

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

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科

菅野伸彦

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

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

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

最近の疫学データから ONFH の背景因子として、全身ステロイド剤投与歴と習慣性飲酒以外に喫煙歴が 30% 以上にあることが明らかとなる一方、腎移植や全身性エリテマトーデス (SLE) での ONFH 発生率の低下、女性の好発年齢の高齢化という変化がみられ、その要因の解析が重要である。全身ステロイド剤投与には、膠原病などの免疫異常や移植に伴う移植片対宿主病 (GVHD) のようなサイトカインストームの存在が示唆されている。2003 年に流行した重症急性呼吸器症候群 (SARS) に対する全身ステロイド剤投与により ONFH が発生したことが多く報告されているが、これらと高サイトカイン血症の関連が示唆されており、現在流行している COVID19 患者における ONFH 発生について疫学調査が必要である。全身ステロイド剤投与歴や飲酒喫煙は、情報を問診に大きく依存しており、一方で ONFH の病理標本では背景因子を特徴づけるものはなく、MRI でも

差異を認めない。新たな早期診断や病因特定につながる骨髄検査などの診断法確立も検討されるべき課題である。

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

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

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

1. 研究の目的

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

2. 研究の必要性

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

3. 研究の特色・独創的な点

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

本研究班で平成9年(1997年)より25年間継続してきた定点モニタリングは、全国疫学調査による推計年間新患数は約2100人の40%を捉える体制であり、疫

学像の経年変化の鋭敏な把握が可能である。難病において、このような大規模定点モニタリングを行う研究は希少で、臨床個人調査票からの疫学情報との整合性も検証でき、本疫学研究は世界的にも注目される。人工物置換登録調査も、20年成績が評価できる段階となり、長期成績の向上した人工関節各種デザインや手術法の優劣を検討する上で貴重な情報が得られる。

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

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

3.病型・病期分類に基づくQOL評価と就労状態調査

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

4.診療ガイドラインの普及と検証

2019年に日本整形外科学会から出版した診療ガイドラインの英文化を通じ国内のみならず海外への発信、普及を行い、骨壊死骨循環国際学会(ARCO)との連携を図り診療ガイドラインの国際化に取り組む。

また、本研究より得られた情報により次回改訂に向けた診療ガイドラインの検証を行う。

4. 研究計画

全体研究計画

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

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

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

最新で精度の高い診断基準の検証

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

4.診療ガイドラインの普及と検証

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

本年度の研究手法を以下に記す。

1.大規模データベース(定点モニタリング、人工物置換登録調査、臨床調査個人票)を活用した疫学研究
全国の研究分担者から収集される疫学データの大量・確実な取得の体制を整える。これまで1997年から継続してきた世界最大の「新患・手術症例データベース(令和3年(2021年)11月時点;新患:7014症例、手術:6397症例)」である定点モニタリングを継続して行い、令和3年度中旬以降には記述疫学特性の経年変化の解析・検討を行う。これまで20年以上継続してきた人工物置換術の登録監視システムによる調査を拡大・継続する。このデータを解析することで人工物置換術の長期成績を明らかとし、さらに、人工物の合併症と耐用性および危険因子を明らかにする。また、臨床調査個人票を利用したデータ集積システムを構築し、令和4年度以降には収集データによる疫学像と定点モニタリングの疫学像を比較検討し、多角的な患者像比較を行う。

2.精度の高い診断基準の検証と標準化

病期初期の診断状況を明らかにし、診断基準の問題点を明らかにし、早期の正確な診断項目(検査法・検査所見・診断法)の検証を行う。さらに、令和4年度以降においては、鑑別疾患の混入状況を調査し、疫学因子との対比により明らかにし、診断基準の検証と標準化を行う。

