

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

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科

菅野伸彦

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害をきたし歩行困難となる重篤な疾患である。その病態は、大腿骨頭が虚血性壊死に陥り、壊死骨圧潰することで股関節が変形し、疼痛や機能障害を起こす。しかしながら、大腿骨頭が虚血にいたる詳細な病因・病態は不明である。骨壊死再生や変形した関節を球体関節に還元し、表面の軟骨も修復する方法は確立されておらず、治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな課題となっている。青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも問題となっている。加えて、ONFH の背景因子として、免疫・アレルギー疾患や移植医療を受けていることが多く、ステロイド剤を含む免疫抑制剤が投与されているため、手術治療での合併症リスク上昇が懸念されている。

昭和 47 年 10 月に厚生省の難病対策要綱が定められ、昭和 50 年から ONFH も特定疾患として調査研究班が立ち上げられ、疫学研究、病因病態解明、診断基準の策定および改訂、病型病期分類の策定及び改訂、治療法の確立、遺伝子解析など研究を積み上げてこられた。平成 26 年 5 月 23 日に難病の患者に対する医療等に関する法律が成立し、ONFH も指定難病となり、政策研究班では疫学研究、診断基準および重症度分類の改訂と診療ガイドラインの策定を目指した研究を行ってきた。当研究班の ONFH 診断基準が平成 26 年 9 月 25 日に日本整形外科学会での ONFH 診断基準として承認された。令和元年 10 月 30 日に、当研究班と日本整形外科学会の監修により「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン」が発刊された

当研究班でのみ施行できている 10 年ごとの 3 回目の全国疫学調査で、2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数は約 23,100 人、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)と推計された。また、年間新患数は全国で約 2,100 人と推計された。年間受療者数は人口 10 万人あたりの年間有病率 1994 年が 5.9 人、2004 年が 8.9 人で、2014 年が 18.2 人となっており、20 年で 3 倍以上となり、経年的に増加し続けていることが明らかとなった。一方で、年間新患数を同じ定義で算出した場合、1994 年が 1,500 人、2004 年が 2,200 人、2014 年が 2,100 人であることから、過去 10 年では新患者は増えておらず、やや減少した傾向であった。確定診断時の年齢分布は、40～60 歳代の割合が高く、男性では 40 歳代、女性で 60 歳代の占める割合が最も高かった。今後の調査において疾患特性が変化してきているかを明らかとするために 10 年毎の疫学調査のみならず、当研究班で毎年調査している研究班施設 における ONFH 定点モニタリングシステム、治療成績である人工物置換登録調査、さらには臨床調査個人票など多角的・継続的な疫学調査が必要である。

ONFH の背景因子として、全身ステロイド剤投与歴と習慣性飲酒以外に喫煙歴が 30%以上にあることが明らかとなる一方、腎移植や全身性エリテマトーデス(SLE)での ONFH 発生率の低下、女性の好発年齢の高齢化という変化がみられ、その要因の解析が必要である。全身ステロイド剤投与には、膠原病などの免疫異常や移植に伴う移植片対宿主病 (GVHD) のようなサイトカインストームの存在が示唆されている。2003 年に流行した重症急性呼吸器症候群 (SARS) に対する全身ステロイド剤投与により ONFH が発生したことが多く報告されているが、これらと高サイトカイン血症の関連が示唆されており、現在流行している新型コロナウイルス性肺炎重症患者における ONFH 発生について疫学調査が必要である。全身ステロイド剤投与歴や飲酒喫煙は、情報を問診に大きく依存しており、一方で ONFH の病理標本では背景因子を特徴づけるものはなく、MRI でも差異を認めない。新たな早期診断や病因特定につながる骨髄検査などの診断法確立も検討されるべき課題である。

将来の大腿骨頭圧潰リスクなどの予後予測のための病型分類、病期を踏まえた QOL 評価研究のデータも蓄積されている。好発年齢が青・壮年期と勤労世代であるが、股関節障害による歩行障害・生活機能低下、就労制限は社会経済学的に大きな損失となる。本疾患の疫学研究により病因病態・治療・就労状況を明らかにでき、対策を検討する上で重要である。本研究は、費用対効果の高い治療体系の確立と根治的な骨壊死再生治療開発の礎として必要性が高い。そこで、令和 2 年度から本研究班では、重点研究課題を以下の 4 点においた。

- 1.大規模データベース(定点モニタリング、人工物置換登録調査、臨床調査個人票)を活用した疫学研究
- 2.精度の高い診断基準の検証と標準化
- 3.病型・病期分類に基づく QOL 評価と就労状態調査
- 4.診療ガイドラインの普及と検証

