

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) 琉球大学の伊藤らは 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 × 前壁角 - 0.1」、女性は「前捻角 = 0.7 × 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。

(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。白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。