3.病型・病期分類に基づくQOL評価と就労状態評価
これまで、手術前患者、保存療法患者である非手術例については274例の蓄積があり、また、人工関節置換術症例が162例、関節温存手術症例の102例追跡を行っている。これらの患者について、引き続き追跡調査を行い、病期分類、病型分類の見直しに向けて情報収集を行い、QOL評価(日本股関節学会股関節疾患評価質問票:JHEQ, Oxford hip score: OHS, SF12)と画像評価に基づく病型・病期分類の妥当性を検証する。また、非手術例、手術例における就労状態の調査を行い、現在の病型・病期分類に基づいた就労状態との関連を評価する。

4.診療ガイドラインの普及と検証

2019年に発刊された診療ガイドラインを国内のみならず、2021年にはガイドラインの英文化を行った。整形外科分野で世界最大級の国際学会での発表(アメリカ整形外科学会;AAOS)を通じて一般整形外科医に対して世界に広く普及すると共にONFHに関する情報収集を行う。また、ONFH研究専門の国際学会である骨壊死骨循環国際学会(ARCO)とも連携を行い、診療ガイドラインの国際化に取り組む。さらに、令和4年度には上記の研究結果を踏まえ、現在の診療ガイドラインの問題点を検証し次回の診療ガイドライン改訂を目指した準備を行う。

5. 研究結果の概要

1.定点モニタリングの2021年11月から2022年10月の報告症例(新患:336例;手術:380例)について報告された。のうち、2019～2021年の3年間に確定診断された症例(新患:435例;手術:472例)について、新患症例の確定診断時年齢は、男性では40歳代、女性では60歳代が最多であり、手術症例の手術時年齢も同様の分布であった。新患症例のうちステロイド投与対象疾患については、SLEが従来通り最多であったものの、突出して多いという状況ではなく、背

景疾患の多様化が示唆された。

2.診断基準に関して、令和元年度第2回班会議において附則案として、「反対側に確定診断された ONFH がある場合や、自己免疫疾患、臓器移植その他にてステロイド投与歴があり、かつ MRI で両側に特異的な band 像を認めた stage 1 例に限り ONFH の確定診断とする。なお、特異的な band 像とは T1 強調画像で骨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(巻末資料 1)。

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

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

6. 本年度の成果の総括

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

(1) 大阪市立大学の福島らは、わが国における ONFH 患者の最新の記述疫学像を明らかにするため、疾患レジストリである ONFH 定点モニタリングシステムに報告された新患症例・手術症例について、臨床疫学特性を集計した。

2019 年 11 月～2020 年 10 月の 1 年間に報告された新患症例は 538 症例、手術症例は 612 症例であった。このうち、新患症例は 2018～2020 年の 3 年間に確定診断された 449 症例 734 関節、手術症例は 2018～2020 年の 3 年間に手術を施行された 484 症例 552 関節を分析対象とした。

新患症例の確定診断時年齢(10 歳毎)は、対象者全員では 40～50 歳代、男性では 40 歳代、女性では

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

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

1997 年から開始された定点モニタリングシステムの継続的な運用により、わが国における ONFH 患者の最新の記述疫学像を継続的に把握できていることに加え、世界的にも類を見ない ONFH の大規模データベースが構築されている。研究班では、本システムの利活用に向けた疫学研究推進委員会を設置しており、現在、複数のテーマによる包括的データ分析が進行中である。今後も臨床疫学特性をモニタリングしていくとともに、データベースのさらなる利活用が望まれる。

(2) 大阪市立大学の福島らは特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)のより効果的な予防戦略につながる知見を得るため、過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と ONFH の関連を年齢層別に検討した(2010 年 6 月～2016 年 3 月に 28 施設が 437 人を登録)。解析対象となった 123 症例 217 対照で検討したところ、最も高いリスク推定値を示した因子は、20～39 歳ではステロイド全身投与、40～54 歳では飲酒、55 歳以上では喫煙であった。年齢層ごとに特徴的なリスク因子が認められたものの、ステロイドについては背景とな

る基礎疾患の好発年齢や病態、飲酒・喫煙については各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映している可能性があるため、結果の解釈には注意すべきと考えられた。