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

## 1. 研究の目的

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

## 2. 研究の必要性

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

## 3. 研究の特色・独創的な点

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

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

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

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

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

4.診療ガイドラインの普及と検証

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

## 4. 研究計画

全体研究計画

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

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

## 2.精度の高い診断基準の検証と標準化

最新で精度の高い診断基準の検証

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

## 4.診療ガイドラインの普及と検証

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

本年度の研究手法を以下に記す。

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

## 2.精度の高い診断基準の検証と標準化

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

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

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

## 4.診療ガイドラインの普及と検証

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

## 5. 研究結果の概要 :

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

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

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

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

## 6. 本年度の成果の総括

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

(1) 大阪市立大学の福島らは、わが国における ONFH 患者の最新の記述疫学像を明らかにするため、疾患レジストリである ONFH 定点モニタリングシステムに報告された新患症例・手術症例について、臨床疫学特性を集計した。2019 年 11 月～2020 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例は 538 症例、手術症例は 612 症例であった。このうち、新患症例は 2018～2020 年の 3 年間に確定診断された 449 症例 734 関節、手術症例は 2018～2020 年の 3 年間に手術を施行された 484 症例 552 関節を分析対象とした。

新患症例の確定診断時年齢(10 歳毎)は、対象者全員では 40～50 歳代、男性では 40 歳代、女性では 50 歳代の割合が高かった。ステロイド全身投与歴「あり」と報告された者は 276 症例(61%)であり、投与対象疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であった(33 症例、12%)。しかし、SLE が突出して多いという状況ではなく、背景疾患の多様化が示唆された。移植歴、習慣飲酒歴、喫煙歴の情報が得られた者のうち、各既往が「あり」と報告された者は、それぞれ 24/446 症例(5%)、251/442 症例(57%)、204/429 症例(48%)であった。画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死については 447 症例について情報が得られ、「検査なし」が 350 症例(78%)、「検査あり、壊死なし」が 76 症例(17%)、「検査あり、壊死あり」が 21 症例(5%)であった。確定診断時の MRI による異常所見は 707 関節(96%)で認められた。病型は Type C-2 が多く(52%)、病期は Stage 3A が多かった(34%)。

手術症例の手術時年齢(10 歳毎)は、対象者全員では 50 歳代、男性では 50 歳代、女性では 60 歳代の割合が高かった。術直前の病型は Type C-2 が多く(68%)、病期は Stage 3A と 3B が多かった(それぞれ 34%と 32%)。人工関節置換術が 433 関節(78%)と最も多く、骨切り術が 82 関節(15%)と続いた。

1997 年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、わが国における ONFH 患者の最新の記述疫学像を継続的に把握できていることに加え、世界的にも類を見ない ONFH の大規模データベースが構築されている。研究班では、本システムの利活用に向けた疫学研究推進委員会を設置しており、

現在、複数のテーマによる包括的データ分析が進行中である。今後も臨床疫学特性をモニタリングしていくと共に、データベースのさらなる利活用が望まれる。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(12) 神戸大学の上杉らは、ONFH に対する治療である人工股関節全置換術 (THA) と大腿骨骨切り (FO) 術における術前後の経時的 QOL の推移を調査した。2015 年 2 月-2017 年 9 月に手術が施行された 218 症例のうち、THA と FO 患者を選択し、追跡不能例や重複例を除外して 157 例で検討した。THA 群は対象者の年齢幅が大きいため年齢により 2 分し、49 歳以下を yTHA 群とし、50 歳以上を oTHA 群とした。yTHA 群、oTHA 群、FO 群とも術前から術後 2 年において QOL は有意に改善していた。yTHA 群は術前から術後 6 カ月でほとんどの項目が有意に改善していたのに対し、oTHA 群や FO 群では術後 1 年で有意に改善している項目があり、その回復過程の違いが示された。術後 2 年時には、股関節の不满を表す「股関節の状態」「痛みの VAS」は yTHA 群、oTHA 群が FO 群より良好であった。

(13) 九州大学の本村らは、先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況について報告を行った。2019 年 3 月に特定臨床研究への移行が承認されて以降、症例登録は順調に伸び、総登録症例数は 30 例となった。試験薬 3 剤の併用投与はこれまでのところ安全に行っていた。

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

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

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

(16) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 31 施設の過去 22 年間(1996 年 1 月～2017 年 12 月)に登録された ONFH に対する初回人工物置換術 5,711 関節について集計し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ONFH の背景は全身ステロイド剤投与歴が 59%、習慣性飲酒が 28%、両者なしが 11%、両者ありが 2%で、stage 3 が 52%、stage 4 が 46%であった。後側方進入法が 68%で、手術の種類としては THA が 82%、BP が 15%、SR が 4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 6.2 年(最長 23 年)で、術後脱臼は 4.2% (内、単回 38%、反復性 62%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.1%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があり(THA: 5.0%、BP: 0.9%、SR: 0%)、THA 群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。後側方進入法は前・前側方進入法と比べ Odds 比 3.04、側方進入法と比べ Odds 比 2.58 と脱臼リスクが有意に高かった。人工骨頭径 32mm 以上の骨頭は、28mm 以下と比べ有意な脱臼予防効果があった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 7. 健康危険情報

今年度に新たに把握した健康危険情報はない。