

# 特発性大腿骨頭壊死症 診療ガイドライン試案

特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会

委員長

菅野伸彦

1 章 疫学

福島若葉、中村順一、坂本悠磨

2 章 病態

兼氏 歩、市堰 徹、加畑多文、楫野良知、福井清数

3 章 診断

坂井孝司、関 泰輔、安藤 涉

4 章 保存治療

上島圭一郎、溝川滋一、石田雅史

齊藤正純、大田陽一、林 申也

5 章 手術治療：細胞治療 骨移植

山崎琢磨、藤原一夫、黒田 隆

6 章 手術治療：骨切り術

山本卓明、大川孝浩、間島直彦、加来信広、本村悟朗

7 章 手術治療：人工股関節置換術

西井 孝、稲葉 裕、神野哲也

宍戸孝明、田中健之、高田亮平

## 監 修

- 日本整形外科学会
- 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」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

## 診療ガイドライン初版策定組織

<日本整形外科学会>

理事長 山崎 正志 筑波大学 教授

<日本整形外科学会診療ガイドライン委員会>

担当理事 志波 直人 久留米大学 教授

委員長 市村 正一 杏林大学 教授

<特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン策定委員会>

委員長 菅野 伸彦 大阪大学大学院 寄附講座教授

委員 福島 若葉 大阪市立大学大学院 公衆衛生学 教授

兼氏 歩 金沢医科大学大学院 特任教授

坂井 孝司 山口大学大学院 教授

上島圭一郎 京都府立医科大学大学院 准教授

山崎 琢磨 広島大学大学院 准教授

山本 卓明 福岡大学大学院 教授

西井 孝 大阪府立病院機構大阪急性期総合医療センター主任部長

<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>

研究代表者 菅野 伸彦 大阪大学大学院 寄附講座教授

<特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会委員(CQ 担当)>

委員長	菅野 伸彦	大阪大学大学院 寄附講座教授
CQ 1	福島 若葉	大阪市立大学大学院 公衆衛生学 教授
	中村 順一	千葉大学大学院 講師
	坂本 悠磨	北九州市立医療センター 副部長
CQ 2	兼氏 歩	金沢医科大学大学院 特任教授
	市堰 徹	金沢医科大学 臨床教授
	加畑 多文	金沢大学大学院 准教授
	楫野 良知	金沢大学附属病院 特任准教授
	福井 清数	金沢医科大学 講師
CQ 3	坂井 孝司	山口大学大学院 教授
	関 泰輔	名古屋大学大学院 講師
	安藤 渉	大阪大学大学院 寄附講座講師
CQ 4	上島圭一郎	京都府立医科大学大学院 准教授
	溝川 滋一	和泉市立総合医療センター 部長
	石田 雅史	京都府立医科大学大学院 講師
	斉藤 正純	京都府立医科大学大学院 講師
	大田 陽一	大阪市立大学大学院 講師
	林 申也	神戸大学大学院 助教
CQ 5	山崎 琢磨	広島大学大学院 准教授
	藤原 一夫	岡山市立市民病院 部長
	黒田 隆	京都大学大学院 助教
CQ 6	山本 卓明	福岡大学大学院 教授
	大川 孝浩	久留米大学医療センター 教授
	間島 直彦	愛媛大学大学院 教授
	加来 信広	大分大学 准教授
	本村 悟朗	九州大学大学院 講師
CQ 7	西井 孝	大阪府立病院機構大阪急性期総合医療センター主任部長
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院 教授
	神野 哲也	獨協医科大学埼玉医療センター 教授
	宍戸 孝明	東京医科大学 准教授
	田中 健之	東京大学大学院 助教
	高田 亮平	東京医科歯科大学 特任助教

<パブリックコメント>

2018 年 5 月 24 日～27 日 第 91 回日本整形外科学会学術集会

2018 年 10 月 24 日～27 日 第 45 回日本股関節学会学術集会

にてパブリックコメントを募集した。集められた意見はガイドライン策定委員会で検討し、内容に反映した。

<文献検索>

医学図書館員 3 名

# 運動器疾患ガイドライン策定の基本方針

2011年2月25日

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会

## 1. 作成の目的

本ガイドラインは運動器疾患の診療に従事する医師を対象とし、日本で行われる運動器疾患の診療において、より良い方法を選択するための1つの基準を示し、現在までに集積されたその根拠を示している。ただし、本書に記載されていない治療法が行われることを制限するものではない。主な目的を以下に列記する。

- 1) 運動器疾患の現時点で適切と考えられる予防・診断・治療法を示す
- 2) 運動器疾患の治療成績と予後の改善を図る。
- 3) 施設間における治療レベルの偏りを是正し、向上を図る。
- 4) 効率的な治療により人的・経済的負担を軽減する。
- 5) 一般に公開し、医療従事者間や医療を受ける側との相互理解に役立てる。

## 2. 作成の基本方針

- 1) 本ガイドラインはエビデンスに基づいた現時点における適切な予防・診断と適正な治療法の適応を示すものとする。
- 2) 記述は可能な限りエビデンスに基づくことを原則とするが、エビデンスに乏しい分野では、従来の治療成績や理論的な根拠に基づいて注釈をつけた上で記述してもよい。
- 3) 日常診療における推奨すべき予防・診断と治療法をエビデンスに基づいて検証することを原則とするが、評価が定まっていない、あるいはまだ普及していないが有望な治療法について注釈をつけて記載してもよい。

## 3. ガイドラインの利用

- 1) 運動器疾患を診療する際には、このガイドラインに準拠し適正な予防・診断・治療を行うことを推奨する。
- 2) ガイドラインは一般的な記述であり、個々のケースに短絡的に当てはめてはならない。
- 3) 診療方針の決定は医師および患者のインフォームド・コンセントの形成の上で行われるべきであり、特に本ガイドラインに記載のない、あるいは推奨されていない治療を行う際は十分な説明を行い、同意を得る必要がある。
- 4) 本ガイドラインの一部を学会方針のごとく引用し、裁判・訴訟に用いることは本ガイドラインの主旨ではない。

## 4. 改訂

本ガイドラインは、運動器疾患診療の新たなエビデンスの蓄積に伴い随時改訂を行う。

# 目次

## 前文

- 1. ガイドラインの作成手順 ..... 1
- 2. ガイドラインの校正と編集方法（システマティックレビュー） ..... 6

## 第1章 疫学

- CQ 1-1 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の基本特性（性・年齢分布など）は ..... 9
- CQ 1-2 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の有病率・発症率・発生率と諸外国との比較は ..... 13
- CQ 1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生・発症に関する危険因子は ..... 22
- CQ 1-4 特発性大腿骨頭壊死症に遺伝の影響はあるか ..... 31

## 第2章 病態

- CQ 2-1 特発性大腿骨頭壊死症の発生機序は ..... 39
- CQ 2-2 特発性大腿骨頭壊死症の発生時期は ..... 45
- CQ 2-3 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域の大きさは変化するか ..... 47
- CQ 2-4 多発性骨壊死の発生部位と頻度は ..... 50

## 第3章 診断

- CQ 3-1 特発性大腿骨頭壊死症の診断は ..... 54
- CQ 3-2 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断は ..... 56
- CQ 3-3 特発性大腿骨頭壊死症の重症度は ..... 59
- CQ 3-4 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過は ..... 64

- 治療序文（治療方針） ..... 73

## 第4章 保存治療

- CQ 4 前文 ..... 74
- CQ 4-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する免荷・装具療法は有用か ..... 75
- CQ 4-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する物理療法・高圧酸素療法は有用か ..... 77
- CQ 4-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する薬物療法は有用か ..... 79

## 第5章 手術治療: 骨移植, 細胞治療

CQ 5 前文	82
CQ 5-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する core decompression は有用か	83
CQ 5-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き骨移植術は有用か	86
CQ 5-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する細胞や成長因子を用いた再生医療は有用か	89

## 第6章 手術治療: 骨切り術

CQ 6 前文	94
CQ 6-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨内反骨切り術は有用か	96
CQ 6-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術(前方・後方)は有用か	99

## 第7章 手術治療: 人工股関節置換術

CQ 7 前文	108
CQ 7-1 特発性大腿骨頭壊死症に対するセメント非使用 THA は有用か	109
CQ 7-2 特発性大腿骨頭壊死症に対するセメント使用 THA は有用か	115
CQ 7-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭挿入術は有用か	120
CQ 7-4 特発性大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節全置換術は有用か	124
CQ 7-5 特発性大腿骨頭壊死症の若年者に対する人工関節置換術は有用か	128

## 前 文

### 1. ガイドラインの作成手順

#### 1-1. 章の構成と clinical question(CQ)の設定

本ガイドラインの作成は、厚生労働省から提示されている「診療ガイドラインの作成の手順」に基づいて行い、厚生労働省委託事業 Minds(日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部)から提示されている『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014』<sup>1)</sup>を参考とした。疫学から手術治療までの7章を設定し(表1)、臨床診療におけるCQ計25題を設定した。

章	内 容	CQ
1章	疫学	1～4
2章	病態	1～4
3章	診断・自然経過	1～4
4章	保存療法	1～3
5章	手術治療 細胞治療 骨移植関節温存術	1～3
6章	手術治療 関節温存術	1～2
7章	手術治療 人工股関節置換術	1～5
計		25

#### 1-2. 文献の選択(採用基準と結果, 除外基準)

最新の文献を調査するために、PubMed, 医学中央雑誌を検索データベースとし、2016年6月以前の英語および日本語文献を検索した。はじめに各章の策定委員がCQごとにkeywordsを設定し、文献検索を行った後、必要に応じて検索式を立て直して検索を行った。

検索式は、日本整形外科学会ホームページに提示予定である。検索は3人の医学図書館員が分担し、2016年6月9～28日を検索日として文献を抽出した。また、必要に応じて用手検索で抽出した文献も追加して批判的に吟味した。

本ガイドラインでの文献検索で抽出された文献は4,748文献である。これらの文献を一次選択の対象とし、疫学, 病態, 診断, 治療 [保存療法, 細胞治療・骨移植関節, 温存術関節温存術, 人工股関節置換術], そしてCQのアウトカムとを加味し、論文タイトルと抄録から一次選択を行った。その結果、英語文献1,143件, 日本語文献428件が選択された。これらの文献を個別に吟味し、文献内容について要約した構造化抄録を作成した。構造化抄録とは、

その研究の目的, 研究デザイン, 研究施設, 対象患者, 介入, 統計学的手法, 結果, 結論などの必要項目を記載したものである。各章担当者が構造化抄録と原文献とを参照・評価して, CQ に対して必要なエビデンスとなる文献を, エビデンスレベルの高い順に選択した。また, 必要に応じてハンドサーチにより文献を追加した。その結果, 本ガイドラインに収載された文献は, 英語文献 265 件, 日本語文献 48 件, 合計 313 件である。

### 1-3. エビデンスの評価

#### 1 基本方針

本ガイドラインにおいては, RCT や case series, systematic review を行い, それらを統合してエビデンスレベルを決める手法が取り, 数多くのエビデンスに対し定性的または定量的にメタ解析を行うことを基本とした。

#### 2 具体的作成方法

各研究の妥当性をバイアスなく評価するために, 研究デザインによる階層化を基本として評価した。研究デザインとエビデンスレベルは表 2 に示すとおり, 「RCT の meta-analysis または systematic review (Ia)」から「その他 (VII)」までレベルを設定した。介入が関与しない CQ では横断研究がエビデンスとなるため, エビデンスレベルを別に設定した。エビデンスレベル I は質の高いエビデンス, エビデンスレベル II, III, IV は中等度のエビデンスと定義した。

表 2: 研究デザインとエビデンスレベル

治療 など 一般	I a	RCT の meta-analysis または systematic review
	I b	RCT
	II	CCT および cohort study
	III	case-control study
	IV	信頼性の低い RCT, 信頼性の低い CCT, 信頼性の低い cohort study, 信頼性の低い case-control study, 横断研究, または質の高い case series
	V	case series
	VI	case report
危険 因子	VII	その他
	R-I	cohort study または case-control study の meta-analysis または systematic review
	R-II	cohort study
	R-III	case-control study
	R-IV	信頼性の低い cohort study, 信頼性の低い case-control study, 横

		断研究, または質の高い case series
	R-V	case series
	R-VI	case report
	R-VII	その他
診 断	C-I a	分析的横断研究の meta-analysis または systematic review
	C-I b	十分な数の分析的横断研究
	C-II	分析的横断研究
	C-III	記述的横断研究

RCT: randomized controlled trial, CCT: controlled clinical trial

#### 1-4. 推奨 Grade

##### 1 基本方針

本ガイドラインにおいては、RCT や case series, systematic review を行い、それらを統合してエビデンスレベルを決める手法が取り、数多くのエビデンスに対し定性的または定量的にメタ解析を行うことを基本とした。推奨作成にあたっては、「益と害」の概念を重要視した。すなわち、治療の効果(益)のみを記述するのではなく、合併症の発生やその医療にかかる費用(害)もバランスよく記載することを重要視した。さらにはエビデンスの質ばかりでなく、患者の好みや希望も考慮して、ある状況下で医師と患者の治療選択をより具体的にサポートできるガイドラインを目指している。

##### 2 具体的作成方法

推奨 Grade は、表 3 のごとく 4 階層プラス 1 となっている。Grade A ~ C はその医療行為がそれぞれ、「行うように強く推奨する」「行うよう推奨する」「行うことを考慮してもよい」を意味しており、それぞれが右欄に示すエビデンスレベルに対応している。Grade D は、エビデンスの強弱にかかわらず否定的な推奨（すべきでないもの）を示している。

推奨 Grade I は、中等度以上のエビデンスは見出せなかったものの、低いレベルのエビデンスあるいは専門家のコンセンサスによる推奨であることを示している。また、推奨 Grade I には中等度レベル以上のエビデンスが存在するものの結論が一定していない場合も含まれる。また、CQ の種類によっては、要約としてその CQ に対する説明を端的に示し、続く解説でその内容を詳述した。この場合の Grade は、その要約を裏付けるエビデンスの強さを示している。

すべての推奨文について、Delphi 法に準じた投票を行い、委員の 70%以上の意見の一致をもって合意形成と判定した。推奨 Grade A のみは委員の 90%以上の意見一致をもつ

て合意形成とした。なお、一回の投票で合意形成に到達しなかった場合は投票結果を開示しつつ、再協議を行い、合意形成に至るまで投票と協議を繰り返した。

投票結果は、合意率として推奨 Grade の後に記載した。委員会全体の合意傾向も参照していただきたい。

表 3: 推奨・根拠 Grade

Grade	内容	内容補足
A	行うよう強く推奨する。 ◎強い根拠に基づいている	質の高いエビデンスが複数ある
B	行うよう推奨する。 ◎中等度の根拠に基づいている	質の高いエビデンスが1つ、または中等度の質のエビデンスが複数ある
C	行うことを考慮してもよい。 ◎弱い根拠に基づいている	中等度の質のエビデンスが少なくとも1つある
D	推奨しない。 ◎否定する根拠がある	肯定できる論文がないか、否定できる中等度までの質のエビデンスが少なくとも1つある
I	委員会の審査基準を満たすエビデンスがない、あるいは複数のエビデンスがあるが結論が一様でない	

## 1-5. サイエнтиフィックステートメントの作成

各CQにおいて、エビデンスとなる文献を集約してサイエнтиフィックステートメントが作成された。サイエнтиフィックステートメントとは収集されたエビデンスを端的にまとめたものである。それを裏付ける定性的・定量的メタ解析の結果もこのサイエнтиフィックステートメントに組み入れた。

## 1-6. 利益相反

### 1 利益相反の申告

ガイドライン策定委員の自己申告により利益相反の状況を確認した結果、申告された企業は表4のごとくである。なお、利益相反申告は日本整形外科学会指針に則った

### 2 利益相反への対策

意見の偏りを最小限にする目的で、すべての推奨決定は各章の担当者ではなく、委員会全員の投票とし、全体のコンセンサスを重視した。

表4: 申告企業一覧

---

日本ストライカー株式会社  
バイオメット・ジャパン合同会社  
泉工医科工業株式会社  
株式会社日本エム・ディ・エム株式会社  
第一三共株式会社  
スミス・アンド・ネフュー株式会社  
京セラメディカル株式会社  
帝人ファーマ株式会社

---

## 1-7. 資 金

本ガイドラインの作成に要した資金は厚生労働科学研究補助金、日本整形外科学会より拠出されたものであり、その他の組織・企業からの支援は一切受けていない。

## 1-8. ガイドライン普及、活用のための工夫

### 1 インターネットでの普及を予定している

日本整形外科学会ホームページ

日本股関節学会ホームページ

日本医療機能評価機構 Minds

### 2 利用者の利便性向上

推奨内容に関しては、すべての CQ において投票を行い、あいまいな表現を避け、明瞭な推奨提示とした。また、可能な限りメタ解析を行う方針とし、有意な結果のみでなく、有意差のない場合も結果を提示した。

## 1-9. 本診療ガイドラインの促進要因と阻害要因

### 1 コスト

本ガイドラインの記載内容は、日本人に対する日本における保険診療を基本としている。診断や治療内容（診察、薬剤の投与量、手術、リハビリテーション、他）で保険診療外のを推奨する場合は、文章中に記載した。

### 2 特殊な診療

限定した術者、限定した施設において行われる診療を記載する場合は、文章中に特殊な治療であることを記載した。

## 1-10. 改 訂

本ガイドラインは、変形性股関節症診療の新たなエビデンスの蓄積に伴い随時改訂を行う。約 5 年後の改訂を目標としている。

## 2. ガイドラインの構成と編集方法(システマティックレビュー)

### 2-1. 構成

本ガイドラインは、特発性大腿骨頭壊死症の疫学から治療の内容を含んだ7章から構成されている。臨床的疑問点であるCQは、ガイドラインの本文中に26題あり、それぞれについて推奨または要約の形で回答が与えられている。可能な限り、質問とその回答という形式でCQに対する推奨を記述するように努めたが、CQの種類によっては、要約および解説の形式でエビデンスをまとめた。

### 2-2. ガイドラインの使用法と注意事項

本ガイドラインでは、ここに記述されたもの以外の治療法などを禁止しているわけでもなく、ここに記述されているとおりの治療法を強制するものでもない。広範な文献の検索を行い、エビデンスに基づいてわかっていることとわかっていないことを明らかにし、临床上の信頼性と有効性を加味して推奨を記述している。エビデンスが不足する、あるいは、エビデンスがあっても結果や見解の一致がみられない場合には、策定委員会の判断で推奨している場合がある。

推奨に記述されている事項は必ずしもすべての患者に適応できるものではなく、ガイドラインの記述を鵜呑みにすることなくそれぞれの患者のおかれた状況と利用し得るエビデンスに基づいて、適切に判断すべきである。

文献番号の頭文字はそれぞれ、「RM」はMEDLINE (PubMed) 由来の文献、「RJ」は医中誌由来の文献、「RHM」はハンドサーチにて追加されたMEDLINE (PubMed) 由来文献、「RHJ」はハンドサーチにて追加された医中誌由来の文献であり、文献番号はPubmedの文献番号(8桁)、あるいは医中誌(10桁)の文献番号である。「RH」はそれ以外のハンドサーチにて追加された文献である。

### 2-3. ガイドラインの利用対象者・治療対象者と作成意図

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、適切な判断をくだせるように支援する目的で体系的に作成された文書」と定義されている。したがって、ガイドラインは、これを使用する対象者によってその構成や内容が変化する。

本ガイドラインは、特発性大腿骨頭壊死症の診断と治療に携わる整形外科医を主たる対象者としている。本文中に用いた専門用語や表現はこの対象者を想定しているため、医療従事者(整形外科を専門としない医師やメディカルスタッフなど)でも記述内容を他の参考書なしには正確には理解できない可能性があることは否めない。CQも整形外科医の視点から設定した設問であり、必ずしも他の医療従事者や患者・患者の家族が抱く疑問点とは完全には一致しない。

また、本ガイドラインの治療対象者は、日本人の特発性大腿骨頭壊死症患者とした。

#### 2-4. 統一化の程度と基準

エビデンスの項目は、構造化抄録をもとに各 CQ の担当委員が回答に必要な論文を選択し各論文の要旨をまとめた。採用された論文のエビデンスレベルについては、構造化抄録を各章の全委員が再度吟味して判定した。委員による判定が困難な場合には、疫学の専門家にその判定を委ねた。

ガイドライン全体で統一したエビデンスレベルの設定を行うと、「RCT が実施しにくい」CQ などは必然的にエビデンスレベルが低くなり推奨度も連動して低くなってしまいかねない。反面、一定の基準なしではバイアスとなる危険もある。そこで、全体の共通基準として、

- ・ 「質の高い case series」(エビデンスレベル IV)は 100 関節以上
- ・ ただし、治療に関しては 50 関節以上(関節温存術および高位脱臼股に対する THA に関しては 20 関節以上)を目安とした。
- ・ RCT/CCT/cohort study/case-control study は各群 50 症例以上
- ・ 「中期成績」は経過観察期間を 5 ～ 10 年、「長期成績」は 10 年以上

この基準に満たない研究は、「信頼性の低い RCT/CCT/cohort study/case-control study」(エビデンスレベル IV)とした。また、極端にフォローアップ率の低い場合は除外した。

エビデンスから求めたサイエンティフィックステートメントは各 CQ の担当委員が最初に記載し、これを全委員で協議して決定した。推奨も各 CQ の担当委員が最初に記載し、これを全委員で協議して決定した。

推奨 Grade は日本整形外科学会で統一的に定めたものに従っている。これによって肯定の程度については推奨 Grade A から C までの 3 段階評価となっている。一方、否定については推奨 Grade D のみであり、否定の根拠の強さは記述表現で示した。

#### 2-5. CQ

CQ の記述形式は大きく 2 つに分けられる。1 つは臨床的疑問に対して「はい」「いいえ」で回答できるものである。たとえば、「変形性股関節症に対する患者教育は行うべきか」という種類の記述形式である。この場合、肯定であればエビデンスによって 3 段階の Grade が存在し、推奨の程度を示すことができる。しかし、否定の場合は、推奨 Grade D のみであり明確なエビデンスによるものに限られる。

もう 1 つの記述形式は「はい」「いいえ」で回答できないものである。たとえば、「わが国における変形性股関節症の有病率は」という種類のものである。このような場合は要約として内容を解説し、その推奨 Grade はステートメントに関するエビデンスの強さのみを表現している。

「ガイドラインは、臨床的根拠のみを列記したエビデンス集とは異なり、何らかの診断・治療などの指針を示す必要性があるため、信頼できる高いレベルのエビデンスがない場合も、積

極的に推奨を記述すべきである」という基本方針で、本ガイドラインを作成した。

## 2-6. 用語

【推奨】・【要約】・【解説】・【サイエンティフィックステートメント】の各項では、可能なかぎり用語の統一を図ったが、各論文から抽出した【エビデンス】は、構造化抄録と原文にしたがって記載した。

## 文 献

- 1) 福井次矢, 山口直人(監):Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子(編), 医学書院, 東京, 2014

## CQ 1-1 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の基本特性（性・年齢分布など）は

### 要約

わが国における特発性大腿骨頭壊死症の男女比(male to female ratio)は 1.2～2.1:1 であり、男性に多い。年齢分布を 10 歳階級毎にみると、男性では 30～59 歳の割合が高く、若年期から壮年期に好発する疾患である。女性でも若年期から壮年期に好発するものの、年齢分布は調査によってばらつきがあり、20～79 歳まで幅広く分布している（Grade A）。

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の基本特性を明らかにするための疫学調査は、①全国調査<sup>1-8)</sup>、②厚生労働省（旧：厚生省）特発性大腿骨頭壊死症研究班の班員所属施設を対象とした調査<sup>9,10)</sup>、③特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の情報を使用した調査<sup>11-13)</sup>、に大別される。各調査の結果にばらつきが生じるのは、調査手法の違いだけでなく、対象が新規診断例（newly diagnosed cases）であるか有病例（prevalent cases）であるかという点にも影響を受けるためである。また、①および③で対象とする症例には、ONFH と鑑別すべきであるが除外が困難な疾患が含まれる可能性も考慮し、結果を解釈する必要がある。

女性の年齢分布については、これまで、①および②による調査では 20～59 歳の割合が高く、③による調査では加えて 60～79 歳の割合も高いという傾向を認めていた。しかし、①による直近の調査では 60～69 歳代の割合が最も高かった<sup>8)</sup>。女性の年齢分布に経年的な変化が生じているかについては、今後、各種データの分析を含めた検討が必要である。

### ●エビデンス

#### ① 全国調査

- 1976 年に実施の調査では、全国の主要病院 847 施設および厚生省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班班員が所属する 10 大学病院を対象に、これまでに診断された症例について報告を依頼した。二次調査では、99 病院および研究班班員所属の 10 大学病院から 1955～76 年に確定診断された 1,155 症例が報告された。男女比は 1.8:1 であった。男性では 40～49 歳の割合が最も高く、女性では 20～29 歳の割合が最も高かった。（RH00001, RJ1989129623, RJ1990176106; RJ1999194095. EV level V）
- 日本整形外科学会認定の研修施設 1,721 施設（含：過去の研修施設であった 20 施設）のうち調査への協力を得た 1,090 施設を対象に、1987 年 1 年間の初診患者 1,843 症例について検討した。男女比は 1.4:1 であった。（【注】年齢分布については記載なし）（RH00002. EV level V）
- 1995 年に実施の全国疫学調査は、厚生省（現：厚生労働省）「難病の疫学に関する研究班」との共同研究であり、当該研究班考案の調査マニュアルに基づいたものである。全国の整形

外科を病床規模別に層化無作為抽出し、1994年（前年）1年間の受療患者数を調査した。二次調査では2,246症例が報告された。男女比は1.2:1であった。確定診断時の年齢は男女ともに40～49歳の割合が最も高かった。（RJ1999194095, RH00003. EV level IV）

- 2005年に実施の全国疫学調査は厚生労働省「難病の疫学に関する研究班」との共同研究であり、当該研究班考案の調査マニュアルに基づいたものである（1995年実施の全国疫学調査と同プロトコール）。全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2004年（前年）1年間の受療患者数を調査した。二次調査では、一次調査報告症例のうち誕生日が奇数の者（約半数）を抽出調査した。178診療科から1,502症例が報告され、男女比は1.4:1であった。確定診断時の年齢は、男性で40～49歳の割合が最も高く、女性では30～39歳の割合が最も高かった。（RM20224959. EV level IV）
  - 2015年に実施の全国疫学調査は、厚生労働省「難病の疫学に関する研究班」との共同研究であり、当該研究班考案の調査マニュアルに基づいたものである（1995年実施、2005年実施の全国疫学調査と同プロトコール）。全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2014年（前年）1年間の受療患者数を調査した。二次調査では、近年の患者像の分析に重点を置くため、一次調査報告症例のうち「2012年1月1日～2014年12月31日（最近3年間に確定診断された症例）」を抽出調査した。275診療科から2,417症例が報告され、男女比は1.3:1であった。確定診断時の年齢は、男性では40～49歳の割合が最も高く、女性では60～69歳の割合が最も高かった。このような傾向は、厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症研究班の班員所属施設からの報告に限った場合も認められた。（RH00004. EV level IV）
- ② 厚生労働省（旧：厚生省）特発性大腿骨頭壊死症調査研究班の班員所属施設を対象とした調査
- 10施設を対象に、1977～1982年の期間に発症した794症例について検討した。男女比は1.8:1であった。年齢分布は、ステロイド使用例で20～29歳の割合が最も高く、ステロイド非使用例で40～49歳の割合が最も高かった（男女別の年齢分布は記載なし）。（RH00005, RJ1999194095. EV level V）
  - 定点モニタリングシステム（班員の所属施設が「定点」となる継続的な症例登録システム）のデータを使用し、1997～2011年の期間に34施設から報告された新規診断例3,041症例について検討した。男女比は1.7:1であった。診断時年齢は、男女ともに30～39歳の割合が最も高かった。（RM25912097. EV level V）
- ③ 特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の情報を使用した調査
- 鹿児島県で、2004年4月～2007年3月の期間にONFHで特定疾患医療受給者証を新規申請あるいは更新申請を行った223症例について検討した。男女比は1.5:1であった。男性の平均年齢は54.8歳であり、50～59歳の割合が最も高かった。女性の平均年齢は56.9歳

であり、30～39歳と70～79歳に2峰性のピークを認めた。女性で認められた70～79歳のピークについては、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)を除外できていない可能性を指摘している。(RJ2009175342. EV level V)

- 福岡県で、1999年～2008年の期間にONFHで特定疾患医療受給者証を新規申請した1,244症例について検討した。男女比は1.6:1であった。男性の平均年齢は48歳であり、50～59歳の割合が最も高かった。女性の平均年齢は56歳であり、50～59歳と70～79歳に2峰性のピークを認めた。(RM21953089. EV level V)
- 愛知県で、2010年8月～2013年7月の期間にONFHで特定疾患医療受給者証を新規申請した285症例について検討した。男女比は2.1:1であった。男性の平均年齢は49.4歳であり、30～39歳の割合が最も高かった。女性の平均年齢は52.5歳であり、60～69歳の割合が最も高かった。(RM25036228. EV level V)

## ●文献

- 1) (RH00001) 二ノ宮節夫, 田川 宏, 宮永 豊ほか: 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. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書 1978; pp 19-25.
- 2) (RJ1989129623) 二ノ宮節夫: わが国における大腿骨頭壊死症の疫学. 臨床整形外科 1988; 23: 1190-1193.
- 3) (RJ 1990176106) 二ノ宮節夫: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学. Orthopaedics 1988; 8: 1-3.
- 4) (RH00002) 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 1989; pp 269-271.
- 5) (RH00003) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子ほか: 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 1996; pp 67-71.
- 6) (RJ1999194095) 廣田良夫, 竹下節子: 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—頻度と分布. 別冊整形外科 1999; 35: 2-7.
- 7) (RM20224959) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al: Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 2715-24.
- 8) (RH00004) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦ほか: 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 2017(厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告 1)
- 9) (RH00005) 増田武志: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. 厚生省特定疾患特発性大腿

骨頭壊死症調査研究班昭和 58 年度研究報告書 1984; 63-65.

- 10) (RM25912097) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, et al : 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: 437-44.
- 11) (RJ2009175342) 石堂康弘, 有島善也, 瀬戸口啓夫ほか : 鹿児島県における特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. *Hip Joint* 2008; 34: 158-60.
- 12) (RM21953089) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, et al : Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3169-73.
- 13) (RM25036228) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, et al : Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 278-81.

## CQ 1-2 わが国における特発性大腿骨頭壊死症の 有病率・発症率・発生率と諸外国との比較は

### 要約

わが国における特発性大腿骨頭壊死症の全国有病率は人口 10 万人あたり 18.2 (0.0182%)、地域における年間発症率は人口 10 万人あたり 1.5~3.7(0.0015~0.0037%) である(Grade A)。ONFH のハイリスクである全身性エリテマトーデス(SLE)患者における発生率は 15~38%、腎移植患者における発生率は 1~32%である(Grade A)。

諸外国の状況をみると、韓国の全国有病率は人口 10 万人あたり 28.91(0.0289%)、中国の地域有病率は人口 10 万人あたり 725.0(0.725%)である(Grade B)。ONFH のハイリスクである患者グループ(SLE、腎移植など)における発生率・発症率は 1~22%である(Grade B)。これら海外の頻度とわが国の頻度は、ONFH の診断精度や、画像診断が定期的かつ前向きに施行されているかなどの違いが影響していると考えられるため、単純には比較できない(Grade I)。

### ●解説

わが国における特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の全国有病率 (新規診断例 + 有病例) は、全国疫学調査 (厚生労働省「難病の疫学に関する研究班」との共同研究、全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出) で系統的に把握されている。1994 年は人口 10 万人あたり 5.9 (0.0059%)<sup>1)</sup>、2004 年は人口 10 万人あたり 9.0(0.0090%)<sup>2)</sup>、2014 年は人口 10 万人あたり 18.2 (0.0182%)<sup>3)</sup>であり、1994 年から 2014 年にかけて増加傾向である。地域における年間発症率は、特定疾患医療受給者証の新規申請症例を ONFH 新規診断例と扱い推定されたものであり、人口 10 万人あたり 1.5~3.7(0.0015~0.0037%)と報告されている<sup>4,5)</sup>。発生率は、ONFH のハイリスクである SLE 患者あるいは腎移植患者などを対象に、股関節 MRI による定期的な ONFH スクリーニングを前向きに施行した病院ベースの研究で評価されている。SLE 患者における発生率は 15~38%<sup>6-11)</sup>、腎移植患者における発生率は 1~32%であった<sup>12-15)</sup>。これらの発生のほとんどは治療開始後あるいは移植後 1 年以内に認められ、以後の発生は 1%以下と極めてまれである。なお、ここでいう「発生」は、病理組織学的な壊死発生に限ったものではない。また、MRI は単純 X 線と比べて早期の壊死 (無症候性) を捉えることができるため、発生率は高くなる傾向に留意すべきである。

わが国の腎移植患者における ONFH 発生率は、同一施設で実施されたシリーズ研究<sup>12-14)</sup>の結果からみると、近年低下しているようである。当該 3 研究の症例登録開始年は同じ(1988 年)であるが、登録終了年が徐々に延長されている (1992 年, 1999 年, 2007 年)。移植後 12 ヶ月間における ONFH 発生率は、それぞれ 32%, 25%, 17%であった<sup>12-14)</sup>。すなわち、最近の腎移植患者を含めた検討でより低い発生率を認めている。また、別研究で、2005~2012 年に腎移植患者を登録した研究における ONFH 発生率は 1%であり、すべて移植後 3 ヶ月以内の診断であった<sup>15)</sup>。なお、

SLE 患者における ONFH 発生率については同様の研究シリーズ事例がなく、登録年に関する記載がない文献も見受けられる。個々の研究で ONFH 発生のスクリーニング時期にばらつきもあることから、明らかな傾向を読み取ることはできない。

海外の状況をみると、韓国の健康保険請求データベースによる全国有病率は人口 10 万人あたり 28.91 (0.0289%)<sup>16)</sup>、中国の地域住民における有病率は人口 10 万人あたり 725.0 (0.725%)<sup>17)</sup> である。日本の有病率よりも高い理由として、診断精度の影響などが考えられるが、詳細は明らかでない。ONFH のハイリスクである患者グループ (SLE、腎移植など) における発症率・発生率は 1~22% である<sup>18-35)</sup>。なお、ONFH のハイリスク患者を対象とした研究で、画像診断による定期的なスクリーニングを前向きに施行した研究はごくわずかである<sup>27,28)</sup>。ほとんどは診療録を後ろ向きに調査したもの、あるいは、調査時の 1 時点で画像診断による評価を実施した調査であるため、わが国の結果と単純には比較できない。

## ●エビデンス(国内)

### ① 全国規模の調査あるいは地域レベルの調査

- 1995 年に実施の全国疫学調査 (全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出) では、1994 年 (前年) 1 年間の受療患者数は 7,400 人 (95%信頼区間:6,700~8,200) と推定された。(当時の日本人人口を分母とした場合、期間有病率は人口 10 万人あたり 5.9; 0.0059%)。 (RH00003. EV level IV)
- 2005 年に実施の全国疫学調査 (全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出) では、2004 年 (前年) 1 年間の受療患者数は 7,400 人 (95%信頼区間:6,700~8,200) と推定された。(当時の日本人人口を分母とした場合、期間有病率は人口 10 万人あたり 9.0; 0.0090%)。 (RHM20224959. EV level IV)
- 2015 年に実施の全国疫学調査 (全国の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出) では、2014 年 (前年) 1 年間の受療患者数は 23,100 人 (95%信頼区間:20,800~25,300) と推定された。年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人 (0.0182%) と推定された。 (RH00004. EV level IV)
- 福岡県で 1999~2008 年の期間に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請した 1,244 症例を ONFH 新規診断例と扱い、発症率を算出したところ、10 万人年あたり 1.54~3.66 の範囲であった (年間発症率に換算すると人口 10 万人あたり 1.54~3.66, すなわち 0.00154~0.00366%)。 (RHM21953089. EV level V)
- 愛知県では、2010 年 8 月~2013 年 7 月に ONFH で特定疾患医療受給者証を新規申請した 327 例について精査した。診断基準を満たした 285 症例を ONFH 新規診断例と扱い、都道府県で発症に差がないと仮定すると、わが国における ONFH 年間発症率は人口 10 万人あたり 1.91 (0.00191%) と推定された。 (RM25036228. EV level V)
-

- ② ONFH のハイリスク患者を対象に、画像診断による定期的な ONFH スクリーニングを前向きに施行した調査

#### SLE 患者

- ステロイド治療中であり股関節単純 X 線に異常がない SLE 患者 60 例 (14~57 歳) を対象に、登録後 6 ヶ月毎に股関節単純 X 線と MRI を撮影した (1986 年から登録開始, SLE 診断から登録までの期間:平均 6.5 年, 範囲:9 ヶ月~18 年). 初回 (登録後 6 ヶ月) の撮像で 15% (9/60) に ONFH を認めた. (RHM8050228. **EV level II**)
- 1986~1997 年にステロイド治療を施行した SLE 患者について、治療開始後に股関節 MRI による骨壊死スクリーニングを定期的に施行した. 治療開始後 1 年以内に ONFH 発生を認めず、その後 10 年以上追跡できた 106 症例 134 関節について検討したところ、ONFH 発生は 2 関節 (1%) に認められた. (【注】本論文には膝関節の壊死も含まれていたため、ONFH をアウトカム指標として発生率を再計算した) (RHM20346232. **EV level II**)
- 1986~2007 年にステロイド治療を施行した SLE 患者について、治療開始後 1 年の時点で股関節 MRI による骨壊死スクリーニングを定期的に施行した. 骨壊死は、青少年 (15~20 歳) 25 症例 50 関節のうち 18 関節 (36%), 成人 (21 歳以上) 126 症例 252 関節のうち 95 関節 (38%) に認められた. (【注】本論文には膝関節の壊死も含まれていたため、ONFH をアウトカム指標として発生率を再計算した) (RHM20112393. **EV level II**)
- 1994~1997 年に SLE 患者 45 例を登録し、ステロイド治療開始後 3 ヶ月およびその後は 1 年毎に股関節 MRI を撮影した. 無症候性 ONFH は 15 症例 (33%) に発生し、このうち 14 症例 (93%) は治療開始後 3 ヶ月の時点で発生していた. (RHM15934439. **EV level II**)
- SLE 患者 72 例 (13~66 歳) を対象に、ステロイド治療開始後 1, 3, 6, 12 ヶ月の時点で股関節 MRI を撮影した. ONFH の発生は 32% (23/72) に認められ、すべて 5 ヶ月以内の発生であった. (RHM11709458. **EV level II**)
- ステロイド治療を施行した SLE 患者 77 例について、治療開始後前, 治療開始後 6 ヶ月, 最終診断時に股関節単純 X 線と MRI を撮影した. 27.3% (21/77) に ONFH の発生を認めた. (RJ2016101452. **EV level II**)

#### 腎移植患者

- 1988 年 1 月~1992 年 6 月に腎移植を施行した 41 症例 (15~62 歳) を対象に、移植前, 移植後 6~9 週, 移植後 12~16 週, 移植後 12 ヶ月, 以後は 1 年毎の各時点で股関節 MRI による ONFH スクリーニングを施行した. 追跡期間は平均 4.3 年 (範囲:2.5~6.5 年) であった. ONFH 発生率は、移植後 6~9 週で 15% (6/41), 移植後 12~16 週で 24% (10/41),

移植後 12 ヶ月で 32% (13/41)であり、以後は ONFH 発生を認めなかった。(RHM9364947. EV level II)

- 1988 年 3 月～1999 年 6 月に腎移植を施行した 150 症例 (16～63 歳)を対象に、移植前、移植後 3～6 週、移植後 9～12 週、移植後 24 週、移植後 12 ヶ月の各時点で股関節 MRI を撮影した。移植後 12 ヶ月間の ONFH 発生率は 25%(37/150)であった。(RM18839369. EV level II)
- 1988 年 1 月～2007 年 12 月に腎移植を施行した 286 症例(16～65 歳)を対象に、移植前、移植後 6～12 週、移植後 24 週、移植後 12 ヶ月の各時点で股関節 MRI を撮影した。移植後 12 ヶ月間の ONFH 発生率は 17%(48/286)であった。(RM24786907. EV level II)
- 2005 年 4 月～2012 年 1 月に生体腎移植を施行した 270 症例を対象に、移植前、移植後 3 ヶ月、移植後 6 ヶ月の各時点で股関節 MRI を撮影した。ONFH の発生率は 1.1%(3/240)であり、すべて移植後 3 ヶ月目の MRI で確認された。(RJ2015066300. EV level II)

## ●エビデンス(国外)

### ① 全国規模の調査あるいは地域レベルの調査

- 韓国で、健康保険請求データベースを用いた全国規模の調査を行った。2002～2006 年 (5 年間) の平均有病率は、人口 10 万人あたり 28.91(0.0289%)と推定された。(RM19640674. EV level IV)
- 中国の 9 省において地域住民 30,030 人を多段階無作為抽出し、健康調査を実施した。全例に股関節 X 線、必要に応じて股関節 MRI を施行した。ONFH の有病率は 0.725% (218/30,030, 人口 10 万人あたりに換算すると 725.0)であった。(RM26521779. EV level IV)

### ② ONFH のハイリスク患者を対象に、画像診断による定期的な ONFH スクリーニングを前向きに施行した調査

- 米国で 1997 年 4 月～2000 年 6 月に実質臓器移植を受けた 52 例について、移植後 6 ヶ月以内、および以後は 4 ヶ月毎に、股関節 MRI を撮影した。生存分析の結果、移植後 1 年間における ONFH 発生率は 20%であった。(RM12473701. EV level II)
- 韓国で 1995 年 1 月～2000 年 6 月に腎移植を施行した 237 例について、移植後 1 年後に骨シンチグラムを施行し、ONFH の有無を評価した。ONFH と診断されたのは 6.3% (15/237)であった。その後、手術時摘出標本の病理所見、股関節単純 X 線、股関節 MRI により、ONFH の診断が再確認された。(RM17021433. EV level II)

### ① ONFH のハイリスク患者を対象に、後ろ向きに診療録をレビュー、あるいは調査時の 1 時点で画像診断による評価を実施した調査

#### SLE 患者

- タイで実施されたコホート内症例・対照研究では、1992～2008年にSLEと診断された182人について診療記録を後ろ向きに調査した。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節単純X線あるいはMRIが撮影されていた。ONFHと診断されたのは22% (41/182)であった。(RM20009970. EV level IV)
- タイで1995年1月～2005年8月にSLEと診断された736人(12～67歳)について、診療記録を後ろ向きに調査した。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節X線あるいはMRIが撮影されていた。ONFHと診断されたのは8.8%(65/736)であった。(RM22830295. EV level IV)
- トルコの4施設でSLEと診断された868症例について診療記録を後ろ向きに調査した(診断年に関する記載なし)。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節単純X線あるいはMRIが撮影されていた。ONFHと診断されたのは5.6%(49/868)であった。(RM20711782. EV level IV)
- 韓国で1990年1月～2012年4月にSLEで入院した1,051症例について診療記録を後ろ向きに調査した。患者から股関節痛の訴えがあった場合は、股関節単純X線あるいはMRIが撮影されていた。ONFHと診断されたのは6.9%(73/1,051)であった。(RM24335586. EV level IV)

#### 腎移植患者

- フィンランドで1966～1981年に腎移植を施行した546症例について、ONFHの有無を確認した。ONFHと診断されたのは5.3%(29/546)であった(全例、股関節単純X線像で診断)。腎移植施行～ONFH診断までの期間は平均22ヵ月(範囲:3～121ヵ月)であった。(RM3906865. EV level IV)
- 米国で1967年～1984年に腎移植を施行し、移植後2年以上追跡できた270症例について、ONFHの診断有無を確認した。ONFHと診断されたのは6%(16/100)であった(15症例は股関節単純X線像で、1症例は骨シンチグラムで診断)。(RM3312208. EV level IV)
- 米国で過去に腎移植を施行した患者のうち、股関節MRI撮影に同意した100症例(同意取得時年齢18歳以上)についてONFHの有無を評価した。ONFHと診断されたのは6%(6/100)であった。腎移植施行～ONFH診断までの期間は平均8.1年(0.5～25.5年)であった。(RM1535906. EV level IV)
- 米国で過去に腎移植を施行した患者のうち、股関節MRI撮影に同意した132症例(同意取得時年齢18歳以上)について、ONFHの有無を評価した。ONFHと診断されたのは7.6%(10/132)であった。腎移植施行～ONFH診断までの期間は平均65ヵ月(3ヵ月～15年)であった。(RM8058956. EV level IV)

- 米国で 1965～1988 年に腎移植を施行した 651 症例の診療記録を後ろ向きに調査した。1977～1988 年の期間に、10% (65/651) に人工関節置換術が施行されており全例 ONFH であった。移植から症状出現までの期間は平均 17.5 ヶ月 (3 ヶ月～7 年)であった。(RM8119021. EV level IV)
- 米国で 1975 年 1 月～1994 年 1 月に腎移植を施行した 1,197 症例の診療記録を後ろ向きに調査した。2% (25/1,197) に人工股関節全置換術が施行されており、病理組織所見では全例 ONFH であった。移植から手術までの期間は平均 5.1 年 (0.75～14 年)であった。(RM7706352. EV level IV)
- フランスで 1985 年 7 月～1989 年 12 月に腎移植を施行した 305 症例について、診療記録を後ろ向きに調査した。患者から股関節痛の訴えがあった場合は股関節単純 X 線像あるいは MRI が撮影されており、ONFH と診断された場合は 1991 年 3 月～7 月に再評価を行った。ONFH と診断されたのは 5% (14/305) であった。(RM8817751. EV level IV)
- 韓国で 1990 年 1 月～1996 年 9 月に腎移植を施行した 462 症例について診療記録を後ろ向きに調査した。患者から股関節痛の訴えがあった場合は股関節単純 X 線像あるいは MRI が撮影されていた。ONFH と診断されたのは 2.8% (13/462) であった。(RM9838337. EV level IV)
- 米国で 1985 年 1 月～2003 年 12 月に腎移植を施行し、移植後 3 年以上追跡できた 2,881 症例 (16～77 歳) について診療記録を後ろ向きに調査した。ONFH と診断されたのは 7% (195/2,881) であった。(RM19358908. EV level IV)

#### その他の疾患を有する患者

- 米国でアルコール依存症患者 790 症例を対象に入院時に股関節 X 線を撮影した。進行した ONFH が 2 例 (0.2%) に認められた。早期の ONFH は認められなかった。(RM509830. EV level IV)
- 米国で 1998 年 1 月～2002 年 6 月に心移植を施行した 240 症例 (16～72 歳) の診療記録を後ろ向きに調査した。患者から股関節痛の訴えがあった場合は股関節単純 X 線像あるいは MRI が撮影されていた。ONFH と診断されたのは 3% (5/240) であり、移植からの経過期間は平均 38.5 ヶ月 (21～52 ヶ月)であった。(RM18165036. EV level IV)
- 韓国で 2004 年 1 月～2008 年 12 月に肝移植を施行し、2 年以上追跡できた 226 症例 (19～72 歳) について、2011 年 1 月に診療記録を後ろ向きに調査した。平均追跡期間は 51.6 ヶ月 (24～84 ヶ月)であった。ONFH は 1.33% (3/226) に認められた。(RM22882914. EV level IV)

#### ●文献

- 1) (RH00003) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子ほか: 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 1996; 67-71.
- 2) (RHM20224959) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al: Nationwide epidemiologic survey

- of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 2715-24.
- 3) (RH00004) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦ほか : 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 2017 (厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告 1)
  - 4) (RHM21953089) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, et al : Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. Arthritis Rheum 2011; 63: 3169-73.
  - 5) (RM25036228) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, et al : Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. Mod Rheumatol 2015; 25: 278-81.
  - 6) (RHM8050228) Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, et al : 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.
  - 7) (RHM20346232) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, et al : Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. Clin Exp Rheumatol 2010; 28: 13-8.
  - 8) (RHM20112393) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, et al : Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum 2010; 62: 609-15.
  - 9) (RHM15934439) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al : Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. Lupus 2005; 14: 385-90.
  - 10) (RHM11709458) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al : Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1145-8.
  - 11) (RJ2016101452) 黒田 毅, 若松彩子, 高井千夏ほか : 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症の発生に関する背景因子の検討. 中部リウマチ 2015; 45: 25-27.
  - 12) (RHM9364947) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al : Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magn Reson Imaging 1997; 15: 1017-23.

- 13) (RM18839369) Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, et al : Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008; 79: 631-6.
- 14) (RM24786907) Saito M, Ueshima K, Fujioka M, et al : Corticosteroid administration within 2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop* 2014; 85: 266-70.
- 15) (RJ2015066300) 大鶴任彦, 加藤義治, 森田裕司ほか : 生体腎移植 270 症例の大腿骨頭・膝骨壊死の発生率—両股・両膝 MRI を用いた前向き研究—. *Hip Joint* 2014; 40: 9-13.
- 16) (RM19640674) Kang JS, Park S, Song JH, et al : Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1178-83
- 17) (RM26521779) Zhao DW, Yu M, Hu K, et al : Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J* 2015; 128: 2843-50.
- 18) (RM509830) Gold EW, Cangemi PJ : Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 143: 222-6.
- 19) (RM3906865) Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, et al : Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19: 221-6.
- 20) (RM3312208) Landmann J, Renner N, Gachter A, et al : Cyclosporin A and osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 1226-8.
- 21) (RM1535906) Tervonen O, Mueller DM, Matteson EL, et al : Clinically occult avascular necrosis of the hip: prevalence in an asymptomatic population at risk. *Radiology* 1992; 182: 845-7.
- 22) (RM8058956) Mulliken BD, Renfrew DL, Brand RA, et al : Prevalence of previously undetected osteonecrosis of the femoral head in renal transplant recipients. *Radiology* 1994; 192: 831-4.
- 23) (RM8119021) Murzic WJ, McCollum DE : Hip arthroplasty for osteonecrosis after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 299: 212-9.
- 24) (RM7706352) Deo S, Gibbons CL, Emerton M, et al : Total hip replacement in renal transplant patients. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 299-302.
- 25) (RM8817751) Le Parc JM, Andre T, Helenon O, et al : Osteonecrosis of the hip in renal transplant recipients. Changes in functional status and magnetic resonance imaging findings over three years in three hundred five patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63: 413-20.
- 26) (RM9838337) Han D, Kim S, Chang J, et al : Avascular necrosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 3034-5.

- 27) (RM12473701) Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, et al : Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 2145-51.
- 28) (RM17021433) Lee EJ, Lee KH, Huh WS, et al : Incidence and radio-uptake patterns of femoral head avascular osteonecrosis at 1 year after renal transplantation: a prospective study with planar bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 919-24.
- 29) (RM18165036) Lieberman JR, Roth KM, Elsisy P, et al : Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty* 2008; 23: 90-6
- 30) (RM19358908) Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, et al : Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *Orthop Clin North Am* 2009; 40: 235-9.
- 31) (RM20009970) Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, et al : Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 345-9.
- 32) (RM20711782) Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, et al : Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012; 32: 177-82.
- 33) (RM22830295) Kunyakhom W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, et al : Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 152-7.
- 34) (RM22882914) Li H, Zhang J, He JW, et al : Symptomatic osteonecrosis of the femoral head after adult orthotopic liver transplantation. *Chin Med J* 2012; 125: 2422-6.
- 35) (RM24335586) Lee J, Kwok SK, Jung SM, et al : Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus* 2014; 23: 39-45.

## CQ 1-3 特発性大腿骨頭壊死症の発生・発症に関する危険因子は

### 要約

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発生・発症に関する危険因子は、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙である(Grade A)。また、若年、男性、cytochrome P450 3A 活性低値、全身性エリテマトーデス(SLE)を有していることも、危険因子として報告されている (Grade B)。

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の発生・発症に関する因子の調査報告は 22 編あり、症例・対照研究 (比較研究を含む) が 11 編<sup>1-11)</sup>、コホート研究が 11 編<sup>12-22)</sup> (うち前向き研究は 9 編<sup>12-14,16-20,22)</sup>) である。なお、コホート研究の多くは MRI 診断による無症候性 ONFH を対象としており、症例・対照研究(比較研究を含む)は、単純 X 線像も併用した症候性 ONFH を対象としている。すなわち、調査間で ONFH の診断ツールに相違がみられる。壊死発生の段階では無症候性であること、単純レントゲン像で壊死発生を捉えることは困難であることから、各調査におけるアウトカム指標(発生のみ/発症のみ/発生と発症の両者)を正しく理解し、結果を解釈する必要がある。そのため、各エビデンスの末尾に、(1)ONFH 発生のみを対象としている報告には[発生]、(2)ONFH 発症のみを対象としている報告には[発症]、(3)ONFH 発生と発症の両者を対象としている報告には[発生+発症]と付記した。なお、本 CQ で扱う「ONFH 発生」の多くは MRI で特定できる壊死発生であり、病理組織学的な壊死発生に限ったものではない。

ONFH の発生・発症に関する危険因子は、ステロイド全身投与(「内服歴なし」に対する「内服歴あり」のオッズ比:20.3)<sup>8)</sup>、飲酒(「飲酒歴なし」に対する「現在毎日飲酒あり」のオッズ比:7.8~13.1)<sup>1,2)</sup>、喫煙(「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比:3.9~4.7)<sup>1,2)</sup>、若年(16 歳以上を対象とした場合、10 歳低下毎のオッズ比:1.5~2.1)<sup>15,16)</sup>、男性(「女性」に対する「男性」のオッズ比:1.6~2.7)<sup>16,20)</sup>、cytochrome P450 3A 活性低値(「9.5 mL/kg/min 以上」に対する「9.5 mL/kg/min 未満」のオッズ比:9.1)<sup>6)</sup>、全身性エリテマトーデス(SLE)あり(「SLE 以外の自己免疫疾患あり」に対する「SLE あり」のオッズ比:2.6)<sup>20)</sup>、である。また、主要危険因子であるステロイドと飲酒について交互作用を評価した研究では、ONFH に対するステロイドの影響は極めて大きい一方、飲酒によるさらなるリスク増加を検出できなかった<sup>10)</sup>。

飲酒と喫煙の影響は複数の症例・対照研究で検討されているが、症例からステロイド関連 ONFH を除外した研究<sup>1,2,3,5)</sup>と、症例にステロイド関連 ONFH を含めた研究<sup>9,10)</sup>では、得られるリスク推定値が異なることに注意すべきである。ステロイド投与の存在下では、ONFH リスクが極めて大きくなるため、飲酒や喫煙などの生活習慣の影響を検出することが難しくなる。上述で示した飲酒と喫煙のリスク推定値(オッズ比)は、鮮明な関連を検出しえた前者の研究のうち、95%信頼区間からみて安定した推定値を得ていると考えられる研究<sup>1,2)</sup>の結果を引用している。

ステロイド投与量と ONFH リスクに関する論拠は少ない。特に総投与量や平均投与量に代表されるような「全投与期間中」の累積量については、ステロイド投与歴を長期にわたり把握し評価することの困難性を反映していると考えられる。SLE 患者を対象とした研究で総投与量、最高投与量、1 日平均投与量を評価した結果、有意かつ最も鮮明に関連したのは 1 日平均投与量であった(16.6 mg 未満に対する 16.6 mg 以上のオッズ比:3.7)<sup>4)</sup>。また、腎移植患者を対象とした研究では、投与開始後 8 週間あるいは 2 週間のステロイド総投与量が、量反応関係を伴って有意に関連した<sup>17,22)</sup>。

飲酒量や喫煙量との関連については、ステロイド関連 ONFH を除外した症例・対照研究で最も鮮明な結果を認めている<sup>2)</sup>。当該研究で、ONFH に対して有意なリスク上昇を認めた量は下記の通りである。

- ・ 週当たり飲酒量「320g\*a 以上」のオッズ比:9.4(基準カテゴリー:現在飲酒なし)  
\*a 日本酒換算で「2 合毎日」に相当
- ・ 累積飲酒量「3,200 drink-years\*b 以上」のオッズ比:9.7(基準カテゴリー:飲酒歴なし)  
\*b 日本酒換算で「毎日 2 合×10 年」に相当
- ・ 1 日喫煙量「20 本以上」のオッズ比:2.6(基準カテゴリー:現在喫煙なし)
- ・ 累積喫煙量「10 pack-years\*c 以上」のオッズ比:6.6(基準カテゴリー:喫煙歴なし)  
\*c 「毎日 1 パック(20 本)×10 年」に相当

「週当たり 320g 以上の飲酒」「累積で 3,200 drink-years 以上の飲酒」の「相当例」については、上述で示した例のほかにも、種々の量・頻度・期間の組み合わせが考えられる。現時点では、飲酒の「量」「頻度」「期間」のうち、どの変数が最も ONFH リスクを規定しているかを詳細に検討した報告はない。喫煙の累積量についても同様である。

なお、重症急性呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) とヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus, HIV) に関連する ONFH については、諸外国では報告が散見されるものの、わが国での報告はほとんどない。そのため、本ガイドラインのエビデンスには含めていない。

## ●エビデンス(国内)

### ① 症例・対照研究あるいは健常者との比較研究

- ・ 1980～1985 年に実施の多施設共同症例・対照研究では、ステロイド関連を除いた ONFH 112 症例と 168 対照について、飲酒と喫煙の影響を検討している。「飲酒歴なし」に対する「現在、時々飲酒あり」「現在、毎日飲酒あり」のオッズ比は 5.1 と 7.8 であり、いずれも有意であった。週当たりの飲酒量については、「現在飲酒なし」に対して、エタノール換算(【注】原文は ml 表記、本稿ではエタノール g 表記に換算)で「320g 未満」「320g 以上 800g 未満」「800g 以上」のオッズ比は 3.3, 9.8, 17.9 と有意に上昇し、量反応関係も有意であった。累積飲酒量 (drink-years=週あたり飲酒量[g]×飲酒年数 (【注】原文は ml 表記、本稿ではエタノール g 表記に換算)では、「飲酒歴なし」に対して「3,200 drink-years 未満」「3,200 drink-years 以上

8,000 drink-years 未満」「8,000 drink-years 以上」のオッズ比は 3.2, 8.3, 31.3 と有意に上昇し、量反応関係も有意であった。喫煙については、「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比は 3.9 と有意であった。また、「現在喫煙なし」に対する「1 日 20 本未満」「1 日 20 本以上」のオッズ比はいずれも 3.0 と有意に上昇した。累積喫煙の効果は有意ではなかった。[発症](RM3409564. EV level R-III)

- 1988～1990 年に実施の多施設共同症例・対照研究でも、ステロイド関連を除いた ONFH 118 症例と 236 対照について飲酒と喫煙の影響を検討している。先述の研究結果で示唆された関連をさらに確認するため、分析に用いた飲酒量・喫煙量のカテゴリー分類も先行研究を踏襲している。「飲酒歴なし」に対する「現在、時々飲酒あり」「現在、毎日飲酒あり」のオッズ比はそれぞれ 3.2 と 13.1 であり、有意に上昇した。週当たりの飲酒量については、「現在飲酒なし」に対して、エタノール換算で「320g 未満」「320g 以上 800g 未満」「800g 以上」のオッズ比は 2.8, 9.4(有意), 14.8(有意)であり、量反応関係も有意であった。累積飲酒量(drink-years = 週あたり飲酒量[g] × 飲酒年数)では、「飲酒歴なし」に対して「3,200 drink-years 未満」「3,200 drink-years 以上 8,000 drink-years 未満」「8,000 drink-years 以上」のオッズ比は 2.2, 9.7(有意), 12.9(有意)であり、量反応関係も有意であった。喫煙については、「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比は 4.7 と有意であった。また、「現在喫煙なし」に対する「1 日 20 本未満」「1 日 20 本以上」のオッズ比は 1.7 と 2.6(後者のみ有意)であり、量反応関係も有意であった。累積喫煙量(pack-years = 1 日喫煙パック数[1 パック 20 本] × 喫煙年数)については、「喫煙歴なし」に対する「10 pack-years 未満」「10 pack-years 以上 20 pack-years 未満」「20 pack-years 以上」のオッズ比は 1.6, 6.6(有意), 6.5(有意)であり、量反応関係も有意であった。[発症](RM8465804. EV level R-III)
- 1988～1994 年に実施の多施設共同症例・対照研究でもステロイド関連を除いた ONFH 64 症例と 128 対照(すべて男性)について飲酒と喫煙の影響を検討している。「飲酒歴なし + 断酒した」に対する「現在飲酒あり」のオッズ比は 27.1 と有意であった。1 日当たりの飲酒量については、「飲酒歴なし、あるいは 28ml 未満」に対して、「28ml 以上 56ml 未満」「56ml 以上 84ml 未満」「84ml 以上」のオッズ比は 10.2, 17.6, 36.7 といずれも有意であり、量反応関係も有意であった。累積飲酒量(drink-years = 1 日あたり飲酒量[ml] × 飲酒年数)では、「飲酒歴なし、あるいは 10 drink-years 未満」に対して「10 drink-years 以上 20 drink-years 未満」「20 drink-years 以上 30 drink-years 未満」「30 drink-years 以上」のオッズ比は 1.6, 6.9, 45.9(有意)であり、量反応関係も有意であった。喫煙は ONFH と有意に関連しなかった。[発症](ハンドサーチ 1. EV level R-III)
- 1994～2001 年に実施の症例・対照研究でも、ステロイド関連を除いた ONFH 43 症例と 86 対照について飲酒と喫煙の影響を検討している。累積飲酒量(drink-years: 週あたり飲酒量[ml]/7/28ml × 飲酒年数)では、1 drink-years 上昇毎のオッズ比が 1.016 と有意に上昇した。喫煙は ONFH と有意に関連しなかった。[発症](ハンドサーチ 2. EV level R-III)

- 2002～2004 年に実施された多施設共同症例・対照研究ではステロイド関連・アルコール関連にかかわらず登録した ONFH 73 症例と 250 対照について、「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を評価している。「経ロステロイド投与歴なし」に比べて、「投与歴あり」のオッズ比は 20.3 と有意に上昇した。[発症](ハンドサーチ 3. EV level R-III)
- 同研究では喫煙の影響も詳細に検討している(分析対象:72 症例 244 対照)。「喫煙歴なし」に対する「現在喫煙あり」のオッズ比は 3.89(P=0.007)、「喫煙歴なし+禁煙した」に対する「1 日 20 本以上喫煙」のオッズ比は 3.89(P=0.022)、「喫煙歴なし」に対する「累積喫煙量 26 pack-years 以上」のオッズ比は 4.26(P=0.015)、「喫煙歴なし」に対する「喫煙年数 29 年以上」のオッズ比は 3.11(P=0.066)であった。禁煙後の年数と ONFH リスクの関連は有意ではなかった。また、これら喫煙と ONFH の関連は、「経ロステロイド内服歴を有しない者」ではより鮮明であったが、「経ロステロイド内服歴を有する者」では弱かった。[発症](RM2014027688. EV level R-III)
- 同研究では飲酒と ONFH の関連についても、「経ロステロイド内服歴を有しない者」ではより鮮明であり、「経ロステロイド内服歴を有する者」では弱いことを確認している(分析対象:71 症例 244 対照)。さらに、ONFH リスクに対するステロイドと飲酒の交互作用を検討した結果「経ロステロイド内服歴なし/現在飲酒なし」の ONFH リスクを基準(OR:1)とした場合、「経ロステロイド内服歴なし/現在飲酒あり」「経ロステロイド内服歴あり/現在飲酒なし」「両方あり」のオッズ比はそれぞれ 2.79, 31.5, 31.6 であり、経ロステロイド内服と飲酒の相加・相乗作用を検出できなかった(P for multiplicative interaction:0.19,Synergy index:0.95)。また、飲酒の効果がないと考えられる組み合わせ(経ロステロイド内服歴あり/現在飲酒なし)のオッズ比は非常に高かった(31.5)。すなわち、ONFH に対する経ロステロイド内服の影響は極めて大きい一方、飲酒によるさらなるリスク増加はわずかである可能性が示唆された。[発症](RM23450014. EV level R-III)
- 1985～1993 年に実施された多施設共同症例・対照研究では、全身性エリテマトーデス(SLE)の確定診断後に ONFH と確定診断された 49 症例と、SLE と確定診断されているが ONFH なしと判定された 69 対照を分析している。ONFH と有意に関連した SLE の病態は、発熱あり(オッズ比:0.4)、ループス腎炎あり(オッズ比:2.6)、高血圧あり(オッズ比:3.6)、精神神経症状あり(オッズ比:3.4)、腎障害あり(オッズ比:2.7)であった。ステロイド投与量の分析では、投与量を上位 1/3 と下位 2/3 に 2 分割して比較したところ、総投与量(28.4g 未満 vs. 28.4g 以上)は有意に関連せず、最高投与量(80mg 未満 vs. 80mg 以上)は境界域の有意差を示し、1 日平均投与量は有意かつ最も鮮明に関連した(16.6 mg 未満に対する 16.6mg 以上のオッズ比:3.7, P=0.01)。なお、パルス療法については、「なし」に対する「あり」のオッズ比は 2.8、「なし」に対する「1 回あり」のオッズ比は 3.2 であり、いずれも有意に上昇したが、「なし」に対する「2～5 回あり」のオッズ比は 1.2 にとどまり有意ではなかった。すなわち、個人におけるステロイド感受性の違いが ONFH 発症リスクに影響している可能性が示唆された。[発

症](RJ2002149803. EV level R-III)

- 2002～2006年にステロイド関連 ONFH 手術を施行した 26 症例と骨折・関節症などで手術を施行した 75 対照について、肝薬物代謝酵素である cytochrome P450 3A (CYP3A) 活性をミダゾラムクリアランスで測定したところ、ONFH 症例の活性は対照に比べて低かった。CYP3A 活性高値(9.5mL/kg/min 以上)に対する活性低値(9.5mL/kg/min 未満)の ONFH リスクは 9.1 倍と有意であった。[発症](RM17015057. EV level R-III)

## ② ONFH のハイリスク患者を対象としたコホート研究

### SLE 患者

- SLE 66 例を対象とした単純 X 線検査と骨シンチによる前向き研究では、ONFH 発生リスク因子として、胃炎、薬剤性ループス、LE 細胞陽性関節リウマチ、間質性肺炎、血小板減少性紫斑病、高脂血症、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、赤血球数、腎障害、ステロイド大量療法の関与が示唆された。[発生](RM1555361. EV level R-IV)
- 1986～2007 年に初回ステロイド投与後 1 年以内に MRI を施行し、その後 MRI による定期検査を少なくとも 1 年間施行できた SLE169 例の前向き観察研究では、初回ステロイド投与時の年齢が高い者で、ONFH の発生リスクが有意に上昇した（「15 歳未満」に対する「15 歳以上」のオッズ比:10.3,  $P<0.0001$ ）。（【注】本論文の骨壊死には、膝関節の壊死も含まれている）[発生](ハンドサーチ 4. EV level R-II)
- 1986～1997 年に初回ステロイド投与を受け、その後 1 年で骨壊死を生じなかった SLE106 例を対象に、定期的に MRI を施行し 10 年間追跡した前向き観察研究では、新規の骨壊死発生は、SLE 再燃あり群（「ステロイド増量により 1 日平均 30mg を超えた者」と定義）にのみ認められ、SLE 再燃なし群には認められなかった（131 関節中 6 関節に骨壊死 [4.6%] vs. 160 関節中 0 関節に骨壊死 [0%],  $p=0.008$ ）。（【注】本論文の骨壊死には、膝関節の壊死も含まれている）[発生](ハンドサーチ 5. EV level R-II)

### 腎移植患者

- 1988～1999 年に腎移植を受けた 150 例について、移植後 1 年まで定期的に股関節 MRI を施行し ONFH の発生を追跡した前向き研究では、ONFH のリスク上昇と量反応関係を伴って有意に関連したのは移植後 8 週間のステロイド総投与量であった（1,400mg 以下を基準とした場合、1,400-1,795 mg のオッズ比:5.6; 1,795mg 超のオッズ比:7.4）。移植後 2 週間、4 週間、6 週間の総投与量との関連は鮮明ではなかった。[発生](RM18839369. EV level R-II)
- その後、同研究で腎移植症例の登録期間を 2007 年まで延長し、286 症例を分析した前向き研究では、移植後 2 週間のステロイド総投与量が量反応関係を伴って有意に関連した（520mg 以下を基準とした場合、520 超 600mg 以下のオッズ比:2.9; 600mg 超のオッズ比:4.9）。

[発生](ハンドサーチ 7. EV level R-II)

#### リウマチ性疾患

- 1986～2009年に初回ステロイド投与後1年以内にMRIを施行し、その後、MRIによる定期検査を少なくとも1年間施行できた自己免疫疾患337例の前向き観察研究では、骨壊死発生のリスク因子として、高年齢(「15歳未満」に対する「15歳以上」のオッズ比:13.2), 1日当たりのステロイド投与量(「40mg未満」に対する「40mg以上」のオッズ比:4.2), SLE(「SLE以外の自己免疫疾患あり」に対する「SLEあり」のオッズ比:2.6), 男性(「女性」に対する「男性」のオッズ比:1.6)を認めた。[発生] (【注】本論文の骨壊死には、膝関節の壊死も含まれている)(ハンドサーチ 6. EV level R-II)
- 自己免疫疾患を対象としたMRI前向き調査では、ONFH症例の線溶活性化のマーカである plasmin- $\alpha$ 2-plasmin inhibitor complex (PIC) レベルはステロイド投与後20日で高値を示した。[発生](RM10982687. EV level R-II)
- 自己免疫疾患58例の後向きMRI研究では、ONFH症例で肝酵素の上昇を認めなかった。[発生](RM22215042. EV level R-IV)

#### 血液疾患患者

- 1981～1998年に血液疾患に対して骨髄移植を受けた16歳以上の日本人100例のMRI後向き研究では、リスク因子として、若年齢(10歳低下毎のオッズ比:2.1), 慢性移植片宿主病あり(オッズ比:5.6), ステロイドパルス療法あり(オッズ比:11.3)を認めた。[発生+発症](RM11153979. EV level R-IV)

### ●エビデンス(国外)

#### ① 症例・対照研究

- 韓国における1990～2012年に実施された症例・対照研究では、SLEの確定診断後に症候性骨壊死を生じた64症例と骨壊死なしと判定された64対照を分析している。リスク因子として、クッシング症候群あり(オッズ比:21.8), シクロフォスファミド投与あり(オッズ比:2.8), アザチオプリン投与あり(オッズ比:2.6)を認めた。(【注】本論文の骨壊死には、膝関節と肩関節の壊死も含まれている)[発症](RM24335586. EV level R-III)
- タイにおける1992～2008年に実施された症例・対照研究では、SLEの確定診断後に症候性ONFHを生じた20症例とONFHなしと判定された20対照を分析している。リスク因子として腎障害あり(オッズ比:7.8), 予防効果として抗マラリア薬あり(オッズ比:0.09)を認めた。[発症](RM20009970. EV level R-IV)

#### ③ ONFHのハイリスク患者を対象としたコホート研究

- 米国において関節症状のない SLE 66 例を MRI で前向きに評価したところ, ONFH のリスク因子として, アフリカ系米国人, レイノー現象, 片頭痛, 最大ステロイド投与量が示唆された. [発生](RM9415635. **EV level R-II**)
- 米国における成人多発性骨髄腫 553 例の MRI 前向き研究では, リスク因子として, ステロイド総投与量 (40mg 増加毎のオッズ比 1.03), 男性 (「女性」に対する「男性」のオッズ比: 2.7), 若年齢 (1 歳上昇毎のオッズ比:0.961, 10 歳低下毎に換算したオッズ比:1.5)を認めた. [発生](RM15955903. **EV level R-II**)

## ●文献

- 1) (RM3409564) 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; 234: 115-23.
- 2) (RM8465804) 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: 530-8.
- 3) (ハンドサーチ 1) Shibata A, Fukuda K, Inoue A, et al : Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. J Epidemiol 1996; 6(1): 37-43.
- 4) (RJ2002149803) 大園健二, 李 勝博, 安藤 渉ほか : 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.
- 5) (ハンドサーチ 2) 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. Kurume Med J 2003; 50: 121-30.
- 6) (RM17015057) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al : Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 396-402.
- 7) (RM20009970) Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, et al.: Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. J Clin Rheumatol 2009; 15: 345-9.
- 8) (ハンドサーチ 3) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, et al : 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: 185-91.
- 9) (RM2014027688) Takahashi S, F Sakaguchi M, Fukushima W, Kubo T, et al : 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: 730-6.
- 10) (RM23450014) 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: 320-5.

- 11) (RM24335586) Lee J, Kwok SK, Jung SM, et al : Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus* 2014; 23: 39-45.
- 12) (RM1555361) Ono K, Tohjima T, Komazawa T : Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 277: 89-97.
- 13) (RM9415635) Aranow C, Zelicof S, Leslie D, et al : Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2318-22.
- 14) (RM10982687) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al : Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci* 2000; 5: 374-9.
- 15) (RM11153979) Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, et al : Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 382: 124-32.
- 16) (RM15955903) Talamo G, Angtuaco E, Walker RC, et al : Avascular necrosis of femoral and/or humeral heads in multiple myeloma: results of a prospective study of patients treated with dexamethasone-based regimens and high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5217-23.
- 17) (RM18839369) Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, et al : Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop* 2008; 79: 631-6.
- 18) (ハンドサーチ 4) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, et al : Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 609-15.
- 19) (ハンドサーチ 5) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, et al : Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 13-8.
- 20) (ハンドサーチ 6) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, et al : Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2023-8.
- 21) (RM22215042) Okazaki S, Nagoya S, Yamamoto M, et al : High risk of osteonecrosis of the femoral head in autoimmune disease patients showing no immediate increase in hepatic enzyme under steroid therapy. *Rheumatol Int* 2013; 33: 51-5.
- 22) (ハンドサーチ 7) Saito M, Ueshima K, Fujioka M, et al : Corticosteroid administration within

2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop* 2014; 85: 266-70.

## CQ 1-4 特発性大腿骨頭壊死症に遺伝の影響はあるか

### 要約

ONFH の発生には、ステロイド全身投与や飲酒などの主要危険因子だけでなく、個人の病気のなりやすさ（疾患感受性）も関連すると考えられている。即ち、ONFH は多因子遺伝病である可能性があり、その発生には遺伝因子（疾患感受性遺伝子）が関与していると推測されている（Grade B）。

### ●解説

ONFH 発生に関して、双生児・同胞の罹患率を調査し遺伝因子の寄与を検討した研究報告はないが、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 1-3)。中国の全国疫学調査では、非外傷性 ONFH のリスク因子としてその家族歴が挙げられている 4)。臨床でも、アルコールやステロイドなどの環境因子曝露者でも ONFH 非発生の症例は存在することから、個人の疾患感受性に差があることが容易に推測できる。以上より、ONFH は多因子遺伝病であることが示唆され、その発生に遺伝因子が関連していると考えられている。なお、COL2A1 や TRPV4 の遺伝子変異による単一遺伝子病としての ONFH が複数の家系で報告されている 5-10)。しかしながら、両遺伝子はともに骨系統疾患関連遺伝子であり、骨系統疾患における骨端部の異常が ONFH と誤診されている可能性がある。

遺伝子解析では、ONFH 発生に関連しうる遺伝子を選択し、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) と ONFH 発生リスクを評価している候補遺伝子解析が圧倒的に多い。国内では、ステロイド代謝関連 11-13)、アルコール代謝関連 14)、凝固・線溶系関連 15)、脂質代謝関連 16,17)、酸化ストレス関連 18) の遺伝子多型と、ONFH 発生との間に有意な関連を認めている。また、ABCB1 遺伝子多型と CBP 遺伝子多型 (いずれもステロイド代謝に関連) の両方が存在する場合の ONFH 発生リスクは、交互作用を伴って有意に上昇すると報告されている 19)。海外においても同様に候補遺伝子解析が行われており、PAI-1, ABCB1, VEGF, eNOS, MTHFR の遺伝子多型と ONFH 発生リスクについてメタアナリシスが施行され、MTHFR 以外について有意な関連を認めている 20-24)。しかしながら、海外で有意差を認めても本邦では有意差を認めない遺伝子多型もあり、人種差が影響していると考えられ、堅固な結論を得るにはさらなる研究結果の蓄積を要する。

候補遺伝子解析に代わり、大規模サンプルを用いた全ゲノムレベルでの相関解析 (Genome-wide association study: GWAS) が施行されはじめた。国内の多施設共同研究による GWAS にて、ONFH 発生に関わる疾患感受性領域が同定された 25)。その領域における疾患感受性遺伝子、SNP の同定が待たれる。海外でも GWAS の報告を認めるが、小児白血病患者におけるステロイド関連 ONFH が対象である 26,27)。ONFH が 30~50 代に好発すること、ONFH の約 50% がステロイド関連 ONFH だが基礎疾患では SLE が最も高頻度であることを考慮

すると、対象が特殊かつ限定的であり、ONFH 全体の遺伝的背景とは異なる可能性がある。

(略語一覧)

ABCB1:ATP-binding cassette, subfamily B, member 1

CBP:cAMP-response element binding protein-binding protein

ADH2:alcohol dehydrogenase 2

ALDH2:aldehyde dehydrogenase 2

PAI-1:plasminogen activator inhibitor-1

MTHFR:5,10-methylenetetrahydrofolate reductase)

ApoA:apolipoprotein A

ApoB:apolipoprotein B

P-gp:P-glycoprotein

VEGF:vascular endothelial growth factor

eNOS:endothelial nitric oxide synthase

## ●エビデンス

### 一卵性双生児の発症例や兄弟発症例の症例報告

- SLE 罹患の一卵性双生児の姉妹にステロイド関連 ONFH 発生を認めた症例報告がある。(ハンドサーチ 1. EV level R-VI)
- 一卵性双生児の兄弟における狭義 ONFH 発生の症例報告がある。(RM7979587. EV level R-VI).
- PAI-1 活性高値の家系における狭義 ONFH の兄弟発症例の報告もある(ハンドサーチ 2. EV level R-VI).

### 中国の全国疫学研究

- 30,030 人の中国人(非外傷性 ONFH の有病率は 0.725%)の疫学研究における多変量ロジスティック回帰解析では、ステロイド投与歴や飲酒歴とともに、非外傷性 ONFH の家族歴が ONFH 発生のリスクを上昇させると報告された(OR:5.33(2.51-11.31), P < 0.0001)(ハンドサーチ 3. EV level R-IV)

### inherited ONFH

- 遺伝性 ONFH, もしくは、ONFH と変形性股関節症・ペルテス病を含む遺伝性股関節障害と診断された家系が報告されている。6 家系に COL2A1 遺伝子変異が報告されている(c.1888G>A, c.2149G>A, c.3508G>A, c.4148C>T)(RM15930420. EV level R-VI);(RM18512791. EV level R-VI);(RM21671384. EV level R-VI);(RM24949742. EV level R-

VI);(ハンドサーチ 4; **EV level R-IV**). また, 1 家系に TRPV4 遺伝子変異が報告されている (c.2480\_2483delCCCG) (ハンドサーチ 5. **EV level R-IV**). ただし, ONFH に特徴的な病理所見である 3 層構造を明確に提示している報告はない. また, 両遺伝子とも既知の骨系統疾患の原因遺伝子であり, ONFH と骨系統疾患, 特に股関節に限局した程度の軽い骨端異形成が, ONFH と誤診されている可能性がある.

#### ステロイド代謝関連遺伝子

- 薬物代謝酵素である CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 について評価した. 腎移植患者における ONFH 発生病例 (26 人) と ONFH 非発生病例 (54 人) で比較したところ, CYP3A4 の表現型 (EM に対して IM), CYP2C19 の表現型 (EM に対して PM), CYP2C19 の多型 (\*2/\*2 以外の遺伝子型に対して\*2/\*2) のいずれについても ONFH と有意に関連しなかった(ハンドサーチ 6. **EV level R-III**).
- 腎移植患者における ONFH 発生病例(30 人)と ONFH 非発生病例(106 人)を対象に, 薬物輸送蛋白 P-gp をコードする ABCB1 遺伝子について C3435T と G2677T/A の多型と ONFH の関連を評価した. 3435CC あるいは 3435CT と比較して, 3435TT では ONFH リスクが有意に低く(調整 OR:0.10), 2677GG あるいは 2677G(T or A)と比較して, 2677(T or A) (T or A)では ONFH リスクが有意に低かった(調整 OR:0.30). また, P-gp の機能の指標としてタクロリムスの dose/concentration ratio(D/C ratio)を測定し, C3435T の遺伝子多型との関連を検討すると, 3435CC と比較して, 3435TT では P-gp の機能が有意に高かった(ハンドサーチ 7. **EV level R-III**).
- CBP はグルココルチコイド受容体を介した遺伝子転写制御を行う蛋白の 1 つである. 腎移植後患者における ONFH 発生病例 (34 例) と非発生病例 (123 例) を比較した報告では ONFH 発生病例で CBP の A/G 多型を有する割合が高く, A/G 多型により ONFH のリスクが 2.72 倍有意に上昇した(ハンドサーチ 8. **EV level R-III**).

#### アルコール代謝関連遺伝子

- ADH2 と ALDH2 の遺伝子多型を評価した症例・対照研究 (ステロイド投与歴のない ONFH 症例 43 人と,対照 86 人)では, ALDH2 の遺伝子型が 1/2 または 2/2 に対して, 1/1 では交絡因子を調整しない OR が 3.31 と有意に上昇した. しかし, 調整後は有意性が消失した. ADH2 の遺伝子多型は ONFH との関連を認めなかった. (RM2005165442. **EV level R-III**)

#### 凝固・線溶系関連遺伝子

- 腎移植患者における ONFH 発生病例 (31 人) と ONFH 非発生病例 (106 人)を対象に, 凝固・線溶系のバランス調整に関与する PAI-1 遺伝子とホモシステイン血漿濃度に関与する MTHFR C677T 遺伝子について, それぞれの多型と ONFH リスクを評価した(PAI-1 は

5G/5G に対して 4G/5G は 4G/4G, MTHFR については CC に対して CT あるいは TT). いずれの遺伝子多型も ONFH リスクとは関連しなかった(ハンドサーチ 9. EV level R-III)

#### 脂質代謝関連遺伝子

- 腎移植患者における ONFH 発生例 (34 人) と ONFH 非発生例 (124 人) を対象にリポタンパク質の構造タンパクである ApoB と ApoA1 の遺伝子多型を評価した研究では, ApoB C7623T の遺伝子多型で ONFH との有意な関連を認めた (CC に対して, CT あるいは TT の調整 OR:6.37). ApoA1 G-75A, ApoA1 C83T, ApoB G12619A は ONFH と関連しなかった (RM17530370. EV level R-III).
- 腎移植患者における ONFH 発生例 (20 人) と ONFH 非発生例 (92 人) を対象に ApoA の分子量とハプロタイプを測定した研究では, ApoA の低分子量アイソフォームを含むと ONFH のリスクが 5.75 倍上昇した. ApoA のハプロタイプと ONFH には関連を認めなかった (ハンドサーチ 10. EV level R-III).

#### 酸化ストレス関連遺伝子

- 虚血性心疾患と関連すると考えられている遺伝子 (eNOS G894T, eNOS T-786C, QDPR (rs3733570), PTS(rs3819331), NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T, Ho-1 A-413T) および酸化ストレス消去系酵素の遺伝子 (SOD 1 (rs2070424), SOD 1 (rs699473), SOD 3 (rs2284659)) の多型を解析した. 腎移植後に ONFH を発生した症例 (35 例) と ONFH を発生しなかった症例 (123 例) を対象に上記遺伝子の多型頻度を比較した結果, 有意差を認めなかった (RJ2010112473. EV level R-III).

#### 複数の遺伝子を組み合わせた分析

- 腎移植患者における ONFH 発生例 (34 人) と ONFH 非発生例 (123 人) を対象に, ABCB1 (C3435T), ApoB (C7623T) および CBP (rs3751845) の 3 遺伝子を評価した. それぞれの遺伝子多型の存在により, ONFH のリスクは有意に上昇した (調整 OR:3.77~5.03). 複数の遺伝子多型の組み合わせによる交互作用を相加モデルで検討したところ, ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の多型が両方とも存在する場合の ONFH リスクは, 両方とも存在しない場合と比べて有意に上昇し (調整 OR:22.91), synergy index が 1 を超えたことから交互作用の存在が示された. (RM18696186. EV level R-III)

#### 系統的レビューおよびメタアナリシス

- PAI-1 遺伝子の多型と ONFH リスクについて, 2013 年 4 月までに公表された論文 6 編をメタアナリシスした. 4G/5G 多型は ONFH と有意に関連した (OR:1.758~2.553) (RM23856555. EV level R-I).

- ABCB1 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2014 年 3 月までに公表された論文 5 編をメタアナリシスした。ABCB1(rs1045642)多型と ONFH リスクに有意な関連を認めた(CC に対する CT+TT の OR:1.462)。また、ABCB1(rs2032582)多型と ONFH リスクに有意な関連を認めた(GG に対する G(TA)+(TA)(TA) の OR:1.548) (RM25544111. **EV level R-I**)。
- VEGF, eNOS, ABCB1 の遺伝子多型と ONFH リスクについて 2014 年 10 月までに公表された論文のうち、VEGF について 3 編, eNOS について 3 編, ABCB1 について 4 編をメタアナリシスした。VEGF の遺伝子多型は, allele model と dominant model の両方で ONFH と有意に関連した(OR:1.25 と 1.37)。eNOS と ABCB1 の遺伝子多型は, allele model でのみ ONFH と有意に関連した(OR:それぞれ, 1.82 と 0.58) (RM26535684. **EV level R-I**)。
- MTHFR C677T 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2011 年 4 月までに公表された論文 8 編をメタアナリシスした。全体では有意な関連を認めなかった。人種別のサブグループ解析ではアジア人以外の集団では有意な関連を認めたが(CT あるいは TT に対する CC の OR: 1.72), アジア人では有意ではなかった(同 OR: 0.88) (RM22311035. **EV level R-I**)。
- MTHFR C677T 遺伝子の多型と ONFH リスクについて、2013 年 10 月までに公表された論文 12 編をメタアナリシスした。全体では ONFH との有意な関連を認めず、民族別のサブグループ解析(Caucasian と Asian)でも有意な関連を認めなかった(RM25688352. **EV level R-I**)。

#### 全ゲノムレベルでの相関解析:GWAS

- 日本人の ONFH 患者 1602 例とコントロール 60,000 例を使用し、ONFH 発生に関する GWAS を行った。12q24.11-12 と 20q12 の 2 領域にゲノムワイドで有意な相関を認めた。12q24.11-12 領域内で最も相関の高い SNP は rs3858704 ( $P = 2.97 \times 10^{-12}$ ), 20q12 領域内の最も相関の高い SNP は rs6028718 ( $P = 7.05 \times 10^{-14}$ )であった(ハンドサーチ 11. **EV level R-I**)。
- 主に急性白血病に対しステロイド投与を受けた小児を対象に ONFH に関する GWAS を行った。3 コホートを用いたメタアナリシス(合計で ONFH 発生 400 例と非発生例(※)2,555 例)により、9q31.1 領域の SNP:rs109896929 にゲノムワイドで有意な相関を認めた( $P = 2.68 \times 10^{-8}$ ) (ハンドサーチ 12. **EV level R-I**)。

※無症状の ONFH は非発生例に分類されており、結果の解釈には注意が必要である。

- 急性白血病に対しステロイド投与を受けた 10 歳未満の小児を対象に ONFH に関する GWAS を行った。2 コホートを用いたメタアナリシス(合計で ONFH 発生 102 例と非発生例(※)1,084 例)により、1q32.3 領域の SNP:rs1891059 ( $P = 8.72 \times 10^{-9}$ ), 8q13.1 領域の SNP:rs141059755 ( $P = 1.30 \times 10^{-8}$ ), 20q13.31 領域の SNP:rs79085477 ( $P = 8.29 \times 10^{-9}$ )にゲノムワイドで有意な相関を認めた(ハンドサーチ 13. **EV level R-I**)。

※無症状の ONFH は非発生例に分類されており、結果の解釈には注意が必要である。

## ●文献

- 1) (ハンドサーチ 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) (RM7979587) Nobillot R, Le Parc JM, Benoit J, et al : Idiopathic osteonecrosis of the hip in twins. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 702.
- 3) (ハンドサーチ 2) 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) (ハンドサーチ 3) Zhao DW, Yu M, Hu K, et al : Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2843-50.
- 5) (RM15930420) Liu YF, Chen WM, Lin YF, et al : Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 2005; 352: 2294-301.
- 6) (RM18512791) Su P, Li R, Liu S, et al : Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1701-6.
- 7) (RM21671384) Kannu P, O'Rielly DD, Hyland JC, et al : Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1759-62.
- 8) (RM24949742) Li N, Yu J, Cao X, et al : A novel p. Gly630Ser mutation of COL2A1 in a Chinese family with presentations of Legg-Calvé-Perthes disease or avascular necrosis of the femoral head. *PLoS One* 2014; 9: e100505.
- 9) (ハンドサーチ 4) Wang L, Pan H, Zhu ZA : A genetic pedigree analysis to identify gene mutations involved in femoral head necrosis. *Mol Med Rep* 2014;10:1835-8.
- 10) (ハンドサーチ 5) Mah W, Sonkusare SK, Wang T, et al : Gain-of-function mutation in TRPV4 identified in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Med Genet* 2016; 53: 705-9.
- 11) (ハンドサーチ 6) Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, et al : Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2003; 8: 329-33.
- 12) (ハンドサーチ 7) Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, et al : ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 675-82.
- 13) (ハンドサーチ 8) Tamura K, Nakajima S, Hirota Y, et al : Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-

- induced osteonecrosis after kidney transplantation. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 320-5.
- 14) (RM2005165442) 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. *Kurume Med J* 2003; 50: 121-30.
  - 15) (ハンドサーチ 9) Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, et al : Relationship between postrenal transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to the coagulation and fibrinolytic systems in Japanese subjects. *Transplantation* 2004; 77: 220-5.
  - 16) (RM17530370) Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, et al : ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci* 2007; 12: 199-206.
  - 17) (ハンドサーチ 10) Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, et al : Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol* 2007; 34: 516-22.
  - 18) (RJ2010112473) 栗林正明, 藤岡幹浩, 高橋謙治ほか : ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析－酸化ストレス関連物質－. *Hip Joint* 2009; 35: 796-798.
  - 19) (RM18696186) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, et al : Combination analysis of three polymorphisms for predicting the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2008; 13: 297-303.
  - 20) (RM23856555) Liang XN, Xie L, Cheng JW, et al : Association between PAI-1 4G/5G Polymorphisms and osteonecrosis of femoral head: a meta-analysis. *Thromb Res* 2013; 132: 158-63.
  - 21) (RM25544111) Li Z, Zhao D, Wang B : ABCB1 gene polymorphisms and glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head susceptibility: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2811-6.
  - 22) (RM26535684) Zhou ZC, Gu SZ, Wu J, et al : VEGF, eNOS, and ABCB1 genetic polymorphisms may increase the risk of osteonecrosis of the femoral head. *Genet Mol Res* 2015; 14: 13688-98.
  - 23) (RM22311035) Shang XF, Su H, Chang WW, et al : Association between MTHFR C677T polymorphism and osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 7089-94.
  - 24) (RM25688352) Chai W, Zhang Z, Ni M, et al : Genetic association between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of osteonecrosis of the femoral head. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 196495.
  - 25) (ハンドサーチ 11) Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, et al : Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Sci Rep* 2017; 7: 15035.

- 26) (ハンドサーチ 12) Karol SE, Yang W, Van Driest SL, et al : Genetics of glucocorticoid-associated osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126: 1770-6.
- 27) (ハンドサーチ 13) Karol SE, Mattano LA Jr, Yang W, et al : Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016; 127: 558-64.

## CQ2-1 特発性大腿骨頭壊死症の発生機序は

### 要約

特発性大腿骨頭壊死症は骨頭内に虚血が生じ発生するが、虚血に至る詳細な機序はいまだ不明である (Grade I)。

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 患者における摘出骨頭の病理組織像には、黄色の梗塞像が認められる。これは栄養血管が損傷されて発生する外傷性大腿骨頭壊死症と同様であり、骨頭内に虚血が生じて発生すると考えられる<sup>1)2)</sup>。しかしながら、その虚血の発生機序については未だ解明されていない。

虚血に至る病因論としては、骨頭栄養血管の粥状動脈硬化や血栓によるという説<sup>3)</sup>、骨髄浮腫など何らかの原因で骨髄内圧の上昇が生じ、血行障害が惹起されるという説<sup>4)</sup>、静脈系還流障害説<sup>5,6)</sup>、脂肪塞栓説<sup>7)</sup>、血管内皮細胞の障害による局所血流の低下によるという説<sup>8-10)</sup>、骨髄内出血による出血性梗塞説<sup>11)</sup>、血管内血液凝固の亢進と線溶系異常によるという説<sup>12)</sup>、など、様々なものが報告されている。また、新たな観点として虚血による細胞死のみならずアポトーシスによる細胞死も関与しているという報告や<sup>13-15)</sup>、骨髄や幹細胞、骨芽細胞などの機能低下が患者自体の背景にありそれらが何らかの病因になっている可能性など<sup>16-18)</sup>が提示されている。

しかしながら、これらはいずれも数例～数十例のケースシリーズからなる摘出組織や画像などからの情報、あるいはヒトの培養細胞を用いた基礎実験などから推測されたものであり、これらの推測を臨床で裏付ける研究もいまだに存在していない。

ONFH は、発見されたときには既に骨内の壊死が完成しているため、病初期における変化をとらえることが困難な疾患である。摘出された組織や画像からの情報には修復等のさまざまな二次的修飾が加わっており、真の初期変化を捉えたものであるとは言い難い。また、細胞レベルの基礎研究では大腿骨頭内の循環動態を再現することは不可能である。これらのことが、その発生機序の解明を遅らせている要因の一つともいえる。

### ●エビデンス

- 病理医によるエキスパートオピニオン。骨の死にはいくつかのメカニズムがあるが、ONFH は骨頭内の阻血によって生じる。それを引き起こすメカニズムがわかっていないと結論されている。(ハンドサーチ 1. EV level IV)。
- “osteonecrosis,” “femoral head necrosis,” “diagnosis,” “classification,” “conservative treatment,” “surgical treatment,” “joint preservation,” “osteotomy,” and “arthroplasty,” の検索単語で検索された systematic review では、ONFH は大腿骨頭内に虚血が生じて発生す

ると記載されている。(ハンドサーチ 2. EV level C-Ib).

- 内側回旋動脈枝の選択的血管撮影を ONFH の 60 股関節について行った研究. すべての股関節で骨外の異常な上被膜動脈 (superior retinacular artery) が認められた. 初期の骨頭壊死例では 16 関節中 14 関節で小動脈の penetration が認められた. 異常所見は, 対側の正常な股関節部の 22 関節中 17 関節で, ステロイド投与歴のある正常な股関節部の 22 関節中 20 関節で認められた. 経過を追ってその後骨頭壊死を発症したものの多くは小動脈の penetration が認められた例であった. 選択的血管撮影では (1) 骨外部位からの上被膜動脈の血液供給がそこなわれた, (2) Revascularization は, 初期 ONFH 例だけでなくステロイド療法による対側の正常な股関節部と正常な股関節部でも観察された, という 2 つの重要な所見があった (RM1372850. EV level C-II).
- Ficat stage III の ONFH 16 関節の摘出骨頭を評価した研究. 炎症の重要な媒体であるプロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイドの発現や炎症細胞の増加も壊死の軟骨下皮質または骨軟骨性接合部で観察されなかったが, リンパ球とプラズマ細胞の浸潤, 線維形成と脂肪塞栓は壊死の海綿骨の reparative front にみられた. Reparative front ではプロスタグランジン E2 (PGE2), 6-ケト-プロスタグランジン F1 $\alpha$  (6-ケト-PGF1 $\alpha$ ), トロンボキサン B2 (TXB2), ロイコトリエン B4 (LTB4) と LTC4 の有意の増加を明らかにした. 最初に発生した壊死により増加したエイコサノイドは血管透過性を増加させることによって因子を悪化させ, それで骨髄浮腫と骨内圧の上昇を招き新たな壊死を作るという可能性が示唆されている. (RM1499223. EV level C-II).
- 剖検で高容量ステロイド投与歴のある 13 骨頭とコントロールの 16 骨頭を入手し, それぞれ 2mm スライスで骨頭の病理組織切片を作成し観察した研究. ステロイド投与群とステロイド非投与群とで上被膜動脈の管腔狭窄率に差はなかったが, 上被膜静脈などの流出静脈はステロイド群でより狭窄しているかもしくは閉塞していた. 狭窄静脈の数はステロイド群で有意により多かった. ステロイド投与により流出静脈の狭窄が誘発され, それにより静脈還流の障害を起し, ONFH が誘発されるという仮説が考えられる. (RM9308542. EV level C-II).
- 進行した ONFH 12 例 14 骨頭を組織学的に検証した研究. 壊死部と健常部の境界領域では, 主に静脈側で血管内に新旧のフィブリンクロットが観察され, 他の小血管はつぶされていた. 血管内血栓症と血管周囲線維形成による静脈の流出障害が大腿骨頭の非外傷性無血管壊死の病因である可能性がある. (RM7863777. EV level C-II).
- 超早期の ONFH と外傷性大腿骨頭壊死症との病理組織を評価した case series. 脂肪塞栓とそれに伴う血管内血栓形成による塞栓が骨壊死を引き起こすと仮定した. (ハンドサーチ 3, EV level VI).
- 49 例の ONFH 患者に関し血液生化学検査, 凝固・血栓形成傾向プロフィール, 内皮細胞活性化, 非特異的な炎症マーカーなどを調べた研究. ONFH 患者は一般集団と比較して特異的に血栓性素因を持っているとは言えなかった. 49 人の ONFH 患者のうち 19 人は少なくとも

1 つ以上の内皮細胞マーカーの上昇を認めた。それらは炎症マーカーとは相関していなかった。ONFH は特異的な血栓性異常と関連しているというよりも、局所の内皮機能不全と潜在的に関連していると考えられる。(RM18524806. **EV level C-II**).

- 66 例のステロイド関連 ONFH において、血中内皮前駆細胞(EPCs)と内皮コロニー形成細胞(ECFCs)の異常が存在するかどうか、その機能が正常かどうかを検証するために健常人のそれらと比較を行った研究。EPCs と ECFCs によって形成されるコロニーの平均個数は ONFH 患者で減少していた。またその機能も劣っていた。ONFH の病因の 1 つとしての微小循環のバランスに欠陥があることが考えられるが、それは血管内皮機能障害を引き起こし、その結果に局所の慢性的な虚血が生じ、大腿骨頭壊死に至ると考えられる。EPCs と ECFCs の数の減少とその機能の低下はその要因の一つかもしれない。(RM22503166. **EV level C-II**).
- ヒトの培養血管内皮細胞を用いた基礎研究。グルココルチコイド過剰は、血管内皮細胞からの活性酸素の産生により一酸化窒素(NO)消去を亢進させるとともに、構成型 NO 合成酵素(eNOS)発現を抑制することにより NO 産生を低下させる。このような NO bioavailability の低下は、血管内皮機能の障害による大腿骨頭の栄養動脈の微小循環不全を惹起し、ONFH の重要な発症機序となっている可能性がある。(RJ2007259939. **EV level VII**).
- 40 例の ONFH と 11 例のコントロールの骨頭組織及び骨頭外軟部組織を病理組織学的に解析した研究。すべての骨標本は新旧の骨髄出血像を示し、細動脈壁の構造破損が認められた。それらは、主に中膜に損傷があり、壊れた内弾性膜(中膜の変性、平滑な筋細胞の壊死と破裂血管の残り)から成っていた。このような所見は非壊死部にも認められ、これらの所見から骨内血管の脆弱性が存在していることが示唆された。したがって ONFH 発生の原因は arteriopathy による出血性梗塞ではないかと推定した。(RM1555362. **EV level C-II**).
- 36 例の健常対照者と 68 例の ONFH 患者で血液学的なインデックス測定と生化学および脂質プロファイルの評価をおこなった研究。ONFH 群、二次性大腿骨頭壊死群、対照群の群間での比較で、アポリポ蛋白 B(アポB)は、ONFH 群が有意に対象群より高かった。また統計学的有意性はないが、対照群に比べフォン・ビルブラント因子(VWF)とリポ蛋白(a)[Lp(a)]のレベルは ONFH 群で高く、プロテインCとプロテイン S 濃度は低かった。これらの指標のうち、ONFH の 58.9%で、二次性大腿骨頭壊死の 62.7%で、これらのパラメータのいずれかがより大きな異常値を示した。この研究では、ONFH におけるプロテインC、タンパク質 S、VWF、Lp(a)の異常値の潜在的関連を明白に示した。血栓性素因による血管内凝固が発症機序に参与している可能性がある。(ハンドサーチ 4. **EV level C-II**).
- 40 例の摘出骨頭(狭義の ONFH; 4 例, ステロイド関連 ONFH; 7 例, アルコール関連 ONFH; 3 例, Sickel cell disease による大腿骨頭壊死; 6 例, 変形性股関節症; 20 例)を用い、免疫組織化学的手法で NO 産生のマーカーである endothelial nitric oxide synthase (eNOS) と inducible nitric oxide synthase (iNOS) を脱灰標本からその発現量を調べた研究。eNOS と iNOS はどちらの群にも発現していたが、大腿骨頭壊死群で有意に染色濃度が高かった。

Western blott での eNOS と iNOS のバンドは、大腿骨頭壊死群で有意に染色濃度が高かった。変形性股関節症では DNA ladder pattern は検出されなかったが、大腿骨頭壊死では 20 骨頭中 15 骨頭で検出された。Ladder pattern が検出されなかったのは 5 例とも Sickle cell disease による大腿骨頭壊死だった。TUNEL 法では、変形性股関節症と Sickle cell disease では TUNEL 陽性細胞の出現はまれであったが、残りの 14 例の ONFH では著明に骨細胞、骨芽細胞、骨髄細胞に TUNEL 陽性細胞の出現が見られた。ONFH の成因は necrosis というよりも NO を介した apoptosis である。(RM15568539. **EV level C-II**).

- 58 例の摘出骨頭の病理切片を TUNEL 法で評価した研究。TUNEL 陽性細胞の割合は、アルコール関連 ONFH とステロイド関連 ONFH で有意に外傷性大腿骨頭壊死と狭義の ONFH より高かった。アルコール関連 ONFH とステロイド関連 ONFH では apoptosis の関与が示唆された。(RM21119943. **EV level C-II**).
- 13 例の ONFH 摘出骨頭の病理切片を TUNEL 法で染色して評価した研究。ステロイド関連 ONFH で TUNEL 陽性細胞が多かった。(RM10946902, **EV level C-II**).
- 41 例の ONFH 患者(狭義の ONFH; 11 例, ステロイド関連 ONFH; 14 例, アルコール関連 ONFH; 16 例)と 67 例の健常者の血液から granulocyte-macrophage progenitor cells と fibroblast colony-forming units を培養し, hematopoietic stem cell と stromal cell の activity すなわち bone marrow の activity を調べた研究。ONFH の患者では狭義の ONFH でもアルコール関連でもステロイド関連でもいずれも bone marrow の activity は低下していた。Bone marrow の activity の低下は ONFH 成因の一つのファクターである可能性がある。(RM9234881. **EV level C-II**).
- 13 例の ONFH 患者と 8 例の変形性股関節症患者の転子間部から採取された骨芽細胞の機能を調べた研究。骨芽細胞の replicative capacity は ONFH 患者で有意に変形性股関節症患者に比べ低下していた。一方, differentiation capacity は差がなかった。骨芽細胞の機能の変化は ONFH 成因の一つのファクターである可能性がある。(RM12563694. **EV level C-II**).
- 37 例の ONFH 患者(狭義の ONFH; 12 例, ステロイド関連 ONFH; 10 例, アルコール関連 ONFH; 15 例)と 10 例の変形性股関節症患者とで mesenchymal stem cells (MSCs) の osteogenic and adipogenic differentiation ability を比較した。MSCs の osteogenic differentiation ability はアルコール関連 ONFH 患者で有意に低下していた。ステロイド関連 ONFH 患者では, osteogenic differentiation ability は増加していたが有意ではなかった。4 群で adipogenic differentiation ability には差はなかった。ONFH のリスクファクターによって MSCs の differentiation ability は異なっていた。(RM16514658. **EV level C-II**).

## ●文献

- 1) (ハンドサーチ 1; 1574093) Mankin HJ : Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med 1992; 326: 1473-9.

- 2) (ハンドサーチ 2; 26857510) Arbab D, König DP : Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 31-8.
- 3) (RM1372850) Atsumi T, Kuroki Y : Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 277: 22-30.
- 4) (RM1499223) Tsai CL, Liu TK : Evidence for eicosanoids within the reparative front in avascular necrosis of human femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 281: 305-12.
- 5) (RM9308542) Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, et al : Histopathologic alterations of reticular vessels and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 342: 192-204.
- 6) (RM7863777) Starklint H, Lausten GS, Arnoldi CC : Microvascular obstruction in avascular necrosis. Immunohistochemistry of 14 femoral heads. *Acta Orthop Scand* 1995; 66 : 9-12.
- 7) (ハンドサーチ 3; 8519124) Jones JP Jr : Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 292: 294-308.
- 8) (RM18524806) Séguin C, Kassis J, Busque L, et al : Non-traumatic necrosis of bone (osteonecrosis) is associated with endothelial cell activation but not thrombophilia. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1151-5.
- 9) (RM22503166) Chen C, Yang S, Feng Y, et al : Impairment of two types of circulating endothelial progenitor cells in patients with glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of the femoral head. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 70-6.
- 10) (RJ2007259939) 赤池雅史, 松本俊夫 : ステロイド過剰による NO bioavailability の低下と血管内皮機能障害. *Clinical Calcium* 2007; 17, 864-70.
- 11) (RM1555362) Saito S, Ohzono K, Ono K : Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapsular arterioles. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 277: 98-110.
- 12) (ハンドサーチ 4; 10691998) Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, et al : Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 215-21.
- 13) (RM15568539) Calder JD, Buttery L, Revell PA, et al : Apoptosis—a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 1209-13.
- 14) (RM21119943) Youm YS, Lee SY, Lee SH : Apoptosis in the osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Surg* 2010; 2: 250-5.
- 15) (RM10946902) Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC : Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907-12.
- 16) (RM9234881) Hernigou P, Beaujean F : Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1047-53.

- 17) (RM12563694) Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, et al : Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol* 2003; 30: 348-51.
- 18) (RM16514658) Lee JS, Lee JS, Roh HL, et al : Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor. *J Orthop Res* 2006; 24: 604-9.

## CQ 2-2 特発性大腿骨頭壊死症の発生時期は

### 要約

特発性大腿骨頭壊死症の発生時期は未だ不明であるが、ステロイド関連では壊死の原因と思われる虚血のエピソードがステロイド投与から 2 か月以内に発生している可能性がある (Grade C) .アルコール関連や狭義の特発性大腿骨頭壊死症ではその時期は未だ明らかではない。

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の厳密な意味での発生時期に関しては未だ不明であるが、関連因子の曝露時期がある程度明らかなステロイド関連の ONFH において、早期から MRI で画像上とらえられた病変についての報告がなされている。これらの報告では、ステロイド投与開始から早いもので 1 か月、おおよそ 3 か月前後でいわゆる band pattern が出現しているものが多い<sup>1-4)</sup>。大腿骨頸部骨折症例の検討において、虚血から修復反応をへて 1 か月程度で band pattern が認められるという報告を考慮すると、壊死は原因と思われる虚血のエピソードから 1 か月以内に発生している可能性がある<sup>5)</sup>。なお、アルコール関連や狭義の ONFH では、その発生時期は未だ明らかではない。

### ●エビデンス

- 各種の自己免疫疾患に対して大量ステロイド療法を施行した 48 例 96 関節中 17 例 31 関節において MRI 上の band pattern が平均 3.6 か月(2.5~6 か月) で認められた。(RHM9119845. EV level C-III)
- 腎移植患者 51 例において、13 例 23 関節に 6 週から 12 か月の期間に MRI 上 band pattern が認められた。うち 10 例 18 関節では平均 10 週 (6~16 週)で異常所見が認められた。(RHM9364947. EV level C-III)
- ステロイド大量投与を受けた SLE 患者 72 例において、投与後 1, 3, 6, 12 か月に MRI を撮像し、32 例に平均 3.1 か月 (1~5 か月)で MRI 上の band pattern が認められた。(RHM11709458. EV level C-III)
- 何らかの疾患に対してステロイド大量投与を受けた患者 22 例において、投与から平均 5.3 か月 (1~16 か月)で MRI 上異常所見が認められた。(RM12189457. EV level C-III)
- 大腿骨頸部骨折患者 17 例中 8 例において受傷から 1 か月の MRI で band pattern を認めた。(RM8666637, EV level C-III)

### ●文献

- 1) (RHM9119845) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al : Osteonecrosis of the femoral head: a

- prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 213-9.
- 2) (RHM9364947) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al : Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-23.
  - 3) (RHM11709458) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al : Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1145-8.
  - 4) (RM12189457) Koo KH, Kim R, Kim YS, et al : Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 299-303.
  - 5) (RM8666637) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, et al : MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 253-7.

## CQ2-3 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域の大きさは変化するか

### 要約

壊死域はほとんどの症例で変化しない (Grade C).

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) の壊死範囲の拡大に関して、壊死範囲の拡大はなかったとするエビデンスが複数ある<sup>4-11,13-15)</sup>。一方で、壊死発生後 1 年以内に限って壊死範囲の縮小を認めたとするエビデンスも存在する<sup>5,7,11,14)</sup>。これらのエビデンスを言い換えれば基本的に壊死域は変化しないと言える。このことは骨頭温存手術を行った場合でも、術後に壊死域が拡大して大腿骨頭が再圧潰する危険性が極めて低いことを意味している。

### ●エビデンス

- 手術で摘出された連続 606 骨頭中、組織学的に壊死範囲の拡大を認めたのは 2 例 (0.3%) のみであった。(RM10204945. **EV level C-II**)
- MRI にて double band pattern を認めた 3 例の報告。継時的画像で single band が double band になった症例, CT, MRI ではっきりとした double band を認めた症例, 組織学的に壊死範囲拡大を確認した症例の 3 例。(RM12579010. **EV level II**)
- 10 年以上保存的に経過観察した 25 例 33 関節に MRI による追跡調査を実施。全例ステロイド性。ステロイド投与開始から MRI での評価開始までの期間は平均 7.1 年(最低 1.7 年)。その結果、経過中に圧潰のなかった 10 例と圧潰を認めたが圧潰が止まった 14 例の計 24 例は 5 年以上にわたり修復反応はみられなかった(壊死サイズに変化がみられなかった)。(RM20229363. **EV level C-II**)
- 3D-MRI を用いて 25 例 31 関節を対象に壊死範囲について評価。その結果、3 関節に壊死範囲の縮小を認めた。その 3 例はすべてステロイド投与から 1 年未満での評価であった。ステロイド開始から 1 年未満の早期病変は縮小しうる。(RM16705706. **EV level C-II**)
- 90 関節を対象に継時的単純 X 線股関節正面像での壊死範囲評価。症候性の 56 関節のうち 16 関節、無症候性の 34 関節のうち 21 関節に壊死範囲の縮小がみられた。(RM12931794. **EV level C-II**)
- ステロイド性壊死 24 例 44 関節に継時的に MRI を施行。30 関節には壊死範囲に変化なく、14 関節に壊死範囲の縮小がみられた。この縮小はステロイド大量投与開始後 1 年半以内に限られていた。(RJ1997054881. **EV level C-II**)
- 腎移植後壊死を認めた 13 例 23 関節を対象に継時的に MRI を施行。全例でバンド像の末

梢への拡大はみられなかった。(RJ1996074522. EV level C-II)

- ステロイド性壊死で経過中にバンド像が確認され、最終調査時にも stage 1 であった 6 例 11 関節を対象に継時的に MRI を施行。全例で壊死の縮小を認めた。縮小は 1 年半を超え、最長 9 年まで認められた。(RJ2005055976. EV level C-II)
- 腎移植後ステロイド性壊死のMRIでの追跡調査。最長 52 ヶ月のフォローで Type A の 6 関節中 2 関節に、Type C の 4 関節中 2 関節に壊死範囲の縮小を認めた。残りの 7 関節ではサイズに変化を認めなかった。(RM9364947. EV level C-II)
- ステロイド性大腿骨頭壊死で 2 例 4 関節(膝関節では 7 例 12 関節)にステロイド治療開始後 1 年くらいまでは壊死範囲の縮小を認めたが、その後は大きさに変化を認めなかった。(RJ1995045567. EV level C-II)
- SLE にてステロイド大量投与を行った患者を 10 年以上 MRI でフォロー。その結果、238 関節に壊死の発生を認め(大腿骨頭; 101 関節, 膝; 137 関節), 大腿骨頭では 52 関節(51%), 膝関節では 65 関節(47%)に壊死の修復を認めた。そのうち大腿骨頭 9 関節, 膝 12 関節では完全に壊死が消失。また 34 例(14%)に壊死範囲の拡大を認めた。(RM20605878. EV level C-II)
- SLE にてステロイド投与を行った患者を 1 年以上(平均 51 ヶ月, 最高 95 ヶ月)MRI でフォロー。その結果、24 関節(23.5%)に壊死の発生を認め、15 関節に 15%以上のサイズ縮小を認めた。(RM12175107. EV level C-II)
- SLE にてステロイド大量投与を行った患者を平均 31 ヶ月(24~69 ヶ月)MRI でフォロー。その結果、31 関節(32%)に壊死の発生を認め、14 関節に自然縮小を認めた。しかし、その縮小がみられたのはステロイド治療開始後 1 年までであった。(RM9119845. EV level C-II)
- 腎移植後に壊死を認めた 14 例 25 関節について 24 か月MRIで追跡調査。その結果 7 関節にサイズの自然縮小を認めた。(RM2014304. EV level C-II)

## ●参考文献

- 1) (RM10204945) Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG : The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 1999; 81: 328-32.
- 2) (RM12579010) Kim YM, Rhyu KH, Lee SH et al : Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent? Clin Orthop Relat Res. 2003; 406: 123-8.
- 3) (RM20229363) Takao M, Nishii T, Sakai T, et al : Repair in osteonecrosis of the femoral head: MR imaging features at long-term follow-up. Clin Rheumatol. 2010; 298: 841-8.
- 4) (RM16705706) Takao M, Sugano N, Nishii T, et al : Longitudinal quantitative evaluation of lesion size change in femoral head osteonecrosis using three-dimensional magnetic resonance imaging and image registration. J Orthop Res. 2006; 24: 1231-9.

- 5) (RM12931794) Ito H, Matsuno T, Omizu N, et al : Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85: 796-801.
- 6) (RJ1997054881) 飯田 哲, 池之上純男, 坂本雅昭ほか : ステロイド性大腿骨頭壊死における早期骨壊死病変の自然修復 *Hip Joint* 1996; 22: 261-4.
- 7) (RJ1996074522) 山添勝一 : MRI による特発性大腿骨頭壊死症の臨床的研究 京都府立医科大学雑誌 1995; 104: 323-3
- 8) (RJ2005055976) 朝倉靖博, 平沼泰成, 渥美 敬ほか : Stage 1 特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討 *Hip Joint* 2004; 30: 443-6.
- 9) (RM9364947) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al : Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging.* 1997; 15: 1017-23.
- 10) (RJ1995045567) 坂本雅昭 : MRI スクリーニングによるステロイド性骨壊死の Prospective Study *日整会誌* 1994; 68: 367-8.
- 11) (RM20605878) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, et al : Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus* 2010; 19: 1307-14.
- 12) (RM12175107) Yoshida T, Kanayama Y, Okamura M, et al : Long-term observation of avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: an MRI study. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 525-30.
- 13) (RM9119845) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al : Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79: 213-9.
- 14) (RM2014304) Kopecky KK, Braunstein EM, Brandt KD, et al : Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology.* 1991; 179: 523-7.

## CQ2-4 多発性骨壊死の発生部位と頻度は

### 要約

特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死の部位別頻度は、膝関節、肩関節、足関節の順に多い。多発性骨壊死症例における関連因子としてステロイド投与歴のある症例は習慣性飲酒歴のある症例よりも多い (Grade C)。

### ●解説

本ガイドラインでの多発性骨壊死の定義は、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) が存在し、その他の部位にも骨壊死が発生しているものとする。ONFH における多発性骨壊死の部位別頻度は、膝関節で 64~92%、肩関節で 14~43%、足関節で 7.5~38%と報告され、膝関節、肩関節、足関節の順に多い<sup>1-7,9)</sup>。また、ステロイド投与歴のある症例が習慣性飲酒歴のある症例よりも頻度が多く、両側発生例に多発性骨壊死が多い傾向がある<sup>1,2)</sup>。診断に関しては、単純 X 線像だけでは困難で、スクリーニングとして骨シンチグラフィが補助として使用されることが多いが、その検出率は 30~50%前後との報告が多い<sup>2-5)</sup>。確定診断には MRI による評価が必要とされる<sup>1,3,4,6)</sup>。

### ●エビデンス

- ステロイド関連 ONFH 患者 100 例に対する MRI を用いた多発骨壊死の検討を行った。20 例が片側例であり、うち 5 例が多発性であった。80 例が両側であり、うち 58 例が多発性であった。両側例で壊死範囲が大きいと多発する傾向があった。多発例 63 例中 58 例 (92%) が膝関節に、27 例 (43%) が肩関節に、24 例 (38%) が足関節に発生していた。評価は単純 X 線像よりも MRI が有効であった。(RJ1995073228. EV level C-II)
- ONFH 患者 45 例 (ステロイド関連; 40 例, 習慣性飲酒; 5 例) の膝関節と肩関節を単純 X 線像, MRI, 骨シンチグラフィで検討した。ステロイド関連 40 例中 27 例 (68%) で膝関節 (25 例が両側膝, 2 例が片側膝) に、11 例 (28%) で肩関節 (両肩; 5 例, 片側肩; 6 例) に多発性骨壊死が発生していた。両側 ONFH 患者では 35 例中 27 例 (77%) に多発性骨壊死を認めた。MRI で検出された膝関節部骨壊死のうち単純 X 線像では 29%、骨シンチグラフィでは 51%に描出された。MRI で検出された肩関節部骨壊死のうち単純レントゲンでは 82%、骨シンチグラフィでは 35%が描出された。(RJ199215436. EV level C-II)
- ONFH 患者 24 例中多発性骨壊死は 13 例 (54%)、ステロイド関連のなかでは 15 例中 8 例 (53%)、非ステロイド関連のなかでは 9 例中 5 例 (56%) であった。多発性骨壊死 13 例中膝関節には 75%に、上腕骨近位部には 15%に骨壊死が発生していた。MRI での検出率を 100%とした時の各種画像検査の検出率は CT で 68%、骨シンチグラフィで 50%、単純 X 線像で 7%であった。(RJ1995073229. EV level C-III)
- ONFH 患者 147 例中、多発性骨壊死例は 11 例 (7.5%) であり、ステロイド関連が 10 例、習

慣性飲酒が 1 例であった。多発性骨壊死の部位は、大腿骨顆部 9 例 17 関節、脛骨近位 6 例 11 関節、上腕骨頭 4 例 7 関節であった。診断は MRI の骨壊死検出率を 100%とした時に骨シンチグラフィは大腿骨頭で 81%、大腿骨顆部で 46%、脛骨近位で 18%、上腕骨頭で 57%、全体で 53%の検出率であり、単純 X 線像では大腿骨頭で 74%、大腿骨顆部 41%、脛骨近位 0%、上腕骨頭 71%、全体で 48%の検出率であった。(RJ1999148699. EV level C-II)

- ONFH 患者 200 例に対し、症状の有無にかかわらず膝関節、肩関節、足関節の MRI 撮影をおこなった。多発性骨壊死は 107 例(54%)に認めた。ステロイド関連は 151 例中 92 例(61%)、習慣性飲酒は 36 例中 15 例(42%)に認めたが、狭義の特発性 13 例には認めなかった。多発性骨壊死の発生部位は膝関節が 96 例(48%)、肩関節が 27 例(14%)、足関節が 15 例(8%)であった。MRI での診断をゴールドスタンダードとした場合、骨シンチグラフィは膝関節で感度 63%、特異度 71%、肩関節で感度 65%、特異度 81%であった。(RJ2006009715. EV level C-II)
- 症状を有する ONFH375 例中 87 例(23%)に多発性骨壊死を認めた。87 例中 75 例(86.2%)がステロイド関連、10 例(11.5%)が習慣性飲酒、両者のものが 2 例存在した。発生部位とその頻度は、膝関節が 81 例 22%、肩関節が 21 例 6%、足関節が 6 例 2%、手根骨が 2 例 0.5%であった。(2002133367. EV level C-Ib)
- 1994 年 1 月-12 月の日本における全国疫学調査の結果の報告。ONFH 患者 2510 例中多発性骨壊死は 158 例(6.3%)にみとめられた。多発性骨壊死の発生部位は膝関節が 63.9%、肩関節が 25.8%、足関節が 7.5%、手関節が 1.6%であった。このうちステロイド関連のものが 82.9%、習慣性飲酒のものが 8.2%であった。判定には骨シンチグラフィによるスクリーニングが重要である。(RJ2001032059. EV level C-Ib)
- 骨壊死を 3 か所以上に認めた例を「多発性」と定義したところ、MRI で ONFH を認めた 1056 例中 32 例(3%)が「多発性」であった。ステロイド関連が 30 例、凝固系異常が 2 例であった。「多発性」の 32 例は全例に股関節と膝関節に骨壊死を認めた。肩関節には 32 例中 28 例に、足関節には 32 例中 8 例に骨壊死を認めた。(RM9779852. EV level C-Ib)
- 骨壊死 3 か所以上に認めた例を「多発性」と定義したところ、29 例中股関節 82%、膝関節 58%、肩関節 37%、足関節 13%に認めた。多発性骨壊死症 29 例のうち 48%に凝固系異常が存在し、そのうち FactorVIII異常を 24%、antiphospholipid antibody を 20%に認めた。(RM24145698. EV level C-III)
- 飲酒のため加療を要した患者 1157 例のうち、単純 X 線像及び骨シンチグラフィによる評価で 6.1%に多発性骨壊死を認めた。(2076924. EV level C-II)
- 骨シンチグラフィもしくは MRI にて多発性骨壊死を評価した報告。炎症性腸疾患患者の 161 例中 6 例に多発骨壊死が発生していた。ステロイド投与期間および投与量に関しては 42 週以上の 1 日 26mg 以上かつ一生における総投与量 7g 以上で多発性骨壊死が多かつ

た.(RM2909438. EV level C-II)

- SLE 68 例中 8 例が骨壊死であり, そのうち 3 例が多発骨壊死であった. (RM24332514. EV level C-IV)
- ONFH 患者 131 例(習慣性飲酒; 60 例, ステロイド関連; 71 例)の報告. このうち膝にも骨壊死を認めた症例は習慣性飲酒で 18.3%, ステロイド関連で 54.9%であった. 両側の ONFH で膝発生例が有意に高かった.(RM22179736. EV level C-II)

## ●文献

- 1) (RJ1995073228) 飯田 哲, 秋田 徹, 清水 耕 ほか : ステロイド性大腿骨頭壊死における多発性骨壊死の検討. Hip Joint 1994; 20: 223-7.
- 2) (RJ199215436) 清水 耕, 秋田 徹, 坂本雅昭 ほか : 大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死の検討. Hip Joint 1991; 17: 368-72.
- 3) (RJ1995073229) 中西啓文, 細谷徹, 大野博史 : 特発性大腿骨頭壊死症に合併した多発性骨壊死. 骨幹端病理組織像を中心に. Hip Joint 1994; 20: 228-32.
- 4) (RJ1999148699) 加畑多文, 松本忠美, 西野 暢 ほか : 大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死の検討. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 1998; 41: 1587-8.
- 5) (RJ2006009715) 坂井孝司, 大園健二, 菅野伸彦 : 【骨壊死 最新の診断と治療】 臨床的研究 病因・診断・治療 下肢 大腿骨頭 大腿骨頭壊死症 特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死. 別冊整形外科 2005; 48: 151-4.
- 6) (RJ2002133367) 坂井孝司, 菅野伸彦, 西井 孝ほか : 特発性大腿骨頭壊死症患者における多発性骨壊死. Hip Joint 2001; 27: 337-40.
- 7) (2001032059) 糸満盛憲, 泉 敏弘, 関口昌和ほか : 多発性骨壊死症例の集積とその検討 最終調査案. 厚生省特定疾患研究報告書 骨・関節系疾患調査研究班 1997; 140-1.
- 8) (RM9779852) LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, et al : Multifocal osteonecrosis. J Rheumatol 1998; 25: 1968-74.
- 9) (RM24145698) Gomez-Puerta JA, Peris P, Reverter JC, et al : High prevalence of prothrombotic abnormalities in multifocal osteonecrosis: description of a series and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2013; 92: 295-304.
- 10) (RM2076924) Orlic D, Jovanovic S, Anticevic D, et al : Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics. Int Orthop 1990; 14: 383-6.
- 11) (RM2909438) Vakil N, Sparberg M : Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1989; 96: 62-7.
- 12) (RM24332514) Griffiths ID, Maini RN, Scott JT : Clinical and radiological features of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1979; 38: 413-22.
- 13) (RM22179736) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, et al : The incidence of alcohol-associated

osteonecrosis of the knee is lower than the incidence of steroid-associated osteonecrosis of the knee: an MRI study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 701-6.

## CQ 3-1 特発性大腿骨頭壊死症の診断は

### 要約

下記の診断基準 5 項目中 2 項目以上を満たし、除外項目にあてはまらない疾患を特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)と診断する。

### 厚生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)

#### <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。

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。

### ●解説

本邦において厚生労働省特定疾患・特発性大腿骨頭壊死症調査班では 1986 年以降, 単純 X 線像による ONFH の診断基準を策定し, 2001 年に策定された改訂版<sup>1)</sup>が現在でも信頼性の高い評価法として<sup>2,3)</sup>用いられている。

腫瘍や色素性絨毛結節性滑膜炎などの腫瘍類似疾患は単純 X 線像のみで判断すると偽陽性として診断基準を満たすことがあるため, 診断基準で除外項目として挙げられている。各種画像所見, 血中アルカリファスファターゼ値やカルシウム値, 腫瘍マーカーなどの血液生化学所見も参考になる。MRI で腫瘍周囲に骨髄浮腫を認めることもあるが, 腫瘍自体も描出されるので比較的容易に除外診断できる。

多発性骨端異形成症や脊椎骨端異形成症などを含む骨端異形成症も同様に単純 X 線所見や MRI 所見で ONFH と類似の所見を認める場合があり注意を要する。骨端異形成症は、大腿骨頭の骨端部に種々の程度の骨化障害を生じる。骨化障害が高度の場合は低身長や特徴的な全身所見により診断は比較的容易であるが、骨化障害が軽度の場合は全身所見に乏しい。骨化障害に伴う関節軟骨の肥厚のため、単純 X 線像における関節裂隙の開大や MRI 所見が除外するポイントとなる。

なお、実際の臨床現場において、早期の ONFH であれば MRI T1 強調像で帯状低信号域を認めるものの、単純 X 線所見が正常であるので診断基準を1項目しか満たしていないことになる。このような場合に ONFH と診断できるかどうかについては、現在、議論がなされているところである。

### ●エビデンス;

- 277 関節の股関節疾患に対し、JIC 診断基準に照らし合わせると、診断基準 5 項目中 2 項目以上満たせば感度 91%、特異度 99%で ONFH の確定診断が可能であった。(RHM10463726. EV level R-III)
- JIC 診断基準病型分類の信頼性を明らかにするために、独立した 6 人の整形外科医が 0.5T MRI と 1.5T MRI の股関節 MRI それぞれ 20 例を 4-5 週間の期間をあけて 2 回判定したところ、検者間一致率は 0.5T MRI で 85% (重み付け  $\kappa$  係数; 0.709) 1.5T MRI で 82% (重み付け  $\kappa$  係数; 0.724) であった。検者内一致率は 0.5T MRI で 82% (重み付け  $\kappa$  係数; 0.780) , 1.5T MRI で 80% (重み付け  $\kappa$  係数; 0.800) であった。0.5T MRI と 1.5T MRI で有意差はなく、JIC 診断基準病型分類は信頼性の高い評価法であることが示唆された。(RHM21347801. EV level C-II)

### ●文献

- 1) (RM12355139) 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: 601-5.
- 2) (RHM10463726) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, et al : Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 590-5.
- 3) (RHM21347801) Nakamura J, Kishida S, Harada Y, et al : Inter- observer and intra-observer reliabilities of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare type classification system for osteonecrosis of the femoral head. Mod Rheumatol 2011; 21: 488-94.

## CQ 3-2 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断は

### 要約

臨床症状・画像所見が特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）と類似しているものの、その診断基準を満たさない疾患として、変形性股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊型股関節症などがあり、その診断に注意を要する。

### ●解説

ONFH を早期から正しく診断することは、薬物療法や骨切り手術など、関節を温存する効果的な治療法を選択することが可能となるため重要である。MRI 検査は早期 ONFH の診断には有用であり、T1強調像にて帯状低信号域を認めれば ONFH と診断できる。

単純 X 線像で紛らわしい所見を呈する疾患や、MRI 所見にて大腿骨頭内にびまん性にT1強調像で低信号 T2 強調像の領域である、いわゆる骨髓浮腫を呈する可能性のある疾患との鑑別が必要となる<sup>1,2)</sup>。ONFH では必ずバンド像を伴って骨髓浮腫が認められることが、他の骨髓浮腫を呈する疾患との鑑別ポイントとなる。

### 鑑別診断

#### 1) 変形性股関節症<sup>2)</sup>

二次性股関節症の一つの原因に ONFH が含まれているが、他の原因による股関節症との鑑別は必要である。変形性股関節症の単純 X 線像で、大腿骨頭の骨嚢胞が ONFH の帯状硬化像と誤って診断されることは比較的多い。MRI 所見で骨嚢胞の辺縁部が T1 強調像で低信号となるが、内部が T1 強調像で均一な低信号、T2 強調像で均一な高信号となり、ONFH とは異なる。骨シンチグラフィでは変形性股関節症においては cold in hot 像を呈さないことがポイントとなる。

#### 2) 一過性大腿骨頭萎縮症<sup>2,3)</sup>

MRI で大腿骨頭から大腿骨頸部にかけての広い範囲に明らかな骨髓浮腫像を呈する点から、ONFH と鑑別しにくいことがある。一過性大腿骨頭萎縮症の病因と病態は十分には解明されていない。一過性大腿骨頭萎縮症では単純 X 線像で大腿骨頭のやや外側よりから大腿骨頸部にかけて骨萎縮像を認め、大腿骨頭の輪郭が不鮮明となる。MRI では骨髓浮腫像は認めるも、ONFH に典型的な帯状低信号域を認めない。また、骨シンチグラフィで cold in hot 像を呈さず、びまん性の著明な hot 像を呈する。治療は基本的に対症療法で、大腿骨頭の圧潰を生じやすい ONFH とは関節機能の予後が大きく異なるため、できるだけ早期に鑑別を行って正しい治療方針を決定することが重要である。

### 3) 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折<sup>2,3,4)</sup>

高齢女性に多く骨粗鬆症を基礎疾患とすることが多いが、若年者にも発生する。発症時には疼痛の程度に比べて単純 X 線像における所見に乏しい。MRI で大腿骨頭内に骨髄浮腫像を認め、関節軟骨下に T1 強調像で不規則な低信号域を呈するため、ONFH でみられる典型的な帯状低信号域との鑑別が必要である。ONFH で T1 強調像における帯状低信号域は通常末梢側に凸であるが、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の場合は低信号域が関節軟骨面に近接し、中枢側に凸ないし関節面に平行な形態をとることが多い。

### 4) 急速破壊型股関節症<sup>2)</sup>

明らかな誘因なく正常な股関節に疼痛が生じ、6～12 ヶ月以内に関節の変性・破壊が進行する疾患であり、ONFH を含め、感染、関節リウマチなどの炎症性関節炎、Charcot 関節等との鑑別が必要である。単純 X 線像では、初期には関節裂隙の狭小化を認め、進行と共に骨頭の破壊像を認める。MRI では骨髄浮腫像は認めるも、ONFH に典型的な帯状低信号域を認めない。

## ●エビデンス

- 高容量ステロイド全身投与された100例200関節に対しMRIを用いてスクリーニングを行ったところ、投与後平均14週以内において48関節に大腿骨頭軟骨下骨での信号変化を認めた。その後経過観察可能であった47関節中13関節で疼痛出現後に骨髄浮腫像を認め、うち11関節に圧潰を認めた。残りの34関節中31関節において帯状信号域が持続していたが、その後の圧潰は認めなかった。一方、残りの3関節については1年以内に帯状信号域は消失した。(RHM10701618. EV level C-II)
- 他院で ONFH と診断された 50 例中 24 例が ONFH との診断に至らず、その内訳は変形性股関節症が 10 例(41%)、一過性大腿骨頭萎縮症が 7 例(29%)、急速破壊型股関節症が 4 例(17%)、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が 3 例(13%)であった。また、誤診された患者の特徴は、女性・高齢・片側性・ステロイド全身投与歴なしであり、このような因子が重なる場合は、ONFH と診断する際に注意を払う必要があることが示唆された。(RHM27755641. EV level R-III)
- 60才以上の軟骨下骨が圧壊した30例のMRI所見について組織像を用いて検討したところ、ONFHではMRIで骨頭に凹型のT1低信号域を認める一方、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折では関節面に凸型の不整なT1低信号域を認めた。(RM20566783. EV level C-II)
- 60才以上のONFH患者22例およびSIF患者22例の解析によると、レントゲン上大腿骨頭の圧壊を認めた時にステロイド投与歴もしくは習慣性飲酒がない女性であれば、まず大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折を念頭に置くべきである (RM23995552. EV level C-II)。
- 69例のONFHもしくは一過性大腿骨頭萎縮症に対しMRI検査を行ったところ、ONFHでは骨頭骨端部に明瞭に分界された信号域を認めるが、一過性大腿骨頭萎縮症ではT1強調像にてびまん性に低信号域、T2強調像で高信号域の領域を認めた(RM10429713. EV level C-III)。

## ●文献

- 1) (RHM10701618) Iida S, Harada Y, Shimizu K, et al : Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 735-43.
- 2) (RHM27755641) Ando W, Yamamoto K, Koyama T, et al : Radiologic and Clinical Features of Misdiagnosed Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthopedics* 2017; 40: e117-e123.
- 3) (RM10429713) Vande Berg BE, Malghem JJ, Labaisse MA, et al : MR imaging of avascular necrosis and transient marrow edema of the femoral head. *Radiographics* 1993; 13: 501-20.
- 4) (RM20566783) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, et al : MRI evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years old or older: Differentiation of subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W63-8.
- 5) (RM23995552) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, et al : The utility of clinical features for distinguishing subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; 133: 1623-7.

### CQ 3-3 特発性大腿骨頭壊死症の重症度は

#### 要約

重症度分類として壊死部の荷重部に占める割合で病型 (Type) 分類, 及び病期 (Stage) 分類が策定されている.

#### <重症度分類>

##### 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型(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 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

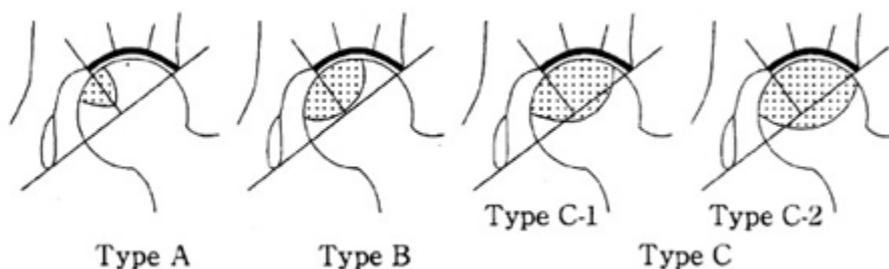
注 1) X 線/MRI の両方またはいずれかで判定する.

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二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.



##### 特発性大腿骨頭壊死症の病期(Stage)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)

## ●解説

厚生労働省特定疾患・特発性大腿骨頭壊死症調査班では診断基準のみならず、病期・病型分類を策定し、本邦では 2001 年改訂版が現在用いられている<sup>1)</sup>。

国際的には病期分類については、Ficat and Arlet<sup>2)</sup>、Steinberg<sup>3)</sup>、ARCO (Association Research Circulation Osseous)<sup>4)</sup>からそれぞれ報告があり、国際的に用いられている。また壊死範囲の広がりについては Steinberg 分類<sup>3)</sup>、ARCO 分類<sup>4)</sup>、JIC 分類<sup>1)</sup>、Modified Kerboul 病型分類<sup>5)</sup>が国際的に広く用いられている。海外の既報と治療成績を比較するためには理解しておく必要がある。

病型分類として、Steinberg 分類では体積を計測するために特別なソフトウェアを必要とし評価に時間を要すること、また、modified Kerboul 分類では壊死域の関節面にかかる部分を計測するのか、スライスで最も大きい部分を計測するのかあいまいな部分がある点に留意する必要がある。一方、JIC 分類は中央冠状断面での評価で簡便であり実用的である。

### 〈Ficat and Arlet 病期分類〉<sup>2)</sup>

Stage 0: 反対側に ONFH を認めているが、臨床的・レントゲン所見は正常

Stage I: 鼠径部痛はあるもののレントゲン所見では正常か、わずかに骨梁の低下を認める

Stage II: 股関節痛は持続もしくは悪化し、レントゲン上、帯状硬化像を認めるもの。関節裂隙は保たれている。

Stage III: レントゲン上、軟骨下骨折による crescent sign や flattening を認め、圧潰が生じている。関節裂隙は保たれている。

Stage IV: 大腿骨頭の扁平化や関節裂隙狭小化など関節症性変化を伴う。

### 〈Steinberg 分類〉<sup>3)</sup>

(病期分類)

Stage 0: レントゲン、骨シンチ及び MRI で正常あるいは診断所見なし。

Stage I: レントゲンは正常であるが、骨シンチあるいは MRI で異常所見を認める。

Stage II: 骨頭内に嚢胞及び硬化像を認める。

Stage III: 軟骨下骨の陥没による crescent sign の出現

Stage IV: 大腿骨頭の扁平化

Stage V: 寛骨臼側の変化の有無を問わない関節裂隙の狭小化

Stage VI: 進行期退行性変化

(病型分類)

Stage I, II A: 壊死範囲 $\leq$ 15% B: 壊死範囲 15-30% C: 壊死範囲  $>$ 30%

Stage III A: Crescent 長  $\leq$ 15% B: Crescent 長 15-30% C: Crescent 長  $>$ 30%

Stage IV A: 圧潰範囲 $\leq$ 15% あるいは $<$ 2mm の圧潰 B: 圧潰範囲 15-30%あるいは 2-4mm の圧潰 C: 圧潰範囲 $>$ 30%,あるいは $>$ 4mm の圧潰

<ARCO (Association Research Circulation Osseous) 病期分類><sup>4)</sup>

(病期分類)

Stage 0: レントゲン, 骨シンチ及びMRIで正常であり, 組織像のみ異常所見を認める. 骨頭壊死症発症の危険因子を有し, 股関節痛のある患者, あるいは対側の骨頭壊死が診断されている場合を Stage 0 とする.

Stage 1: レントゲン, CT は正常であるが, 骨シンチとMRIで特徴的な所見(壊死領域周囲の帯状低信号域)を認める.

Stage 2: レントゲンにて骨頭内に嚢胞及び硬化像を認める. しかし, 骨頭は球形を保ったままで正面像, 側面像において軟骨下骨折の所見はない.

Stage Early 3: レントゲン, CT, 断層撮影で軟骨下骨折による crescent sign の出現. しかし, 骨頭は球形を保ったままで圧潰を認めない.

Stage Late 3: レントゲンで大腿骨頭のしかし圧潰を認める. 関節裂隙狭小化は認めない.

Stage 4: 関節症性変化

(病型分類)

Stage 1, 2 A: 壊死範囲 $\leq$ 15% B: 壊死範囲 15-30% C: 壊死範囲  $>$ 30%

Stage early 3 A: Crescent 長  $\leq$ 15% B: Crescent 長 15-30% C: Crescent 長  $>$ 30%

Stage late 3 A: 圧潰範囲 $\leq$ 15% あるいは $<$ 2mm の圧潰 B: 圧潰範囲 15-30%あるいは 2-4mm の圧潰 C: 圧潰範囲 $>$ 30%,あるいは $>$ 4mm の圧潰

<Modified Kerboul 病型分類><sup>5)</sup>

MRI 正面像及び側面像おける, 骨頭円周上の壊死範囲が占拠する角度をそれぞれ A, B とする .

Grade 1;  $A+B < 200^\circ$

Grade 2;  $200^\circ < A+B < 249^\circ$

Grade 3;  $250^\circ < A+B < 299^\circ$

Grade 4; A+B  $\geq$  300°

## ●エビデンス

- 1970年代後半より、ONFHの病期とX線所見、骨シンチと関連について報告された (RM3155745. **EV level C-III**).
- その後、MRIの登場によりONFH初期の範囲が検出できるようになった。ONFH初期患者に対するMRI画像と組織像を比べたところ、組織診断での骨・骨髄壊死部位はT1強調像での低信号域、造影剤では造影されず、T2強調像でも低信号域の部位と一致していた。また、組織診断で骨梁を伴わない境界部の帯状の線維組織は、T1強調像での低信号域かつ造影剤で造影される部位と一致していた。(RM1578452. **EV level; C-II**)
- 55関節のONFH患者のMRI、骨シンチを用いた解析でMRIが骨シンチよりも予後予測には有用であった。特に、MRIにおける大腿骨頭を横断する帯状低信号域が圧壊の予後予測に有用であった。(RM1555357. **EV level C-II**)
- 骨頭圧潰を生じていない初期のONFH患者50例66関節に対し、X線で平均49か月、MRIで平均44か月の予後を調査したところ、21股(32%)に圧潰を認めた。壊死範囲が直径の4分の1以上に広がり荷重部の3分の2以上に認めた23関節中17関節(74%)が32か月までに圧潰を認めた。(RHM8113255. **EV level R-III**)

## ●文献

- 1) (RM12355139) 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: 601-5.
- 2) (RM3155745) Ficat RP : Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg Br 1985; 67: 3-9
- 3) (RM7822393) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR : A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br 1995; 77: 34-41.
- 4) (RH00006) ARCO (Association Research Circulation Osseous) : Committee on Terminology and Classification. ARCO News 1992; 4: 41-6.
- 5) (RHM17079365) Ha YC, Jung WH, Kim JR, et al : Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. J Bone Joint Surg Am 2006; 88 Suppl 3: 35-40.
- 6) (RM1578452) Hauzeur JP, Sintzoff S Jr, Appelboom T, et al : Relationship between magnetic resonance imaging and histologic findings by bone biopsy in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Rheumatol. 1992; 19: 385-92.

- 7) (RM1555357) Kokubo T, Takatori Y, Ninomiya S, et al : Magnetic resonance imaging and scintigraphy of avascular necrosis of the femoral head. Prediction of subsequent segmental collapse. Clin Orthop Relat Res 1992; 277: 54-60.
- 8) (RHM8113255) Shimizu K, Moriya H, Akita T, et al : Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 215-23.

## CQ 3-4 特発性大腿骨頭壊死症の自然経過は

### 要約

特発性大腿骨頭壊死症は荷重部 2/3 を超える大きな壊死領域(病型 typeC1, C2)で圧潰しやすく病期が進行しやすい (Grade A).

壊死領域は小さくても荷重部に存在する例では圧潰をきたす例がある(Grade C).

片側例で、対側に壊死が発生することは、基礎疾患の病勢再燃に伴うステロイド増量例などに限られ、アルコール関連ではまれである (Grade C).

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の自然経過について、ONFH の進行を病期 stage の進行とすると、壊死領域の大きさと局在(size and location)が予後予測に重要である<sup>1)</sup>。MRI 中央冠状断像における壊死領域の大きさと荷重部での局在をもとにした厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班班会議病型分類(type 分類)では、大腿骨頭圧潰率は、type A; 0%, type B; 0~29%, type C1; 13~26%, type C2; 50~86% と報告されている<sup>2-4)</sup>。壊死部体積をもとにした Steinberg 分類では、THA 施行率は、grade A(15%未満); 7%, grade B (15-30%); 31%, grade C (15%以上); 33% と報告されている<sup>5)</sup>。一方、MRI 中央冠状断像及び中央矢状断像での壊死部角度をもとにした modified Kerboul 分類では、cut off を  $\leq 190^\circ$  ,  $191-239^\circ$  ,  $240^\circ \leq$  と設定すると累積生存率は各々100%, 50%, 0%であった<sup>6)</sup>。ただし壊死領域は小さくても荷重部に存在する例では圧潰をきたす例について報告されている<sup>7,8)</sup>。なお性別、年齢、BMI、関連病因による進行の差を見出す報告はほとんど見られない。また、片側 ONFH 例で、反対側に壊死が発生することは、基礎疾患の病勢再燃に伴うステロイド増量例などに限られ、アルコール関連ではまれである<sup>3,9)</sup>。MRI での ONFH 診断をもとにした前向き研究では、6 か月~3 年で症状が出現し、1~7 年で圧潰する例が多いと報告されている<sup>2,4)</sup>。

壊死領域の大きさ・位置と自然経過の関係

報告者	対象例の病期	関節数	平均追跡期間	自然経過 (病型ごとの圧潰率)
Sugano N <sup>1)</sup>	ARCO Stage I	16, SLE	5 年	圧潰率 A:0%, B:0%, C:75%
Min BW <sup>2)</sup>	Steinberg Stage I, II	81	8.3 年	圧潰率 A:0%, B:0%, C1:13%, C2:86%
Nakamura J <sup>3)</sup>	(Stage I, II)	101 SLE	7.1-12.9 年	圧潰率 A:0%, B:29%, C1:26%, C2:50%
Zhao FC <sup>4)</sup>	ARCO Stage I, II	190 SARS	7 年	圧潰率 A:0%, B:2%, C1:26%, C2:80%

Nishii T <sup>8)</sup>	ARCO Stage I, II, III	54	6 年	圧潰率 A:24%, B:50%, C:76%
Shimizu K <sup>10)</sup>	Ficat Stage I, II	66	4 年	圧潰率 A:0%, B:13%, C:71%
Nam KW <sup>11)</sup>	Steinberg Stage I, II	105	7.7 年	有症状率 A:27%, B:54%, C:75%

## ●エビデンス

- SLE 60 例を対象に股関節 MRI を撮像し調査した。経過観察期間は平均 5 年(3~7 年)で、男性 2 例・女性 58 例、平均 34 歳(14~57 歳)であった。ステロイド最大投与量は平均 47mg/日(10~100mg/日)、パルス例は 16 例、総投与量は平均 23800mg(5400~94900mg)、SLE 診断から研究開始まで平均 6.5 年(9か月~18 年)であった。ONFH は 9 例(15%) 16 関節(13%)に見られた。ONFH 発生とステロイド量に相関は見られなかった。Type A; 6 関節, Type B; 2 関節, Type C; 8 関節で, Type C; 6 関節が SLE 診断後 2~5 年で圧潰した。SLE に対する治療後 1 年で股関節 MRI に異常所見が見られなければ, ONFH 発生の危険性は小さいと考えられた。(RHM8050208. EV level R-V)
- NFH 両側例のうち片側が無症状であった 81 例 81 関節を対象とした。男性 68 例, 女性 13 例, 平均 50.5 歳(22-77 歳), アルコール関連は 39 例(48%), ステロイド関連は 12 例(15%), 関連なしは 30 例(37%)であった。経過観察期間は平均 8.3 年(5~16 年)で, 病型(type A/B/C1/C2)は 3/35/15/28 関節であった。最終調査時, 31 関節(38%)で症状があり 26 関節(32%)が圧潰していた。診断から症状出現までは平均 3.4 年(0.7~8.9 年), 圧潰までは平均 4.1 年(1.2~11.9 年)であった。病型(type A/B/C1/C2)について, 症状を呈した 31 関節では 0/1/2/28, 圧潰した 26 関節では 0/0/2/24 で, type C2 は圧潰の危険因子 (hazard 比 6.35; 95%CI: 1.18-34.11, p=0.031)であった。年齢, 性別, 体重, 関連因子, 経過観察期間は圧潰の危険因子ではなかった。(RM18327630. EV level R-V)
- SLE 201 例を対象とし MRI で ONFH と Osteonecrosis of the femoral condyle (ONFC)について調査した。最短 10 年以上(平均 13.6 年, 10-20 年)経過観察可能であった SLE 144 例 537 関節(股関節 251 関節, 膝関節 286 関節, 平均 26 歳時 SLE 発症, 平均最大ステロイド投与量:プレドニン換算 57mg/日)で, ONFH 発生 101 関節(40%), ONFC 発生 137 関節(47.9%)であった。ONFH 101 関節のうち, 壊死領域の縮小が見られたのは 52 関節(51%)で, type A: 6/6 関節(100%, 平均 7.1 年, うち完全消失 4 関節), type B: 5/7 関節(71%, 平均 7.4 年, うち完全消失 1 関節), type C1: 21/42 関節(50%, 平均 12.9 年, うち完全消失 2 関節), type C2: 20/42 関節(48%, 平均 11.7 年, うち完全消失 2 関節)であった。Cox 回帰分析では壊死領域縮小のハザード比は再燃しない SLE で 2.3 倍, typeA で 2.5 倍であった。壊死領域縮小と, ループス腎炎・CNS ループス・骨粗鬆・抗リン脂質抗体・ステロイド総投与量・ステロイド投与期

間とは関連は見られなかった。圧潰は type A: 0/6 関節(0%), type B: 2/7 関節(29%), type C1: 11/42 関節(26%), type C2: 21/42 関節(50%)であった。4 関節で経過中新たな壊死が発生したが、これらはすべて SLE が再燃しステロイド増量となった例であった。(RHM20605878. EV level R-IV)

- Severe acute respiratory syndrome (SARS) 患者診療にあたり SARS に感染した医療従事者で、ONFHと診断した 117 例 190 関節を、6か月ごとに7年まで経過観察した。男性 39 例, 女性 78 例, 平均 32 歳 (19~59) 歳で、プレドニン総投与量は平均 4903mg (800~16600mg) であった。診断時 ARCO stage I が 168 関節, stage II が 22 関節であった。症状を呈した 38 関節には頸部を開窓した bone impaction grafting を施行された。経過中, 66 関節 (34.7%) が症状を呈し, 50 関節 (26.3%) が圧潰した。ステロイド投与後 3 年以内に, 57 関節が疼痛を生じ, 32 関節が圧潰した。10 関節(5.2%)では MRI で壊死所見が消失した。ステロイド投与から ONFH 診断まで平均 6.3 か月 (2.2-10 か月), 圧潰まで平均 37.3 か月(5-90 か月)で、疼痛出現から圧潰まで平均 16 か月(0-59 か月)であった。圧潰 50 関節と非圧潰 140 関節の比較では, 病型(type A/B/C1/C2, 圧潰:0/1/17/32, 非圧潰:41/42/49/8, p=0.000), 壊死体積(圧潰:21.4mm<sup>3</sup>, 非圧潰:10.1 mm<sup>3</sup>, p=0.000), MRI 冠状断像での viable lateral column(圧潰: 9.8%, 非圧潰: 39.8%, p=0.000)で有意差が見られ, 年齢,性別,総ステロイド量では差は見られなかった。(RM23412187. EV level R-II)
- 連続する ONFH 症例 73 関節を対象とした。Steinberg 分類 (Pennsylvania 分類) で (stage 1/2) は 11/62 関節, (Grade A/B/C) は 14/13/46 関節であった。Stage と Grade の組み合わせは, (1A/2A)が 3/11 関節, (1B/2B) が 4/9 関節, (1C/2C) が 4/42 関節であった。全例 core decompression と cancellous bone grafting を施行した。経過観察期間は平均 3.3 年 (2-6 年)で, 術前と最終観察時の Harris Hip score (HHS), X 線所見の進行程度, THA の有無について調査した。HHS は (1A/1B) でそれぞれ 14.3/5.0 点の改善を認めたが, 1C では 12.0 点改悪した。(2A/2B) も同様に 9.6/2.6 点の改善を認めたが, 2C では 2.9 点改悪した。(Grade A/B/C) では(10.6 点改善/3.3 点改善/3.6 点改悪) であった。Stage 1/2 間で HHS に差はなかった。X 線評価では, 0-21 点法 (0 が良い) で評価を行った。〈例:Stage 1 が 2 (grade が変わらず) となると 3 点悪くなると定義〉。(1A)は X 線評価で不変であり, (1B/1C) は 8.5/6.3 点進行し, (1A/1B/1C 間) で有意差を認めた (p=0.01)。 (2A/2B/2C) で 1.5/2.4/3.9 点進行した(p=0.05)。Grade では(A-B, A-C 間)で有意差を認めたが, (B-C 間)に有意差はなかった。THA の有無は (1A/1B/1C) で 0/25/50%, (2A/2B/2C)で 9/33/31%で (Grade A/B/C) で 7/31/33%であった。(A-B, A-C 間) で有意差を認めた(p=0.048)。(RHM20605878. EV level R-IV)
- 圧壊を認めない連続する 33 例 37 関節を対象とした。男 31 例 (34 関節), 女 2 例 (3 関節) で平均年齢 47 歳 (18-68 歳), アルコール関連が 28 例 (31 関節), ステロイド関連が 3 例 (4 股), 関連なしが 2 例 (2 股)であった。Ficat 分類 (stage 1/2A/2B) が 22/11/4関節であった。

18 関節に core decompression と cancellous bone grafting を施行し、残り 19 関節は非手術群であった。手術群 18 関節の Ficat 分類は (stage 1/2A/3B) が 10/7/1 関節で、非手術群は 12/4/3 関節であった。Primary end point を圧潰とし、5 年以上の経過を調査した。手術群の 14 関節と非手術群の 15 関節が 3 年以内 (3~36 か月) に圧潰を認めた。8 関節で観察期間中に圧潰は生じなかった (5~8 年)。Modified Kerboul 分類 (grade 1/2/3/4) は、5/9/16/7 関節であった。性別に差はあったが、関連因子、stage、有症状率、治療に差はなかった。Grade 1 が圧潰認めず(平均観察期間 7 年)、Grade 2 は 6 関節が圧潰 (15 か月以内、平均 9 か月で圧潰; 6-15 か月)、Grade 3 は全例 (16 関節) で圧潰 (36 か月以内、平均 9 か月で圧潰; 3-36 か月)、Grade 4 は全例 (7 関節) で圧潰 (12 か月以内、平均 6 か月; 3~12 か月)。圧潰を終点とした累積生存率は 4 群間で有意差を認めた (log rank test  $p < 0.01$ )。Grade (1/2)と(3/4) を比較した際に、(3/4)は圧潰の危険因子であった (調整 HR 8.2; 95%CI 2.5-26.9,  $p=0.00$ ) であった。また、cut off を  $\leq 190^\circ$  (4 関節),  $191-239^\circ$  (8 関節),  $240^\circ \leq (25$  関節)と設定すると累積生存率は 100/50/0%であった。(RHM17079365. EV level R-IV)

- $< 5\text{cm}^3$  で  $< 10\%$  の体積を有し無症状の Steinberg stage I ONFH 40 例 40 関節を対象とした。男性 30 例・女性 10 例、平均 41 歳 (27~53 歳) で、30 例は反対側に有症状の ONFH があり、10 例は膝・肩に ON があり検査され検出された。経過観察期間は平均 136 か月 (120~144 か月) で、ステロイド関連; 11 例、アルコール関連; 20 例、関連なし; 9 例であった。ステロイド関連の平均投与量は 600mg (400~3000mg) であった。経過中に 38 関節 (88%) が症状を呈し、診断後 12 年以内に 29 関節 (73%) が圧潰した。診断から症状出現までは平均 80 か月 (63~134 か月) で、症状がおこってから圧潰を生じるまで少なくとも 6 か月のインターバルがあった (平均 12 か月, 6~38 か月)。診断から圧潰までは平均 92 か月 (70~140 か月) であった。最終調査時、5 関節 (stage I: 2 関節, II: 3 関節) が無症状で、6 関節が stage II で症状あり、29 関節が圧潰していた。体積は小さいが荷重部に存在する ONFH は圧潰の危険性高く長期にわたって経過観察必要である。(RHM17079365. EV level R-I)
- 圧潰がないか crescent sign のみ呈する ONFH 35 例 54 関節を対象とした。男性 11 例・女性 24 例、平均 41 歳 (18~77 歳) で、ステロイド関連 45 関節、アルコール関連 7 関節、関連なし 2 関節であった。経過観察期間は平均 73 か月 (60~129 か月) で、ARCO stage 1; 32 関節, stage 2; 9 関節, stage 3 (crescent sign のみ); 13 関節であった。最初に症状があったのは 20 関節で、11 関節は crescent sign があり、6 関節は 6 か月以内に圧潰した。症状のなかった 34 関節のうち 4 関節は早期に圧潰し、2 関節は crescent sign があり、2 関節は 6 か月以内に圧潰した。経過中 26 関節は圧潰せず病型は typeA/B/C; 16/4/6 関節であった。28 関節 (52%) が圧潰し、病型は typeA/B/C; 5/4/19 関節で、うち 9 関節は壊死領域が内側 2/3 未満の小さな壊死例であった。これら 28 関節のうち 15 関節 (54%) で圧潰の進行が停止し、特に小さな壊死例 9 関節中 8 関節で停止していた。圧潰停止した 15 関節の病型は typeA/B/C; 5/3/7 関節で、15 関節中 11 関節は 2 mm 未満の圧潰で、10 関節は無症状であった。圧潰は

必ずしも悪い予後となるわけではなく、2 mm未満の圧潰と荷重部内側 2/3 以内の壊死例については圧潰が停止し外科的治療なしで症状が改善する可能性がある。(RHM11853079. **EV level R-V**)

- MRI で片側だけの ONFH と診断した ONFH 46 例を対象とした。男性 29 例・女性 17 例、平均 41 歳(16~71 歳)で、ステロイド関連; 23 例, アルコール関連; 16 例, 関連なし; 7 例であった。ONFH 診断から研究開始まで平均 3.1 年(1 か月-20 年)であった。平均 5.5 年(3~8 年)の経過中、片側に ONFH が発生したのはアルコール関連の 1 例(2%)で圧潰を生じた。片側 ONFH で反対側に ONFH 発生することはまれで、壊死所見のみられない側は stage 0 ではなく正常と考えられた。(RHM11853079**EV level R-V**)
- 圧潰していない無症状の ONFH 50 例 66 関節を対象とした。男性 14 例, 女性 36 例, 平均 42 歳(19~64 歳), アルコール関連は 7 関節, ステロイド関連は 55 関節, 関連なしは 4 関節であった。経過観察期間は平均 49 か月(16~84 年)で, MRI を撮像して評価した。21 関節(32%) が 32 か月までに圧潰した。骨頭直径の 1/4 以上の大きさで, 荷重部の 2/3 以上をしめる壊死例 23 関節のうち, 17 関節(74%) が 32 か月までに圧潰した。(RM8113255. **EV level R-V**)
- ONFH 両側例のうち片側が無症状であった 105 例 105 関節を対象とした。男性 84 例, 女性 21 例, 平均 50 歳(23~73 歳), アルコール関連は 54 例 (51%), ステロイド関連は 20 例 (19%), 関連なしは 31 例 (30%)であった。経過観察期間は平均 7 年 8 か月(10 か月~22 年 8 か月)で, Steinberg 分類 stage I: 62 関節 (59%), stage II: 43 関節 (41%) で, 病型 (type A/B/C)は 22/28/55 関節であった。最終調査時, 62 関節 (59%)で症状があり圧潰していた。診断から症状出現までは平均 2 年 1 か月(1 か月~11 年)であった。多変量解析では, 年齢, 性別, BMI, 関連因子, 病型は有意な圧潰の予後予測因子ではなく, 壊死領域の大きさ (MRI 中央冠状断像と中央矢状断像での割合を乗じた指標)が有意な予後予測因子で, 1%増加すると危険度が 1.029 倍増加した(95%CI: 1.014-1.045)。壊死領域が 30%未満の小さな壊死例で無症状例には治療は必要ない。病型 (type A/B/C)について, 症状を呈した 62 関節では 6/15/41, 症状を呈さなかった 43 関節では 16/13/14 であったが, 多変量解析では有意な予後予測因子ではなかった。(RM18310696. **EV level R-IV**)
- MEDLINE, EMBASE bibliographic database で 2008 年 6 月 30 日までに 'osteonecrosis', 'avascular necrosis', and 'asymptomatic' で検索し適応条件を満たした 16 の論文を対象に systematic review を行った。無症状であった総数 664 関節中 394 関節(59%)で症状が出現または圧潰を生じた。診断から平均 39 か月であった。骨頭の圧潰は平均 49 か月で起こった。レントゲン上での small size (骨頭の 25%以下) は 101 例中 7 例 (7%), medium-size (25-50%) は 12/48 (25%), large-size (50%以上) は 74/88 (84%)で圧潰した。Type A は 6/70 (9%), Type B は 20/106 (19%), Type C は 120/202 (59%)で圧潰した。鎌状赤血球症症例で最も進行し圧潰率は 73%で, SLE 症例が最も予後がよく圧潰率は 17%であった。壊死範囲が小さく, 内側に

限局している症例では圧潰は少なかったが、中等度・大きな壊死領域または荷重部外側にまで位置する壊死領域は進行しやすく、無症状の症例に対しても joint-preserving surgical treatment を考慮するのがよいかもかもしれない。(RHM20844158. EV level R-II)

- 単純 X 線像で所見のない無症状の ONFH 25 例 32 関節を対象とした。年齢は 41 歳 (16~80 歳), 男性 10 例・女性 15 例, ステロイド使用歴あり: 19 例, 習慣性飲酒あり: 5 例, 関連なし: 1 例であった。MRI での壊死領域が内側・上前方に限局する 15 関節では圧潰したものはなく, それ以外の大きな壊死領域を有する 17 関節中 14 関節で 2~43 か月の経過中に圧潰した。(RM8444940. EV level R-V)
- 68 例の無症状の ONFH 例を対象とした。24 例は片側例, 44 例は両側例の無症状側で, アルコール関連; 28 例, ステロイド関連; 14 例, 関連なし; 26 例であった。診断後平均 2.3 年で 38 例 (55.9%) が症状を呈した。壊死領域の大きさが大きく, 大腿骨頭外側までに広がりがある (有症状率, lateral; 76%, center; 38%, medial; 10%,  $p=0.002$ ) 大きな壊死 (有症状率, large; 84%, medium; 69%, small; 10%,  $p<0.0001$ ) で症状を有していた。(RM23340674. EV level R-V)
- ONFH 63 例 72 関節を対象とした。男性 27 例, 女性 45 例, 平均 35 歳 (17~64 歳), アルコール関連; 9 例, ステロイド関連; 49 例, 関連なし; 5 例であった。症状あり; 46 関節, 症状なし; 26 関節, 経過観察期間は平均 6 年 1 か月 (4~12 年) で, Steinberg 分類 stage I: 42 関節, II: 30 関節で, 病型 (type A/B/C) は 5/8/59 関節であった。最終調査時, 46 関節 (64%) で症状があり, 病型は type B: 2 関節, type C: 44 関節であった。最初に症状があった 46 関節はいずれも症状を有したままであった。Type C で症状がなかった 15 関節は, Stage I: 9 関節, II: 4 関節, III: 2 関節で, II 及び III の 6 関節で帯状硬化像が厚く壊死領域の硬化像が見られていた。(RM9973986. EV level R-V)
- ONFH 患者で, 大腿骨頭の外側支柱の有無がその大腿骨頭の予後を規定するかどうかを検討した。自然経過観察群 87 例 127 関節, 関節温存術群 42 例 72 関節, フォロー期間は自然経過観察群 3 年 (3~8 年), 骨頭温存術群は 5 年。大腿骨頭冠状断像にて, 骨頭を外側から 30%, 40%, 30% の三つの領域に分けた。Type I が内側支柱, 中間支柱に壊死が存在するものの, 外側が保たれているもの, Type II が外側支柱の一部に壊死が及んでいるもの, Type III が外側支柱の全体に壊死が及んでいるものと定義した。大腿骨頭の圧潰をきたしたものは, 自然経過観察群では Type I: 4/37 関節 (10.8%), II: 20/47 関節 (42.6%), III: 41/43 関節 (95.3%), 骨頭温存術群では Type I: 0/10 関節 (0%), II: 7/32 関節 (21.8%), III: 18/30 関節 (60.0%) で各群間に有意差を認めた。外側支柱が ONFH の圧潰を保持するための重要な役割を担っている可能性がある結論付けた。(RHM24683652 EV level R-III)
- 圧潰のない ONFH 47 例 65 関節を対象とし, 壊死領域の体積, 壊死領域中心の緯度・経度と圧潰との関連を調査した。33 関節 (51%) が圧潰し 32 関節が平均 30 か月 (24~37 か月) の経過で圧潰を認めなかった。%壊死体積は平均 31.3% (1.1~97.1%), 緯度は平均 45.6 度 (-5.7~84 度), 経度は平均 55.7 度 (-35.6~164.4 度) であった。多変量解析では %壊死体積

と圧潰に有意な相関を認めた。圧潰を認めたのは、Steinberg 分類 group A (15%以下)16 関節中 1 関節(6%)， group B (15-30%) 19 関節中 8 関節(42%)， group C (30%以上) 30 関節中 24 関節(80%)であった。Group C において圧潰と緯度・経度の相関は見られなかったが， group A・B では緯度・経度が大きい壊死領域で圧潰を認め，たとえ小さな壊死領域であっても，前上方(緯度； 40～70 度，経度； 50～100 度)に存在する壊死は圧潰の危険因子であった。(RHM12072757. EV level R-V)

- 股関節に症状のない SLE 患者 66 例(少なくともプレドニン 5mg/日を 6 か月以上服用)を対象に MRI でスクリーニング検査を行った。8 例 (12%) 11 関節 (8 関節) において MRI で ONFH 所見を認め，大きさは骨頭比 1～46%で，Steinberg stage I; 10 関節， II; 1 関節であった。壊死あり群となし群の比較で，危険因子は African-American origin，プレドニン最大投与量>30mg，偏頭痛，レイノー症状の有無であった。12 か月後に，初回 MRI で所見のなかった 58 例中 43 例で MRI を経時的に施行したが，新たな所見はなかった。(RM9415635. EV level R-V)
- 無症状の HIV 感染例 339 例に対し MRI スクリーニングを施行して初回 MRI で ONFH と診断されたのは 15 例 21 関節， 17～31 か月あけて施行した 239 例(平均 43 歳， 23～70 歳)中，再 MRI で ONFH と診断されたのは 3 例 6 関節であった。症状を有する HIV 感染例 1330 例のうち，ONFH は 22 例 40 関節であった。無症状 HIV/ONFH 例 18 例のうち，9 例は両側例で，中央値 5.7 年の経過でほとんどの症例は無症状か経度の疼痛のみで，2 例 4 関節に THA が施行されていた。有症状 HIV/ONFH 例 22 例のうち，18 例は両側例で 7 例は多発性骨壊死例であった。中央値 26 か月の経過で 13 例に THA が施行されていた。無症状 HIV 例と有症状 HIV 例の比較では，有症状 HIV 例で壊死領域が大きい傾向が見られた。(RHM17278070. EV level R-IV)
- 鎌状赤血球症で片側股関節に症状を呈する ONFH を有する 121 例の無症状の反対側 121 関節を対象とした。男性 70 例・女性 51 例，平均 26 歳(18～31 歳)で，経過観察期間は平均 14 年(10～20 年)であった。ARCO stage 0; 56 関節中 47 関節(84%)が症状を呈し 34 関節(61%)が圧潰した。ARCO stage 1: 42 関節中 40 関節(95%)が 3 年以内に症状を呈し 36 関節(86%)が圧潰した。ARCO stage 2: 23 関節中全例が 2 年以内に症状を呈し圧潰した。症状は圧潰に平均 11 か月先行していた。鎌状赤血球症の ONFH は進行し疼痛を生じ圧潰を生じやすい。THA では合併症が高頻度に生じるので，進行をとどめるような治療が早い時期に考慮されるべきである。(RHM17142405. EV level R-II)

## ●文献

- 1) (RHM8050208), Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, et al : 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.

- 2) (RM18327630) Min BW, Song KS, Cho CH, et al : Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1087–92.
- 3) (RHM20605878) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, et al : Spontaneous repair of symptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus* 2010; 19: 1307–14.
- 4) (RM23412187) Zhao FC, Guo KJ, Li ZR : Osteonecrosis of the femoral head in SARS patients: seven years later. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23: 671–7.
- 5) (RHM10546624) Steinberg ME, Bands RE, Parry S, et al : Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 367: 262–71
- 6) (RHM17079365) Ha YC, Jung WH, Kim JR, et al : Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 3: 35–40.
- 7) (RHM15590840) Hernigou P, Pognard A, Nogier A, et al : Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2589–93.
- 8) (RHM11853079) 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: 130–6.
- 9) (RHM9005899) 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.
- 10) (RM8113255) Shimizu K, Moriya H, Akita T, et al : Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76-A: 215–23.
- 11) (RM18310696) Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, et al : Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 477–84.
- 12) (RHM20844158) Mont MA, Zywielski MG, Marker DR, et al : The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. A systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92-A: 2165–70.
- 13) (RM8444940) Takatori Y, Kokubo T, Ninomiya S, et al : Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75-B: 217–21.
- 14) (RM23340674) Kang JS, Moon KH, Kwon DG, et al : The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop* 2013; 37: 379–84.
- 15) (RM9973986) Ito H, Matsuno T, Kaneda K : Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 358: 149–57.

- 16) (RHM24683652) Sun W, Li ZR, Wang BL, et al. Relationship between preservation of the lateral pillar and collapse of the femoral head in patients with osteonecrosis. *Orthopedics* 2014; 37: e24-8.
- 17) (RHM12072757) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, et al : Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 400: 149-57.
- 18) (RM9415635) Aranow C, Zelicof S, Leslie D, et al : Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2318-22.
- 19) (RHM17278070) Morse CG, Mican JM, Jones EC, et al : The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 739-48.
- 20) (RHM17142405) Hernigou P, Habibi A, Bachir D, et al : The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sick cell disease. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88-A: 2565-72.

## 治療序文（治療方針）

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）と診断が確定すれば、治療方針を決定する必要がある。CQ3-3 で記載されているとおり、大腿骨頭荷重部に占める壊死部の割合で病型（Type）分類が、X線学的所見により病期（Stage）分類が策定されており、治療方針の決定に有用である（表1）。また、ステロイド関連が約半数をしめる ONFH は内科的合併症を有している患者が多く、全身状態の評価は注意を要する。さらには年齢、性別、職業、社会的・経済的背景など各種の臨床情報を考慮して治療方針を決定する。

		Type			
		A	B	C-1	C-2
Stage	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3A	-	2	2, 3, (4, 5)	3, 4, 5
	3B	-	2	2, 3, (4, 5)	3, 4, 5
	4	-	5	5	5

- 1: 定期的な経過観察（保存療法）
- 2: 大腿骨内反骨切り術，各種骨移植術
- 3: 大腿骨頭回転骨切り術，各種骨移植術
- 4: 人工骨頭挿入術
- 5: 人工股関節全置換術

（久保俊一編：股関節学 2014（金芳堂）を改編）

## CQ 4 保存治療

### 前文

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）に対する保存治療の目的は、大腿骨頭圧潰後の疼痛緩和と大腿骨頭の圧潰進行の抑制があげられる。しかしながら、これまでのところわが国において保存治療に関しての十分な症例数や長期の経過観察年数のある報告はなく、システマティックレビューや RCT などのエビデンスレベルの高い論文はない。このため、わが国では保険適応がないが、薬物療法や物理療法、高圧酸素療法なども含めて本章の臨床的クエスチョンとして取り上げた。また、リハビリテーション治療としての運動療法も保存治療のひとつにあげられる。現状では臨床例におけるエビデンスとなるような文献はなく、ひとつの臨床的クエスチョンとしてとりあげることはできなかった。

## CQ 4-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する免荷・装具療法は有用か

### 推奨

特発性大腿骨頭壊死症に対する免荷療法は疼痛の緩和目的に行われるが、長期的な大腿骨頭の圧潰進行の予防効果に関しては不明である。(Grade I)

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) に対して、疼痛の緩和、歩行機能の改善を目的とした装具 (松葉杖やロフトランド) による免荷療法にはコンセンサスの得られている。しかしながら、広範な壊死領域を有する症例に対して、免荷療法の長期的な病期進行の予防効果は確認されていない<sup>1-4)</sup>。本章では鎌状赤血球症に続発した ONFH に対する保存治療の論文も含まれる<sup>3)</sup>。特発性ではないが、ONFH の自然経過を観察したという点で採択した。また、症例数、経過年数もガイドラインの採択基準よりも少なく、エビデンスレベルは高くはないが、わが国における免荷療法に対する唯一の報告として採用した論文もある<sup>4)</sup>。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対する安静、免荷療法で、短期的には疼痛緩和が得られる<sup>4)</sup>。
- ② ONFH に対する安静、免荷療法は、長期的には大腿骨頭の圧潰の進行を予防する効果や手術療法 (THA や骨切り) への移行を抑制する効果は期待できない<sup>1-4)</sup>。

### ●エビデンス

- 1) ONFH に対する安静、免荷療法のメタ解析を施行した。臨床的に良好な成績が得られたのは、平均 34 か月の経過観察期間で 22.7% (182/819 股) であり、80% の症例で人工関節、骨切りなど手術療法が必要であった。(RHM 8595753. EV level IV)
- 2) ONFH 36 例 59 関節を無作為に免荷療法 (26 股) と core decompression 施行群 (29 股) の 2 群に割り付けた。60 か月の経過観察で Ficat stage I での経過良好例は免荷群の 20% (1/5 股) に対し、core decompression 群では 70% (7/10 股) であった。Stage II での経過良好例は免荷群の 0% (0/7 股) に対し、core decompression 群では 71% (5/7 股) であった。Stage III での経過良好例は免荷群の 10% (1/10 股) に対し、core decompression 群では 73% (8/11 股) であった。保存療法群で経過不良例が多かった。(RM2060201. EV level Ib).
- 3) 鎌状赤血球症に続発した ONFH 121 関節を保存療法で平均 14 年経過をみたところ 75% の症例は疼痛が増悪し、手術療法が必要であった (RHM17142405. EV level V)。

- 4) ONFH 5例6股 (type B: 1 股, C1: 1 股, C2: 4 股) に免荷療法 (長下肢装具: 3 例, 二本松葉杖: 2 例) を施行した。3 ヶ月の経過観察で5例中 4 例は疼痛が消失した。1 例は治療開始後 2 年で THA に移行した (RJ2003121500. EV level V)。

## ●文献

- 1) (RHM8595753) Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC : Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. Clin Orthop Relat Res 1996; 324: 169-78.
- 2) (RM2060201) Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, et al : Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. Clin Orthop Relat Res 1991; 268: 140-51.
- 3) (RHM17142405) Hernigou P, Habibi A, Bachir D, et al : The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88: 2565-72.
- 4) (RJ200312150) 宮川俊平, 落合直之, 新津 守ほか : 大腿骨頭壊死症の免荷療法. Hip Joint 2002; 28: 287-91.

## CQ 4-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する物理療法・高圧酸素療法は有用か

### 推奨

特発性大腿骨頭壊死症に対する体外衝撃波、電磁場刺激、高圧酸素療法では、疼痛の改善に効果が得られる可能性はある。長期的な大腿骨頭の圧潰進行の予防効果に関しては不明である。(Grade I)

### ●解説

物理療法・高圧酸素療法については、多くは海外からの報告である。体外衝撃波や電磁場刺激、高圧酸素療法が疼痛の緩和に有効であったとする報告はあるが<sup>1-5)</sup>、その機序や壊死範囲との関連について明確な報告はない。さらに長期的な大腿骨頭の圧潰進行の予防効果は不明である。また、骨折の治癒促進の目的で使用される超音波刺激装置については、疼痛軽減や圧潰進行の予防効果に関するエビデンスレベルの高い論文は現時点では認められない。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対する対外衝撃波治療、電磁場刺激、高圧酸素療法で疼痛の改善が得られた。骨頭圧潰の進行や手術療法への移行を予防できるかは明らかではない<sup>1-5)</sup>。

### ●エビデンス

- ONFH48 例 57 関節を、無作為に体外衝撃波施行群 29 関節と腓骨移植術 28 関節に割り付けた。25 ヶ月の経過観察で体外衝撃波群では治療施行前、腓骨移植術群と比較してビジュアルアナログスケール、Harris Hip Score (HHS) および壊死領域が有意に改善した。経過内で THA を要したのは体外衝撃波群で 3/29 股、腓骨移植群で 9/28 股であった。(RHM16264111. EV level Ib)
- ONFH 症 48 例 60 関節を、無作為に体外衝撃波群 30 関節と体外衝撃波とアレンドロネート併用群 30 関節に割り付け、22~30 ヶ月経過観察を行った。いずれの群でも疼痛のビジュアルアナログスケール、HHS が治療前に比べて有意に改善した。各群間での臨床成績に有意差はなかった。(RHM18060419. EV level Ib)
- ONFH 66 例 76 関節に対して電磁場刺激を平均 5 ヶ月与えた。治療前全例で認めた疼痛は 53%で消失し、26%で改善した。15 関節は THA を要した。(RHM17079368. EV level V)
- Steinberg I の ONFH 12 例 16 関節に対して高圧酸素療法を 100 日間施行した。最低 2 年の経過観察を行い、12 例で症状が軽減して従来の職業に復帰した。(RHM12729112. EV level V)
- 片側性の ONFH20 例を無作為に高圧酸素療法(HBO)群と高圧大気群(HBA)に割付けた。治療開始から 4 週以降、HBO 群では HBA 群に対して有意に疼痛が改善した。6 週間で 30

回の治療を行い、HBA 群にも HBO を施行した。7 年の経過観察が可能であった 17 例で、THA を要したものはなかった。(RHM20637561. EV level Ib)

## ●文献

- 1) (RHM16264111) Wang CJ, Wang FS, Huang CC, et al : Treatment for osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with core decompression and bone-grafting. J Bone Jont Surg AM. 2005; 87: 2380-7.
- 2) (RHM18060419) Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al : Treatment of osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. Arch Orthop Trauma Surg 2008; 128: 901-8.
- 3) (RHM17079368) Massari L, Fini M, Cadossi R, et al : Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88 Suppl 3: 56-60.
- 4) (RHM12729112) Reis ND, Schwartz O, Militianu D, et al : Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85: 371-5.
- 5) (RHM20637561) Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, et al : Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. J Arthroplasty 2010; 25 (6 Suppl): 118-23.

## CQ 4-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する薬物療法は有用か

### 推奨

特発性大腿骨頭壊死症に対するビスホスホネート製剤(アレンドロネート, ゴレドロネート)の投与による長期的な骨頭圧潰の抑制効果は不明である。(Grade I)

### ●解説

ビスホスホネート製剤(アレンドロネート)の内服による骨頭圧潰抑制効果や疼痛増悪の抑制効果の報告がされている<sup>1-3)</sup>。しかしながら最近のアレンドロネートやゴレドロネートの投与を調査したRCTの論文からは有意な効果はないという報告もある<sup>4,5)</sup>。投与量や投与期間が様々であり、効果は不明である。また、本邦での保険診療では認められていないことから推奨度はGrade Iとした。

その他の薬物療法に関しては,thrombophiliaもしくはhypofibrinolysisに関連したONFHに対するEnoxaparinによる病期進行予防効果の報告があるが、本邦での疾患発生の病態背景が異なるためガイドライン推奨からは除外した

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① アレンドロネートの内服(アレンドロネート 70mg/週の内服を 25 週間)により、大腿骨頭の圧潰が有意に抑制され、THA 施行率が有意に低下した<sup>1)</sup>。
- ② 圧潰及び関節症変化のない ONFH に対してアレンドロネートの内服(アレンドロネート 5 mg/日を1年間)により、大腿骨頭の圧潰発生率や股関節痛の増悪は有意に抑制された<sup>2)</sup>。
- ③ アレンドロネートの内服(アレンドロネート 70 mg/週)による非外傷性大腿骨頭壊死症の病期進行予防効果、及び THA 施行率の有意な低下は認められなかった<sup>4)</sup>。
- ④ ゴレドロネートの静脈投与(ゴレドロネート 5 mg/年)による 2 mm 以上の大腿骨頭の圧潰率、および THA の施行率には有意な低下は認められなかった<sup>5)</sup>

### ●エビデンス

- Steinberg stage II, III の非外傷性大腿骨頭壊死で壊死範囲が 30%以上(class C)ある患者 40 例を対象とし、無作為にアレンドロネート使用群と非使用群に分けた。アレンドロネート使用群ではアレンドロネート 70 mg, 週1回の内服を 25 週間行った。非使用群をコントロール群として、単純 X 線像および MR 画像を比較した。アレンドロネート使用群は男性 15 例 23 関節、女性 5 例 6 関節、平均年齢 42.6 歳(22~65 歳)であった。7 例はステロイド使用歴があった。非使用群は男性 15 例 18 関節、女性 5 例 7 関節、平均年齢 42.4 歳(20~64 歳)であった。6 例はステロイド使用歴があった。調査期間は 24~28 か月であった。Stage IV, V の骨頭圧潰を THA の適応とし、THA 施行をエンドポイントとして生存率を比較した(Kaplan-

Meier 法). 調査期間中, アレンドロネート使用群では 29 関節中 2 関節に, 非使用群では 25 関節中 19 関節に骨頭圧潰が認められた ( $p < 0.001$ ). また, THA 施行をエンドポイントとした生存率は, アレンドロネート使用群では 26 ヶ月で 93.3%に対して, 非使用群では 12, 18, 26 ヶ月でそれぞれ 72%, 51.8%, 35.8%であった. Steinberg stage II, III の非外傷性大腿骨頭壊死に対するアレンドロネートの使用により早期の大腿骨頭の圧潰抑制効果が示された. (RM16203877. **EV level Ib**)

- 大腿骨頭の圧潰及び関節症性変化のない ONFH の患者 25 例 36 関節を対象とし, アレンドロネート 5 mg/日を 1 年間に服用した患者 14 例 20 関節に対して, アレンドロネートの内服を行わなかった 8 例 13 関節を対照群として比較した. 調査開始から 1 年の時点で大腿骨頭の圧潰を認めた症例は, 対照群では 13 関節中 6 関節に対して, アレンドロネート内服群では 20 関節中 1 関節で, 対照群と比べ有意に少なかった. またアレンドロネート内服群では対照群と比べ, 股関節痛の増悪も有意に抑制された. (RM16462451. **EV level IV**)
- ONFH に対して 3 年間アレンドロネート 10 mg/日内服, 及びカルシウム 500 mg/日, Vitamin D<sub>3</sub> 400 IU/日の内服を行い, 10 年間経過観察が可能であった 40 例 53 関節を対象とした. 平均年齢は 41.8±9 歳, 男性 32 関節, 女性 21 関節であった. THA に至ったのは 53 関節中 7 関節であった. 内訳は Ficat stage I: 15 関節中 1 関節 (7%), II: 19 関節中 1 関節 (5%), III: 19 関節中 5 関節 (26%)であった. Kaplan-Meier 法による 10 年生存率は stage III に比べて stage I, II で有意に高かった. また, stage I, II の圧潰率は 10 年で 29% (34 関節中 10 関節)であった. (RM21256699. **EV level V**)
- 非外傷性大腿骨頭壊死症の患者 64 例のうち, Steinberg stage IIC もしくは IIIC と診断された 52 例 65 関節を対象とした. 無作為にアレンドロネート 70 mg/週投与群とプラセボ投与群に割り付け, 単純 X 線像, MRI 画像を用いて病期の進行を比較した. 調査開始から 2 年の時点で, アレンドロネート投与群では 32 関節中 4 関節が THA に至った. 一方, プラセボ投与群では 33 関節中 5 関節が THA に至った. 両群間で有意差はなかった. 単純 X 線像及び MRI 画像による評価においては両群間で有意な差はなかった. (RM22127729. **EV level Ib**)
- 30%の壊死領域をもつ Steinberg stage I もしくは II の大腿骨頭の圧潰のない ONFH 110 例 110 関節を対象とした. 無作為にアレンドロネートの静脈投与群 (アレンドロネート 5 mg/年) 55 例 55 関節と非投与群 55 例 55 関節に割り付けた. 2 年経過時点で, 圧潰率 (2 mm 以上), THA の施行率, WOMAC, Harris Hip Score いずれも有意差は認めなかった. (RHM26178889. **EV level Ib**)

## ●文献

- 1) (RM16203877) Lai KA, Shen WJ, Yang CY, et al : The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. J Bone Joint Surg Am 2005; 87:2155-9.

- 2) (RM16462451) Nishii T, Sugano N, Miki H, et al : Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head ? Clin Orthop Relat Res 2006; 443:273-9.
- 3) (RM21256699) Agarwala S, Shah SB : Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. J Arthroplasty 2011; 26: 1128-34.
- 4) (RM22127729) Chen CH, Chang JK, Lai KA, et al : Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1572-8.
- 5) (RHM26178889) Lee YK, Ha YC, Cho YJ, et al : Dose zoledronate prevent femoral head collapse from osteonecrosis ? A prospective, randomized, open-label, multicenter study. J Bone Joint Surg Am 2015; 97: 1142-8.

## CQ5 手術治療：骨移植, 細胞治療

### 前文

Core decompression の報告は 1970 年代に遡り, MRI 検査が一般的に用いられていなかった当時では, X 線検査および骨生検 (core biopsy) を用いて特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の診断がなされていた. ONFH 症例の骨頭では骨髄内圧が上昇するとの研究報告を受け, ONFH の発生および発症に骨髄内圧の上昇の関与が示唆された. このため, core decompression は骨頭内の減圧効果を有する手技として有用とされた. しかし, MRI 検査によって無症候性の ONFH を検出できるようになり, 壊死の発生が骨髄内圧の上昇に関与しないことが示唆されるようになった. 近年においても core decompression の臨床成績は, 骨頭圧潰前の症例では良好とする報告があるが, 自然経過を変えるほどの効果はないとする報告もあり, 本法の有用性について一定の見解が得られていない. Core decompression に骨移植を併用する報告もあるが, その臨床成績は core decompression 単独の場合と同等であり, 骨頭圧潰前の症例に対して有効とする報告はあるが, 圧潰を来した症例に対する有効性は乏しく, 長期予後を改善し得るものではないと考えられている. このため, わが国では ONFH の画像診断の難しい症例に対して core biopsy が行われることはあるが, 治療を目的とした core decompression の有効性は疑問視されており, 殆ど行われていないのが現状である.

骨壊死領域に対して血行を保った骨の移植を行うことにより同領域の血行再開や力学的補強を図ることを目的とした血管柄付き骨移植が, わが国でも手術治療の選択肢の一つとして行われてきた. 本法においても骨頭圧潰前の症例には有効とする報告はあるが, 圧潰を来した症例や広範囲壊死の症例は適応外とする報告も多い. 術後合併症の発生率も比較的高く, 本法の有用性についても一定の見解に至っていない.

近年では骨再生あるいは血管再生に有用な細胞を骨壊死領域に移植する細胞治療が報告され, 骨壊死自体の修復を促す手法として注目されている. Core decompression との併用の有無に関わらず, 細胞治療は良好な短期成績が報告されているが, 対象症例の病態, 骨壊死領域の病期あるいは病型が一定でなく, 本手技の手術適応については未だ明確にされていない. わが国における ONFH の臨床研究では骨壊死の病期や病型の分類が整備されており, 骨壊死の状態をより明確にした研究がなされている. 細胞治療など今後の骨壊死治療に期待される術式の確立が望まれるが, わが国の臨床研究の利点を活かしてこそ, 新たな術式の開発や明確な手術適応の確立が行えるものとする.

## CQ 5-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する core decompression は有用か

### 推奨

Core decompression の成績には統一した見解が得られていない。(Grade I)

### ●解説

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) に対する core decompression は骨壊死領域に向けて大腿骨外側より骨穿孔を行い壊死領域の減圧を図る低侵襲治療法とされており、わが国でも骨穿孔術として保険診療に認可されている (K042:1,730 点)。Core decompression の短期成績については、術前病期 Ficat stage I の症例では骨頭圧潰の予防効果が高いとする報告が多いが、壊死領域の大きさも加味した比較研究は少なく、臨床成績は一定していない<sup>1-3)</sup>。また、骨髄由来細胞や成長因子を併用した core decompression では単独法よりも臨床成績の改善が期待されるが、Ficat stage III 以降の症例に対しては依然として成績不良である<sup>4)</sup>。術前の Ficat stage I, 壊死領域の大きさが 15%未満、かつ壊死領域が骨頭内側に限局する症例では良好な短期成績が期待されるが、長期成績については不明である<sup>5,6)</sup>。また、無症候性 ONFH の自然経過において壊死領域が内側に限局した例では圧潰を来す頻度の低いことが分かっており、本法の効果については慎重に判定すべきである<sup>7)</sup>。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対する core decompression の短期成績は Ficat stage I の症例に対して有用であるが、stage II 以降の症例に選択すべきではない<sup>1-3)</sup>。
- ② 骨髄由来細胞や成長因子を併用した core decompression では core decompression 単独よりも臨床成績の改善が期待されるが、Ficat stage 3 以降の症例の臨床成績は不良である<sup>4)</sup>。
- ③ Ficat stage I においても疼痛の改善不良や骨頭圧潰の進行を来す症例があり、壊死領域の大きさや位置などの詳細な評価に基づいた手術適応の選択が必要である<sup>5,6)</sup>。

### ●エビデンス

- 非外傷性 ONFH に対して core decompression を行い、術後 2 年以上経過観察できた 42 例 67 関節の短期成績を調査した。両側罹患例では両側同時に core decompression を行った (症状の有無については不明)。X線による圧潰や変形の進行は Ficat stage I: 30%, II: 40%, III: 32% であり、THA に移行した症例は Stage I: 0%, II: 17%, III: 66% であった。年齢、性差、リスクファクター数、BMI の評価ではアルコール誘因の症例で THA の進行率が高かった。ステロイドの使用量・使用期間、飲酒歴、飲酒量、喫煙や SLE などの疾患は

X線による圧潰変形の進行に影響を与えなかった. THAに至った例と至らなかった例では術前のHarris hip score (HHS) 有意差は認めなかったが, 術前のSF36に有意差が認められ, THAに至った例では術後のHHSとSF36がTHAに至らなかった例よりも有意に低下していた. (RM10708081 . EV level IV)

- ONFH Ficat stage II と診断された18例20股に対するcore decompression後2年での調査において, 9股は単純X線像にて病期が進行し, 11例は stage II のままであったが, そのうちの1股は collapse ではなく, 急速な骨融解が起こりTHAを必要としたため成績不良となった(成績良好群: 10例, 成績不良群: 10例). 術前に無症状であった9股のうち7股は症状や病期の進行はなかったが, 術前に有症状であった11例のうち4股は症状改善もしくは消失し, 7例は病期が進行した. 成績良好群の方が術前のMRIでは壊死範囲が小さかった. 年齢・病因・組織型のいずれも結果に影響しなかった. (RM9496156. EV level V)
- 無症候性のONFHに対して予防的にcore decompressionを行い平均46カ月の術後成績を31例で調査した. 無症候例では10例がTHAに移行し(平均15.1カ月), 有症候例では13例がTHAに移行した(平均12.9カ月). 無症候性ONFHに対するcore decompressionの予後予測は難しい. (RM22038309. EV level IV)
- 骨髄間葉系細胞, 成長因子(rhBMP-7), 異種骨移植を併用したcore decompressionを行った38例40関節の短期成績を調査した(平均年齢:  $46.4 \pm 10.2$ , Ficat stage I: 7関節, II: 25関節, III: 8関節). 38症例中33例(86.84%)で, 臨床的・画像的治癒が得られ(臨床的改善時期:  $1.8 \pm 0.99$ か月, 画像的成功率(未圧潰率): 術後3年で86.84%), HHSは術前 $78.5 \pm 5.5$ 点が術後1カ月で  $82.97 \pm 5.1$ 点, 術後3年で $81.39 \pm 7.9$ 点に改善した. 臨床成績不良例は術前病期がstage III の症例であり, 合併症は異所性骨化が4例, 軟骨下骨折が1例であった. (RM24119830. EV level IV)
- 壊死領域の大きさが, core decompressionおよび骨移植後の成績を予測する因子になるかどうかを調査した. MRIによる大腿骨頭の壊死範囲が15%未満をgroup A, 15~30%をgroup B, 30%以上をgroup Cとして, core decompression後の成績を比較した. HHSはgroup Aで10.6点, group Bで3.3点改善したが, group Cで3.6点減少した. X線の術前後評価もgroup B 及び group C で有意な圧潰進行を認めた. 人工関節置換術を要した率はgroup A: 7%, B: 31%, C: 33%であった. 壊死範囲の拡大により core decompression の術後成績は悪化していた. (RM10546624. EV level IV)
- ONFHに対してcore decompressionにより治療された39関節において, Ficat stage, 壊死領域の大きさ(骨頭の15%未満: mild, 15-30%: moderate, 30%以上: severe), 壊死の位置(内側1/3, 中央1/3, 外側1/3)を調査し, core decompressionの成功結果と予後因子との相関を評価した. 関節症の進行, Ficat stageの進行, 骨頭圧潰やTHAへの移行があればfailureとした. 39関節中17関節は経過良好であり, 19関節は疼痛や関節症の進行の

ため、THAに移行した。壊死領域の大きさではmildが14関節、moderateが7関節、severeが18関節であり、壊死の大きさとfailure率は相関していた(severe18関節のうち16関節がfailure)。Ficat分類および壊死位置も failure率 (stage I: 5/17関節, II: 9/14関節, III: 8/8関節, 外側1/3: 17/23関節, 内側+中央1/3: 5/16関節)と相関していた。(RM11294420. **EV level IV**)

- MEDLINE, EMBASE, bibliographic databaseで検索を行い、抽出された16論文のsystematic reviewであり、無症候例664関節のうち394関節(59%)で症状あるいは圧潰の進行を認めた。壊死領域が小さく内側に限局する場合は予後良好であり、圧潰率は10%未満であった。鎌状赤血球症患者では進行の頻度が高く、SLE患者では最も良好であった。(RM20844158. **EV level II**)

## ●文献

- 1) (RM10708081) Lavernia CJ, Sierra RJ : Core decompression in atraumatic osteonecrosis of the hip. J Arthroplasty 2000; 15: 171-8.
- 2) (RM9496156) Mazieres B, Marin F, Chiron P, et al : Influence of the volume of osteonecrosis on the outcome of core decompression of the femoral head. Ann Rheum Dis 1997; 56: 747-50.
- 3) (RM22038309) Hsu JE, Wihbey T, Shah RP, et al : Prophylactic decompression and bone grafting for small asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. Hip Int 2011; 21: 672-7.
- 4) (RM24119830) Calori GM, Mazza E, Colombo M, et al : Treatment of AVN using the induction chamber technique and a biological-based approach: indications and clinical results. Injury 2014; 45: 369-73.
- 5) (RM10546624) Steinberg ME, Bands RE, Parry S, et al : Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis ? Clin Orthop Relat Res 1999; 367: 262-71.
- 6) (RM11294420) Yoon TR, Song EK, Rowe SM, et al : Failure after core decompression in osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop 2001; 24: 316-8.
- 7) (RM20844158) Mont MA, Zywił MG, Marker DR, et al : The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. A systematic literature review. J Bone Joint Surg Am 2010; 92-A: 2165-70.

## CQ 5-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き骨移植術は有用か

### 推奨

血管柄付き骨移植術の成績は報告により幅があるが、関節症性変化に至っていない病期であれば良好な臨床成績が60～94%の症例では期待できる。(Grade C)

### ●解説

血管柄付き骨移植には腓骨<sup>1-5)</sup>あるいは腸骨<sup>6-8)</sup>を移植する方法が行われており、壊死部の搔爬後に健常部との境界を越えるように移植される。腓骨は大腿骨の外側皮質を開窓して挿入され、腸骨は大腿骨頸部前方を開窓して挿入される。

本法の術後成績には報告により差があり、Ficat stage IIIまでの症例で術後に不変あるいは改善したのは60～94%と報告されている。

しかし、合併症の報告も多数あり<sup>9-14)</sup>慎重な適応が要求される。腓骨移植に関し、骨採取部に関する合併症として母趾のかぎ爪変形、腓骨神経麻痺、感染等の報告があり、移植部の合併症として大腿骨転子下骨折、異所性骨化には注意が必要である。また腸骨移植に関する合併症としてのシステマティックレビュー<sup>13)</sup>で3180例の腸骨稜前方から骨採取を行った症例での合併症は18.96%で外側大腿皮神経損傷、皮膚切開部の知覚障害、骨採取部の慢性疼痛などが報告されている。また骨採取部に関する合併症は重大なものは約2.4～8.6%、軽度のものが約10～20.6%と報告されている<sup>14-16)</sup>。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対する血管柄付き骨移植術の成績は報告により幅があるが、Ficat stage IIIまでの症例のうち60～94%に進行を認めなかった。
- ② 腓骨移植に関する合併症として、骨採取部については母趾のかぎ爪変形、腓骨神経麻痺、感染等があり、移植部については転子下骨折、異所性骨化の発生がある。
- ③ 腸骨移植に関する合併症として、骨採取部については外側大腿皮神経損傷、皮膚切開部の知覚障害、局所の慢性疼痛等があり、発生頻度は重大なものが約2.4～8.6%、軽度のものが約10～20.6%と報告されている。

### ●エビデンス

- 血管柄付き腓骨移植について Yoo ら<sup>1)</sup>は ONFH のために血管柄付き腓骨移植を受けた110例(124股)の経過観察期間平均13.9年(10～23.7年)を検討した。最終調査時に Harris Hip score (HHS) は平均72から88点に改善し、X線学的に改善または不変であったものは Ficat stage II では59股中37股(62.7%)、stage III では65股中39股(60%)であったが、13股(10.5%)は不良でTHAを施行していた。移植片の生存率は患者の年齢や病変の大きさや位置と関連していたが、病因や病期の段階とは無関係であることが示された。(RM18330663。

#### EV Level IV)

- 血管柄付き腸骨移植について Zhao ら<sup>6)</sup>は平均 12.5 年(6~19 年)の経過観察期間で, 自家海綿骨移植と外側大腿回旋動脈上行枝により栄養された腸骨移植の組み合わせにより 197 例(226 股)について検討しており 92%は臨床的に成功し, 76%はX線学的に成功した. 術後 HHS は,股関節の障害のない症例で改善しており, stage II で 96%, stage III で 90%, stage IV で 57%に良好な結果が得られ, 45 歳より若い患者は 94%で良好な結果が得られた. 活動的な愁訴のある患者で股関節軟骨の損傷がなく, stage II または stage III の ONFH に対し有用であることが示唆された.(RM16394757. EV Level IV)
- Baksi ら<sup>7)</sup>は 152 例(187 股)につき(うち外傷性 ONFH 40 股を含む)検討し, 腸骨稜からの有茎の移植骨を使用し, 平均 16.5 年(10-21.5 年)の経過観察期間で stage II では 81.3%, stage III では 70.1%で X 線学的に改善し, 良好な結果が得られたものは, stage I で 100%, stage II で 92%, stage III で 80.4%であったと述べている. Stage の進行した症例では成績不良となることが明らかにされている.(RM17992527. EV Level IV)
- Gaskill ら<sup>9)</sup>は 946 例の ONFH に対する遊離血管柄付き腓骨移植を施行した 1270 脚につき術後 8.3 年での合併症発生率は 16.9%(215 脚)であり, 骨採取部では 11.5%(146 脚), 移植部では 5.4%(69 股)であったと述べている. 追加手術や慢性痛への治療が必要であった症例は 4.3%(54 例)であったと述べている.(RHM19651942. EV Level IV)
- Dimitriou ら<sup>13)</sup>は血管柄付き腸骨移植における合併症についてシステマティックレビューを行い, 3180 例の腸骨稜前方から骨採取を行った症例での合併症は 19.0%で, 外側大腿皮神経損; 1.4%, 骨折; 0.4%, 皮切の知覚障害; 4.8%,骨採取部慢性疼; 7.8%と報告している.(RM21704997. EV Level III)
- 腸骨移植に関し Arrington ら<sup>14)</sup>は 414 例について検討し, major complication は 5.8%で, 腹壁ヘルニア, 血管損傷, 深部感染, 神経損傷, 深部血腫,腸骨翼骨折などがあり, minor complication は 10%で, 表層感染, 表層漿液腫, 小血腫の発生を報告している.(RM8769465. EV Level IV)

#### ●文献

- 1) (RM18330663) Yoo MC, Kim KI, Hahn CS, et al : Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. Clin Orthop Relat Res. 2008; 466: 1133-40.
- 2) (RM12672831) Plakseychuk AY, Kim SY, Park BC, et al : Vascularized compared with nonvascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A: 589-96.
- 3) (RM15805201) Marciniak D, Furey C, Shaffer JW : Osteonecrosis of the femoral head. A study of 101 hips treated with vascularized fibular grafting. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87: 742-7.
- 4) (RM11347824) Judet H, Gilbert A : Long-term results of free vascularized fibular grafting for

- femoral head necrosis. Clin Orthop Relat Res. 2001; 386: 114–9.
- 5) (RM17686144) Kawate K, Yajima H, Sugimoto K, et al : Indications for free vascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. BMC Musculoskelet Disord. 2007; 8: 78.
  - 6) (RM16394757) Zhao D, Xu D, Wang W, et al : Iliac graft vascularization for femoral head osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 2006; 442: 171–9.
  - 7) (RM17992527) Baksi DP, Pal AK, Baksi DD : Long-term results of decompression and muscle-pedicle bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2009; 33: 41–7.
  - 8) (RM19651942) Eisenschenk A, Lautenbach M, Schwetlick G, et al : Treatment of femoral head necrosis with vascularized iliac crest transplants. Clin Orthop Relat Res. 2001; 386: 100–5.
  - 9) (RHM19651942) Gaskill TR, Urbaniak JR, Aldridge JM 3<sup>rd</sup> : Free vascularized fibular transfer for femoral head osteonecrosis: donor and graft site morbidity. J Bone Joint Surg Am. 2009; 91: 1861–7.
  - 10) (RHM8609110) Vail TP, Urbaniak JR : Donor-site morbidity with use of vascularized autogenous fibular grafts. J Bone Joint Surg Am. 1996; 78: 204–11.
  - 11) (RHM9917684) Aluisio FV, Urbaniak JR : Proximal femur fractures after free vascularized fibular grafting to the hip. Clin Orthop Relat Res. 1998; 356: 192–201.
  - 12) (RHM17689775) Dailiana ZH, Gunneson EE, Urbaniak JR : Heterotopic ossification after treatment of femoral head osteonecrosis with free vascularized fibular graft. J Arthroplasty. 2003; 18: 83–8.
  - 13) (RM21704997) Dimitriou R, Mataliotakis GI, Angoules AG, et al : Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. Injury. 2011; 42 Suppl 2: S3–15.
  - 14) (RM8769465) Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, et al : Complications of iliac crest bone graft harvesting. Clin Orthop Relat Res. 1996; 329: 300–9.
  - 15) (RHM2809818) Younger EM, Chapman MW : Morbidity at bone graft donor sites. J Orthop Trauma. 1989; 3: 192–5.
  - 16) (RHM9186204) Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, et al : Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. Clin Orthop Relat Res. 1997; 339: 76–81.

## CQ 5-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する 細胞や成長因子を用いた再生医療は有効か

### 要約

細胞治療として、骨髄単核球細胞が欧米を中心に多く用いられている。(Grade C)  
成長因子は以前より提唱されているが、現段階で有効性は明らかではない。

### ●解説

骨穿孔術(Core decompression)のみでは治療成績が不十分であることから、骨穿孔術に併用する術式として細胞治療や成長因子を用いた治療方法が海外を中心に行われており、骨頭圧潰前の症例に対して良好な成績が報告されている<sup>1-5)</sup>。細胞治療としては骨髄単核球細胞移植(BMMNC)<sup>1,2,4,5)</sup>が最多で、間葉系幹細胞培養(BMMS)<sup>6)</sup>や多血小板血漿(PRP)<sup>3)</sup>を用いたものもある。成長因子については海外でBMP-2, BMP-7の骨移植術との併用<sup>7-9)</sup>、わが国で骨穿孔術にFGF-2を用いた治験<sup>10)</sup>が行われており、有効性の検証が待たれる。その他の成長因子として、VEGFなどが候補とされているが前臨床段階である。

関連因子にステロイドを有する患者では骨髄液中の骨髄間葉系幹細胞の骨形成能が減少しているとの報告がある<sup>11)</sup>。細胞療法は臨床上期待される治療であり、壊死部でより多くの細胞の生着および分化を促す方法の開発が課題である<sup>12,13)</sup>。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① 近年、骨穿孔術をベースとした手術術式に細胞治療や成長因子を併用した様々な治療方法が報告されている。
- ② 細胞治療は主に骨頭圧潰前の症例に対して行われており、細胞治療の有無で二群間比較を行ったスタディーでは細胞治療を行った症例のほうが骨穿孔術のみを行った症例よりも骨頭圧潰率が低く、良好な成績が報告されている。

### ●エビデンス

- Hernigouらは、骨頭圧潰前ステージ2までの症例534例(ステロイド; 19%, 鎌状赤血球症; 31%, 特発性; 28%)に対して、骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植(BMMNC)を併用し、平均13年の経過観察で70%がレントゲン評価で骨頭圧潰を生じなかったと報告した。Harris Hip score(HHS)は術前70点から術後13年で80点に改善し、壊死部の体積が減少した。THAへのコンバージョンは術後13年で17.6%であった。(RM19753178. EV level IV)
- Wangらは、ステージ2までの症例50例(ステロイド; 50%, アルコール; 38%, 特発性; 12%)に対して、同様に骨髄単核球細胞移植(BMMNC)を行い、平均27ヶ月の経過観察で78%が骨頭圧潰を生じず良好な成績であったと報告した。HHSは術前71.2点から術後83.7点に改

善し, THA へのコンバージョンは術後 27 ヶ月で 11.8%であった. (RM19621230. **EV level V**)

- Martin らは, stage 2 までの 77 例中に対し, 骨髄単核球細胞 (BMMNC) と多血小板血漿 (PRP) を移植し, 評価できた 73 例 (ステロイド性: 70%, アルコール性: 16%, 特発性: 14%) において術後 17 ヶ月の観察期間に 16 例 (21.9%) で stage の進行を認め THA を要したと報告した. (RM23771751. **EV level V**)
- Yamasaki らは骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植 (BMMNC) と HA (hydroxyapatite) を併用した群と骨穿孔術に HA (hydroxyapatite) のみを移植した群で細胞移植を行った群での骨頭圧潰率が低いことを報告した. (RM20190302. **EV level III**)
- Gangji らは骨穿孔術に骨髄単核球細胞移植 (BMMNC) を行った群と骨穿孔術のみを行った群で, 細胞移植を行った群での骨頭圧潰率が低いことを報告した. (RM21821156. **EV level III**)
- Zhao らは, 転子下から採取した骨髄単核球細胞移植 (BMMNC) を 2 週間培養し, 骨穿孔で採取した移植骨と併用して壊死部に移植すると, 骨穿孔と骨移植のみを行った群よりもステージ進行が少なく, 臨床スコアが改善し, MRI での壊死領域が縮小したと報告した. (RM22094904. **EV level IV**)
- Lieberman らは, 他家腓骨移植術に rhBMP-2 を併用し, 17 例 (Stage 2: 16 例, stage 3: 1 例) のうち 3 例のみが stage の進行を生じたと報告した. (RM15577478. **EV level V**)
- Seyler らは, 骨移植に rhBMP-7 を併用し, 39 例 (stage 2: 22 例, stage 3: 17 例) のうち平均 24 ヶ月の観察期間で stage 3 の 5 例で再手術を要したが, stage 2 は全例, 再手術が不要であったと報告した. (RM18351424. **EV level V**)
- Papanagiotou らは, 自家腓骨移植術に rhBMP-7 を併用し, 7 例 (stage 2; 5 例, stage 3; 2 例) のうち 2 例 (stage 2, stage 3 それぞれ 1 例ずつ) で THA を施行したと報告した. (RM24395307. **EV level VII**)
- Kuroda らは, stage 2 までの 10 例 (Type A: 1 例, B: 1 例, C1: 1 例, C2: 7 例) で rhFGF-2 を含浸したゼラチンゲルを局所投与すると, 1 例以外に stage の進行が起こらず, 術後 1 年で臨床スコアが術前より改善したと報告した. (RM26715504. **EV level VII**)
- Houdek らはステロイドを関連因子とした患者 20 人と健常者 10 人で腸骨より採取した骨髄細胞を用いて骨髄間葉系幹細胞 (MSC) を分離, 培養したところ, Cellular activity (細胞活性) と CFU (Colony Forming Units; コロニー形成単位) ともステロイドを関連因子とした患者で優位に減少していたと報告した<sup>11)</sup>. 幹細胞分化に関しては Adipogenic differentiation (脂肪細胞分化) と Chondrogenic differentiation (軟骨細胞分化) に差はなかったが, Osteogenic differentiation (骨細胞分化) はステロイドを背景因子とした患者で優位に減少しており, 骨形成能が低下していることを示した. (RM26404846. **EV level VII**)
- Papakostidis らは, 骨穿孔のみの対照群と細胞治療群を比較した 7 つの RCT スタディーのレビューで細胞治療は関節温存や THA を減少させるであろうが, 細胞の役割を明確にするさら

なる研究が必要であると結論付けた<sup>12)</sup>. (RM26220203. EV level VII)

- Lau らは、細胞治療の前臨床データと臨床データをレビューし、普及には関節温存を向上させるだけでなく、投与量と質の最適化についてのさらなる研究が必要であると結論づけた<sup>13)</sup> (RM86648. EV level VII)

#### 細胞治療の手術方法, 移植細胞

著者/年	手術方法	用いられる細胞/ 細胞数/ 容積
Hernigou/ 2009 <sup>1)</sup>	CD/ BMMNC	BMMNC/ $9 \times 10^8$ /50ml
Wang/ 2010 <sup>2)</sup>	CD/ BMMNC	BMMNC/ $15.5 \times 10^8$ /44ml
Martin/ 2013 <sup>3)</sup>	CD/ BMMNC, PRP	BMMNC, PRP/ -, - / 12ml, 12ml
Yamasaki/ 2010 <sup>4)</sup>	CD/ BMMNC/ HA	BMMNC/ $10 \times 10^8$ /40ml
Gangji/ 2011 <sup>5)</sup>	CD/ BMMNC	BMMNC/ $19 \times 10^8$ /50ml
Zhao/ 2012 <sup>6)</sup>	CD/ Cultured BMMSC	Cultured BMMSC/ $2 \times 10^6$ /2ml

CD=core decompression; BMMNC=bone marrow mononuclear cell; HA=hydroxyapatite; BMMSC= bone marrow mesenchymal stem cell; PRP=plate rich plasma

#### 成長因子の手術方法, 成長因子

著者/年	手術方法	成長因子/ 容量
Lieberman/ 2004 <sup>7)</sup>	CD/Allo-NVFG/ rhBMP-2	rhBMP-2 (50mg)
Seyler/ 2008 <sup>8)</sup>	CD/NVBG/ rhBMP-7	rhBMP-7 (3.5mg)
Papanagiotou/ 2014 <sup>9)</sup>	CD/FBG/ rhBMP-7	rhBMP-7 (3.5mg)
Kuroda/ 2015 <sup>10)</sup>	CD/ rhFGF-2	rhFGF-2 (800 $\mu$ g)

CD=core decompression; NVFG=non-vascularized fibular graft; rhBMP=recombinant human bone morphogenetic protein; NVBG=non-vascularized bone graft; FBG=fibular bone graft; rhFGF=recombinant human fibroblast growth factor

著者/年	手術方法	圧潰前 関節数	圧潰数 圧潰率(%)	関連因子 (%)	平均年齢 (年)	観察期間 (年)
Hernigou /2009 <sup>1)</sup>	CD/BMMNC	534	163 (30.5%)	S;19, SCD; 31, I;28	39	13
Wang /2010 <sup>2)</sup>	CD/BMMNC	50	11 (22%)	S; 50, A; 38, I;12	37.5	2.3
Martin	CD/BMMNC,	73	16	S;70, A;16, I;14	43	1.4

/2013 <sup>3)</sup>	PRP		(21.9%)			
Yamasaki /2010 <sup>4)</sup>	CD/BMMNC /HA	27	13 (43.3%)	S; 73, A; 20, I; 7	41	2.4
Yamasaki /2010 <sup>4)</sup>	CD/HA	9	9 (100%)	S; 22, A; 44, I; 33	49	2.4
Gangji /2011 <sup>5)</sup>	CD/BMMNC	13	3 (23.1%)	S; 85, A; 8, I; 8	42.2	5.0
Gangji /2011 <sup>5)</sup>	CD	11	3 (72.7%)	S; 82, A; 9, I; 9	45.7	5.0

CD=core decompression; BMMNC=bone marrow mononuclear cell; HA=hydroxyapatite;  
PRP=plate rich plasma; S=Steroid; SCD=sickle cell disease; A=alcohol; I=idiopathic

## ●文献

- 1) (RM19753178) Hernigou P, Poignard A, Zilber S, et al : Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Indian J Orthop. 2009; 43: 40-5.
- 2) (RM19621230) Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al : Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. Arch Orthop Trauma Surg 2010, 130:859-865.
- 3) (RM23771751) Martin JR, Houdek MT, Sierra RJ : Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head in the treatment of osteonecrosis. Croat Med J. 2013; 54: 219-24.
- 4) (RM20190302) Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, et al : Bone-marrow-derived 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: 337-41.
- 5) (RM21821156) Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP : Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. Bone. 2011; 49: 1005-9.
- 6) (RM22094904) Zhao D, Cui D, Wang B, et al : Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. Bone. 2012; 50: 325-30.
- 7) (RM15577478) Lieberman JR, Conduah A, Urist MR : Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. Clin Orthop Relat Res. 2004; 429: 139-45.

- 8) (RM18351424) Seyler TM, Marker DR, Ulrich SD, et al : Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1125–32.
- 9) (RM24395307) Papanagiotou M, Malizos KN, Vlychou M, et al : Autologous (non-vascularised) fibular grafting with recombinant bone morphogenetic protein-7 for the treatment of femoral head osteonecrosis: preliminary report. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 31–5.
- 10) (RM26715504) Kuroda Y, Asada R, So K, et al : A pilot study of regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with precollapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2016; 40: 1747–54.
- 11) (RM26404846) Houdek MT, Wyles CC, Packard BD, et al : J. Decreased Osteogenic Activity of Mesenchymal Stem Cells in Patients With Corticosteroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 893–8.
- 12) (RM26220203) Papakostidis C, Tosounidis TH, Jones E, et al : The role of “cell therapy” in osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop.* 2015; 29: 1–7.
- 13) (RM886648) Lau RL, Perruccio AV, Evans HM, et al : Stem cell therapy for the treatment of early stage avascular necrosis of the femoral head: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 156.

## CQ6 手術治療：骨切り術

### 前文

本症に対する骨切り術を発案し、術後成績を検証してきたわが国においては、関節温存を目指す各種骨切り術については、適応があれば積極的に行うことに異論はない。大腿骨側の骨切り術については多くのエビデンスが構築されている。その一方、骨盤側骨切り術に関しては、今回のガイドラインの目安である30関節以上を平均5年以上フォローアップした論文は1編のみ<sup>1)</sup>であり、現時点でガイドラインとして明らかな適応を示すのは難しい。

大腿骨側の骨切り術の適応として、一般的には以下が考えられている。

適応：

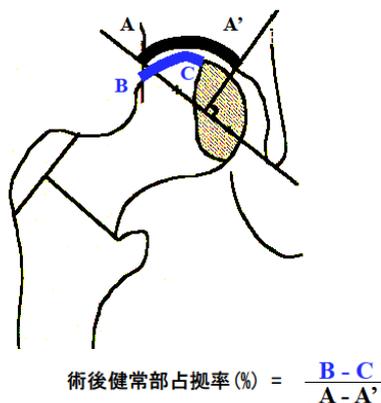
- ・大腿骨転子間彎曲内反骨切り術：術後の単純レントゲンにおいて、寛骨臼荷重部に對して大腿骨頭の健常部がどの程度獲得できているのか（術後健常部占拠率：図1）が34%以上獲得できること<sup>2)</sup>。

- ・大腿骨頭回転骨切り術 (transtrochanteric rotational osteotomy:TRO)：術後健常部占拠率が前方回転 (transtrochanteric anterior rotational osteotomy:ARO) は34%以上、後方回転 (transtrochanteric posterior rotational osteotomy:PRO) では37%以上獲得できること<sup>3,4)</sup>。

以上の前提に基づいた上で、年齢は一般的には60歳以下（骨癒合の観点および人工関節の耐用性向上の観点から）が適応とされている。また、若年者（15歳以下）については、旺盛な骨形成能力が期待できることから、上記の適応を厳密に当てはめるものではない。一方で、骨切り術を行った場合の術後の治療期間はTHAより長いため、患者の社会的背景や希望も考慮して判断されるべきである。

また、術後健常部占拠率が高くなる術式を選択すべきであるが、ほぼ同等の術後健常部占拠率が予想される場合は、回転骨切り術よりも手術手技が比較的容易で手術侵襲の少ない内反骨切り術を選択する。術前の壊死域が前方に位置する場合は、後方に残っている健常域を荷重部に移動させる前方回転、壊死域が中央から後方に位置する場合は、前方の健常域を荷重部に移動させる後方回転が基本的に選択される。健常域が前後方向で同等に残っている場合、または、術後の関節症性変化の進行率の観点からは、前方よりも後方回転が選択されることが多い。

図 1 : 術後健全部占拠率



#### ●文献

- 1) (RHM28555365) Baba T, Nozawa M, Homma Y, et al : Long-term results of rotational acetabular osteotomy for osteonecrosis with collapse of the femoral head in young patients. Arch Orthop Trauma Surg 2017; 137: 925-31.
- 2) (RHM20513873) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, et al : 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; 92B: 781-6.
- 3) (RHM10855873) Miyanishi K, Noguchi Y, Yamamoto T, et al : Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis based on the postoperative intact ratio. J Bone Joint Surg Br 2000; 82B: 512-16.
- 4) (RHM23344931) Zhao G, Yamamoto T, Motomura G et al : Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years. J Orthop Science 2013; 18: 277-83.

## CQ6-1 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨内反骨切り術は有用か

### 推奨

大腿骨内反骨切り術は大腿骨頭外側に十分な健常域を有す特発性大腿骨頭壊死症の症状緩和及び病期進行の予防に有用である。(Grade C)

### ●解説

大腿骨の内反骨切り術には、楔状内反骨切り術<sup>1)</sup>や本邦で考案された転子間彎曲内反骨切り術<sup>2-5)</sup>があり、楔状内反骨切りに関する報告は1編のみであり<sup>1)</sup>、本邦では主に転子間彎曲内反骨切り術が行われている。本邦では主に転子間彎曲内反骨切り術が行われている。この術式は転子部で彎曲した骨切りを行い、中枢骨片を内反方向に移動することによって大腿骨頭の内反位を得る術式である。特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の中で、大腿骨頭外側に健常域を有し、外転位 X 線前後像でその大腿骨頭外側の健常域が寛骨臼荷重部に移動し、寛骨臼荷重部の 34% 以上を占めるものが適応となる<sup>2)</sup>。展開に際して筋肉の剥離や切離がほとんどなく、大腿骨頭回転骨切り術よりも手術侵襲が少ないことから、大腿骨頭外側に健常域がある症例に対して骨切り術を検討する際には第一選択肢となる。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① 術後健常域が寛骨臼荷重面の外側 1/3 以上見込める症例に対する大腿骨内反骨切り術の臨床成績は概ね良好である。

著者	関節数	観察期間 (年)	臨床成績 (点)	関節生存率 (%) 病期の進行*	関節生存率 (%) THA への移行*
Ito et al <sup>1)</sup>	34	18.1 (10.5-26)	HHS 81	73.5 (25/34 関節)	10 年: 88.2 (30/34 関節) 20 年: 79.7 (28/34 関節)
Zhao et al <sup>2)</sup>	73	12.4 (5-31.1)	HHS 85.7	83.6 (61/73 関節)	91.8 (67/73 関節)
Hamanishi et al <sup>3)</sup>	53	6.3 (1-16)	Merled' Aubigne and Postel 15.3	86.8 (46/53 関節)	98.1 (52/53 関節)
Okura et al <sup>4)</sup>	102	10.1 (3-23.2)	HHS 88.1	72.4	91.0

\*圧潰・病期の進行または THA への移行をエンドポイントとした関節生存率

- ② 術後脚短縮を伴い、短縮量は内反角度に相関する。

Ikemura らは平均内反 25° (12~38°) の大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後股関節 42 関節を調査し、平均 13 mm (4~25 mm) の脚短縮を認め、脚短縮量は内反角度と強い相関を示したことを報告している。Hamanishi らも平均内反 22° (18~30°) の大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後股関節 53 関節について調査し、平均 9 mm (2~15 mm) の脚短縮をきたしたことを報告している。Ito らは半楔状型内反骨切り術後股関節 34 関節を調査し、平均内反 23° (15~43°) で平均 19mm (8~36 mm) の脚短縮をきたしたことを報告している。

## ●エビデンス

- 半楔状型内反骨切り術では、大腿骨頭の上外側に健常域が残存し、術後壊死域が寛骨臼荷重面の内側 2/3 未満の範囲に存在する症例で良好な術後長期成績が見込める。  
(RM22371535. **EV level IV**)
- 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術では、壊死域の圧潰進行を防止する術後健常部占拠率のカットオフ値は 33.6%、圧潰進行に加え関節裂隙狭小を防止する術後健常部占拠率のカットオフ値は 41.9%である。(RM20513873. **EV level IV**)
- 術後健常部占拠率が 40% 以上見込める症例に適応すれば、大腿骨転子間彎曲内反骨切り術は良好な成績が得られる。(RM24394984. **EV level IV**)
- 術後健常部占拠率 33.3%未満と CE 角 25° 未満は、大腿骨転子間彎曲内反骨切り術後の独立した成績不良因子である。(RM27573979. **EV level IV**)
- 大腿骨転子間彎曲内反骨切り術の術後脚短縮量は内反角度と強い相関を示す。(17613494. **EV level IV**)

## ●文献

- 1) (RM22371535) Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, et al : Long-term results of conventional varus half-wedge proximal femoral osteotomy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br 2012; 94: 308-14.
- 2) (RM20513873) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, et al : 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; 92: 781-6.
- 3) (RM24394984) Hamanishi M, Yasunaga Y, Yamasaki T, et al : The clinical and radiographic results of intertrochanteric curved varus osteotomy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Arch Orthop Trauma Surg 2014; 134: 305-310.
- 4) (RM27573979) Okura T, Hasegawa Y, Morita D, et al : What factors predict the failure of curved intertrochanteric varus osteotomy for the osteonecrosis of the femoral head? Arch Orthop Trauma Surg 2016; 136: 1647-55.
- 5) (RM17613494) Ikemura S, Yamamoto T, Jingushi S et al : Leg-length discrepancy after

transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 725-9.

## CQ6-2 特発性大腿骨頭壊死症に対する 大腿骨頭回転骨切り術(前方・後方)は有用か

### 推奨

大腿骨頭回転骨切り術は壊死範囲の広い特発性大腿骨頭壊死症の症状緩和及び病期進行の予防に有用である。(Grade C)

### ●解説

大腿骨頭回転骨切り術は特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 治療に本邦で考案されたものである。本術式は骨頭栄養血管を温存し、血流を保った状態で骨頭を前方または後方に回転させ、壊死範囲を最荷重部から逃し健常域を荷重部に移動させる。同時に内反も可能で荷重部健常域の増加と求心性を得る。中年期までの Type C2 を含む比較的広い壊死範囲を有する ONFH に対して大腿骨頭回転骨切り術が行われている。本術式を成功させるため、正確な壊死範囲の評価のものと的確な適応、正確な手術手技と適切な後療法が必要である。術式間を前向きに比較した研究は少なく本ガイドラインの推奨度は多くの case series の報告をもとにしている。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対する大腿骨頭回転骨切り術は中長期成績においては概ね良好である。しかし、術後成績は施設によってバラつきがある。

術後平均 5 年以上の中長期成績における臨床成績 (JOA スコア (JOA) または Harris Hip スコア (HHS)) は 80 点以上であり、骨頭の圧潰を終点とした生存率は 73.3~94%、病期の進行を終点とした生存率は 74~86%、THA への移行を終点とした生存率は 77%以上と概ね良好である。しかし、20 年以上の長期経過観察された報告はない(表 1)。

著者	関節数	経過観察期間(年)	臨床成績(点)	関節生存率(%) 圧潰の進行	関節生存率(%) 病期の進行*	関節生存率(%) THA への移行*
山本ら <sup>1)</sup>	ARO:131 PRO:51	14(10-23) 10.1(1.2-20)	PRO: JOA 84	ARO:82.4	NA	85.2 (14年)
Biswal <sup>2)</sup>	ARO;54 PRO:6	7.0(1.5-13)	HHS 80.1	73.3	NA	84 (11年)
助崎ら <sup>3)</sup>	ARO;57	10-20	NA	94	末期へ進行:86	77
Atsumi ら <sup>4)</sup>	PRO;46	5	優と良: 70%	78	74	93.5

表 1. ONFH に対する大腿骨頭回転骨切り術の術後成績. \*:骨頭の圧潰進行,病期の進行または THA への移行を終点とした関節生存率, HHS:Harris hip score, NA:not available, JOA:JOA スコア

② 術後荷重部健全域占拠率は術後の成績に影響する重要な因子である.

術後荷重部健全域占拠率は術後成績の重要な因子であり, 術後の骨頭圧潰や関節症進行に対して, 寛骨臼荷重部に対して骨頭健全域が少なくとも3分の1は必要である(表 2).

術後荷重部健全域占拠率が少なくなると骨頭の圧潰及び関節症の進行が生じやすくなる.

著者	回転方向	関節数	経過観察期間(年)	荷重部健全域占拠率(%)
加畑ら <sup>5)</sup>	ARO	46	10.1(5-16.8)	40(骨頭圧潰)
渥美ら <sup>6)</sup>	PRO	68	8.7(5-20)	3分の1(骨頭圧潰と関節症進行)
Sugiokaら <sup>7)</sup>	ARO	295	3~16	36(骨頭圧潰)
Miyanishi et al <sup>8)</sup>	AROと PRO	125	at least 10	34(骨頭圧潰)
Zhao et al <sup>9)</sup>	PRO	51	11(5-20)	36.8(関節症進行)
Zhao et al <sup>10)</sup>	ARO	43	7.3	40(関節症進行)

表 2. 大腿骨頭回転骨切り術の良好な成績を得るための術後荷重部健全域占拠率

③ 術前の stage や type 分類が術後の骨頭圧潰や関節症の進行に影響する.

術前の病期が stage 3と4, type C では術後の骨頭圧潰や関節症が進行しやすい(表 3). 術前の壊死範囲が広い, または病期が進行しているほど術後成績は劣る.

著者	平均手術時 年齢(歳)	経過観察 期間(年)	術後骨頭 圧潰の進行	術後関節症の進行
徳永ら <sup>11)</sup>	37.7 (21-58) <sup>11)</sup>	13.5 (5.2-21.3)	NA	大腿骨頭外側の骨棘形成; Stage 3A; 54.2%, Stage 3B;100% 関節裂隙の狭小化; Type2; 100%
山崎ら <sup>12)</sup>	37.6 (15-61)	8.7 (0.8-21.6)	48.2% Stage3B に多い.	骨棘形成;44.7%, 関節裂隙の狭小化;31.8%, Stage 3B に多い
助崎ら <sup>3)</sup>	42 (21-70)	10-20	TypeC に多い	術前の病期(圧潰進行度)が影響

表 3. 術前の Stage,Type 分類と術後骨頭圧潰と関節症進行

- ④ 術前 Stage が進行している場合は、後方回転を考慮する（表 4）。

著者	関節数	経過観察期間(年)	術後成績
山本ら <sup>13)</sup>	182	ARO:14.0 PRO:10.1	Stage が進行した症例に行った PRO 群の方が ARO 群よりも THA の移行率が少なかった。
渥美ら <sup>14)</sup>	219	9.6	進行期以上の ONFH において、ARO に比較して PRO の方が、大腿骨頭前後の骨棘形成の頻度は少なかった。

表 4. 術前の Stage 分類と術後関節症進行 (ARO と PRO の比較)

- ⑤ 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術 (THA) は通常の THA と比較して手術時間や周術期出血量は多くなるが、術後成績は同等である。（表 4）<sup>17), 18), 19)</sup>。

著者	関節数	経過観察期間(年)	手術侵襲	術後成績
Kawasaki et al <sup>15)</sup>	15	5	出血量と手術時間に有意な差がある	HHS, 生存率に有意な差はない
Park et al <sup>16)</sup>	18	2.6	出血量と手術時間に有意な差はない	HHS, WOMAC に差はない
Lee et al <sup>17)</sup>	14	4.8	出血量と手術時間に有意な差がある	HHS, 合併症と固定性に差はない

表 5. 大腿骨頭回転骨切り術後の人工股関節全置換術

- ⑥ ONFH に対する大腿骨頭骨切り術後の QOL 改善効果は THA と同等という報告と劣るという報告があり、一定の見解を得られていない。（表 6）

著者	関節数	経過観察期間(年)	平均年齢(歳)	評価法	QOL
Kubo et al <sup>18)</sup>	ARO; 9 THA; 11	2.5 1.7	45 (29-60)	SF-36	<b>PCS スコア:</b> ARO; 30.8 が 44.5 有意に改善 THA; 17.8 が 43.3 有意に改善 <b>MCS スコア:</b> 両者とも不変

Nakai et al <sup>19)</sup>	TRO; 20 THA; 17	9(6-14)	36(20-60)	Rosser Index	TRO: 術前 0.9449 術後 0.957 (12 で増加, 7 で減少) THA: 術前 0.949 術後 0.998 (17 全例で増加)
Seki et al <sup>20)</sup>	TRO; 41 THA; 19 手術なし; 21	5.2 4.1 5.8	43.7 57.1 45.7	SF-36	<b>PCS スコア:</b> 手術なしと比較して TRO(及び THA)は有意に改善 <b>MCS スコア:</b> 3 群に有意な差なし

表 6. 術後 QOL の変化

\*:SF-36 身体的側面の QOL サマリースコア (Physical component summary: PCS), 精神的側面の QOL サマリースコア (Mental component summary: MCS), Roser index: The Rosser Index Matrix for disability and distress

## ●エビデンス

- 同一術者により行なわれた前方回転 93 例 131 関節, 後方回転 47 例 51 関節. 追跡率は 100%, 90%. 追跡期間は 14 年(10~23), 10.1 年(1.2~20). 手術時平均年齢は 39 歳(18~65), 37 歳(9~58). 前方回転骨切りは THA への移行をエンドポイントとした場合は, 85.2%であった. 術後 10 年で圧潰がなかったのは 108 関節, 関節症変化の進行により THA に移行した症例は病期が進行するに従い, THA への頻度が高くなっていった. 後方回転骨切りは術前の JOA hip スコアが 54 点から 84 点に改善. 13 例(28%)は骨棘の形成及び関節裂隙の狭小化がありその内 12 例(98%)が stage 3B か stage 4 であった. 3 例(7%)が THA に移行していた. 術後健常部占拠率が 34%以上得られた症例の 10 年生存率は 94%であった. 骨壊死の再発は 0.3%であった. (RJ2006091698. **EV level IV**)
- TRO を行った 50 例 60 関節. 経過観察期間 84 カ月(18~156), 手術時年齢 28 歳(18-46). HHS; 術前 44.7 点→術後 80.1 点. 44 関節は X 線学的進行なし. 10 関節は進行性の圧潰, 7 関節は進行性圧潰と内反. 3 関節は大腿骨頸部にストレス性の骨折, 1 関節に感染が生じた. THA への移行をエンドポイントとした生存率では 11 年で 82%であった. (RM19142686. **EV level IV**)
- 骨頭前方回転骨切り術を行った ONFH 57 関節の術後 10~20 年の報告. 手術時年齢 42 歳(21~70). 骨頭の圧壊は 3 関節 5.3% に生じ, Type C に多く術後健常部占拠率は 40%以下の症例であった. 関節症が進行し末期股関節症となったものは 8 関節 14%で, 術前の病期すなわち圧壊進行度が影響していた. 人工股関節置換術に移行したものが 12 関節 21%, 10 年以上の関節温存率は 44 関節 77%であった. (RJ2010179537. **EV level IV**)

- 大腿骨頭後方回転骨切り術施行した ONFH 患者 46 股関節，平均 5 年の報告．大腿骨頭前方回転骨切り術適応とならない後方健全域が 1/3 以下の症例が 41 関節認められた．後方回転角度は平均 127 度で意図的な内反は平均 15 度であった．単純 X 線像健全部占拠率は術前平均 7%が術後平均 69%になった．再圧潰は 36 関節 78%で予防されたが関節裂隙狭小化の進行が 12 関節 26% で認められた．そのうち 9 関節が再圧潰を認め，3 関節で人工物に置換した．優・良の臨床成績は 32 関節 70%の症例で，Ficat stage II: 2 例 (100%)，III: 30 関節中 23 関節 (77%)，IV: 14 関節中 7 関節 (50%) であった．1 関節が人工骨頭挿入術，3 関節で THA を施行した．後方回転角度が 150 度以下の 33 関節中 3 関節 12%で，150 度以上の 13 関節中 7 関節 (54%) で再圧潰を生じた．後方回転の範囲は 150 度に限られる．大腿骨頭後方回転骨切り術は，若年者の広範囲骨頭壊死に伴う関節変性の進行を遅らせる．(RM10613226. EV level IV)
- 杉岡式大腿骨頭前方回転骨切り術が行なわれた 41 例 46 関節．経過観察期間 10 年 1 カ月 (5 年～16 年 9 カ月)，手術時年齢 36.4 歳 (17～54)．優が 21 関節 (45.6%)，良が 12 関節 (26.1%)，可が 4 関節 (8.7%)，不可が 9 関節 (19.6%)で，合併症は感染が 1 例，術後骨折が 2 例であった．成績良好群では健全部占拠率が全例 40%を超え，不良群の半数は 40%未満であった．39%以下は全例不良群であった．術前病期は不良群に於いて stage3 以上が大半を占めていた．特に stage 4 は全例成績不良群であった．術後 JOA hip スコアも術前 stage 2 に比較して stage 3 で低下傾向にあった．(RJ2005043640. EV level IV)
- 後方回転を行った 62 例 74 関節．経過観察期間 8.7 年 (5～20) 手術時年齢 33 歳 (15～58) 5 年未満で 6 関節が血流障害により人工物に置換．5 年以上の 68 関節では，再圧潰は 8 関節 (12%)にみられ，進行する関節裂隙の狭小化は 15 関節 (22%)に生じていた．圧潰及び関節裂隙の狭小化について，術後の健全部占拠率が重要 (3 分の 1 以上)．術前の病期は影響していなかった．再圧潰・関節裂隙狭小化群は JOA スコア 70 点，人工物への置換は 5 関節 (29%)に行われた．再圧潰・関節裂隙狭小化がない群は JOA スコア 94 点で，可動域も良好であった．10 年以上の 24 関節では，関節裂隙の狭小化は 6 関節 (25%)にみられた．JOA hip スコアは 75 点 (再圧潰・関節裂隙狭小化がないのは 93 点)で，2 関節に人工関節置換が行われた．(RJ2008082728. EV level IV)
- 大腿骨頭前方回転骨切り術施行した 295 股関節の 3～16 年経過観察の報告．78%で良好な成績が得られた．結果は，主に骨切りの後移行された完全な後部関節面と寛骨臼荷重領域の比に依存していた．圧潰進行抑制効果は，術前の側面 X 線像で後方の正常関節範囲が 1/3 以下の症例が 64%，1/3 以上の症例が 93%であった．圧潰進行抑制効果は，術後正面像の大腿骨頭健全部占拠率が 36%以上の症例では 93%，21-35%では 65%，20%以下では 29%であった．(RM1555330. EV level IV)
- 大腿骨頭回転骨切り術を行った 125 関節の検討．経過観察期間 13.8 年．術後 10 年時点で 28 関節 (平均 39.7 歳)が圧潰．97 関節 (平均 40.3 歳)が圧潰なし．術後 34%以上の荷重部

健全部占拠率が術後 10 年での圧潰進行の予測因子. (RM10855873. EV level IV)

- 大腿骨頭後方回転骨切り術を行った 51 関節 47 症例の検討. 追跡期 11 年(5~20), 手術時平均年齢 34 歳(11~54). 術後 36.8%以上の荷重部健全部占拠率が必要. (RM23344931. EV level IV)
- ONFH に対し大腿骨頭前方回転骨切りを施行した 43 関節の術後平均 7.3 年における報告. 43 関節を関節腔狭小化(JSN)群 37 関節 (86%) と関節腔非狭小化(非 JSN)群 6 関節 (14%) の 2 群に分類した. 術前 JOA スコア, 早期疾患の割合, 術後健全率は JSN 群よりも非 JSN 群で有意に高かった. 術後健全率は ARO 後の関節腔狭小化の進行を決定する因子の 1 つであり, 関節腔狭小化の予防には約 40%以上の術後健全率が推奨される. (RM22580866. EV level IV)
- 大腿骨頭回転骨切り術を行った 32 例 38 関節. 経過観察期間 13.5 年(5 年 2 カ月~21 年 4 カ月), 手術時年齢 37.7 歳(21~58). JOA hip スコア 54.7 点から 86.6 点(疼痛;16.1→36.0) に改善. 術後の関節裂隙の狭小化は 5 関節(全例 Type C2), 大腿骨頭外側の骨棘形成は stage 3A; 13 関節 (54.2%), 3B; 13 関節(100%), 人工関節に移行した時点をエンドポイントとした生存率は術後 13 年で 75.6% (RJ2010336786. EV level IV)
- 大腿骨頭回転骨切り術を施行し追跡可能であった 78 症例 85 関節. 経過観察期間 8.7 年(0.8-21.6), 手術時年齢 37.6 歳(15~61). JOA hip スコアは 59.1 点から 74.1 に可動域を除いて改善していた. 人工関節への移行は 10 関節, 骨棘形成: 38 関節(44.7%), 圧潰の進行: 41 関節(48.2%), 関節裂隙の狭小化: 27 関節(31.8%), 圧潰の進行と関節裂隙の狭小化は stage 3B に多かった. (RJ2013081813. EV level IV)
- PRO を行った 51 関節(術後経過観察期間平均 10.1 年)と ARO を行った 131 関節(平均 14.0 年)の報告. PRO 群の手術時年齢は平均 37 歳, 全例が stage 3 以上であり, ARO 群の手術時年齢は平均 39 歳, 術前の病期で stage 3 以上が 54.2%であった. 骨切り術後の関節症変化の進行は PRO 群が 28%で, THA の移行が 0%であったのに対して ARO 後の THA への移行は stage 3: 11%, stage 4: 14%であった. (RJ2005043595. EV level IV)
- Stage 3B に対して ARO: 79 関節, PRO: 77 関節, stage 4 に対して ARO: 33 関節, PRO: 30 関節行なわれた. 手術時年齢が平均 38 歳, 術後観察期間は平均 9.6 年であった. 術後大腿骨頭辺縁部にみられる骨棘形成は ARO の stage 3B と stage 4 でそれぞれ 71%と 92%、PRO でそれぞれ 50%と 34%の出現率であった. (RJ2005043596. EV level IV)
- ONFH に対して TRO 後に THA を施行した 15 関節(経過観察期間 5.0 年)と primary THA を施行した 16 関節(経過観察期間 4.9 年)の比較. TRO 後に THA 施行した群の方は手術時間が有意に長く(146±26 分と 103±22 分), 出血量が有意に多かった(508±271g と 314±112g). また, 術後合併症を 4 関節に認めた(脱臼 2 関節, 大転子偽関節 1 関節, ポリエチレン摩耗による骨溶解で再置換を 1 関節). HHS, インプラントの固定性, 生存率は両群間に有意差はなかった. (RHM16309991. EV level IV)

- ONFH に対して TRO 後に THA を施行した 18 関節(経過観察期間 54 ヶ月)と primary THA を施行した 18 関節(経過観察期間 55 ヶ月)の比較. 手術時間, 出血量, 入院期間に有意差なし. HHS および WOMAC スコアに有意差なし. 内旋可動域が Primary THA 施行群で良好だった. (RHM24120051 EV level IV)
- ONFH に対して TRO 後に THA を施行した 14 関節(経過観察期間 4.8 年)と primary THA を施行した 28 関節(経過観察期間 5.1 年)の比較. ONFH に対して TRO 後に THA を施行群で手術時間が長く (190.0±42.9 分と 117.9±19.6 分), 周術期出血量が多く (1050.0±249.5 分と 724.7±486.1 分), 総輸血量が多く (831.4±343.5ml と 392.9±291.7ml), インプラントの設置不良のリスクが高かった. 術後合併症, 臨床評価(HHS), インプラントの固定性では有意差はなかった. (RHM19523785. EV level IV)
- SF-36 を用いて行われた ARO と THA 術後評価の前向き研究. 術後反対側に症状がない, 初回片側の ARO を受けた(9 例)と THA を受けた(11 例), 計 20 例, 平均年齢 45 歳 (29~60) で平均経過観察期間は ARO 2.5 年, THA 1.7 年の報告. 関連因子は ARO 群でステロイド: 4 例, アルコール: 4 例, 狭義の特発: 1 例, THA 群でステロイド: 6 例, アルコール: 4 例, 狭義の特発: 1 例であった. JOA スコアは ARO で 58.1 が 81.9 に, THA で 48.6 が 86.6 に有意に改善した. Oxford hip スコア は ARO で 29.1 が 38.4 に, THA で 21.9 が 40.3 に改善した. SF-36 の身体スコアは ARO で 30.8 が 44.5 に, THA で 17.8 が 43.3 に有意に改善した. SF-36 の精神的スコアは ARO と THA とともに不変であった. 反対側股関節に症状がない症例のグループでは ONFH の治療のために, 短期患者立脚型評価では, ARO, THA とともに良好な成績を上げている. (RHM27833839. EV level IV)
- 術後の QOL 改善に関する THA と TRO の比較論文. TRO を受けた 20 例と THA を受けた 17 例, 計 37 例について, 平均年齢 36 歳 (20~60) で平均追跡期間は 9 年 (6~14) の報告. ステロイド: 26 例, アルコール: 7 例, 狭義の特発性: 4 例であった. The Rosser Index Matrix for disability and distress を用いて QOL 評価を行った. TRO 患者では, QOL スコアが術前平均 0.9449 が術後平均 0.957 になった. 12 名で増加, 1 名で変化なし, 7 名で減少した. THA 患者では QOL スコアが術前平均 0.949 が術後平均 0.998 に増加した. 17 名全員で増加した. 5 名の肉体労働の患者も前職に戻った. THA は TRO より, QOL 改善に関して高い治療効果がある. (RHM10853889. EV level IV)
- ONFH 患者の QOL が骨切りと THA で異なるか SF-36 を用いて検討した. 41 例の Osteotomy 骨切りグループ(平均年齢 43.7 歳, 術後経過観察 5.2 年), 19 例の THA グループ(平均年齢 57.1 歳, 術後経過観察 4.1 年), 21 例の手術なし (Non-Op) グループ(平均年齢 45.7 歳, 経過観察 5.8 年)の計 81 例の報告. ステロイド: 35 例, アルコール: 26 例, 両者: 6 例, 狭義の特発性: 14 例であった. Osteotomy 後の JOA 86.7 点, SF-36 PCS と MCS スコアが 39.4 と 49.6 ポイント, THA の後の JOA 81.3 点, SF-36 PCS と MCS

スコアはそれぞれ 39.1 と 50.3 ポイント, Non-Op の JOA 75.1 点, SF-36 PCS と MCS スコアはそれぞれ 27.8 と 48.3 ポイントであった. JOA は Non-Op で有意に低かった. SF-36 MCS では 3 群に有意差がなく, SF-36 PCS では Non-Op と Osteotomy に有意さを, Non-Op と THA に傾向を認めた. 手術群は Osteotomy と THA は術後の QOL 評価に関してほぼ同等であった. (RHM18392915. EV level IV)

## ●文献

- 1) (RJ2006091698) 山本卓明, 杉岡洋一, 細川 哲ほか: 【大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術】大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術. 骨・関節・靭帯 2005; 18: 1075-81.
- 2) (RM19142686) Biswal S, Hazra S, Yun HH et al : Transtrochanteric rotational osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in young adults. Clin Orthop Relat Res. 2009; 467: 1529-37.
- 3) (RJ2010179537) 助崎文雄, 宮岡英世, 中村正則ほか : 特発性大腿骨頭壊死に対する大腿骨頭前方回転骨切り術(杉岡式)の長期成績 東日本整形災害外科学会雑誌 2009; 21:25-32.
- 4) (RM10613226) Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S et al : Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis. Arch Orthop Trauma Surg 1999; 119: 388-93.
- 5) (RJ2005043640) 加畑多文, 三崎智範, 富田勝郎ほか : 特発性大腿骨頭壊死症に対する杉岡式大腿骨頭回転骨切り術の治療成績. Hip Joint 2004; 30: 399-402.
- 6) (RJ2008082728) 渥美 敬, 柁原俊久, 平沼泰成ほか : 特発性大腿骨頭壊死症に対する関節温存手術 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭後方回転骨切り術の 5~20 年成績. Hip Joint 2007; 33: 9-13.
- 7) (RM1555330) Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H : Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. ranstrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res 1992; 277: 111-20.
- 8) (RM10855873) Miyanishi K, Noguchi Y, Yamamoto T et al : Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2000; 82: 512-6.
- 9) (RM23344931) Zhao G, Yamamoto T, Motomura G et al : Radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years. J Orthop Sci. 2013 ;18:277-83.

- 10) (RM22580866) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S et al : Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2012; 17: 390-6.
- 11) (RJ2010336786) 徳永裕彦, 松矢浩暉, 上田祐輔ほか : 若年者の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治療成績. *日本関節病学会誌* 2010; 29: 201-206
- 12) (RJ2013081813) 山崎啓一郎, 山崎琢磨, 森 亮ほか : 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の成績. *Hip Joint* 2012; 38: 798-801.
- 13) (RJ2005043595) 山本卓明, 杉岡洋一, 神宮司誠也ほか : 大腿骨頭回転骨切り術の適応と限界. *Hip Joint* 2004; 30: 36-40.
- 14) (RJ2005043596) 渥美 敬, 柁原俊久, 平沼泰成ほか : 大腿骨頭回転骨切り術による進行期大腿骨頭壊死症に対する関節温存の限界. *Hip Joint* 2004; 30: 41-47
- 15) (RHM16309991) Kawasaki M, Hasegawa Y, Sakano S et al : Total hip arthroplasty after failed transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 574-9.
- 16) (RHM24120051) Park KS, Tumin M, Peni I et al : Conversion total hip arthroplasty after previous transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 813-6.
- 17) (RHM19523785) Lee YK, Ha YC, Kim KC et al : Total hip arthroplasty after previous transtrochanteric anterior rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1205-9.
- 18) (RHM27833839) Kubo Y, Yamamoto T, Motomura G et al : Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. *SpringerPlus* 2016; 26: 1880
- 19) (RHM10853889) Nakai T, Masuhara K, Matsui M et al : Therapeutic effect of transtrochanteric rotational osteotomy and hip arthroplasty on quality of life of patients with osteonecrosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000; 120: 252-4
- 20) (RHM18392915) Seki T, Hasegawa Y, Masui T et al : Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2008; 13: 116-21.

## CQ7 手術療法：人工股関節置換術

### 前文

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）に対する人工股関節置換術には、人工骨頭挿入術と人工股関節全置換術（THA）があり、人工骨頭挿入術では我が国では主にバイポーラ型人工骨頭が使用されている。大腿骨近位髓腔で固定性を得る従来型大腿骨側インプラントに対して、大腿骨頭近位部のみインプラントで置換し大腿骨転子間以遠部の骨温存ができる表面置換型人工骨頭および表面置換型人工股関節全置換術も、ONFH 例に対しての治療成績が示されつつある。本章では、1997 年以降に報告された国内外の系統的文献レビューをもとに、それら術式の有用性と合併症について網羅的に記載した。また ONFH が若年・青壮年期発症の頻度が高いことから若年患者に絞った人工股関節置換術についても独立したクリニカルクエスチョンとしてとりあげた。

各クリニカルクエスチョンでの推奨文・サイエンティフィックステートメント作成に必要な文献の研究スタイルでは、RCT/CCT/cohort 研究などはごく少数であり、ほとんどが case series であった。エビデンスとして採用される「質の高い case series」（エビデンスレベル IV）の基準として本章では 50 関節以上の臨床研究としたが、クリニカルクエスチョンによっては必要に応じて 50 関節未満の臨床研究も「質の高い case series」として採用しその旨を解説に記載した。また文献によっては、対象症例を ONFH 例に限定せず変形性股関節症など他疾患症例も含めた全症例の治療成績として報告されているものもあったが、ONFH 例がおおむね全症例の 70%以上である臨床研究はその治療結果を採用できることとした。治療の有用性を検討する上で重要な術後経過期間については、「中期成績」は経過観察期間を 5～10 年、「長期成績」は 10 年以上とした。

本章では ONFH 例に対する各種人工股関節置換術の推奨レベルが示されているが、それが実際の臨床の場で直接的に各人工股関節置換術を推奨または禁止するものではない。ONFH 例の治療には、他章で示されている各種の保存的治療、骨切り術、骨移植術、細胞治療など様々な治療法がある。特に本疾患が 20～59 歳の若年から壮年期に好発する疾患であることから、治療を受ける多くの患者に対して 30 年以上の長期経過まで見据えた治療方針を立案することが求められる。しかし現行のインプラントを用いた人工股関節置換術では、手術後 20 年以上の長期成績に関するエビデンスは乏しい。また、異なったカテゴリーの治療法を比較したエビデンス、たとえば大腿骨頭回転骨切り術と THA の中・長期治療成績の比較研究報告などを集積することは非常に困難である。各患者の股関節および全身の病状、年齢、日常生活・社会的活動状況などを踏まえ、各カテゴリーの CQ にある各種治療法を総合的に勘案した上で、患者側との合意のもと現時点で適切と考えられる治療法が選択されることが望まれる。

## CQ 7-1 特発性大腿骨頭壊死症に対するセメント非使用 THA は有用か

### 推奨

近年のセメント非使用 THA の長期成績はおおむね良好で、インプラント周囲骨溶解や脱臼、深部感染の発生頻度も低く、有用な治療法である。(Grade B)

### ●解説

2000年以前の論文では、大腿骨頭壊死症患者（ONFH）に対するセメント非使用人工股関節全置換術（THA）は変形性股関節症患者より劣る臨床成績が多く報告された。青壮年期患者層の高い活動性や併存症に対するステロイド治療に伴う骨質不良など ONFH 患者における種々の背景要因が、インプラントのゆるみ、ポリエチレン摩耗の増大、インプラント周囲骨溶解の進行、脱臼・感染リスクなどに関連していることが想定された。その後、セメントレスインプラントの材質、デザイン、表面処理などに改良が施され、インプラントの固定性や摺動部耐摩耗特性は大きく向上した。本 CQ では、1997 年以降に報告され、より現行の THA システムに関連性の高いエビデンスを集約することにより、ONFH 患者におけるセメント非使用 THA の有用性について検討をおこなった。

採用論文は、原則的に症例数 50 例以上で術後経過観察期間 10 年以上の臨床成績報告 (10 編) としたが、高度架橋ポリエチレン使用 THA およびセラミック対セラミック THA を対象とした論文、わが国の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班の人工物置換術調査報告、および米国のデータベースを用いた大規模疫学調査の 4 編は経過観察期間が 10 年未満であるが、CQ の結論を導くために必要性が高いと判断し追加した。多くの報告は case series でエビデンスレベルは限定的であり、保存療法やセメント使用 THA など他の治療法との治療成績が比較できる質の高い報告はなかった。またエビデンスレベルを重視して採用した結果、14 編中 10 編が韓国からの報告であり、民族性、生活習慣、患者背景(習慣飲酒歴を有する患者が多い)などわが国の診療状況と異なる可能性があることには注意を要する。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対し、セメント非使用 THA を施行された症例の再置換術をエンドポイントとした術後 10～18 年の生存率は 68～100% で、おおむね良好である<sup>1-7,9)</sup>。
- ② 摺動部に従来型ポリエチレンを使用した THA の主な成績不良要因は摩耗とインプラント周囲骨溶解である<sup>2,3,5,7,8,10)</sup>。
- ③ セラミック対セラミックおよび高度架橋ポリエチレン摺動部を使用した THA の術後 8～11 年での経過観察では、インプラント周囲骨溶解は認められなかった<sup>6,11,12)</sup>。
- ④ 術後脱臼の発生頻度は 1-5%、深部感染の発生頻度は 0-5% であった<sup>1,2,4,6-9,11-14)</sup>。変形性股関節症例に比べ、ONFH では術後 1 年以内の脱臼発生頻度が有意に高いとする中等度の

エビデンスがある<sup>14)</sup>。

## ●エビデンス

- ONFH を有する腎移植患者に対し、1995 年 7 月から 2006 年 12 月にセメント非使用金属対金属 THA (Metasul, Zimmer 社) を施行した 52 例 74 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 42.1 歳 (25～62 歳) で、平均追跡期間は 10.2 年 (5～16.4 年) であった。術後 9 年時に広範な寛骨臼側骨溶解 (2 関節) と術後 2 年時寛骨臼側ライナーの脱転 (1 関節) のため再置換術が施行された。感染の発生はなく、脱臼が 1 関節に発生した。再置換術をエンドポイントとした術後 16.4 年の生存率は 96.6% であった。(RM23498872. EV Level IV)
- ONFH に対し、1993 年 3 月から 1996 年 8 月にセメント非使用 ウェッジテーパーステム (CLS, Zimmer 社) を用いた THA を施行した 95 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 47.2 歳 (23～64 歳) で、平均追跡期間は 12.7 年 (10.7～17.3 年) であった。ステムの 3mm 以上の沈み込みを 3 関節 (3.2%) に認めた。術後 5 年時にステムの 5mm の沈み込みを認めた 1 関節に再置換術を施行した。寛骨臼側ではソケットの無菌性ゆるみを認めた 2 関節、カップ破損を認めた 1 関節、反復性脱臼を生じた 1 関節に再置換術を施行した。深部感染発症例はなかった。ステムのゆるみに対する再置換術をエンドポイントとした術後 13 年の生存率は 98.9% であった。(RM23454105. EV Level IV)
- ONFH に対し、1993 年 11 月から 2000 年 12 月にセメント非使用 THA を施行した 66 例 80 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 43.3 歳 (21～63 歳) で、平均追跡期間は 12.6 年 (10～16) 年であった。ステム側は最初の 14 関節で AML (DePuy 社)、その後の 66 関節で Prodigy (DePuy 社)、ソケット側は最初の 41 関節で HG I (Zimmer 社)、その後の 36 関節で Duraloc (DePuy 社)、3 関節で Pinnacle (DePuy 社) が用いられ、全例関節面は金属対ポリエチレンが使用された。10 関節 (12.5%) に再置換術が施行され、内 6 関節は摺動部に関連した要因 (摩耗またはライナー脱転) であった。再置換術をエンドポイントとした術後 10 年の生存率は 93.0% であり、同じ施設の 1970 年 11 月から 1984 年 4 月にセメント使用 THA を施行した 48 関節の臨床成績に比べ、有意にインプラントゆるみによる再置換術に対する生存率が良好であった。(RM23414933. EV Level IV)
- ONFH に対し、1994 年 12 月から 1996 年 9 月にモジュラー型ステムを用いたセメント非使用 THA を施行した 55 例 64 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 40.2 歳 (25～49 歳) で、平均追跡期間は 15.8 年 (15～16.8 年) であった。ステムは S-ROM (DePuy 社)、摺動部には従来型ポリエチレンを使用した。感染発症はなく、反復性脱臼を 1 関節に認めた。ステム再置換、無菌性ゆるみをエンドポイントとした術後 16.8 年の生存率はそれぞれ 93.8%、100% であった。(RM23116541. EV Level IV)
- ONFH に対し、セメント非使用 THA またはハイブリッド THA を施行した 94 例 142 関節の臨床成績を検討した。調査時平均年齢は 64.6 歳 (51～78) 歳で、平均追跡期間は 17.3 年 (16

～18 年)であった。寛骨臼側は全例セメント非使用ソケット(Duraloc, DePuy 社)を使用した。大腿骨側は 48 例では一期的手術で片側にセメントステム(Elite または Elite-Plus, DePuy 社)と対側にセメントレスステム(Profile, DePuy 社)を使用し, 46 例では片側例手術でセメントレスステム(Profile, DePuy 社)を使用した。ポリエチレン年摩耗率はハイブリッド THA 施行例で  $0.26 \pm 0.09$  mm, セメント非使用 THA 例で  $0.19 \pm 0.11$  mm であった。ステム再置換, ソケット再置換をエンドポイントとした術後 18 年の生存率はそれぞれハイブリッド THA 例で 98%, 83%, セメント非使用 THA で 98%, 85%であった。摩耗と寛骨臼側骨溶解が再置換術の原因であった(RM22005866. **EV Level IV**)

- ONFH に対し, アルミナ対アルミナを用いた摺動部を有するセメント非使用 THA を施行した 64 例 93 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 38.2 歳(24～45 歳)で, 平均追跡期間は 11.1 年(10～13 年)であった。Duraloc ソケットと IPS システム(DePuy 社)を使用した。再置換術施行例および無菌性インプラントゆるみを認めた症例はなく, 単純 X 線および CT 上骨溶解も認められなかった。脱臼が 2 例に発生し, 内 1 例で再置換術を施行しソケットの位置を変更した。深部感染を 1 例に発症し, 観血的搔把術を施行した。ソケット再置換, システム再置換をエンドポイントとした術後 11.1 年の生存率はそれぞれ 99%, 100%であった。(RM19784647. **EV Level IV**)
- ONFH に対し, 1993 年 2 月から 1996 年 7 月に近位部全周性コーティングシステムを用いたセメント非使用 THA を施行した 45 例 58 関節における平均追跡期間 11.1 年(10～13 年)の臨床成績を検討した。Harris-Galante II ソケットと HG Multilock (Zimmer 社)を使用し, 空気中  $\gamma$  線で滅菌されたポリエチレンを用いた。20 関節(34.5%)で再置換術を施行し, うち 19 関節はポリエチレン摩耗と寛骨臼側の広範な骨溶解に対するソケット側のみの再置換術であった。脱臼は 1 関節に発生したが, 感染発症はなかった。ソケット再置換, システム再置換をエンドポイントとした術後 10 年の生存率はそれぞれ 70.1%, 95.8%であった。(RM18534513. **EV Level IV**)
- ONFH に対し, 1993 年 7 月から 1995 年 12 月にアナトミック型システムを用いたセメント非使用 THA を施行した 36 例 46 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 48.6 歳(22～65 歳)で, 平均追跡期間は 11.2 年(10～13 年)であった。Duraloc ソケットと Profile システムを使用し, 摺動部にはポリエチレン(Enduron)と金属骨頭(DePuy 社)を使用した。大腿骨側, 寛骨臼側に骨溶解をそれぞれ 37 関節(80%), 14 関節(30%)に認めた。ソケットのゆるみは認められなかったが, 1 関節(2%)で広範な骨溶解とゆるみのためステムの再置換術を施行した。脱臼は 1 関節(2%)に発生した。(RM18327627. **EV Level IV**)
- ONFH に対し, 1986 年から 1999 年にセメント非使用 THA (Harris-Galante Type I, Zimmer 社)を施行した 59 例 65 関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は 53 歳(33～64 歳)で, 平均追跡期間は 12.5 年(10～16 年)であった。ステム, 寛骨臼側金属シェルの再置換をそれぞれ 9 関節, 3 関節で施行し, 摩耗のためポリエチレンライナーの置換を 2 関節でおこなった。

深部感染，脱臼をどちらも2関節に発生した。ソケット再置換，ステム再置換をエンドポイントとした術後15年の生存率はそれぞれ85%，80%であった。(RM15788306. EV Level IV)

- ONFHに対し，1982年6月から1999年12月にセメント非使用THAを45例55関節に施行した。手術時平均年齢は31歳(21～40歳)であった。術後平均117ヶ月追跡し，5年以上追跡できた39例48関節の臨床成績を検討した。ステムはAML 43関節，Prodigy 2関節(どちらもDePuy社)であった。ソケットは多機種のポーラスコートされた金属シェルとポリエチレンライナーを使用した。再置換術を10関節(21%)に要し，原因はポリエチレン摩耗(6関節)，反復性脱臼(3関節)，深部感染(1関節)であった。(RM11057468. EV Level IV)
- ONFHに対し，2000年2月から2002年5月にセメント非使用THAを施行した71例73関節の臨床成績を検討した。手術時平均年齢は45.5歳(20～50歳)で，平均追跡期間は8.5年(7～9年)であった。摺動部には高度架橋ポリエチレン(Marathon, DePuy社)とアルミナ骨頭を使用した。ポリエチレン年摩耗率は $0.05 \pm 0.02$  mmであった。インプラントゆるみやX線およびCTで骨溶解を示した症例はなかった。脱臼が1関節(1%)に発生した。再置換をエンドポイントとした術後8年の生存率は100%であった。(RM20452176. EV Level IV)
- ONFHに対し，1998年9月から2001年8月にセメント非使用セラミック対セラミックTHAを施行した60例71関節の臨床成績を検討した。平均年齢は39.1歳(18～49歳)で，平均追跡期間は7.1年(6～9年)であった。ソケットにはPLASMAUP SC，ステムにはBiCONTACT(Aesculap社)，摺動部にはBIOLOX forte ceramic(CeramTec社)を用いた。セラミック破損，骨溶解，脱臼，感染および再置換術施行例はなかった。(RM18519326. EV Level IV)
- わが国の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班参加整形外科32施設において，1996年1月から2014年12月に行われた初回人工物置換術4,324関節の平均追跡期間5.1年(最長18.6年)の登録調査が行われた。THAは3,394関節に施行され，セメント非使用固定はソケット側で80%，ステム側で83%であった。THAで再置換術を要する臨床的破綻は113関節(3.3%)に認められ，主な原因は反復性脱臼(27関節)，感染(16関節)であった。術後脱臼は5.4%に発生し，手術時若年齢(41歳未満)または高年齢(61歳以上)，高体重，後側方進入法，小骨頭径(32mm未満)で脱臼リスクが有意に高かった。(RH00007. EV Level IV)
- 米国の2007-2011年のPearlDiver Patient Record Databaseを用いて変形性股関節症(45,002関節)またはONFH(8,429関節)に対するTHAの術後成績を比較した。インプラント固定法は記載されていなかった。ONFH例では変形性股関節症例に比して，術後1年以内のインプラントゆるみや骨溶解などの機械的合併症(65歳未満: 5.5% vs 3.7%，65歳以上: 7.4% vs 5.5%)および脱臼(65歳未満: 2.1% vs 1.4%，65歳以上: 3.5% vs 2.4%)の発生率は有意に高値であった。ONFH例と変形性股関節症例の術後1年以内の深部感染発生率(65歳未満: 3.3% vs 3.2%，65歳以上: 4.9% vs 4.3%)では有意な差は認めなかった。(RHM25704263. EV Level III)

## ●文献

- 1) (RM23498872) Chang JS, Han DJ, Park SK, et al : Cementless total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis after kidney transplantation. *J Arthroplasty* 2013; 28: 824-7.
- 2) (RM23454105) Han SI, Lee JH, Kim JW et al : Long-term durability of the CLS femoral prosthesis in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty* 2013; 28: 828-31.
- 3) (RM23414933) Bedard NA, Callaghan JJ, Liu SS, Greiner JJ, Klaassen AL, Johnston. Cementless THA for the treatment of osteonecrosis at 10-year follow-up: have we improved compared to cemented THA? *J Arthroplasty* 2013; 28: 1192-9.
- 4) (RM23116541) Kim SM, Lim SJ, Moon YW, et al : Cementless modular total hip arthroplasty in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis: minimum fifteen-year follow-up. *J Arthroplasty* 2013; 28: 504-9.
- 5) (RM22005866) Kim YH, Kim JS, Park JW, et al : Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head: a concise follow-up, at an average of seventeen years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1806-10.
- 6) (RM19784647) Kim YH, Choi Y, Kim : Cementless total hip arthroplasty with ceramic-on-ceramic bearing in patients younger than 45 years with femoral-head osteonecrosis. *Int Orthop* 2010; 34: 1123-7.
- 7) (RM18534513) Min BW, Song KS, Bae KC, et al : Second-generation cementless total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty* 2008; 23: 902-10.
- 8) (RM18327627) Ha YC, Kim HJ, Kim SY et al : THA using an anatomic stem in patients with femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1141-7.
- 9) (RM15788306) Kim YG, Kim SY, Park BC, et al : Uncemented Harris-Galante total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. A 10-16-year follow-up study. *Acta Orthop* 2005; 76: 42-8.
- 10) (RM11057468) Hartley WT, McAuley JP, Culpepper WJ et al : Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 1408-13.
- 11) (RM20452176) Kim YH, Choi Y, Kim JS : Cementless total hip arthroplasty with alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearing in young patients with femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty* 2011; 26: 218-23.
- 12) (RM18519326) Baek SH, Kim SY : Cementless total hip arthroplasty with alumina bearings in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 1314-20.
- 13) (RH00007) 小林千益, 松本忠美, 大園健二 ほか: 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 研究班

所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登録監視システムー平成 27 年度調査結果ー特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016: 63-75.

- 14) (RHM25704263) Yang S, Halim AY, Werner BC, et al : Does osteonecrosis of the femoral head increase surgical and medical complication rates after total hip arthroplasty? A comprehensive analysis in the United States. Hip Int. 2015; 25: 237-4.

## CQ7-2 特発性大腿骨頭壊死症に対するセメント使用 THA は有用か

### 推奨

近年のセメント充填手技を用いたセメント使用 THA の長期成績は概ね良好であり、有用な治療法であるが、寛骨臼側は大腿骨側に比して長期成績の報告が少なく、かつ成績がやや劣る。(大腿骨側 Grade B、寛骨臼側 Grade C)

### ●解説

セメント使用人工股関節全置換術 (THA) は、他股関節疾患と同様に、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) に対する治療法として用いられる。我が国の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班による調査では、ONFH に対する THA のうち、寛骨臼側の 2%、大腿骨側の 18%がセメント固定であった<sup>1)</sup>。

現在のセメント使用 THA は、金属ないしはセラミック製の骨頭とポリエチレンソケットの組み合わせが主流である。ソケットに関しては、クロスリンク処理を経たポリエチレンの半球状ソケットが主流で、ステムに関しては Charnley 型をはじめ、形状や表面加工の異なるさまざまな機種が使用されている。ソケットにはセメントを用いず、ステムのみをセメント固定とする hybrid 方式も用いられる。セメント充填手技は特にステム側で改良が重ねられ、初期の用手的充填法(第一世代セメント充填法)に髄腔プラグ、セメントガン、パルス洗浄を追加した方法(第二世代セメント充填法)や、さらにセメント混合法を改善し、セメントの近位部からの圧入も追加した方法(第三世代セメント充填法)がある。

対象疾患を ONFH のみに限定したセメント使用 THA の長期成績に関する報告は多くないものの、概ね良好な成績が報告されている(表 1)<sup>2-7)</sup>。また、特に大腿骨側においてセメント充填手技によって成績が異なること<sup>3,4)</sup>が報告されている。寛骨臼側の長期成績に関しては、中等度の質のエビデンスが一つと少なく<sup>7)</sup>、その長期成績が大腿骨側よりも劣ることなどから、推奨グレードを C とした。一方、ONFH に対する THA では脱臼などの合併症が高いことが報告されているが<sup>1,8)</sup>、ONFH に対するセメント使用 THA のみに限定して、感染、脱臼などの代表的合併症に関して詳細に調査した報告はない。近年は THA におけるセメント非使用の選択率が国内外とも高いこともあり<sup>1,6)</sup>、セメント非使用 THA と比較した優位性に関しては明らかでない。

### ●サイエンティフィックステートメント

#### ① 臨床成績

術後年数に関わらず、セメント使用 THA の臨床成績は良好である。Merle d'Aubigné grading system による評価においては、術前平均 10.2 点に対し、術後平均 12 年では平均 17.2 点であった(18 点満点)<sup>7)</sup>。Harris Hip Score による評価においては、術後平均 17 年で 96~97 点であった<sup>5)</sup>。

## ② 再置換, X線学的弛みをエンドポイントとした生存率

ONFHに対するセメント使用 THA の術後 10～15 年のインプラント生存率は, 再置換術をエンドポイントとした場合 86～89%である. Charnley 型 THA では, 再置換もしくは X線学的弛みの出現をエンドポイントとした術後 10 年インプラント生存率はそれぞれ 85.7%, 72.5% とする報告や<sup>3)</sup>, 再置換をエンドポイントとした 15 年生存率は 88.5%, 寛骨臼側, 大腿骨側の X線学的弛みの発生をエンドポイントとするとそれぞれ 85.6%, 98.6% とする報告がある<sup>7)</sup>. Hybrid 方式 THA の再置換をエンドポイントとした術後 18 年生存率は大腿骨側は 98%, 寛骨臼側は 83%であった<sup>5)</sup>.

## ③ セメント充填手技の影響

改良されたセメント充填手技の使用は, ONFH に対する THA においても重要である. 術後平均 3.7～6.2 年において, 第一世代および第二世代セメント充填方式で行ったうちのそれぞれ 28%, 13%が経過観察中に再置換術を要し, 世代間で有意差を認めた<sup>4)</sup>.

## ④ セメント非使用 THA との比較

長期成績・合併症に関するセメント非使用 THA と比較したセメント使用 THA の優位性は明らかではない. ONFH に対するセメント使用もしくは hybrid 方式による THA の術後平均 4.6 年(2～10 年)の経過観察中, 使用したセメントソケットの 4%に X線学的弛みによる再置換を要したが, セメントレスソケットは再置換を必要としなかったとする報告がある<sup>2)</sup>. 一方, hybrid 方式とセメント非使用 THA の術後 18 年における再置換率に差はなかったとする報告がある<sup>5)</sup>.

## ⑤ 他疾患との比較

過去のセメント使用 THA では, ONFH は変形性股関節症(OA)に比し, インプラント生存率は不良であった. OAと, ステロイドやアルコールなどの関連因子を有さない ONFH に対する THA 術後 5 年生存率(エンドポイント:弛みもしくは再置換)はそれぞれ 93.0%, 70.8%で, ONFH 群で有意に低かった<sup>4)</sup>. 一方で, Harris Hip Pain Score による臨床評価では, OAと ONFH に対するセメント使用 THA 症例における術前平均 15～20 点から術後 3～6 年で平均 44 点への改善がみられ, 疾患による有意差は認めなかった.

## ●エビデンス

- 1996 年～2014 年に我が国で行われた ONFH に対して人工関節置換を施行した 4324 関節を対象とした研究報告.使用機種や手技毎に症例を評価した.ステム側のセメント使用は 16%, 非使用は 83%であった.ソケット側のセメント使用は 2%, 非使用が 80%, 人工骨頭や骨頭表面置換が 18%であった. ソケットの機種が耐用性に関する危険因子として抽出された. ABS ソケットは著明に生存率が低かったが, セメント使用とセメント非使用ソケットの 12 年生存率は

90%以上でほぼ同等であった。(RH00007. EV Level IV)

- 1984年から1992年に施行されたONFHに対するセメント使用THA 123関節(hybrid方式52関節を含む)に関する報告。平均年齢45歳,平均経過観察期間4.6年であった。Harris Hipスコア(HHS)は術前平均45点から最終受診時92点と改善を認めたが,246コンポーネントのうち6個のソケット,4個のステムの再置換を認めた。セメントレスソケットの再置換は認めなかった。それに加え単純X線上で3個のソケット,2個のステムに弛みを認めたが,セメントレスソケットには弛みを認めなかった。セメントソケットとセメントレスソケットを統計学的に比較すると,セメントレスソケットの方が有意に再置換および弛みが少なかった。(RHM9005902. EV level V)
- 1981年から1985年に施行された非外傷性大腿骨頭壊死症に対するセメント使用THA(24関節,平均年齢55歳,平均経過観察期間7.7年)に関する報告。最終受診時の臨床的評価,単純X線評価,人工関節の10年生存率を検討した。臨床評価ではHospital for special surgery hip rating systemにおいて79%がexcellentであったが,12.5%(3関節)で再置換を要し,それに加え3関節で単純X線上における人工関節の明らかな弛みを認めた。再置換術をエンドポイントとした10年生存率は87.5%,単純X線上での弛みを含めた10年生存率は72.5%であった。ただし,同施設で1972年から1975年に第一世代セメントテクニックで施行された同様の症例群における再置換率は約37%とされており,第二世代のセメントテクニックの使用が改善をもたらしたと考えられた。(RHM8713904. EV level V)
- 1972年~1990年にセメント使用THAを施行したONFH 144関節(アルコール関連:26関節,ステロイド関連:39関節,特発性:79関節),OA 236関節に関する検討。平均追跡期間は3.7~6.2年であった。術後Harris Hip Pain score(HHS)の評価に疾患による有意差を認めなかった。再置換率はアルコール関連:3.85%,ステロイド関連:20.51%,特発性:12.66%,OA 6.36%であった。単純X線上の弛みもしくは再置換をエンドポイントとした5年生存率はそれぞれ $93.3 \pm 6.44\%$ ,  $84.1 \pm 6.3\%$ ,  $70.8 \pm 12.76\%$ ,  $93.0 \pm 1.91\%$ で,特発性とOAとの間に有意差を認めた。また,セメントテクニックによる検討では,ONFHにおける弛みもしくは再置換の発生率は第一世代テクニックで28%,第二世代テクニックで13%と有意差を認めた。(RHM9170368. EV level V)
- ONFHに対するTHA 148関節(hybrid方式50関節,セメント非使用98関節)の検討。手術時年齢は平均47.3歳で,調査期間は平均17.3年であった。最終観察時,ソケットはhybrid群の83%,セメント非使用群の85%に骨溶解所見を認めず,両群とも大腿骨側は98%に骨溶解所見を認めなかった。再置換術をエンドポイントとした18年生存率は大腿骨側が両群とも98%(95%CI: 91-99),ソケット側はhybrid群が83%(95%CI: 77-86),セメント非使用群が85%(78-88)であった。最終観察時HHSは96~97点であった。摩耗率は若年群で有意に高く,cup inclinationとも正の相関を認めた。(RM22005866. EV level IV)
- ONFHに対するTHA症例2593人3277関節を含む67文献のシステムティックレビュー。

SLE 患者, 特発性, 心臓移植後などの患者背景は再置換に関する予後良好因子であり, 鎌状赤血球症, Gaucher 病, 腎不全もしくは腎移植歴は予後不良因子であった. 年代による置換後 6 年の再置換率に関して, 1990 年以前(17%), 以降(3%)では有意に差を認めた. また, 1990 年以前はセメント使用が 71%, セメント非使用 28%で, 90 年以降はセメント使用 0%, hybrid 方式 9%, 89%がセメント非使用であった. 本 review の再置換率は各国の THA レジストリにおける他疾患のそれと同等であった. また, 予後不良因子に該当する患者は全 ONFH 患者のうち 18%に満たなかった. ONFH およびその患者背景の THA 術後成績への影響は少ないと考えられた. (RHM20182877. EV level Ia)

- 1980~1990 年に施行したセメント使用 THA 122 関節に関する報告. 臨床成績は Merle d'Aubigné functional hip score で, 術前  $10.8 \pm 2.5$ , 術後  $17.4 \pm 0.6$  (18 点満点). 年齢や既往歴との関連は認めなかった. Excellent (18 点): 45 例, very good (17 点): 20 例, good (16 点): 6 例, fair (15 点): 2 例, poor (14 点): 2 例であった. 再置換をエンドポイントとする 15 年生存率は 88.5% (95%CI: 80.2-96.9) で, 単純 X 線像における弛みによる再置換をエンドポイントとすると 89.8% (95%CI: 76.0-95.2) であった. 寛骨臼側, 大腿骨側の X 線学的弛みの発生をエンドポイントとするとそれぞれ 85.6% (76.0-95.2), 98.6% (95.7-100) であった. ライナーの線摩耗率が 0.1mm/year 以上の場合に X 線学的異常所見が有意に増加していた. (RHM16781406. EV level IV)

表 1

著者	症例数 (関節)	平均観察 期間 (年)	最終時臨 床成績 (点)	セメント詳細	関節生存率*3 再置換	関節生存率*3 弛みの出現
Nich et al. <sup>7)</sup>	122	15	MDS 17.4	第一世代	15 年 88.5% (89.8%*1)	15 年 ソケット; 85.6%, ステム; 98.6%
Ritter et al. <sup>4)</sup>	144	4.8	HHS 44	第一 or 第 二世代	7 年 70.8~93.3%*2	N/A
Kim et al. <sup>5)</sup>	148 (hybrid 50+ セメント非使 用 98)	17.3	WOMAC 96	第三世代	ステム; 98% ソケット 83%(hybrid 群)・ 85%(セメント非 使用群)	N/A
Kantor et al. <sup>3)</sup>	24	7.7	N/A	第二世代	10 年 85.7%	N/A
Garino et al. <sup>2)</sup>	123	4.6	HHS 92	第三世代	N/A	N/A

MDS: Merle d'Aubigné grading system, HHS: Harris Hip Score, N/A: not available,

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

\*1 弛みに対する再置換をエンドポイントとした場合.

\*2 エンドポイントは再置換術もしくは弛み.ONFHの関連因子によりばらつきがある.

\*3 寛骨臼・大腿骨側のそれぞれの関節生存率が明記されているものは全て分けて記載.

## ●文献

- 1) (RH00007) 小林千益, 松本忠美, 大園健二 ほか: 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 研究班所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登録監視システム—平成 27 年度調査結果—特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016: 63-75.
- 2) (RHM9005902) Garino JP, Steinberg ME : Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head: a 2- to 10-year follow-up. Clin Orthop Relat Res 1997; 334: 108-15.
- 3) (RHM8713904) Kantor SG, Huo MH, Huk OL et al : Cemented total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. A 6-year minimum follow-up study of second-generation cement techniques. J Arthroplasty 1996; 11: 267-71.
- 4) (RHM9170368) Ritter MA, Helphinstine J, Keating EM et al : Total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis. The effect of cement techniques. Clin Orthop Relat Res 1997; 338: 94-9.
- 5) (RM22005866) Kim YH, Kim JS, Park JW, et al : Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head: a concise follow-up, at an average of seventeen years, of a previous report. J Bone Joint Surg Am 2011; 93: 1806-10.
- 6) (RHM20182877) Johannson HR, Zywił MG, Marker DR et al : Osteonecrosis is not a predictor of poor outcomes in primary total hip arthroplasty: a systematic literature review. Int Orthop 2011; 35: 465-73.
- 7) (RHM16781406) Nich C, Courpied JP, Kerboull M, et al : Charnley-Kerboull total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head a minimal 10-year follow-up study. J Arthroplasty 2006; 21: 533-40.
- 8) (RHM25704263) Yang S, Halim AY, Werner BC, et al : Does osteonecrosis of the femoral head increase surgical and medical complication rates after total hip arthroplasty? A comprehensive analysis in the United States. Hip Int 2015; 25: 237-44.

## CQ7-3 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭挿入術は有用か

### 推奨

Stage 3 以下の症例に対するバイポーラー型人工骨頭挿入術(BHA)の中長期成績は概ね良好であり有用な治療法の一つであるが、術後の臀部痛や鼠径部痛, outer head の移動などが起こることがある (Grade C).

### ●解説

現在使用されている人工骨頭はバイポーラー型が一般的であるため、本稿では主に特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)に対する BHA の臨床成績をもとに人工骨頭挿入術の有用性を検討した。質の高い RCT や meta-analysis はなく、採用論文はすべて case series であった。

ONFH に対する BHA の手術適応は壊死範囲が広範囲で骨切り手術が適応にならず、寛骨臼に病変が及ぶ前の stage 3 以下の症例であると考えられる<sup>1-3)</sup>。Stage 4 に BHA を使用した症例や寛骨臼側をリーミングした症例では臨床成績は不良であると報告されており<sup>2)</sup>、適正な適応症例の選択と寛骨臼側を温存する手術手技を厳守することが重要である。機種に関しては 1990 年前半までの従来型のインプラントを使用した症例では早期に osteolysis や骨頭の移動などを認め成績が不良であったが、1996 年頃より使用されている新世代のインプラントは、ネックが約 10 mm 径と細くポリッシュされており、oscillation 角も 70 度前後以上と改良されているため、最近の症例では臨床成績が向上してきていると考えられる<sup>4)</sup>。BHA は脱臼対策や寛骨臼側の骨温存の面では有用性が高いと考えられる一方で、BHA の特異的な術後合併症として臀部痛や鼠径痛, outer head の移動などが報告されており経過観察する上で注意を要する<sup>3,5-7)</sup>。

### ●サイエンティフィックステートメント

#### ① インプラント生存率

ONFH に対する BHA の生存率は再置換術を end point とした場合、10 年で 81.4~92.3%<sup>3,8)</sup>、15 年で 68.9~85.5%<sup>8,9)</sup>、20 年以上で 62.0~79.0%<sup>5,7)</sup>と報告されている。

#### ② BHA の適応

ONFH に対する BHA の適応は寛骨臼側に問題のない stage 3 までの症例であるとされている<sup>1-3)</sup>。

#### ③ THA と BHA の成績の比較

ONFH に対する BHA の中長期成績は良好であるとする報告<sup>1-3,9)</sup>と不良である<sup>5-8,10)</sup>とする報告がある。平成 27 年度の ONFH 研究班による人工物置換術の登録監視システムからの報告では BHA と THA の比較では生存率に有意差は認めず、脱臼率は BHA の方が低いとされている<sup>4)</sup>。

#### ④ 術後合併症

術後合併症として脱臼が0～1.8%<sup>4,10)</sup>、感染症は3.8～5.3%<sup>3,9)</sup>に認め、BHAに特異的な合併症として臀部痛や鼠径痛、軟骨の摩耗やouter headの移動などが報告されている<sup>3,5-7)</sup>。

## ●エビデンス.

- ONFHに対しBHAを施行した51例65関節中、5年以上経過観察可能であった44例57関節を対象とし、術後の寛骨臼側変化を検討した。Stage 2, 3では、関節裂隙は56.8%の症例が不変で、43.2%の症例に関節裂隙の狭小化を認めた。関節裂隙の完全消失を認めたのは1例のみで、ONFHは良好な術後成績が得られた。Stage 4においてouter headの移動に影響した因子はouter head周囲の骨溶解の有無であり、ONFHに対するBHA後の寛骨臼側骨組織温存のためには、いかに骨溶解を予防するかが重要である。(RHJ2006089216. **EV level IV**)
- ONFHに対するTHA, hemiarthroplasty (HA)の長期成績を、多施設共同追跡調査結果より解析した。180関節のうちTHAは48関節、HAは132関節であった。寛骨臼軟骨に問題がある症例や寛骨臼リーミングを行ったHAの成績は不良になる傾向を示した。寛骨臼軟骨に問題がない症例では、セメント非使用のHAの長期成績は比較的良好であった。Stage III以下の症例ではセメント非使用のBHAが、Stage IVの症例ではセメント非使用THAが望ましい。(RHJ2002039501. **EV level IV**)
- ONFHのstage 3Aまたはstage 3Bに対しBHAを施行した43例53関節(男性; 30関節, 女性; 23関節, 平均47.5歳)の成績を報告した。術後5年以上の経過観察で、合併症は2関節(遅発性感染)(3.8%)に認めた。JOAスコアは術前平均55.8点, 最終観察時90.2点と有意に改善した。THAへの移行は5関節に認め、うち4関節はBHA術後2年内(groin pain 3関節, 遅発性感染1関節), 1関節は術後10.4年(femoral osteolysis)であった。Revision手術をエンドポイントとした10年生存率は92.3%であった。BHAは、stage IIIのONFHに対する有用な治療法の一つであると思われるがacetabular joint space narrowing, outer head migration, groin painの出現には注意を要する。(RHJ2013081655. **EV level IV**)
- ONFH調査研究班参加整形外科32施設の過去19年間に行われたONFHに対する初回人工物置換術4324関節を登録し、その概要を明らかにした。男性が55%で手術時平均年齢が51歳, stage IIIが51%, stage IVが46%であった。手術の種類はTHAが79%, BHAが18%, SRが4%で、術後脱臼はTHAで5.8%, BPで0.6%, SRで0%であった。骨頭SRと全SRはTHAやBPに耐用性が有意に劣っていたが、THAとBHAでは生存率に明らかな有意差は認めなかった。(RH00007. **EV level IV**)
- Ficat stage IIIのONFHにself-centering universal cup (Depuy, Warsaw IN)を用いたBHA施行した。再置換をend pointとした場合、10年生存率; 89.1%, 15年生存率; 85.5%, 24年生存率; 79%, osteolysisをend pointとすると生存率は66.4%, 24年でgroin painをend point

とすると生存率は 62.9%であった。HHS は術前 44.1 から 80.8 に改善, 3 例に大腿部痛を認めしたが 1 年以内に消失, groin pain は 20 関節 (36.4%), osteolysis は 18 関節 (32.7%), 成績不良群は生存群に比較し経年的な軟骨損失が大きかった。成績不良群は生存群に比較し O/I rate が低かった。今回の Ficat stage III の ONFH に対する BHA の生存率は以前の報告より良好であったが, 低い生存率と高い osteolysis の発生頻度を考慮するとあまり信頼性の高い選択肢とは言えないと考えられる。(RM22983096. EV level IV)

- Ficat stage III の ONFH に対する BHA (40 例) と THA (31 例) の成績を比較した。平均観察期間は BHA 8.0 年, THA 8.8 年で最終調査時の臨床成績は Merled Aubigne' and postal 分類でそれぞれ総合 17.1 点, 17.9 点 (P=0.014) と THA 例で高く, BHA 例では臀部痛 15%, 鼠径痛 20% に認め, outer head の migration を 23% に認めた。Ficat stage III の ONFH に対しては, BHA より THA がよい治療方法である。(RHM15241159. EV level IV)
- ONFH に対し, BHA を施行した患者 35 例 48 関節に対して臨床所見を評価するとともに, X 線上の問題点を調査した。Harris hip score は術前 46 点から 86 点に改善。X 線上の問題点は 20 例 (42.1%) に認め, 12 例 (25%) が再置換に至った。平均 11.4 年で鼠径部症状を 20 例 (42%) に認め, X 線上の 4 mm 以上の migration (p<0.05) と寛骨臼側変形性変化 (p<0.008) との間に相関を認めた。15 年生存率は 70% であった。BHA は過去の THA の成績に比し劣り, 著者は現在, BHA は行わず THA を行っている。(RM10818981. EV level IV)
- 対象は ONFH に対して BHA を施行した 52 例 65 関節で男性 40 例, 女性 12 例, 平均手術時年齢 41 歳, 平均追跡期間 15 年であった。JOA スコアは 43.1% が 79 点以下であった。29.2% に鼠径部痛または臀部痛を認め, 関節裂隙の消失を認めた症例, 2 mm 以上のカップ移動を認めた症例, 女性が有意な関連因子であった。4 mm 以上のカップ移動を 9.2% に認め, 術前病期が有意な関連因子であった。ステムの弛みはセメント非使用のみに 41.4% 認め, 男性が有意に多かった。生存率は再置換術まで 5 年で 96.8%, 10 年で 81.4%, 15 年で 68.9%, 20 年で 62.0% であり, 再置換術, ステムの弛み, 4 mm 以上のカップ移動をエンドポイントとした生存率曲線は 20 年で 51.5% であり, 本術式の長期成績は不良であった。(RHJ2006049585. EV level IV)
- 1986~1995 年に本邦で ONFH に対して BHA または THA を行った 549 関節を対象とした。手術時年齢は平均 49 歳 (17~87 歳) で男性が 56% を占めた。セメント使用 THA 53 関節, セメント非使用 THA 81 関節, BHA 331 関節の 15 年生存率はそれぞれ 97%, 100%, 71% であった。Stage 2・3 で検討すると THA 41 関節, BHA 267 関節の 15 年生存率はそれぞれ, 100%, 78% であった。全症例での検討でも, stage 2・3 に絞った検討でも, BHA より THA の方が耐用性に優れていた。(RHJ2007259949. EV level IV)
- ONFH 47 関節, 外傷性大腿骨頭壊死症 10 関節に対する BHA の術後臨床成績 (JOA score) は  $92.6 \pm 8.9$  点で概ね良好であった。X 線学上の主要な異常所見は outer head migration

8.8% (5 関節), outer head 内反化 12.3% (7 関節), ステム内反化 15.8% (9 関節), ステム沈下 10.5% (6 関節), 破損 1 関節がみられた. (RHJ1995210554. EV level IV)

## ●文献,

- 1) (RHJ2006089216) 東 努, 加来信広, 津村 弘 : 【骨壊死 最新の診断と治療】 大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術後 5 年以上の寛骨臼側変化. 別冊整形外科 2005; 48: 182-6.
- 2) (RHJ2002039501) 兼氏 歩, 松本忠美 : 大腿骨頭壊死症-その診断から治療まで 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭, 人工股関節置換術 Orthopaedics 2001; 14 :47-53.
- 3) (RHJ2013081655) 本村悟朗, 山本卓明, 中島康晴ほか : 特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar 型人工骨頭置換術の成績不良因子の検証. Hip Joint 2012; 38: 17-9.
- 4) (RH00007) 小林千益, 松本忠美, 大園健二ほか : 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 研究班所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登録監視システムー平成 27 年度調査結果ー特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016: 63-75.
- 5) (RM22983096) Hwang KT, Kim YH, Kim YS, et al : Is bipolar hemiarthroplasty a reliable option for Ficat stage III osteonecrosis of the femoral head? 15- to 24-year follow-up study. Arch Orthop Trauma Surg. 2012; 132: 1789-96.
- 6) (RHM15241159) Lee SB, Sugano N, Nakata K, et al : Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res; 2004; 424 :161-5.
- 7) (RM10818981) Ito H, Matsuno T, Kaneda K : Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. Clin Orthop Relat Res 2000; 374: 201-11.
- 8) (RHJ2006049585) 高尾正樹, 菅野信彦, 西井 孝ほか : 【骨壊死 最新の診断と治療】 大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術の長期成績 2005; 48: 178-81.
- 9) (RHJ2007259949) 小林千益, 久保俊一, 高岡邦夫 : 大腿骨頭壊死症 -疫学・病態から治療まで- 人工骨頭および人工股関節置換術の適応. Clinical Calcium 2007; 17: 939-46.
- 10) (RHJ1995210554) 藤野 健, 金 潤澤, 進藤裕幸ほか : 大腿頭壊死に対する bipolar 型人工骨頭置換術の臨床成績と問題点. 日本リウマチ・関節外科学会雑誌 1994; 4: 323-32.

## CQ7-4 特発性大腿骨頭壊死症に対する表面置換型 THA は有用か

### 推奨

表面置換型 THA の短期から中期成績は概ね良好であるが、長期成績の報告は乏しく、金属イオン濃度の上昇や大腿骨頸部骨折などの報告もあり、実施にあたっては適応を厳密に考慮する必要がある。(Grade C)

### ●解説

表面置換型人工股関節置換術は最も骨温存できるデザインであり、大腿骨側の再置換が容易であること、大腿骨ステムの刺激による大腿部痛がないこと、生理的な大腿骨頭径に近いため脱臼のリスクが低いこと、摺動面が金属対金属であり耐摩耗性に優れていること、などの特徴から特に若年で活動性の高い患者に行われることが多く、特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の患者にも行われてきた。表面置換型には、大腿骨側のみを置換する方法 (Hemi-resurfacing arthroplasty: HRA) と寛骨臼側も置換する方法 (表面置換型 THA) があるが、昨今行われてきたのは表面置換型 THA であり、本ガイドラインでも主に表面置換型 THA に関して述べる。

今回のガイドライン作成にあたり、対象症例数が多く経過観察期間が長いエビデンス (10 年以上) は 1 編しか渉猟しえず、比較的経過観察期間が長いもの (5~10 年)、対象症例数の多いもの (30 関節以上)、合併症として重要と考えられるものを目処にエビデンスとして採用した。

概ね良好な経過が示されているエビデンスが多い中で、人工股関節全置換術に比して再置換を要する比率が高い傾向があり、金属対金属という摺動面の性質上血中金属イオンが上昇する可能性、偽腫瘍に代表される生体反応<sup>9)</sup>、手術後に起こる大腿骨頸部骨折など手術手技に起因する問題などもあり、その有用性は論議されるべき問題である。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① ONFH に対する表面置換型人工股関節置換術に対する短期から中期に関する比較的良好な臨床成績の報告が複数ある<sup>1-7)</sup>。一方で 10 年以上の長期成績を報告したものは少なく、大腿骨頭壊死症に対する表面置換型人工股関節置換術の 10 年成績は変形性股関節症に比して劣っていた<sup>8)</sup>。
- ② 表面置換型人工股関節における問題点としての血中金属イオン濃度上昇<sup>9)</sup>や大腿骨頸部骨折<sup>7,10)</sup>、偽腫瘍<sup>11)</sup>などの報告もある。

### ●エビデンス

- 2007 年から 2008 年に表面置換型 THA を行った 30 関節を術後 5 年に評価した。評価項目は臨床評価として Harris Hip score (HHS) と UCLA スコアを、X 線学的評価として、Acetabular inclination angle・Stem-shaft angle・Component-lateral cortex ratio とした。HHS は

術前 47.8 から術後 94.25 に、UCLA スコアは 3.7 から 7.55 と、共に有意に改善していた ( $p < 0.05$ )。一方で、X 線学的検討項目においては、術直後と術後 5 年とで有意な変化は無く安定していた。また術後 5 年で再置換を要した症例は無かった。大腿骨頭壊死に対する表面置換型 THA は厳格に適応を選べば有用な治療法である。(RM25618763. **EV-level IV**)

- ONFH の 16 関節に対する Hemi-resurfacing arthroplasty, 16 関節に対する表面置換型 THA の経過を調べた。観察期間は平均で前者は 6.5 年、後者は 5.5 年であった。JOA スコアは Hemi-resurfacing arthroplasty 群で 57 点から 84 点、表面置換型 THA 群で 54 点から 96 点と両群ともに改善したが、表面置換型 THA 群でより疼痛スコアでの改善が見られた。Hemi-resurfacing arthroplasty 群では、5 関節において頸部骨折・臼底突出・OA 変化・鼠径部痛などの要因で THA 再置換を必要とした。表面置換型 THA 群では再置換を要した症例は無かった。表面置換型 THA は Hemi-resurfacing arthroplasty に比して除痛・インプラント生存という点で優れていた。(RM21857040. **EV-level IV**)
- 25 歳以下の ONFH 17 例 20 関節の表面置換型 THA の術後平均 62 ヶ月の成績を調べた。比較対象として、年齢・性別・BMI をマッチさせた同様の若年者 (25 歳以下) の THA 群 (16 例 20 関節)、25 歳以上の表面置換型 THA 群 (78 例 87 関節) とした。HHS は若年者表面置換型 THA 群で 48 点から 93 点、若年者 THA 群で 44 点から 93 点、25 歳以上の表面置換型 THA 群で 57 点から 88 点と改善していた。若年者の表面置換型 THA 群ではインプラント生存率は 7.5 年で 100% であった。一方 THA 群では 1 関節で深部感染のため THA の二次的再置換を要し、25 歳以上の表面置換型 THA 群では 5 関節で感染以外の理由で再置換を要した。X 線学的評価においては、表面置換型 THA の両群間において有意な差は見られなかった。若年者の表面置換型 THA は、同年代の THA、25 歳以上の表面置換型 THA と比して遜色ない良好な経過であった。(RM20693531. **EV-level III**)
- ONFH 71 例 96 関節に対して行った表面置換型 THA の平均 5.4 年観察期間での成績を評価した。臨床評価として UCLA スコアを用い、各種 X 線学的評価を行った。UCLA スコアは術前 3.20 点から 6.86 点と有意に改善、各種 X 線学的評価では、術直後と最終経過観察時とで有意な差は見られなかった。インプラントの生存率は 95.4% であり、1 関節で寛骨臼コンポーネントの上方移動のため、2 関節で大腿骨コンポーネントの内反転位のために再置換を要した。適切な適応、確実な手術主義のもとに行うことで、表面置換型 THA は良好な結果を得うる手術である。(RM20595108. **EV level IV**)
- ONFH に対する表面置換型 THA の成績を、他疾患に対する表面置換型 THA の成績と比較した。ONFH 70 例 85 関節、他疾患 768 例 915 関節で、平均観察期間は ONFH 7.6 年、対照 (他疾患) 群は 6.4 年であった。臨床評価項目として用いたスコアの中で術後の疼痛・歩行・機能スコアは両群で有意差なく、術後の活動性スコアのみ ONFH 群で有意に低かった。再置換をエンドポイントとした 8 年生存率は、ONFH 群で 93.9%、対照群で 93.4% であり、有意差はなかった。ONFH に対する表面置換型 THA は考慮していい術式である。

(RM19756906. EV level III)

- 1994年から2004年に行われた ONFH に対する金属対金属の表面置換型 THA 73 関節の成績，平均経過観察期間は 6.1 年であった．インプラント生存率は 93.2%であり再置換を要したのは 4 関節であった．再置換の理由として，大腿骨天子下骨折・内固定不良が 1 関節，大腿骨頭の圧潰が 1 関節，大腿骨コンポーネントの弛みが 1 関節，初回手術時の寛骨臼骨折が 1 関節であった．ONFH に対する表面置換型 THA は安全で有用な手術である．(RM17079374. EV-level III)
- 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班に参加の 32 施設の過去 19 年間に行われた初回人工物置換術 4324 関節における調査では，表面置換型 THA が全体の 3%，Hemi-resurfacing arthroplasty が全体の 1%であった．表面置換型 THA に限ると，累積生存率は 90% 弱であり人工股関節全置換術や人工骨頭置換術と比較すると，有意に生存率は低かった．有害事象としては，表面置換型 THA 144 関節中 3 関節で無菌性のゆるみ，2 関節で金属摩耗粉による不具合が，2 関節で大腿骨頸部骨折があった．(RH00007. EV level IV)
- データベースより抽出した ONFH122 例と，手術日・性別・大腿骨コンポーネントのタイプ，サイズをマッチさせてランダムに抽出された変形性股関節症 122 例に対する表面置換型 THA の 10 年成績を比較した．再置換をエンドポイントとした 10 年生存率は，変形性股関節症が 100%であったのに対し，ONFH が 88%であり，ONFH に対する表面置換型 THA は，すべての症例に適するわけではないことが示唆された．(RHM23409569. EV level III)
- 金属対金属の表面置換型 THA における金属イオン濃度を調べた．対象は 2005 年 3 月から 12 月に行われた表面置換型 THA25 関節であり，ONFH が 11 関節であった．血中および尿中のコバルト・クロム濃度を術後 3・6・9・12・24 ヶ月に測定した．金属イオン濃度は術後 6 ヶ月をピークに上昇し，徐々にその後は低下した．術後 6 ヶ月の時点でコバルト濃度は術前の 7.8 倍，クロムは 10.1 倍であり，最終観察時の術後 24 ヶ月では術前比でコバルト 3.6 倍，クロム 5.1 倍であった．尿中の金属イオン濃度もほぼ同様の推移を示していた．今後，さらなる長期的な経過観察が必要と考えられる．(RM20171050. EV level IV)
- 特に若年者に対する表面置換型 THA は THA に代わる選択肢となり得るが，再置換の原因として大腿骨頸部骨折が挙げられる．そこで ONFH に対する表面置換型 THA 後の頸部骨折 10 例を変形性股関節症に対する表面置換型 THA 後の頸部骨折 13 例と比較した．その結果，Empty lacuna が存在することで術後の頸部骨折の発生リスクが高まると考えられた．大腿骨頭壊死があり，手術時に血流障害が存在することは，表面置換型 THA 後の大腿骨頸部骨折のリスク因子であると考えられた．(RM20513874. EV level IV)
- 偽腫瘍を生じた表面置換型 THA18 関節に関しての調査．ONFH が対象ではなく変形性股関節症の症例が対象だが，表面置換型 THA においては，インピンジメント(衝突)などの要因により，偽腫瘍の発生が懸念される．(RHM21037347. EV level IV)

## ●文献

- 1) (RM25618763) Pyda M, Koczy B, Widuchowski W et al : Hip resurfacing arthroplasty in treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Med Sci Monit* 2015; 21: 304-9.
- 2) (RM21857040) Kabata T, Maeda T, Tanaka K et al : Hemi-resurfacing versus total resurfacing for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Surg* 2011; 19: 177-80.
- 3) (RM20963531) Sayeed SA, Johnson AJ, Stroh DA et al : Hip resurfacing in patients who have osteonecrosis and are 25 years or under. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 1582-8.
- 4) (RM20595108) Bose VC, Raruah BD : Resurfacing arthroplasty of the hip for avascular necrosis of the femoral head: a minimum follow-up of four years. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 922-8.
- 5) (RM19756906) Amstutz HC, Le Duff MJ : Hip resurfacing results for osteonecrosis are as good as for other etiologies at 2 to 12 years. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 375-81
- 6) (RM17079374) Revell MP, McBryde CW, Bhatnagar S, et al : Metal-on-metal hip resurfacing in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 3: 98-103
- 7) (RH00007) 小林千益, 松本忠美, 大園健二ほか : 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 研究班所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登録監視システムー平成 27 年度調査結果ー特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査・診断基準・重症度分類の改訂と診断ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 2016: 63-75
- 8) (RHM23409569) Gross TP, Liu F : Comparative study between patients with osteonecrosis and osteoarthritis after hip resurfacing arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2012; 2
- 9) (RM20171050) Yang J, Shen B, Zhou Z et al : Changes in cobalt and chromium levels after metal-on-metal hip resurfacing in young, active Chinese patients. *J Arthroplasty* 2011; 26: 65-70.
- 10) (RM20513874) Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS et al : Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of femoral bone from retrieval specimens. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 787-93
- 11) (RHM21037347) Grammatopoulos G, Pandit H : Oxford Hip and Knee Group et al.: The relationship between head-neck ratio and pseudotumour formation in metal-on-metal resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92 : 1527-34

## CQ7-5 特発性大腿骨頭壊死症の若年者に対する人工股関節置換術は有用か

### 推奨

若年者に対する人工股関節置換術は、中期成績は良好でありおおむね有用な治療法の一つであるが、長期成績に関しては今後の検証が必要である。(Grade C)

### ●解説

一般に、若年者に対しては、適応を満たせば関節温存手術が検討されるべきである。しかし、関節温存手術の適応がなく人工股関節置換術を施行する若年者も存在するため、本 CQ では、若年者に対する人工股関節置換術の成績について調査した。

若年者という呼称に明確な定義はないが、過去の若年者の特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) に対する人工物による治療成績は 50 歳以下で調査した報告が多いため、本稿では概ね 50 歳以下を若年者と定義した。また採用可能な論文が少ないため、鎌状赤血球症などの血液疾患を基礎疾患に有する症例を含む研究も対象とした。

若年者の ONFH に対する THA や人工骨頭置換術の質の高い RCT や meta-analysis はなく、少数の case series を認めるのみである。THA で摺動面に ceramic-on-ceramic もしくは highly cross-linked polyethylene を用いた場合、術後 10 年未満の短期から中期成績は良好であるが、人工骨頭置換術および femoral surface replacement の成績は不良であった。長期成績については報告がないため今後の検証を要する。

今後、若年者に対する人工物を用いた関節形成術の有効性を示す質の高いエビデンスの構築が必要である。

### ●サイエンティフィックステートメント

- ① 活動性の高い若年者の ONFH に対する人工股関節全置換術は摺動面に ceramic-on-ceramic もしくは highly cross-linked polyethylene を用いた場合、術後 7~10 年での生存率が 100%であり、短期的には有効な治療である。<sup>1-3</sup>
- ② 人工骨頭置換術および femoral surface replacement の成績は不良であり、若年者にはその適応を十分に考慮する必要性がある<sup>4,5</sup>。
- ③ 鎌状赤血球症などの血液疾患を基礎疾患に有する場合は合併症の発生率が高くなり、インプラント生存率が低下する可能性がある<sup>6,7</sup>。

### ●エビデンス

- 30 歳未満 (16~29 歳、平均 25.6 歳) の若年者 ONFH に施行した第 3 世代の ceramic-on-ceramic THA の成績を調査した。対象は 56 関節であり、平均経過観察期間は 7.7 年 (6.0~8.5 年)、使用機種としてカップは 47 関節に Securefit (Stryker 社)、9 関節に Durloc (DePuy

社)を使用した。ステムは 34 関節に Accolade (Stryker 社), 18 関節に Wagner Cone (Zimmer 社), 4 関節に CLS (Zimmer 社)を使用した。臨床成績として Harris Hip スコア (HHS) は術前 52.9 点から最終調査時 98.2 点に, WOMAC は術前 95.2 点から 25.2 点に有意に改善した。脱臼, インプラントの破損, 感染, 静脈血栓塞栓症, 神経麻痺などの合併症はなく, 95%が復職することができた。(RM22153948. **EV Level IV**)

- 49 歳未満の ONFH に対し, alumina-on-alumina THA を施行した 71 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 39.1 歳 (18~51 歳), 平均経過観察期間は 7.1 年 (6~7 年)であった。全例 PLASMACUP SC および BiCONTACT (Aesculap 社)を使用し, 摺動面には BIOLOX forte (CeramtTec 社)を用いた alumina-on-alumina であった。HHS は術前 56.8 点から最終調査時平均 97.0 点に有意に改善した。13 例 14 関節で squeaking を認めたが, ゆるみや再置換, 脱臼, セラミックの破損は認めなかった。(RM18519326. **EV Level IV**)
- 30 歳未満の ONFH に対し THA を施行し 10 年以上経過観察可能であった 4 例 6 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 25 歳 (21~29 歳), 平均経過観察期間は 12.9 年 (10.9~17.9 年)であった。全例カップに Trident, ステムに Super Secur-fit (Stryker 社)が使用され, 摺動面は 5 例が metal-on-polyethylene (4 例は highly cross-linked polyethylene, 1 例は conventional polyethylene), 1 例が ceramic-on-ceramic (BIOLOX forte)が使用されていた。経過観察中 conventional polyethylene を用いた症例に対し, 術後 8 年の時点でライナー交換による再置換を施行した。生存例における日本整形外科学会股関節機能判定基準 (JOA スコア)は術前平均 73 点から最終調査時 93 点と有意に改善した。(RJ2016178187. **EV Level V**)
- 51 歳以下の ONFH 患者に対し, Conserve (Wright Medical 社)を用いて施行した femoral surface replacement の成績を調査した。対象は 37 関節, 手術時平均年齢は 36 歳 (18~51 歳), 平均経過観察期間は 33 ヶ月であった。再置換もしくは HHS pain スコア 20 点以下を術後成績不良と定義したところ, 24 関節が成績不良であり, そのうち 15 関節が再置換を要し, 9 関節は HHS pain スコアが 20 点以下であった。(RM16214011. **EV Level V**)
- 50 歳未満の ONFH に施行したセメントレス人工骨頭置換術 11 例 16 関節の 20 年以上の長期成績を調査した。平均経過観察期間は 24 年 (20~28 年), 使用機種は BATEMAN UPF II HIP PROSTHESIS SYSTEM (3M 社)が 6 関節, Omnifit series (Stryker 社)が 10 関節であった。再置換術は 16 関節中 7 関節に施行された。最終観察時もしくは再置換術時に骨融解は 9 関節に認め, 無菌性ゆるみは 6 関節に認めた。生存例 9 関節の最終観察時 JOA スコアは平均 92 点であった。(RJ2015066388. **EV Level V**)
- 鎌状赤血球病による若年者の ONFH に対して THA を施行した 11 例 13 関節の成績を調査した。手術時平均年齢は 31 歳 (16~47 歳), 平均経過観察期間は 7 年 6 ヶ月 (2 年 8 ヶ月~13 年)であった。13 関節中 3 関節が感染により切除関節形成術が施行され, 1 関節が無菌性ゆるみにより再置換術を施行された。切除関節形成術を施行した 3 関節を除いた 10 関節の

最終調査時の HHS は 78 点 (73～82 点) であった. (RM1587879. EV Level V)

- 同種骨髄移植後 ONFH を発症し THA を施行した若年者 (17.5～44 歳, 平均 30 歳) の術成績を調査した. 対象は 27 関節で, 骨髄移植は白血病, 慢性貧血などの血液疾患に対して施行された. 27 関節うち先行治療として 4 関節に core decompression, 2 関節に cup arthroplasty, 1 関節に THA が施行されていた. ステムは全例セメント Ceraver タイプステム (Ceraver 社), カップは 7 関節にセメントレスの Cerafit, 25 関節に alumina cup をセメント固定する Cerapress (Ceraver 社) を用いた. 骨頭は 32mm 径の alumina を用い, 摺動面は全例 alumina-on-alumina であった. THA 術後経過観察期間は平均 59 ヶ月 (24～159 ヶ月) であり, 経過観察期間中に 1 例 (1 関節) が術後 2 年で死亡, 1 例 (1 関節) が 2.5 年で感染にて再置換を要した. 無菌性ゆるみは認めず, Merle d' Aubigné and Postel scale は術前平均 10.3 点から最終調査時に 17.5 点に有意に改善した. (RM8951000. EV Level V)

## ●文献

- 1) (RM22153948) Byun JW, Yoon TR, Park KS, et al : Third-generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty in patients younger than 30 years with osteonecrosis of femoral head. J Arthroplasty 2012; 27: 1337-43.
- 2) (RM18519326) Baek SH, Kim SY : Cementless total hip arthroplasty with alumina bearings in patients younger than fifty with femoral head osteonecrosis. J Bone Joint Surg Am 2008; 90: 1314-20.
- 3) (RJ2016178187) 天野貴文, 長谷川 幸治, 関 泰輔ほか : 30 歳未満の大腿骨頭壊死症に対する人工股関節全置換術の中・長期成績. 日本人工関節学会誌 2015; 45: 783-4.
- 4) (RM16214011) Squire M, Fehring TK, Odum S, et al : Failure of femoral surface replacement for femoral head avascular necrosis. J Arthroplasty 2005; 20: 108-14.
- 5) (RJ2015066388) 後藤久貴, 穂積 晃, 木寺健一ほか : 50 歳未満の特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭置換術の長期成績 20 年以上経過例の検討. