-996. doi: 10.1002/ca.23520.	2020
Hayashida K, Kawabata Y, Kato I, Kamiishi T, Matsuo K, Takeyama M, Inaba Y.	Clinical and pathological analysis of giant cell tumor of bone with denosumab treatment and local recurrence.	J Orthop Sci.	27(1)	215-221. doi: 10.1016/j.jos.2020.11.005.	2020
Morita A, Kobayashi N, Choe H, Tezuka T, Kawabata Y, Hayashida K, Higashihira S, Kato I, Inaba Y.	A rare case of osteoblastoma in the femoral head combined with cam-type femoroacetabular impingement: A case report.	SAGE Open Med Case Rep.	8	2050313X20978022. doi: 10.1177/2050313X20978022.	2020
Fujimaki H, Nakazawa A, Hirano M, Takeuchi T, Kadowaki A, Kusayama Y, Ide M, Kanai K, Kim Y, Matsubara J, Kumagai K, Inaba Y.	Status of fracture risk assessment and osteoporosis treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Nov 20	1-5. doi: 10.1080/14397595.2020.1847752.	2020

Higashihira S, Kobayashi N, Choe H, Sumi K, Inaba Y.	Use of a 3D Virtually Reconstructed Patient-Specific Model to Examine the Effect of Acetabular Labral Interference on Hip Range of Motion.	Orthop J Sports Med.	8(11)	2325967120964465. doi: 10.1177/2325967120964465.	2020
Nejima S, Kumagai K, Fujimaki H, Yamada S, Sotozawa M, Matsubara J, Inaba Y.	Increased contact area of flange and decreased wedge volume of osteotomy site by open wedge distal tibial tuberosity arc osteotomy compared to the conventional technique.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	29(10)	3450-3457 doi: 10.1007/s00167-020-06296-8.	2021
Yamada S, Kumagai K, Harigane K, Choe H, Tezuka T, Mochida Y, Inaba Y.	Factors associated with disease activity after orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	30(6)	997-1001. doi: 10.1080/14397595.2019.1702252.	2020
Ogino T, Kumagai K, Yamada S, Akamatsu T, Nejima S, Sotozawa M, Inaba Y.	Relationship between the bony correction angle and mechanical axis change and their differences between closed and open wedge high tibial osteotomy.	Musculoskeletal Disord. BMC	21(1)	675. doi: 10.1186/s12891-020-03703-6.	2020
Miyatake K, Kumagai K, Imai S, Yamaguchi Y, Inaba Y.	Sclerostin inhibits interleukin-1 β -induced late stage chondrogenic differentiation through downregulation of Wnt/b-catenin signaling pathway.	PLoS One.	15(9)	e0239651. doi: 10.1371/journal.pone.0239651.	2020
Takagawa S, Kobayashi N, Yukizawa Y, Oishi T, Tsuji M, Inaba Y.	Preoperative soft tissue laxity around knee was associated with less accurate alignment correction after hybrid closed-wedge high tibial osteotomy.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	28(9)	3022-3030. doi: 10.1007/s00167-019-05762-2.	2020
Kobayashi D, Choe H, Kobayashi N, Tezuka T, Ike H, Inaba Y.	Association of Femoral Rotation With Whole-Body Alignment in Patients Who Underwent Total Hip Arthroplasty.	Arthroplast Today.	6(3)	532-537. doi: 10.1016/j.artd.2020.06.004.	2020
Kobayashi N, Sumi K, Higashihira S, Choe H, Tezuka T, Oishi T, Yukizawa Y, Morita A, Inaba Y.	Correlations and Reproducibility Between Radiographic and Radial Alpha Angles in the Evaluation of Cam Morphology.	Orthop J Sports Med.	8(7)	2325967120932922. doi: 10.1177/2325967120932922.	2020

Hayashida K, Kawabata Y, Kato I, Suzuki M, Takeyama M, Inaba Y.	G-CSF Production by Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma with Leukemoid Reaction Occurred in the Lower Leg: A Case Report.	JBJS Case Connect.	10(2)	e0624. doi: 10.2106/JBJS.CC.19.00624.	2020
Tsuji M, Akamatsu Y, Kobayashi H, Mitsugi N, Inaba Y, Saito T.	Joint line convergence angle predicts outliers of coronal alignment in navigated open-wedge high tibial osteotomy.	Arch Orthop Trauma Surg.	140(6)	707-715. doi: 10.1007/s00402-019-03245-0.	2020
Takagawa S, Mitsugi N, Mochida Y, Taki N, Harigane K, Yukizawa Y, Sasaki Y, Tsuji M, Sahara K, Inaba Y.	In Asian women undergoing total knee arthroplasty, lower leg morphology in those with rheumatoid arthritis differed from those with osteoarthritis.	Mod Rheumatol.	30(3)	489-494. doi: 10.1080/14397595.2019.1621420.	2020
Nejima S, Akamatsu Y, Kobayashi H, Tsuji M, Mitsuhashi S, Sasaki T, Kumagai K, Inaba Y.	Relationship between lower limb torsion and coronal morphologies of the femur and tibia in patients with medial knee osteoarthritis.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	254. doi: 10.1186/s12891-020-03286-2.	2020
Watanabe S, Choe H, Kobayashi N, Ike H, Kobayashi D, Higashihira S, Inaba Y.	Utility of CT-based navigation in revision total hip arthroplasty for a patient with severe posterior pelvic tilt-case report.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	249. doi: 10.1186/s12891-020-03263-9.	2020
Tsuji M, Kobayashi N, Yukizawa Y, Oishi T, Takagawa S, Inaba Y.	Effect of Flurbiprofen and S-Flurbiprofen Patches on Multimodal Pain Management After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial.	J Arthroplasty.	35(8)	2033-2038. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.006.	2020
Kobayashi D, Kobayashi N, Oishi T, Choe H, Tezuka T, Higashihira S, Inaba Y.	Prevalence of groin pain in unicycle athletes: A nationwide questionnaire survey.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(2)	2309499020934201. doi: 10.1177/2309499020934201.	2020
Kobayashi N, Choe H, Ike H, Higashihira S, Kobayashi D, Watanabe S, Kubota S, Inaba Y.	Evaluation of anterior inferior iliac spine impingement after hip arthroscopic osteochondroplasty using computer simulation analysis.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(2)	2309499020935533. doi: 10.1177/2309499020935533.	2020
Setoguchi D, Kinoshita K, Ishimatsu T, Ishii S, Yamamoto T.	The short external rotators dissection during the posterior approach in total hip arthroplasty did not change the blood flow.	Hip Int.	30(6)	718-724. doi: 10.1177/1120700019864077.	2020

Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Kubo Y, Utsunomiya T, Nakashima Y, Yamamoto T.	Effect of a Specific Questionnaire Sheet on Subclassification of Osteonecrosis of the Femoral Head.	Med Sci Monit.	26	e921327. doi: 10.12659/MSM.921327.	2020
Minokawa S, Yoshimura I, Kanazawa K, Hagio T, Nagatomo M, Sugino Y, Shibata Y, Yamamoto T.	Retrograde Drilling for Osteochondral Lesions of the Talus in Skeletally Immature Children.	Foot Ankle Int.	41(7)	827-833. doi: 10.1177/1071100720920847.	2020
Matsunaga T, Kamachi Y, Kinoshita K, Sakamoto T, Yamamoto T.	Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abductor Muscles Shortly After Curved Periacetabular Osteotomy.	J Arthroplasty.	36(2)	429-433. doi: 10.1016/j.arth.2020.08.041.	2020
Miyake S, Tamai M, Takeuchi Y, Izaki T, Shibata T, Tachibana K, Irie Y, Yamamoto T.	Where and what damage occurs at the acromial undersurface in patients with rotator cuff tears?	J Shoulder Elbow Surg.	29(10)	2065-2071. doi: 10.1016/j.jse.2020.02.002.	2020
Yamaguchi R, Nakamura T, Yamamoto T, Takamura K, Yanagida H, Yamaguchi T, Nakashima Y.	Subchondral fracture of the femoral head in children: Differential diagnosis of pediatric hip pain.	J Orthop Surg (Hong Kong)	28(2)	2309499020937862. doi: 10.1177/2309499020937862.	2020
Setoguchi D, Kinoshita K, Kamada S, Sakamoto T, Kise N, Kotani N, Goto K, Shiota E, Inoue T, Yamamoto T.	Hybrid Assistive Limb improves restricted hip extension after total hip arthroplasty.	Assist Technol.	34(1)	112-120-9. doi: 10.1080/10400435.2020.1712498.	2020
Motomura G, Yamamoto T, Kubo Y, Utsunomiya T, Hamai S, Ikemura S, Fujii M, Nakashima Y.	Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy Combined with Re-Sphericalization of the Collapsed Femoral Head Using Calcium Phosphate Cement Filling.	Surg Technol Int.	36	347-350.	2020
Kaneyama H, Morishita Y, Kawano O, Yamamoto T, Maeda T.	Acute Attack of Pseudogout with the Wide Lesion in Lumbar Spondylolytic Spondylolisthesis.	Case Rep Orthop.	2020	4512695. doi: 10.1155/2020/4512695.	2020
Nakayama S, Nishio J, Nakatani K, Nabeshima K, Yamamoto T.	Giant Cell Tumor of Tendons Sheath With a t(1;1)(p13;p34) Chromosomal Translocation.	Anticancer Res.	40(8)	4373-4377. doi: 10.21873/anticancerres.14440.	2020
Hagio T, Yoshimura I, Kanazawa K, Minokawa S, Yamamoto T.	Morphology of Anterior Talofibular Ligament After Arthroscopic Lateral Ankle Ligament Repair.	Foot Ankle Int.	41(8)	993-1001. doi: 10.1177/1071100720920610.	2020

Xu M, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Baba S, Kawano K, Nakashima Y.	Proximal femoral morphology after transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: A three-dimensional simulation study.	Orthop Traumatol Surg Res.	106(8)	1569-1574. doi: 10.1016/j.otsr.2020.07.003.	2020
Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Baba S, Xu M, Nakashima Y.	Differences in the microarchitectural features of the lateral collapsed lesion between osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the femoral head.	Bone.	Dec;141	115585. doi: 10.1016/j.bone.2020.115585.	2020
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Hamai S, Fujii M, Kawano K, Nakashima Y.	Risk factors for radiological changes after bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head.	Mod Rheumatol.	Jul 14	1-8. doi: 10.1080/14397595.2020.1775959.	2020
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Xu M, Nakashima Y.	Is bone mineral density lower in the necrotic lesion in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head?	J Orthop Res.	38(11)	2434-2442. doi: 10.1002/jor.24674.	2020
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Nakashima Y.	Quantitative evaluation of bone-resorptive lesion volume in osteonecrosis of the femoral head using micro-computed tomography.	Joint Bone Spine.	87(1)	75-80. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.09.004.	2020
Kubo Y, Motomura G, Ikemura S, Hatanaka H, Utsunomiya T, Hamai S, Fujii M, Fukushi JI, Nakashima Y.	Effects of anterior boundary of the necrotic lesion on the progressive collapse after varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop Sci.	25(1)	145-151. doi: 10.1016/j.jos.2019.02.014.	2020
Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Fukushi J, Hamai S, Fujii M, Nakashima Y.	Long-term hip survival and factors influencing patient-reported outcomes after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: A minimum 10-year follow-up case series.	Mod Rheumatol.	30(1)	184-190. doi: 10.1080/14397595.2018.1558917.	2020
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Yoshii T, Okawa A.	Portable imageless navigation system and surgeon's estimate for accurate evaluation of acetabular cup orientation during total hip arthroplasty in supine position.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	30(4)	707-712. doi: 10.1007/s00590-020-02625-2.	2020

Katano H, Ozeki N, Kohno Y, Nakagawa Y, Taniguchi N, Jinno T Koga H, Watanabe T,	Trends in arthroplasty in Japan by a complete survey, 2014-2017.	J Orthop Sci.	26(5)	812-822. doi: 10.1016/j.jos.2020.07.022.	2021
Taniguchi N, Jinno T, Endo H, Wako M, Tatsuno R, Ochiai S, Haro H.	Improvement of locomotive syndrome after total hip arthroplasty: A two-year longitudinal cohort study.	Mod Rheumatol.	31(5)	1050-1058. doi: 10.1080/14397595.2020.1823552.	2020
Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Yoshii T, Okawa A.	Incidence of tensor fasciata muscle atrophy after using the modified Watson-Jones anterolateral approach in total hip arthroplasty.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	31(3)	533-540 doi: 10.1007/s00590-020-02806-z.	2021
Akiyama K, Sakai T, Koyanagi J, Yoshikawa H, Sugamoto K.	Age-related differences in morphology and kinematics of the native hip.	J Orthop Res.	40(2)	359-369 doi: 10.1002/jor.24806.	2022
Seki K, Ogasa H, Tokushige A, Imagama T, Seki T, Nakashima D, Sakai T.	Ultrasonography-detected synovitis of hand is associated with the presence of synovitis in the forefoot of patients with rheumatoid arthritis.	J Orthop Sci	26(5)	850-853. doi: 10.1016/j.jos.2020.09.002.	2021
Nishino T, Mishima H, Kawamura H, Yoshizawa T, Miyakawa S, Yamazaki M.	Ten-year results of 55 dysplasia hips of hip offset and leg length reconstruction in total hip arthroplasty with cementless tapered stems having a high offset option designed for dysplastic femur.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(1)	2309499020909499. doi: 10.1177/2309499020909499.	2020
Nishino T, Ochiai F, Yoshizawa T, Mishima H, Yamazaki M.	Isolated Distal Fibular Stress Fracture after Total Hip Arthroplasty in a Patient with Developmental Dysplasia of the Hip.	Case Rep Orthop.	Jan 20	4218719. doi: 10.1155/2020/4218719.	2020
Saiki Y, Ojima T, Kabata T, Kubo N, Hayashi S, Tsuchiya H.	Gradual exacerbation of knee flexion angle after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus.	Mod Rheumatol.	Feb 25	1-11. doi:10.1080/14397595.2020.1868688.	2020
Takagi T, Kabata T, Hayashi K, Fang X, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Periodic injections of adipose-derived stem cell sheets attenuate osteoarthritis progression in an experimental rabbit model.	BMC Musculoskelet Disord.	21(1)	691. doi: 10.1186/s12891-020-03718-z.	2020

Kato S, Kurokawa Y, Kabata T, Demura S, Matsubara H, Kajino Y, Okamoto Y, Kimura H, Shinmura K, Igarashi K, Shimizu T, Yonezawa N, Yokogawa N, Tsuchiya H.	Improvement of locomotive syndrome with surgical treatment in patients with degenerative diseases in the lumbar spine and lower extremities: a prospective cohort study.	BMC Musculoskeletal Disord.	21(1)	515. doi: 10.1186/s12891-020-03547-0.	2020
Yoshitani J, Kabata T, Arakawa H, Kato Y, Nojima T, Hayashi K, Tokoro M, Sugimoto N, Kajino Y, Inoue D, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Combinational therapy with antibiotics and antibiotic-loaded adipose-derived stem cells reduce abscess formation in implant-related infection in rats.	Sci Rep.	10(1)	11182. doi: 10.1038/s41598-020-68184-y.	2020
Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Association between total hip arthroplasty following periacetabular osteotomy and acetabular component overhang.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	30(8)	1431-1439. doi: 10.1007/s00590-020-02714-2.	2020
Ohmori T, Kabata T, Kato S, Takagi T, Kajino Y, Inoue D, Taga T, Yamamoto T, Kurokawa Y, Yoshitani J, Ueno T, Ueoka K, Yamamuro Y, Yahata T, Tsuchiya H.	The efficacy of total hip arthroplasty on locomotive syndrome and its related physical function in patients with hip osteoarthritis.	J Orthop Sci.	26(3)	389-395. doi: 10.1016/j.jos.2020.04.011.	2020
Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Ueno T, Ueoka K, Tsuchiya H.	The use of density mapping in the analysis of thigh pain after total hip arthroplasty in patients with well-fixed tapered wedge stems.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(2)	2309499020930306. doi: 10.1177/2309499020930306.	2020
Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ueno T, Taga T, Yamamoto T, Takagi T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Importance of Three-Dimensional Evaluation of Surgical Transepicondylar Axis in Total Knee Arthroplasty.	J Knee Surg.	35(1)	32-38. doi: 10.1055/s-0040-1712087.	2022
Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Yoshitani J, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Patient-reported outcomes following primary total hip arthroplasty in Crowe type III or IV developmental dysplasia are comparable to those in Crowe type I: a case-control study of 96 hips with intermediate-term follow-up.	BMC Musculoskeletal Disord.	21(1)	344. doi: 10.1186/s12891-020-03371-6.	2020

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

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

Nonokawa M, Shimizu T, Yoshinari M, Hashimoto Y, Nakamura Y, Takahashi D, Asano T, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Iwasaki N, Ishizu A.	Association of neutrophil extracellular traps with the development of idiopathic osteonecrosis of the femoral head.	Am J Pathol.	190(11)	2282-2289. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.008.	2020
Tsuda T, Hashimoto Y, Okamoto Y, Ando W, Ebina K.	Meta-analysis for the efficacy of bisphosphonates on hip fracture prevention.	J Bone Miner Metab.	38(5)	678-686. doi: 10.1007/s00774-020-01096-z.	2020
Uemura K, Otake Y, Takao M, Soufi M, Kawasaki A, Sugano N, Sato Y.	Automated segmentation of an intensity calibration phantom in clinical CT images using a convolutional neural network.	Int J Comput Assist Radiol Surg.	16(11)	1855-1864. doi:10.1007/s11548-021-02345-w..	2021
Iwasa M, Ando W, Uemura K, Hamada H, Takao M, Sugano N.	Pelvic incidence is not associated with the development of hip osteoarthritis.	Bone Joint J.	103(11)	1656-1661. doi:10.1302/0301-620X.103B11.BJ-2021-0472.R1.	2021
Sato R, Ando W, Hamada H, Takao M, Saito M, Sugano N.	Differences in knee joint degeneration between primary hip osteoarthritis and hip osteoarthritis secondary to hip developmental dysplasia: A propensity score-based analysis.	Mod Rheumatol.	31(6)	1221-1227. doi:10.1080/14397595.2021.1883261.	2021
Thiengwittayaporn S, Budhiparama N, Tanavalee C, Tantavivut S, Sorial RM, Li C, Kim KI; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group.	Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 3. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis.	Knee Surg Relat Res.	33(1)	24. doi:10.1186/s43019-021-00100-8.	2021
Ngarmukos S, Kim KI, Wongsak S, Chotanaphuti T, Inaba Y,	Chen CF, Liu D; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 1. Diagnosis and risk factors.	Knee Surg Relat Res.	33(1)	doi:10.1186/s43019-021-00099	2021
Takashima K, Nakahara I, Hamada H, Ando W, Takao M, Uemura K, Sugano N.	A carbon fiber-reinforced polyetheretherketone intramedullary nail improves fracture site visibility on postoperative radiographic images.	Injury.	52(8)	2225-2232. doi:10.1016/j.injury.2021.03.048.	2021

Ando W, Takao M, Hamada H, Uemura K, Sugano N.	Comparison of the accuracy of the cup position and orientation in total hip arthroplasty for osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip between the Mako robotic arm-assisted system and computed tomography-based navigation.	Int Orthop.	45(7)	1719-1725. doi:10.1007/s00264-021-05015-3. Epub 2021	2021
Amarase C, Tanavalee A, Larbpaiboonpong V, Lee MC, Crawford RW, Matsubara M, Zhou Y.	Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 2. Mechanical venous thromboembolism prophylaxis.	Knee Surg Relat Res.	33(1)	20 doi:10.1186/s43019-021-00101-7.	2021
Hines JT, Jo WL, Cui Q, Mont MA, Koo KH, Cheng EY, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Jones LC, Kim SY, Sakai T, Sugano N, Yamamoto T, Lee MS, Zhao D, Drescher W, Kim TY, Lee YK, Yoon BH, Baek SH, Ando W, Kim HS, Park JW.	Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment.	J Korean Med Sci.	36(24)	177. doi:10.3346/jkms.2021.36.e177.	2021
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.	J Int Med Res.	49(6)	00605211023336. doi:10.1177/03000605211023336.	2021
Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Hamada H, Abe H, Ito T, 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.	16(6)	535-548. doi:10.2217/rme-2021-0049..	2021

Hashimoto Y, Ando W, Sakai T, Takao M, Hamada H, Sugano N.	The Effects of Rasp Over size on the Clinical and Radiographic Outcomes of Total Hip Arthroplasty With a Collared Satin-Finished Composite Beam Cemented Stem.	J Arthroplasty.	36(6)	2055-2061. doi:10.1016/j.arth.2021.01.044.	2021
Cheng EY, Cui Q, Goodman SB, Ando W, Baek SH, Bakker C, Drescher W, Hernigou P, Jones LC, Kim H, Kim SY, Kim TY, Ha YC, Koo KH, Lee MS, Mont MA, Reichert I, Sakai T, Salem HS, Sierra RJ, Stronach B, Sugano N, Yamamoto T, Yoon BH, Zhao D.	Diagnosis and Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Protocol for Development of Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	Surg Technol Int.	38	371-378. doi:10.52198/21.STI.38.OS1437.	2021
Aoki K, Kurashige M, Ichii M, Higaki K, Sugiyama T, Kaito T, Ando W, Sugano N, Sakai T, Shibayama H; HANDAI Clinical Blood Club, Takaori-Kondo A, Morii E, Kanakura Y, Nagasawa T	Identification of CXCL12-abundant reticular cells in human adult bone marrow.	Br J Haematol.	193(3)	659-668. doi:10.1111/bjh.17396	2021
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.	30	1-7. doi:10.1080/14397595.	2021
Cui Q, Jo WL, Koo KH, Cheng EY, Drescher W, Goodman SB, Ha YC, Hernigou P, Jones LC, Kim SY, Lee KS, Lee MS, Lee YJ, Mont MA, Sugano N, Taliaferro J, Yamamoto T, Zhao D.	ARCO Consensus on the Pathogenesis of Non-traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head	J Korean Med Sci.	36(10)	e65. doi:10.3346/jkms.2021.36.e65.	2021
Uemura K, Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N.	Minimum 10 years clinical results of an anatomical short stem with a proximal hydroxyapatite coating.	Mod Rheumatol.	31(5)	1066-1072. doi: 10.1080/14397595.2020.1868129.	2021
Tani T, Ando W, Hamada H, Takao M, Sugano N.	Hip subluxation and osteophyte morphology are related to coronal contracture of the hip.	J Orthop Res.	39(8)	1691-1699. doi:10.1002/jor.24891.	2021

Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N.	Gamma-glutamyltransferase: A useful marker of habitual drinking in cases of alcohol-associated osteonecrosis of the femoral head. Alcohol and Alcoholism	Alcohol Alcohol	56(2)	175-180. doi:10.1093/alcalc/agaal17.	2021
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.	26(1)	46-68. doi:10.1016/j.jos.2020.06.013.	2021
Itsuji T, Tonomura H, Ishibashi H, Mikami Y, Nagae M, Takatori R, Tanida T, Matsuda KI, Tanaka M, Kubo T.	Hepatocyte growth factor regulates HIF-1 α -induced nucleus pulposus cell proliferation through MAPK-, PI3K/Akt-, and STAT3-mediated signaling.	J Orthop Res.	39(6)	1184-1191. doi:10.1002/jor.24679.	2021
Oba Y, Sonohata M, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M	Conventional cementless total hip arthroplasty in patients with dwarfism with height less than 140cm and minimum 10-year follow up: A clinical study.	J Orthop Sci.	26(1)	128-134. doi:10.1016/j.jos.2020.02.001.	2021
Hashimoto A, Sonohata M, Hirata H, Kawano S, Eto S, Ueno M, Mawatari M	Periarticular analgesic injection containing a corticosteroid after total hip arthroplasty may prevent deep venous thrombosis: a retrospective comparative cohort study.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	19. doi:10.1186/s12891-020-03879-x.	2021
Nakayama Y, Sonohata M, Kitajima M, Sugino H, Hashimoto A, Hirata H, Kii S, Nakashima T, Kawano S, Eto S, Ueno M, Motegi S, Mawatari M	Fragility fracture following total hip arthroplasty.	J Orthop Sci.	27(2)	4. doi:10.1016/j.jos.2020.12.016.	2022
Kobayashi T, Morimoto T, Yoshihara T, Sonohata M, Riviere C, Mawatari M	The relationship between pelvic incidence and anatomical acetabular anteversion in female Japanese patients with hip osteoarthritis: a retrospective iconographic study.	Surg Radiol Anat.	43(7)	1141-1147. doi:10.1007/s00276-021-02710-z.	2021

Hashimoto A, Miyamoto H, Kii S, Kobatake T, Shobuike T, Noda I, Sonohata M, Mawatari M:	Time-dependent efficacy of combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin on methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> biofilm formation in vitro.	BMC Res Notes	14(1)	81. doi:10.1186/s13104-021-05499-7.	2021
Sonohata M, Nakashia T, Kitajima M, Kawano S, Eto S, Mawatari M:	Total hip arthroplasty using hydroxyapatite-coated cementless cup for rapidly destructive coxarthrosis: Minimum 10-year follow-up.	J Orthop Sci.	26(2)	225-229. doi:10.1016/j.jos.2020.03.009.	2021
Kobayashi T, Morimoto T, Sonohata M, Mawatari M:	Is dislocation following total hip arthroplasty caused while suffering from delirium?	Nagoya J Med Sci	83(3)	601-607. doi:10.18999/nagjms.83.3.601.	2021
Hashimoto A, Miyamoto H, Kii S, Kobatake T, Shobuike T, Noda I, Sonohata M, Mawatari M:	Time-dependent efficacy of combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin on methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> biofilm formation in vitro.	BMC Res Notes	14(1)	81. doi:10.1186/s13104-021-05499-7.	2021
Hasegawa M, Morikawa M, Seaman M, Cheng VK, Sudo A.	Population-based prevalence of femoroacetabular impingement in Japan.	Mod Rheumatol.	31(4)	899-903. doi:10.1080/14397595.2020.18166	2021
Hasegawa M, Tone S, Naito Y, Wakabayashi H, Sudo A.	Minimum ten-year results in revision total hip arthroplasty using titanium fully porous long stem.	Int Orthop.	45(7)	1727-1733. doi:10.1007/s00264-021-05030-4.	2021
Cheng VK, Hasegawa M, Hattori T, Ito N, Linn E, Cheng K, Hughes-Austin J, Masuda K, Sudo A.	Prevalence of radiographic hip dysplasia in Japanese population-based study.	Mod Rheumatol.	32(2)	438-443 doi:10.1080/14397595.2021.1918884.	2022
Naito Y, Hasegawa M, Tone S, Wakabayashi H, Sudo A.	Thirteen-year results of cementless total hip arthroplasty with zirconia heads on highly cross-linked polyethylene.	Mod Rheumatol.	31(5)	1045-1049. doi:10.1080/14397595.2020.1847753.	2021
Hasegawa M, Tone S, Naito Y, Wakabayashi H, Sudo A.	Comparison of the accuracies of computed tomography-based navigation and image-free navigation for acetabular cup insertion in total hip arthroplasty in the lateral decubitus position.	Comput Assist Surg (Abingdon).	26(1)	69-76. doi:10.1080/24699322.2021.1949494.	2021

Naito Y, Hasegawa M, Tone S, Wakabayashi H, Sudo A.	The accuracy of acetabular cup placement in primary total hip arthroplasty using an image-free navigation system.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	1016. doi:10.1186/s12891-021-04902-5.	2021
Tone S, Hasegawa M, Naito Y, Wakabayashi H, Sudo A.	Accuracy of image-free navigation in intraoperative leg length change from total hip arthroplasty using evaluations from 2D and 3D measurements.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	1021. doi:10.1186/s12891-021-04906-1.	2021
Tanaka T, Moro T, Asai S, Hashikura K, Ishikura H, Tanaka S.	Comparison between cup implantations during total hip arthroplasty with or without a history of rotational acetabular osteotomy.	Arch Orthop Trauma Surg	142(11)	3539-3547 doi:10.1007/s00402-021-04253-9.	2022
Ishikura H, Nakamura M, Oka H, Yonezawa K, Hidaka R, Tanaka T, Kawano H, Tanaka S.	A new classification system for evaluating fatty infiltration of the gluteus minimus in hip osteoarthritis using plain computed tomography.	J Orthop Sci.	27(4):	792-797. doi:10.1016/j.jos.2021.04.005.	2022
Ishikura H, Nakamura M, Matsuda K, Tanaka T, Kawano H, Tanaka S.	Severe osteolysis and periprosthetic femoral fracture 45 years after acrylic hemiarthroplasty of the hip: a case report.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	482. doi:10.1186/s12891-021-04380-9	2021
Tanaka T, Moro T, Ishikura H, Hashikura K, Kaneko T, Tanaka S.	Characteristics of three-dimensional acetabular morphology with excellent outcome after rotational acetabular osteotomy.	J Orthop Surg Res.	16(1)	192. doi:10.1186/s13018-021-12346-0.	2021
Mitsutake R, Tanino H, Ito H.	The effect of range of motion simulated with a patient-specific three-dimensional simulation analysis on dislocation after total hip arthroplasty.	Hip Int. 2021 Sep	In press	doi: 10.1177/11207002111044807.	2021
Tanino H, Nishida Y, Mitsutake R, Ito H.	Accuracy of a portable accelerometer-based navigation system for cup placement and intraoperative leg length measurement in total hip arthroplasty: a cross-sectional study.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	299. doi:10.1186/s12891-021-04167-y.	2021

Okuzu Y, Goto K, Shimizu Y, Kawai T, Kuroda Y, Matsuda S.	Sacroiliac joint degeneration is common in patients with end-stage hip osteoarthritis secondary to unilateral developmental dysplasia of the hip: Factors associated with its severity and laterality.	J Orthop Sci.	26(1)	135-140. doi:10.1016/j.jos.2020.02.005.	2021
Murao M, Nankaku M, Hamada R, Kawano T, Goto K, Kuroda Y, Ikeguchi R, Matsuda S.	Hip Abductor Strength and Lower Limb Load oned Nonoperating Predict Functional Mobility in Women Patients With Total Hip Arthroplasty.	Am J Phys Med Rehabil.	100(1)	72-76. doi:10.1097/PHM.0000000000001523.	2021
Okuzu Y, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Matsuda S.	Preoperative Factors Associated With Low Back Pain Improvement After Total Hip Arthroplasty in a Japanese Population.	J Arthroplasty.	37(1)	69-74 doi:10.1016/j.art.2021.08.025	2022
Ishikawa T, Kawai T, Goda N, Goto K, Kuroda Y, Matsuda S.	Chronic Expanding Hematomas That Occurred 20 Years or More After Primary Total Hip Arthroplasty: A Report of 2 Cases.	JBJS Case Connect.	11(1)	doi:10.2106/JBJS.CC.20.00619.	2021
Kuroda Y, Okuzu Y, Kawai T, Goto K, Matsuda S.	Difference in Therapeutic Strategies for Joint-Preserving Surgery for Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head between the United States and Japan: A Review of the Literature.	Orthop Surg.	13(3)	742-748. doi:10.1111/os.12979.	2021
Kawai T, Shimizu T, Goto K, Kuroda Y, Okuzu Y, Fujibayashi S, Matsuda S.	Number of Levels of Spinal Fusion Associated with the Rate of Joint-Space Narrowing in the Hip.	J Bone Joint Surg Am	103(11)	953-960. doi:10.2106/JBJS.S.20.01578.	2021
Kuroda Y, Koumoto S, Okuzu Y, Kawai T, Goto K, Matsuda S.	Similarity in Sequential Bilateral Transient Osteoporosis of the Hip: A Report of 3 Cases.	JBJS Case Connect.	11(2)	doi:10.2106/JBJS.CC.20.00722.	2021
Goto K, Aoyama T, Toguchida J, Kuroda Y, Kawai T, Okuzu Y, Matsuda S.	Ten-year results of mesenchymal stromal cell transplantation augmented with vascularised bone grafts for advanced osteonecrosis of the femoral head.	J Orthop.	26	67-71 doi:10.1016/j.jor.2021.07.006.	2021
Kawano T, Nankaku M, Murao M, Goto K, Kuroda Y, Kawai T, Ikeguchi R, Matsuda S.	Functional characteristics associated with hip abductor torque in severe hip osteoarthritis.	Musculoskeletal Sci Pract.	55	102431. doi:10.1016/j.msksp.2021.102431.	2021

Takaoka Y, Goto K, Tamura J, Okuzu Y, Kawai T, Kuroda Y, Orita K, Matsuda S.	Radiolucent lines do not affect the longevity of highly cross-linked polyethylene cemented components in total hip arthroplasty.	Bone Joint J.	103-B(10)	1604-1610. doi:10.1302/0301-620X	2021
Kuroda Y, Nankaku M, Okuzu Y, Kawai T, Goto K, Matsuda S.	Percutaneous autologous iliopectineal bone graft for advanced femoral head osteonecrosis: a retrospective observational study of unsatisfactory short-term outcomes.	J Orthop Surg Res.	16(1)	141 doi:10.1186/s13018-021-02288-7.	2021
Tateuchi H, Akiyama H, Goto K, So K, Kuroda Y, Ichihashi N.	Strategies for increasing gait speed in patients with hip osteoarthritis: their clinical significance and effects on hip loading.	Arthritis Res Ther.	23(1)	129. doi:10.1186/s13075-021-02514-x.	2021
Tateda K, Nagoya S, Suzuki D, Kosukegawa I, Yamashita T.	Acetabular Morphology in Patients with Developmental Dysplasia of the Hip with High Dislocation.	Hip Pelvis	33(1)	doi:10.5371/hp.2021.33.1.25.	2021
Fukushima W, Hara M, Kitamura Y, Shibata M, Ugawa Y, Hirata K, Oka A, Miyamoto S, Kusunoki S, Kuwabara S, Hashimoto S, Sobue T.	A nationwide epidemiological survey of adolescent patients with diverse symptoms similar to those following human papillomavirus vaccination: background prevalence and incidence for considering vaccine safety in Japan.	J Epidemiol.	32(1)	doi:10.2188/jea.JE20210277.	2022
Murata K, Onoyama S, Yamamura K, Mizuno Y, Furuno K, Matsubara K, Hatae K, Masuda K, Nomura Y, Ohno T, Kinumaki A, Miura M, Sakai Y, Ohga S, Fukushima W, Kishimoto J, Nakamura Y, Hara T.	Kawasaki Disease and Vaccination: Prospective Case-Control and Case-Crossover Studies among Infants in Japan.	Vaccines (Basel)	9(8)	839. doi:10.3390/vaccines9080839.	2021
Kakiuchi M, Wada E, Harada T, Yamasaki R, Fukushima W.	Relief of Low Back Pain After Posterior Decompression for Lumbar Spinal Stenosis.	Spine (Phila Pa 1976).	46(18)	E966-E975. doi:10.1097/BRS.0000000000000406.	2021
Yamada K, Aota Y, Saito T, Inaba Y:	Correlation between leg pain at rest and spinal nerve edema in symptomatic lumbar foraminal stenosis.	Orthop Traumatol Surg Res.	In press	103119: doi:10.1016/j.otsr.2021.103119.	2021

Choe H, Kobayashi N, Oba M, Morita A, Abe K, Inaba Y:	Application of Ultrasonography During Sternocleidomastoid Muscle Release for Congenital Muscular Torticollis: A Case Report	J. JBJS Case Connect.	11(4)	doi:10.2106/JBJS.CC.21.00309.	2021
Choe H, Kobayashi N, Kobayashi D, Watanabe S, Abe K, Tezuka T, Kawabata Y, Takeyama M, Inaba Y:	Postoperative excessive external femoral rotation in revision total hip arthroplasty is associated with muscle weakness in iliopsoas and gluteus medius and risk for hip dislocation.	J Orthop Surg Res.	16(1)	582. doi:10.1186/s13018-021-02744-4.	2021
Nejima S, Kumagai K, Fujimaki H, Yamada S, Sotozawa M, Matsubara J, Inaba Y	Increased contact area of flange and decreased wedge volume of osteotomy site by open wedge distal tibial tuberosity arc osteotomy compared to the conventional technique.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	29(10)	3450-3457. doi:10.1007/s00167-020-06296-8.	2021
Otoshi A, Kumagai K, Yamada S, Nejima S, Fujisawa T, Miyatake K, Inaba Y:	Return to sports activity after opening wedge high tibial osteotomy in patients aged 70 years and older.	J Orthop Surg Res.	16(1)	576. doi:10.1186/s13018-021-02718-6.	2021
Kobayashi N, Kamono E, Maeda K, Misumi T, Yukizawa Y, Inaba Y:	Effectiveness of diluted povidone-iodine lavage for preventing periprosthetic joint infection: an updated systematic review and meta-analysis.	J Orthop Surg Res.	16(1)	569. doi:10.1186/s13018-021-02703-z.	2021
Inoue T, Higashi T, Kobayashi N, Ide M, Harigane K, Mochida Y, Inaba Y	Associated with Aggravation of Cervical Spine Lesions in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Longitudinal Cohort Study.	A retrospective longitudinal cohort study. Spine	47(6)	484-489. doi:10.1097/BRS.0000000000000420. PMID: 34524270.	2022
Higashihira S, Inasaka R, Iwamura Y, Kohno M, Akiyama G, Inaba Y:	Patient-reported outcome measures after total knee arthroplasty using knee injury and osteoarthritis outcome score.	JRPMS.	5(3)	93-100.	2021
Fujimaki H, Nakazawa A, Hirano M, Takeuchi T, Kadowaki A, Kusayama Y, Ide M, Kanai K, Kim Y, Matsubara J, Kumagai K, Inaba Y.	Status of fracture risk assessment and osteoporosis treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	31(5)	987-991. doi:10.1080/14397595.2020.1847752.	2021

Thiengwittayaporn S, Budhipar ama N, Tanavalee C, Tantavis ut S, Sorial RM, Li C, Kim KI;	Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group (Choe H, Inaba Y, et al): Asia-Pacific venous thro mboembolism consensus i n knee and hip arthroplas ty and hip fracture surger y: Part 3. Pharmacologica l venous thromboembolis m prophylaxis.	Knee Surg Rel at Res.	33(1)	24. doi:10.1186/s430 19-021-00100-8.	2021
Kato S, Mihara H, Niimura T, Watanabe K, Kawai T, Choe H, Inaba Y:	Impact of focal apex angl e on postoperative decom pression status of the spin al cord and neurological r ecovery after cervical lam inoplasty.	J Neurosurg S pine.	35(4)	410-418. doi:10.3171/202 0.12.SPINE20183 1.	2021
Kumagai K, Fujimaki H, Yam ada S, Nejima S, Matsubara J, Inaba Y:	Changes of synovial fluid biomarker levels after op ening wedge high tibial o steotomy in patients with knee osteoarthritis.	Osteoarthritis C artilage.	29(7)	1020-1028. doi:10.1016/j.joca .2021.03.013.	2021
Nejima S. Kumagai K. Kobay ashi H. Fujimaki H. Yamada S. Sotozawa M. Hisatomi K. I naba Y:	Medialization of the mech anical axis of the tibia is related to lateralization o f the tibial tuberosity in knee osteoarthritis.	Knee.	30	134-140. doi:10.1016/j.kne e.2021.03.023.	2021
Amarase C, Tanavalee A, Larb paiboonpong V, Lee MC, Cra wford RW, Matsubara M, Zho u Y;	Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group (Choe H, Inaba Y, et a l): Asia-Pacific venous thr omboembolism consensus in knee and hip arthropla sty and hip fracture surge ry: Part 2. Mechanical ve nous thromboembolism pr ophylaxis.	Knee Surg Rel at Res.	33(1)	20. doi:10.1186/s430 19-021-00101-7.	2021
Ngarmukos S, Kim KI, Wongs ak S, Chotanaphuti T, Inaba Y, Chen CF, Liu D;	Asia-Pacific Region Veno us Thromboembolism (VT E) Consensus Group (Cho e H, Inaba Y, et al): Asi a-Pacific venous thromboe mbolism consensus in kne e and hip arthroplasty an d hip fracture surgery: Pa rt 1. Diagnosis and risk f actors.	Knee Surg Rel at Res.	33(1)	18. doi:10.1186/s430 19-021-00099-y.	2021

Watanabe S, Choe H, Kobayashi N, Ike H, Kobayashi D, Inaba Y:	Prediction of pelvic mobility using whole-spinal and pelvic alignment in standing and sitting position in total hip arthroplasty patients.	J Orthop Surg (Hong Kong).	29(2)	23094990211019099. doi:10.1177/23094990211019099.	2021
Akamatsu T, Kumagai K, Yamada S, Nejima S, Sotozawa M, Ogino T, Inaba Y:	No differences in clinical outcomes and cartilage repair between opening wedge and closed wedge high tibial osteotomies at short-term follow-up: A retrospective case series analysis.	J Orthop Surg (Hong Kong).	29(2)	23094990211020366. doi:10.1177/23094990211020366.	2021
Watanabe S, Kobayashi N, Tomoyama A, Choe H, Yamazaki E, Inaba Y:	Clinical characteristics and risk factors for culture-negative periprosthetic joint.	J Orthop Surg Res.	16(1)	292. doi:10.1186/s13018-021-02450-1.	2021
Uchino Y, Higashi T, Kobayashi N, Inoue T, Mochida Y, Inaba Y:	Risk factors associated with cervical spine lesions in patients with rheumatoid arthritis: an observational study.	BMC Musculoskeletal Disord.	22(1)	408. doi:10.1186/s12891-021-04285-7.	2021
Takagawa S, Kobayashi N, Yukizawa Y, Oishi T, Tsuji M, Misumi T, Inaba Y:	Identifying factors predicting prolonged rehabilitation after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a retrospective observational study.	BMC Musculoskeletal Disord.	22(1)	368. doi:10.1186/s12891-021-04211-x.	2021
Kobayashi N, Higashihira S, Kitayama H, Kamono E, Yukizawa Y, Oishi T, Takagawa S, Honda H, Choe H, Inaba Y:	Effect of decreasing the anterior pelvic tilt on range of motion in femoroacetabular impingement: A computer-simulation study. Orthop	J Sports Med.	9(4)	2325967121999464. doi:10.1177/2325967121999464.	2021
Morita A, Kobayashi N, Choe H, Tezuka T, Higashihira S, Inaba Y:	Preoperative factors predicting the severity of BMD loss around the implant after Total Hip Arthroplasty.	BMC Musculoskeletal Disord.	22(1)	290. doi:10.1186/s12891-021-04161-4.	2021
Nejima S, Kumagai K, Kobayashi H, Yamada S, Akamatsu T, Ogino T, Sotozawa M, Inaba Y:	Coronal shaft bowing of the femur affects varus inclination of the surgical transepicondylar axis in varus knee osteoarthritis.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	29(3)	814-819. doi:10.1007/s00167-020-06025-1.	2021

Sasaki T, Akamatsu Y, Kobayashi H, Mitsuhashi S, Nejima S, Kumagai K, Saito T, Inaba Y	Rotational Changes in the Distal Tibial Fragment Relative to the Proximal Tibial Fragment at the Osteotomy Site after Open-Wedge High-Tibial Osteotomy	Biomed Res In	2021	6357109. doi:10.1155/2021/6357109.	2021
Nejima S, Kumagai K, Kobayashi H, Yamada S, Akamatsu T, Ogino T, Sotozawa M, Inaba Y	Varus inclination of the tibia is related to patellofemoral osteoarthritis in Japanese female patients with moderate knee osteoarthritis.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	29(2)	652-658. doi:10.1007/s00167-020-06000-w.	2021
Yang F, Choe H, Kobayashi N, Tezuka T, Oba M, Miyamae Y, Morita A, Abe K, Inaba Y.	An automated real-time PCR assay for synovial fluid improves the preoperative etiologic diagnosis of periprosthetic joint infection and septic arthritis.	J Orthop Res.	39(2)	348-355. doi:10.1002/jor.24959.	2021
Kumagai K, Fujimaki H, Yamada S, Nejima S, Matsubara J, Inaba Y.	Difference in the early postoperative change of the joint line convergence angle between opening wedge and closed wedge high tibial osteotomies.	J Orthop Surg Res.	16(1)	66. doi:10.1186/s13018-021-02214-x.	2021
Kumagai K, Yamada S, Akamatsu T, Nejima S, Ogino T, Sotozawa M, Inaba Y.	Intraoperatively accurate limb alignment after opening wedge high tibial osteotomy can be lost by large knee joint line convergence angle during surgery.	Arch Orthop Trauma Surg.	141(1)	23-28. doi:10.1007/s00402-020-03419-1.	2021
Kamada S, Kise N, Kinoshita K, Shiota E, Yamamoto T.	Femoral Neck Fracture in a Hemodialysis Patient after Liver Transplantation: A Case Report.	Prog Rehabil Med.	6	20210003. doi:10.2490/prm.20210003.	2021
Matsunaga T, Kamachi Y, Kinoshita K, Sakamoto T, Yamamoto T.	Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abductor Muscles Shortly After Curved Periacetabular Osteotomy.	J Arthroplasty.	36(2)	429-433. doi:10.1016/j.arth.2020.08.041.	2021
Doi N, Kinoshita K, Sakamoto T, Minokawa A, Setoguchi D, Yamamoto T.	Incidence and clinical outcome of lateral femoral cutaneous nerve injury after periacetabular osteotomy.	Bone Joint J.	103-B(4)	659-664. doi:10.1302/0301-620X.103B4.BJJ-2020-0990.R2.	2021
Kosaka H, Maeyama A, Nishio J, Nabeshima K, Yamamoto T.	Histopathologic evaluation of bone marrow lesions in early stage subchondral insufficiency fracture of the medial femoral condyle.	Int J Clin Exp Pathol.	14(7)	819-826.	2021

Suzuki M, Kinoshita K, Sakamoto T, Seo H, Kinoshita S, Yamamoto T.	Leg Length Change After Curved Periacetabular Osteotomy and Its Impact on the Clinical Outcomes.	J Arthroplasty.	36(9)	3089-3096. doi:10.1016/j.art h.2021.04.019.	2021
Kinoshita S, Ishimatsu T, Suzuki M, Seo H, Sakamoto T, Kinoshita K, Yamamoto T.	Femoral nerve status during the anterolateral approach for total hip arthroplasty: Motor-evoked potential analysis and an influencing factor.	J Orthop Sci.	S0949-2658(21)	00334-1. doi:10.1016/j.jos. 2021.09.007.	2021
Kamachi Y, Kinoshita K, Sakamoto T, Matsunaga T, Yamamoto T.	Bone union status of all osteotomy sites one year after curved periacetabular osteotomy based on computed tomography. Orthop Traumatol	Surg Res.	107(8)	102955. doi:10.1016/j.otrsr. 2021.102955.	2021
Baba S, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Hamai S, Fujii M, Kawano K, Nakashima	Risk factors for radiological changes after bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head.	Modern Rheumatology	31(3)	725-732. doi:10.1080/1439 7595.2020.17759 59.	2021
Harada S, Hamai S, Shiimoto K, Hara D, Fujii M, Ikemura S, Motomura G, Nakashima Y.	Patient-reported outcomes after primary or revision total hip arthroplasty: A propensity score-matched Asian cohort study.	PLoS One.	16(5)	e0252112. doi:10.1371/journ al.pone.0252112.	2021
Fujii M, Nakashima Y, Kitamura K, Motomura G, Hamai S, Ikemura S, Noguchi Y.	Preoperative Rather Than Postoperative Intra-Articular Cartilage Degeneration Affects Long-Term Survivorship of Periacetabular Osteotomy.	Arthroscopy	37(7)	2112-2122. doi:10.1016/j.arth ro.2021.01.060.	2021
Kitamura K, Fujii M, Iwamoto M, Ikemura S, Hamai S, Motomura G, Nakashima Y.	Is Anterior Rotation of the Acetabulum Necessary to Normalize Joint Contact Pressure in Periacetabular Osteotomy? A Finite-element Analysis Study.	Clin Orthop Relat Res.	480(1)	67-78 doi:10.1097/COR R.000000000000 1893.	2022
Komiyama K, Hamai S, Motomura G, Ikemura S, Fujii M, Kawahara S, Nakashima Y.	Total hip arthroplasty after periacetabular osteotomy versus primary total hip arthroplasty: a propensity-matched cohort study.	Arch Orthop Trauma Surg	141(8)	1411-1417. doi:10.1007/s004 02-021-03817-z.	2021
Kitamura K, Fujii M, Ikemura S, Hamai S, Motomura G, Nakashima Y.	Does Patient-specific Functional Pelvic Tilt Affect Joint Contact Pressure in Hip Dysplasia? A Finite-element Analysis Study.	Clinical Orthopaedics and Related Research	479(8)	1712-1724. doi:10.1097/COR R.000000000000 1737.	2021

Fujii M, Kitamura K, Ikemura S, Hamai S, Motomura G, Nakashima Y.	Pneumatic femoral broaching decreases post-operative subsidence of a cementless taper-wedge stem.	International Orthopaedics	46(2)	233-240 doi:10.1007/s00264-021-05196-x.	2022
Kuwakado S, Kawaguchi K, Sakagawa A, Takahashi M, Odaguchi T, Shimamoto N, Motomura G, Hamai S, Nakashima Y.	Factors Affecting the Length of Convalescent Hospital Stay Following Total Hip and Knee Arthroplasty.	Progress in Rehabilitation Medicine	6	20210033. doi:10.2490/prm.20210033.	2021
Harada S, Hamai S, Shiimoto K, Hara D, Motomura G, Ikemura S, Fujii M, Nakashima Y.	Wear analysis of the first-generation cross-linked polyethylene at minimum 10 years follow-up after THA: no significant effect of sports participation.	Journal of Artificial Organs	25(2)	140-147 doi:10.1007/s10047-021-01297-x.	2022
Shiimoto K, Hamai S, Ikebe S, Higaki H, Hara D, Gondo H, Komiyama K, Yoshimoto K, Harada S, Nakashima Y.	Computer simulation based on in vivo kinematics of a replaced hip during chair-rising for elucidating target cup and stem positioning with a safety range of hip rotation.	Clinical biomechanics (Bristol, Avon)	91	105537 doi:10.1016/j.clinbiomech.2021.105537.	2022
Ogawa T, Yoshii T, Okawa A, Fushimi K, Jinno T.	Association between hospital surgical volume and complications after total hip arthroplasty in femoral neck fracture: A propensity score-matched cohort study.	Injury.	52(10)	3002-3010. doi:10.1016/j.injury.2021.02.092.	2021
Ogawa T, Yoshii T, Okawa A, Fushimi K, Jinno T.	Association Between Cemented vs Cementless Hemiarthroplasty and Short-Term Change of In-Hospital Mortality in Elderly Patients with Femoral Neck Fracture: A Propensity-Score Matching Analysis in a Multicenter Database.	Clin Interv Aging.	16	1151-1159. doi:10.2147/CIA.S315090.	2021
Ogawa T, Schermann H, Kobayashi H, Fushimi K, Okawa A, Jinno T.	Age and clinical outcomes after hip fracture surgery: do octogenarian, nonagenarian and centenarian classifications matter?	Age Ageing.	50(6)	1952-1960. doi:10.1093/ageing/afab137.	2021

Takada R, Jinno T, Miyatake K, Watanabe N, Koga H, Yoshii T, Okawa A.	Difference in tapered wedge stem alignment between supine and lateral position in cementless total hip arthroplasty via modified Watson-Jones anterolateral approach.	Eur J Orthop Surg Traumatol.	32(3)	497-503 doi:10.1007/s00590-021-03001-4.	2022
Taniguchi N, Jinno T, Ohba T, Endo H, Wako M, Fujita K, Koyama K, Ichikawa J, Ando T, Ochiai S, Haro H.	Differences of two-year longitudinal changes of locomotive syndrome among patients treated with thoracolumbar interbody fusion, total hip arthroplasty, and total knee arthroplasty for degenerative diseases.	Modern Rheumatology	32(3)	641-649 doi:10.1093/mr/rwab033.	2022
Ogawa T, Tachibana T, Yamamoto N, Udagawa K, Kobayashi H, Fushimi K, Yoshii T, Okawa A, Jinno T.	Patient body mass index modifies the association between waiting time for hip fracture surgery and in-hospital mortality: A multicenter retrospective cohort study.	J Orthop Sci.	S0949-2658(21)	00234-7. doi:10.1016/j.jos.2021.07.015	2021
Koyano G, Jinno T, Koga D, Hoshino C, Okawa A.	Intra-articular Injections of Cross-linked Hyaluronic Acid in Japanese Patients with Symptomatic Osteoarthritis of the Hip	Prog Rehabil Med.	6	20210038. doi:10.2490/prm.20210038. PMID: 34632157	2021
Ikeda T, Sato R, Ninomiya K, Suzuki K, Hirakawa K, Jinno T.	Nutritional Factors Related to Muscle Weakness 1 Year after Total Hip Arthroplasty: A Case-Control Study.	Ann Nutr Metab	1	7. doi:10.1159/000520551.	2021
Hirata M, Oe K, Kaneuji A, Uozu R, Shintani K, Saito T.	Relationship between the Surface Roughness of Material and Bone Cement: An Increased "Polished" Stem May Result in the Excessive Taper-Slip.	Materials (Basel).	14(13)	3702. doi: 10.3390/material14133702.	2021
Kaneuji A, Takahashi E, Fukui M, Ichiseki T, Fukui K, Kawahara N.	Long-Term Outcomes for Cementless Anatomic Femoral Components, Compared by Area of Porous Coating, in Patients Younger Than 50 Years Treated for Hip Dysplasia.	J Arthroplasty.	36(8)	2864-2870. doi:10.1016/j.arth.2021.03.024.	2021

Kaneuji A, Hara T, Takahashi E, Fukui K, Ichiseki T, Kawahara N.	A Novel Minimally Invasive Spherical Periacetabular Osteotomy: Pelvic Ring Preservation and Patient-Specific Osteotomy by Preoperative 3-Dimensional Templating.	J Bone Joint Surg Am.	103(18)	1724-1733. doi:10.2106/JBJS.20.00940.	2021
Kawaguchi M, Segawa A, Shintani K, Nakamura Y, Ishigaki Y, Yonezawa K, Sasamoto T, Kaneuji A, Kawahara N.	Bone formation at Ti-6Al-7Nb scaffolds consisting of 3D honeycomb frame and diamond-like carbon coating implanted into the femur of beagles.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater.	109(9)	1283-1291. doi:10.1002/jbm.b.34789.	2021
Kitajima H, Kaneuji A, Soma D, Fukui M, Kawahara N	Bone ingrowth observed in a cup removed during revision surgery for early dislocation after primary THA: A case report.	Int J Surg Case Rep	83	105941. doi:10.1016/j.ijscr.2021.105941.	2021
Hirata H, Ueda S, Ichiseki T, Shimasaki M, Ueda Y, Kaneuji A, Kawahara N.	Taurine inhibits glucocorticoid-induced bone mitochondrial injury, preventing osteonecrosis in rabbits and cultured osteocytes.	Int J Mol Sci.	21(18)	E6892, doi:10.3390/ijms21186892.	2021
Seki K, Ogasa H, Tokushige A, Imagama T, Seki T, Nakashima D, Sakai T.	Ultrasonography-detected synovitis of hand is associated with the presence of synovitis in the forefoot of patients with rheumatoid arthritis.	J Orthop Sci	26(5)	850-3. doi:10.1016/j.jos.2020.09.002.	2021
Imagama T, Seki K, Seki T, Tokushige A, Matsuki Y, Yamazaki K, Nakashima D, Okazaki T, Hirata K, Yamamoto M, Tanaka H, Sakai T.	Synovial fluid presepsin as a novel biomarker for rapid differential diagnosis of native joint septic arthritis from crystal arthritis.	Int J Infect Dis	102	472-477. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.030.	2021
Imagama T, Nakashima D, Seki K, Seki T, Matsuki Y, Yamazaki K, Sakai T.	Comparison of bacterial culture results of preoperative synovial fluid and intraoperative specimens in patients with joint infection.	J Infect Chemother	27(4)	562-567 doi:10.1016/j.jiac.2020.11.006.	2021
Yamazaki K, Imagama T, Matsuki Y, Seki T, Seki K, Sakai T.	Evaluation of femoral anteversion, hip rotation, and lateral patellar tilt after total hip arthroplasty using a changeable neck system.	J Artif Organs	24	492-497. doi:10.1007/s10047-021-01269-1.	2021

Imagama T, Seki K, Seki T, Matsuki Y, Yamazaki K, Sakai T.	Low frequency of local findings in periprosthetic hip infection caused by low-virulent bacteria compared to periprosthetic knee infection.	Sci Rep	11(1)	11714. doi:10.1038/s41598-021-91139-w.	2021
Yukata K, Uchiyama Y, Nishida N, Ohgi J, Sakai T, Fujii H.	Greater trochanteric fracture with lesser trochanteric extension. A report of 2 cases and CT-based finite element analysis.	JBJS Case Connect	11(3)	doi:10.2106/JBJS.CC.20.00356.	2021
Nishida N, Izumiyama T, Asahi R, Jiang F, Ohgi J, Yamagata H, Imajo Y, Suzuki H, Funaba M, Sugimoto S, Fukushima F, Chen X, Sakai T.	Analysis of Individual Differences in Pelvic and spine alignment in seated posture and Impact on the Seatbelt Kinematics using human body model.	Plos One,	16(7)	0254120. doi:10.1371/journal.pone.0254120.	2021
Suzuki H, Imajo Y, Funaba M, Nishida N, Sakamoto T, Sakai T.	Current Concepts of Neural Stem/Progenitor Cell Therapy for Chronic Spinal Cord Injury.	Front Cell Neurosci.	15	794692 doi:10.3389/fncel.2021.794692.	2022
Mihara A, Yukata K, Seki T, Iwanaga R, Nishida N, Fujii K, Nagao Y, Sakai T.	Effects of sclerostin antibody on bone healing.	World J Orthop.	12(9)	651-659. doi:10.5312/wjo.v12.i9.651.	2021
Sakai T.	CORR Insights®: Adverse Local Tissue Reactions are Common in Asymptomatic Individuals After Hip Resurfacing Arthroplasty: Interim Report from a Prospective Longitudinal Study.	Clin Orthop Relat Res.	479(12)	2651-2652. doi:10.1097/CORR.0000000000001926.	2021
Matsuki Y, Imagama T, Tokushige A, Yamazaki K, Sakai T.	Accuracy of cup placement using computed tomography-based navigation system in total hip arthroplasty through the direct anterior approach.	J Orthop Sci.	S0949-2658(21)	00364-X. doi:10.1016/j.jos.2021.10.018.	2021
Tanaka K, Shimizu Y, Kamada H, Aikawa S, Mishima H, Kanamori A, Nishino T, Sakane M, Ochiai N, Yamazaki M.	Feasibility and Safety of a Novel Leg Exercise Apparatus for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Total Joint Arthroplasty of the Lower Extremities-A Pilot Study.	Tomography.	7(4)	734-746. doi:10.3390/tomography7040061.	2021

Nishino T, Mishima H, Kawamura H, Yoshizawa T, Miyakawa S, Yamazaki M.	Ten-year results of 55 dysplasia hips of hip offset and leg length reconstruction in total hip arthroplasty with cementless tapered stems having a high offset option designed for dysplastic femur.	J Orthop Surg (Hong Kong).	28(1)	2309499020909499. doi:10.1177/2309499020909499.	2021
Totsuka S, Nishino T, Watanabe R, Yamazaki M, Mishima H.	New Evaluation Method for Bone Formation around a Fully Hydroxyapatite-Coated Stem Using Digital Tomosynthesis: A Retrospective Cross-Sectional Study.	Diagnostics (Basel).	11(11)	2094. doi:10.3390/diagnostics11112094.	2021
Takehashi H, Nishino T, Mishima H, Wada H, Yamazaki M, Hyodo K.	Stress distribution of cementless stems with unique flanges in a rectangular cross-section: thermoelastic stress imaging study.	J Rural Med.	16(2)	83-90. doi:10.2185/jrm.2020-058.	2021
Kawamura H, Watanabe Y, Nishino T, Mishima H.	Effects of lower limb and pelvic pin positions on leg length and offset measurement errors in experimental total hip arthroplasty.	J Orthop Surg Res.	16(1)	193. doi:10.1186/1186/s13018-021-02347-z.	2021
Tomaru Y, Yoshioka T, Nanakamura J, Sugaya H, Hagiwara S, Nawata K, Ohtori S, Yamazaki M, Mishima H.	Concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation versus conservative treatment for corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus.	J Rural Med.	16(1)	1-7 doi:10.2185/jrm.2020-033.	2021
Yamamuro Y, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Hasegawa K, Tsuchiya H.	Does intraoperative periprosthetic occult fracture of the acetabulum affect clinical outcomes after primary total hip arthroplasty?	Arch Orthop Trauma Surg.	142(11)	3497-3504 doi:10.1007/s00402-021-04226-y.	2022
Saiki Y, Ojima T, Kabata T, Hayashi S, Tsuchiya H.	Accuracy of different navigation systems for femoral and tibial implantation in total knee arthroplasty: a randomised comparative study.	Arch Orthop Trauma Surg.	141(12)	2267-2276. doi:10.1007/s00402-021-04205-3.	2021

Hasegawa K, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Sakamoto J, Tsuchiya H.	The influence of pelvic tilt on stress distribution in the acetabulum: finite element analysis.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	13750. doi:10.1038/s41598-021-93348-9.	2021
Yoshitani J, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueoka K, Yamamuro Y, Taninaka A, Tsuchiya H.	Correlation between lag screw route and the ideal insertion point of the intramedullary nail.	Sci Rep.	11(1)	13750. doi:10.1038/s41598-021-93348-9.	2021
Yamamuro Y, Kabata T, Goshima K, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Takagi T, Yoshitani J, Ueoka K, Taninaka A, Tsuchiya H.	Change in leg length after open-wedge high tibial osteotomy can be predicted from the opening width: A three-dimensional analysis	Knee.	30	185-194. doi:10.1016/j.knee.2021.04.010.	2021
Ueoka K, Kabata T, Tokoro M, Kajino Y, Inoue D, Takagi T, Ohmori T, Yoshitani J, Ueno T, Yamamuro Y, Taninaka A, Tsuchiya H.	Antibacterial Activity in Iodine-coated Implants Under Conditions of Iodine Loss: Study in a Rat Model Plus In Vitro Analysis.	Clin Orthop Relat Res.	479(7)	1613-1623. doi:10.1097/CORR.0000000000001753.	2021
Ohmori T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Kato S, Tsuchiya H.	Contralateral Lower-Limb Functional Status Before Total Hip Arthroplasty: An Important Indicator for Postoperative Gait Speed.	J Bone Joint Surg Am.	103(12)	1093-1103. doi:10.2106/JBJS.20.00949.	2021
Ueoka K, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Ueno T, Yoshitani J, Yamamuro Y, Taninaka A, Kato S, Yahata T, Tsuchiya H.	The prevalence and impact of sarcopenia in females undergoing total hip arthroplasty: A prospective study.	Mod Rheumatol.	30	1-6. doi:10.1080/14397595.2021.1899603.	2021
Kato S, Demura S, Shinmura K, Yokogawa N, Kabata T, Matsubara H, Kajino Y, Igarashi K, Inoue D, Kurokawa Y, Okuno N, Tsuchiya H.	Association of low back pain with muscle weakness, decreased mobility function, and malnutrition in older women: A cross-sectional study.	PLoS One.	16(1)	e0245879. doi:10.1371/journal.pone.0245879.	2021
Inoue D, Kabata T, Kajino Y, Ohmori T, Ueoka K, Tsuchiya H.	Comparison of mid-term clinical results between cementless and cemented femoral stems in total hip arthroplasty with femoral shortening osteotomy for Crowe type IV hips.	Arch Orthop Trauma Surg.	141(6)	1064. doi:10.1007/s00402-020-03749-0.	2021
Saiki Y, Ojima T, Kabata T, Kubo N, Hayashi S, Tsuchiya H.	Gradual exacerbation of knee flexion angle after total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus.	Mod Rheumatol.	31(6)	1215-1220. doi:10.1080/14397595.2020.1868688.	2021

Ohmori T, Kabata T, Kato S, Takagi T, Kajino Y, Inoue D, Taga T, Yamamoto T, Kurokawa Y, Yoshitani J, Ueno T, Ueoka K, Yamamuro Y, Yahata T, Tsuchiya H.	The efficacy of total hip arthroplasty on locomotive syndrome and its related physical function in patients with hip osteoarthritis.	J Orthop Sci.	26(3)	389-395. doi:10.1016/j.jos.2020.04.011.	2021
Ueno T, Kabata T, Kajino Y, Inoue D, Ohmori T, Yoshitani J, Ueoka K, Yamamuro Y, Tsuchiya H.	Anterior pelvic plane tilt poorly estimates the sagittal body alignment due to internal rotation of innominate bone.	J Orthop Res.	39(3)	589. doi:10.1002/jor.24760.	2021
Osawa Y, Seki T, Takegami Y, Makida K, Ochiai S, Imagama S.	Collapse Progression or Cessation Affects the Natural History of Contralateral Osteonecrosis of the Femoral Head	Head.J Arthrop lasty.	36(12)	3839-3844. doi:10.1016/j.art h.2021.08.005.	2021
Ochiai S, Seki T, Osawa Y, Kawasaki M, Yamaguchi J, Ishiguro N.	Pelvic incidence affects postoperative dislocation rate in total hip arthroplasty patients with spinal fusion.	Hip Int.	In press	doi: 10.1177/11207000211054332.	2021
Asai H, Takegami Y, Seki T, Ishiguro N.	Pelvic Tilt Reduces the Accuracy of Acetabular Component Placement When Using a Portable Navigation System: An In Vitro Study.	Arthroplast Today.	7	177-181. doi:10.1016/j.artd .2020.12.012.	2021
Kataoka Y, Shimizu T, Takeda R, Tadano S, Saito Y, Osuka S, Ishida T, Samukawa M, Irie T, Takahashi D, Iwasaki N, Tohyama H.	Effects of unweighting on gait kinematics during walking on a lower-body positive-pressure treadmill in patients with hip osteoarthritis.	BMC Musculoskelet Disord.	22(1)	46. doi:10.1186/s12891-020-03909-8.	2021
Yokota S, Sakamoto K, Shimizu Y, Asano T, Takahashi D, Kudo K, Iwasaki N, Shimizu T.	Evaluation of whole-body modalities for diagnosis of multifocal osteonecrosis-a pilot study.	Arthritis Res Ther.	23(1)	3. doi:10.1186/s13075-021-02473-3.	2021
Nakamura Y, Shimizu T, Asano T, Shimodan S, Ishizu H, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N.	Short-term efficacy and safety of zoledronate acid or denosumab in Japanese patients with postmenopausal osteoporosis.	J Bone Miner Metab	39(5)	824-832. doi:10.1007/s00774-021-01221-6.	2021
Takahashi D, Noyama Y, Asano T, Shimizu T, Irie T, Terkawi MA, Iwasaki N.	Finite element analysis of double-plate fixation using reversed locking compression-distal femoral plates for Vancouver B1 periprosthetic femoral fractures.	BMC Musculoskelet Disord	22(1)	276. doi:10.1186/s12891-021-04152-5.	2021

Ebata T, Terkawi MA, Hamasaki M, Matsumae G, Onodera T, Aly MK, Yokota S, Alhasan H, Shimizu T, Takahashi D, Homan K, Kadoya K, Iwasaki N.	Flightless I is a catabolic factor of chondrocytes that promotes hypertrophy and cartilage degeneration in osteoarthritis.	iScience.	24(6)	102643. doi:10.1016/j.isci.2021.102643.	2021
Matsumae G, Shimizu T, Yuan T, Takahashi D, Ebata T, Alhasan H, Yokota S, Kadoya K, Terkawi MA, Iwasaki N.	Targeting thymidine phosphorylase as a potential therapy for bone loss associated periprosthetic osteolysis	Bioeng Transl Med	6(3)	e10232. doi:10.1002/btm2.10232.	2021
Shimizu T, Arita K, Murota E, Hiratsuka S, Fujita R, Ishizu H, Asano T, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N.	Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients.	J Bone Miner Metab.	39(5)	868-875. doi:10.1007/s00774-021-01226-1.	2021
Ogawa T, Shimizu T, Asano T, Iwasaki N, Takahashi D.	Radiological predictors associated with success of treatment for developmental dysplasia of hip using the Pavlik harness: A retrospective study.	J Orthop Sci.	27(5)	1067-1072 doi:10.1016/j.jos.2021.06.010.	2022
Yokota S, Matsumae G, Shimizu T, Hasegawa T, Ebata T, Takahashi D, Heguo C, Tian Y, Alhasan H, Takahata M, Kadoya K, Terkawi MA, Iwasaki N.	Cardiotrophin Like Cytokine Factor 1 (CLCF1) alleviates bone loss in osteoporosis mouse models by suppressing osteoclast differentiation through activating interferon signaling and repressing the nuclear factor- κ B signaling pathway.	Bone.	153	116140 doi:10.1016/j.bone.2021.116140.	2021
Hevesi M, Jacob G, Shimomura K, Ando W, Nakamura N, Krych AJ.	Current hip cartilage regeneration/repair modalities: a scoping review of biologics and surgery	Int Orthop.	45(2)	319-33. doi:10.1007/s00264-020-04789-2.	2021
Kobayashi M, Chijimatsu R, Hart DA, Hamamoto S, Jacob G, Yano F, Saito T, Shimomura K, Ando W, Chung UI, Tanaka S, Yoshikawa H, Nakamura N.	Evidence that TD-198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium-derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway.	J Tissue Eng Regen Med.	15(2)	103-15. doi:10.1002/term.3149.	2021

Shimomura K, Hamada H, Hart DA, Ando W, Nishii T, Trautnig S, Nehrer S, Nakamura N.	Histological Analysis of Cartilage Defects Repaired with an Autologous Human Stem Cell Construct 48 Weeks Postimplantation Reveals Structural Details Not Detected by T2-Mapping MRI.	Cartilage.	29	694S-706S. doi:10.1177/1947603521989423.	2021
Tani T, Takao M, Soufi M, Otake Y, Fukuda N, Hamada H, Uemura K, Sato Y, Sugano N.	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, Sugano N.	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, Sugano N.	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/roac110.	2022
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.	In press	doi:10.1097/CORR.0000000000002363.	2022
Hamada H, Uemura K, Takashima K, Ando W, Takao M, Sugano N.	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, Sugano N.	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, Dr escher W, Hernigou P, Kim S Y, 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.	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
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, Niino 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, Koido M, Matsuda K, Okada Y, Suzuki A, Kim BJ, Kochi Y, Lee HS, Ikegawa S, Bae SC, Terao C.	Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet.	31(7)	1082-1095. doi:10.1093/hmg/ddab306..	2022

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 ^{99m} 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 teriparatide, 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/cios2021.75.2175. 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
小山 由貴, 南端 翔多, 直江 祐樹, 刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 須藤 啓広.	上方アプローチによるTHA後早期のTUGの回復過程.	Hip Joint	46(2)	199-201	2020
直江 祐樹, 南端 翔多, 小山 由貴, 刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 須藤 啓広.	上方アプローチによるTHA後早期の股関節外旋・内旋筋力の回復過程	Hip Joint	46(2)	84-872020	2020

南端 翔多, 直江 祐樹, 小山 由貴, 刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 須藤 啓広	上方アプローチによるTHA 後早期の股関節周囲筋筋 力の回復過程.	Hip Joint	46(2)	80-83	2020
内藤 陽平, 長谷川 正裕, 刀根 慎恵, 若林 弘樹, 須藤 啓広	K-MAX Q HIP システムを用 いた人工股関節全置換術 の術後平均 14 年の長期成	Hip Joint	46(2)	847-852	2020
刀根 慎恵, 長谷川 正裕, 内藤 陽平, 若林 弘樹, 須藤 啓広	人工股関節全置換術後に 発生した遠位型 DVT にお ける Xa 阻害薬治療介入の 有無による比較検討.	Hip Joint	46(1)	165-168	2020
内藤 陽平, 長谷川 正裕, 刀根 慎恵, 若林 弘樹, 須藤 啓広	VerSys ファイバーメタルテ ーパーシステムを用いた人工 股関節置換術の術後平均 12 年の長期成績	日本整形外科 災害外科学会 雑誌	63(1)	75-76	2020
伊藤重治, 高窪祐弥, 門馬亮介, 大木弘治, 浦山安広, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	人工股関節全置換術当日 の離床は静脈血栓塞栓症 の発生を減らすか?	Hip Joint	46	259-262.	2020
大木弘治, 佐々木幹, 鮫島健志, 門馬亮介, 伊藤重治, 高窪祐弥, 浦山安広, 石井政次, 高木理彰	THA 術後の下肢静脈エコ ー実施時期による DVT の 検討	Hip Joint	46	929-931	2020
高橋健大, 高窪祐弥, 伊藤重治, 門馬亮介, 大木弘治, 浦山安広, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	直接経口抗凝固薬を再開 後に術後血腫を認めた人 工股関節全置換術の 1 例.	Hip Joint	46	1095-1098	2020
門馬亮介, 伊藤重治, 高窪祐弥, 浦山安広, 鮫島健志, 大木弘治, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	人工股関節全置換術術前 の歯科口腔スクリーニング.	Hip Joint .	46	1003-1005	2020
名越 智	SI を用いた人工股関節全 置換術. II. 術中手術支援	関節外科	39	59-65	2020
名越 智, 鈴木大輔, 寺本篤史, 岡田葉平, 佐々木幹人, 渡邊耕太, 小助川維摩, 舘田健児, 金泉 新, 山下敏彦	骨盤・下肢領域における橋 渡し研究を生むサージカル トレーニング.	関節外科	39	861-866	2020
鈴木大輔, 名越 智.	半月板の基礎. 半月の発 生と解剖	整・災外	63	485-492	2020
清水淳也, 藤田裕樹, 名越 智, 松山敏勝, 山下敏彦	股関節痛を主訴に来院し た小児急性リンパ性白血 病の 1 例	整・災外	63	977-979	2020

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

崔賢民、稲葉裕	国際コンセンサス 2018—SSI/PJI 診断の概要— Part 2 SSI/PJI の診断と治療. 特集 整形外科感染症診療—最新のトピックス—国際コンセンサス 2018 を中心に?	Bone Joint Ner ve. アークメデ ィア	10(1)	63-67	2020
市堰徹, 植田修右, 相馬大輔, 平田寛明, 兼氏歩, 川原範夫.	骨髄由来間葉系幹細胞による疼痛緩和および軟骨における tumor necrosis factor α -stimulated gene 6 の発現—股関節炎・変形性股関節症モデルでの検討—.	Hip Joint.	46	789-793	2020
植田修右, 市堰徹, 相馬大輔, 土屋雅信, 平田寛明, 兼氏歩, 川原範夫	低酸素環境下ステロイド性骨細胞壊死に対するミトコンドリア転写因子 A による細胞保護作用.	Hip Joint.	46	34-37	2020
松本智里, 加藤真由美, 兼氏歩, 市堰徹, 福井清数, 高橋詠二, 平松知子, 谷口好美	女性人工股関節全置換術患者の術前後の歩容の自己評価モデルの開発: 構造方程式モデリングを用いた分析.	日本看護科学 会誌	40	177-186	2020
西村愛世, 加畑多文, 吉谷純哉, 楫野良知, 井上大輔, 土屋弘行.	3次元テンプレートイングソフトウェアを用いた大腿骨転子部骨折における short femoral nail の理想的挿入位置の検討.	中部日本整形 外科災害外科 学会雑誌	63	619-620.	2020
高木知治, 加畑多文, 八幡徹太郎, 加藤仁志, 楫野良知, 井上大輔, 土屋弘行.	人工膝関節全置換術前後における移動機能改善度. ロコモ度テストを用いた前向き研究.	Loco Cure	6	212-215.	2020
楫野良知, 加畑多文, 白井寿治, 多賀正, 井上大輔, 加藤貴士, 上岡顕, 土屋弘行.	ヨード担持抗菌インプラントの基礎研究と臨床応用.	臨床整形外科	55	339-343.	2020
井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 大森隆昭, 上野琢郎, 吉谷純哉, 上岡顕, 山室裕紀, 土屋弘行.	人工関節周囲感染(PJI)の患者リスク因子. 第2回国際コンセンサスを踏まえて.	臨床整形外科	55	321-327.	2020
井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 土屋弘行.	整形外科手術における感染予防に関する知見. 第2回国際コンセンサスを踏まえて.	整形・災害外科	63	261-266.	2020
神野哲也	股関節周辺の外傷・障害の病態特性.	理学療法	37(8)	676-683	2020
坂井孝司	特発性大腿骨頭壊死症の診断基準と鑑別診断	Monthly Ortho paedics	33(8)	5-14	2020

関泰輔, 竹上靖彦, 大澤郁介, 草野大樹, 金子慎哉, 牧田和也, 落合聡史	股関節後方関節包と短外旋筋群の切除量の違いによる股関節内旋角度の変化 解剖用屍体による検討.	Hip Joint	46	195-198	2020
石原 昌人, 仲宗根 哲, 翁長正道, 平良 啓之, 西田 康太郎	当院における急速破壊型股関節症に対してTHAを行った症例の検討.	Hip Joint	46	1112-1115	2020
翁長 正道, 仲宗根 哲, 石原昌人, 平良 啓之, 西田 康太郎, 高江洲 美香	DAA-THA における大腿骨拳上デバイスをを用いたテーパーウェッジ型ステムの設置角度の検討.	Hip Joint	46	857-860	2020
仲宗根 哲, 石原 昌人, 翁長正道, 平良 啓之, 西田 康太郎, 高江洲 美香	側臥位THAにおける機能的骨盤基準面を参照したカップ設置支援デバイスを用いたカップ設置精度.	Hip Joint	46	219-224	2020
仲宗根 哲, 石原 昌人, 翁長正道, 平良 啓之, 西田 康太郎, 高江洲 美香, 宮田 佳英	【股関節領域の術前・術中支援技術 Up to date】術中手術支援 仰臥位THAのための簡便な術中カップ設置支援デバイス HipPointer いつでも、どこでも、誰とでも正確なカップ設置.	関節外科	39	688-694	2020
翁長 正道, 仲宗根 哲, 石原昌人, 平良 啓之, 金谷 文則, 高江洲 美香, 宮田 佳英.	ノンナビゲーションのコンピューター支援技術を用いた DAA-THA の現状と課題.	整形外科と災害外科	1	223-227	2020
高橋大介, 浅野毅, 清水智弘, 高橋要, 岩崎倫政.	大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の診断と治療	臨床整形外科	55(1)	11-15	2020
高橋大介	乳児健診による股関節脱臼ハイリスク児の早期発見はいかに大切か～処女歩行開始後の診断遅延例ゼロ社会に向けた試み～	札幌市小児科医会ニュース	第 90 号	8-12	2020
高橋大介, 清水智弘, 高橋要, 中村夢志郎, 入江徹, 岩崎倫政	北海道大学における人工股関節全置換術に対する取り組み・課題ー歴史から学んだ新規セメントステム開発ー	北海道整形災害外科学会雑誌	55(1)	33-38	2020
亀ヶ谷真琴, 高橋大介	骨移植を要さない骨盤骨切り術 (angulated innominate osteotomy;AIO)	整形・災害外科	63(12)	1606-1609	2020
安藤 渉, 菅野伸彦	特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの特徴と概要	Monthly Orthopedics.	33(8)	1-4	2020

伊藤重治, 高窪祐弥, 平山朋幸, 門馬亮介, 高橋健大, 大木弘治, 佐々木幹, 石井政次, 高木理彰	Pinnacle カップを用いた metal-on-metal 人工股関節の中長期成績.	Hip Joint.	50	723-724	2021
伊藤重治, 高窪祐弥, 門馬亮介, 大木弘治, 佐々木幹, 小林真司, 石井政次, 高木理彰	Bacteroides 感染のため複数回の人工股関節再置換術を要した 1 例	日本人工関節学会誌	50	723-724	2021
伊藤重治, 高窪祐弥, 門馬亮介, 高木理彰	ポリエチレン摩耗に伴う骨溶解と人工股関節再置換術.	関節外科	40(2)	186-192	2021
名越 智	整形外科手術 名人の know-how 弛みのないシステムを再置換するにはシステムの抜去と人工股関節再置換術の実際.	整災外	64	1356-1359	2021
名越 智, 鈴木大輔, 岡崎俊一郎, 舘田健児, 小助川維摩, 清水淳也, 金泉新, 佐々木幹人, 山下敏彦	臼蓋骨欠損 に対するセメントレスインプラントを用いた再建術の工夫-同種骨がない場合-	人工関節学会誌	50	873-874	2021
小助川維摩, 舘田健児, 金泉新, 山下敏彦, 名越 智, 佐々木幹人, 清水淳也	患者の術前状態が人工股関節全置換術の術後評価に及ぼす影響.	人工関節学会誌	50	905-906	2021
堀田和志 舘田健児 小助川維摩 鈴木大輔 名越智 山下敏彦	重度な寛骨臼形成不全を有する歩行可能な脳性麻痺患者に対し,骨切り術を行った 1 例.	整災外	64	373-376	2021
小林千益, 菅野伸彦	特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する人工物置換術の最新情報.特集『大腿骨頭壊死症の基礎と臨床 Up to date』	関節外科	40(12)	62(1296)-66(1300).	2021
池 裕之, 稲葉 裕	牽引台を使用する抑臥位.	整形外科看護.	26	182-183	2021
川端佑介, 竹山昌伸, 崔 賢民, 林田健太, 稲葉 裕	1.画像診断, 骨・軟部腫瘍における PET/CT 検査の有用性. II.診断, 骨・軟部腫瘍のマネジメント (その 1).	別冊整形外科.	79	29-33	2021
島崎 貴幸, 持田 勇一, 針金 健吾, 長岡 亜紀子, 小林 直実, 稲葉 裕	関節リウマチの外反母趾変形に対する DLMO 法後の外反母趾再発に及ぼすリスク因子の解析.	関節外科.	48(1)		2021
稲澤 真, 関屋 辰洋, 稲葉 裕	保存治療で治癒し得た化膿性椎間関節炎の 1 例	関東整形災害外科学会雑誌.	52(3)	117-120	2021

大庭真俊、水野祐介、稲葉 裕	1 術前の患者全身評価. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		38-43	2021
大庭真俊、稲葉 裕	2 術前の準備. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		44-47	2021
大庭真俊、稲葉 裕	3 インフォームドコンセントの実際と注意点. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		48-52	2021
池 裕之、稲葉 裕	4 インプラントの分類～セメントレスシステム～. 第2章 THA:手術までの準備. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		52-57	2021
池 裕之、稲葉 裕	5 側方進入. §1. BHA・THA に用いられる進入法. 第3章 手術手技の実際. BHA THA 人工股関節置換術パーフェクト	羊土社		101-112	2021
石田 崇、稲葉 裕	6 前方進入. §1. BHA・THA に用いられる進入法. 第3章 手術手技の実際. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		113-121	2021
池 裕之 稲葉 裕	4 Zweymuller 型システムを用いた手術. §4. THA:システム. 第3章 手術手技の実際. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		170-176	2021
崔 賢民、稲葉 裕	3 感染予防法. 第4章 合併症対策・術後管理 より安全な手術を行うために. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		224-228	2021
手塚太郎、稲葉 裕	8 周術期 VTE 予防の実際と VTE への対応. 第4章 合併症対策・術後管理 より安全な手術を行うために. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		255-260	2021
手塚太郎、稲葉 裕	術前患者教育から術後療法～クリニカルパスの活用～. 第4章 合併症対策・術後管理 より安全な手術を行うために. BHA THA 人工股関節置換術.	羊土社		266-272	2021

手塚太郎、稲葉 裕	1 術後 VTE 発症のメカニズム, 疫学など. 第 1 章 VTE (予防法, 発生時の対応). スペシャリストがすすめる人工関節手術合併症対策.	南江堂		2-4	2021
手塚太郎、稲葉 裕	2 術前検査 (エコー, 血液検査など). 第 1 章 VTE (予防法, 発生時の対応). スペシャリストがすすめる人工関節手術合併症対策.	南江堂		5-7	2021
手塚太郎、稲葉 裕	3 術中・術後管理 (抗凝固薬投与, 弾性ストッキング, フットポンプの使用). 第 1 章 VTE (予防法, 発生時の対応). スペシャリストがすすめる人工関節手術合併症対策.	南江堂		8-11	2021
池 裕之、稲葉 裕	整形外科学レビュー 2021-2022. III章 下肢 7-2 変形性股関節症.	総合医学社		150-157	2021
稲葉 裕	今日の整形外科治療指針. 23 股関節の疾患. 大腿骨頭壊死症.	医学書院		737-739	2021
兼氏 歩	成人寛骨臼形成不全股に対する骨切り術の適応と問題点	日本整形外科学会雑誌	95	523-534	2021
兼氏 歩	人工股関節インプラントの成績向上を目指したバイオメカニクス研究	金沢大学十全医学会雑誌	130(2)	63-66	2021
高橋詠二、兼氏 歩	【大腿骨頭部骨折に対する人工骨頭置換術 エビデンスに基づく手術手技と機種選択の実際】手術手技 セメント人工骨頭 手術手技、注意点および機種選択の実際 整形外科	Surgical Technique	11(3)	318-325	2021
植田修右、市堰 徹、兼氏 歩	ステロイド関連骨壊死に対する病態研究の最新情報	関節外科	40(12)	1261-1265	2021
坂井孝司	特発性大腿骨頭壊死症の診断基準と鑑別診断.	関節外科基礎と臨床	40	32-42	2021
加畑多文	Crowe group III/IV に対する人工股関節全置換術 術前計画と手術の実際.	日本整形外科学会雑誌	95(9)	622-627.	2021

西村愛世, 加畑多文, 吉谷純哉, 楫野良知, 井上大輔, 大森隆昭, 上岡顕, 山室裕紀, 谷中惇, 土屋弘行, 徳海裕史	. Short femoral nail 理想的挿入位置の 3D テンプレートニングソフトによる検討.	日本関節病学会誌	40(2)	89-93	2021
黒川由貴, 加藤仁志, 加畑多文, 出村諭, 松原秀憲, 八幡徹太郎, 土屋弘行	【ロコモティブシンドロームの現況】病態・診断ロコモ度判定と障害関節	整形外科	72(6)	543-546	2021
櫻井吾郎, 吉田信也, 麦井直樹, 加畑多文, 八幡徹太郎	重度の両股・両膝関節変形に対し, 4 ヶ月連続で人工関節置換術を施行された関節リウマチの 1 症例.	国立大学リハビリテーション	42	18-12	2021
井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 山室裕紀, 谷中惇, 片岡大往, 齊木理友, 土屋弘行	【インプラント周囲感染の対処法-人工関節・脊椎・骨折-】患者因子からみたインプラント周囲感染予防.	関節外科	40(4)	10-15	2021
井上大輔, 加畑多文, 楫野良知, 尾島朋宏, 土屋弘行.	【低侵襲手術における感染対策マニュアル】Surgical Site Infection(SSI)の予防 術前手指消毒と術中創洗浄のエビデンスと実際.	整形外科最小侵襲手術ジャーナル	98	39-45	2021
加畑多文, 楫野良知, 井上大輔, 大森隆昭, 吉谷純哉, 上野琢郎, 高木知治, 上岡顕, 山室裕紀, 谷中惇, 齊木理友, 土屋弘行	【人工股関節再置換術-最前線から難易度の高い症例まで-】寛骨臼の骨欠損に対する再建法 金属製補填材料による再建.	関節外科	40(2)	198-204	2021
関泰輔	大腿骨転子間弯曲内反骨切り術の適応と臨床成績.	関節外科	40(12)	49-56	2021
高橋大介, 清水智弘, 宮崎拓自, 中村夢志郎, 岩崎倫政	大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の特徴と治療方針.	関節外科	40(12)	43-47	2021
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
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..	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.	Hip Joint	48	312-319,	2022

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 步	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 涉	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	