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

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

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

(6) 神戸大学の上杉らは、ONFH 患者の手術前から術後 5 年の就業実態と経時的 QOL の推移を調査した。2015 年 2 月-2017 年 9 月に手術が施行された対象者のうち、術後 5 年に追跡可能であった 108 人 (男性 61 人、女性 47 人、平均年齢 47.1 歳) を対象とした。術式は人工股関節全置換術 (THA): 78 人、骨

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

(7) 九州大学の本村らは、先進医療 B「全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療」の現況について、以下の報告を行った。2022 年 8 月時点で総登録症例数は 44 例となり、中間解析が行える 50 症例の登録を目指している。試験薬 3 剤の併用投与はこれまでのところ安全に行っていた。

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

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

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

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

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

(12) 諏訪赤十字病院の小林らは、ONFH 研究班参加整形外科 32 施設の過去 26 年間(1996 年 1 月～2021 年 12 月)に登録された ONFH に対する初回人工物置換術 7,073 関節について集計し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 55%を占め、手術時年齢が平均 51 歳、ONFH の背景はステロイド剤使用が 59%、アルコール多飲が 28%、それら両者なしが 11%、両者ありが 2%で、ONFH の病期は 3 が 55%、4 が 42%であった。手術関連では、後側方進入法が 63%で、手術の種類としては THA が 84.4%、BP が 12.5%、SR が 3.2%で、様々な機種が使われていた。術後経過観察期間は平均 6.7 年(最長 26 年)で、術後脱臼は 4.5%(内、単回 37%、反復性 63%)で、再手術を要する臨床的破綻は 4.6%であり、その 90%に再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THA で 4.9%、BP で 1.1%、SR で 0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、年齢 4 分位の第 1 分位(40 歳以下)が Odds 比 1.64 と高リスクであり、BMI が増加するほど高リスクで、手術進入方向が後方の場合は側方と前側方と比べ Odds 比がそれぞれ 2.82 と 3.51 と高リスクであった。骨頭径が 32mm と比べ 28、26、22 は Odds 比がそれぞれ 2.64、3.33、8.98 と有意に術後脱臼リスクが高かったが、36mm 以上との間には有意差がなかった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. 健康危険情報

今年度に新たに把握した健康危険情報はない。

(資料1)

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

<診断基準>

X線所見(股関節単純X線像の正面像及び側面像で判断)

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

検査所見

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

判定

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

除外診断

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

<重症度分類>

病型分類

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

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

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

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

Type C:壊死域が寛骨臼荷重面の内側2/3以上におよぶもの

Type C-1:壊死域の外側端が寛骨臼縁内にあるもの

Type C-2:壊死域の外側端が寛骨臼縁をこえるもの

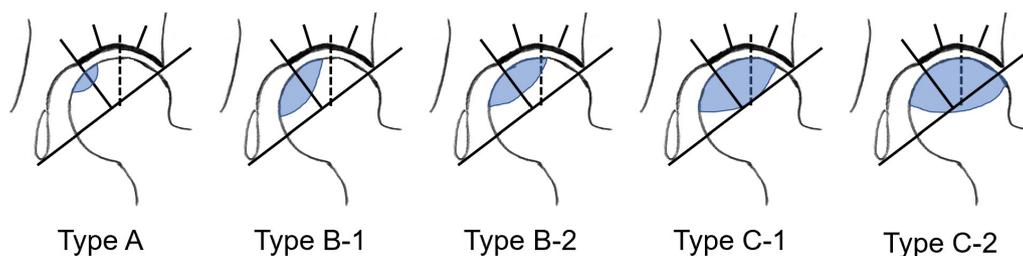
注1) X線/MRIの両方またはいずれかで判定する.

注2) X線は股関節正画像で判定する.

注3) MRIはT1強調像の冠状断骨頭中央撮像面で判定する.

注4) 寛骨臼荷重面の算定方法

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



病期分類

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

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

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

Stage 3A: 圧潰が3mm未満の時期

Stage 3B: 圧潰が3mm以上の時期

Stage 4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

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

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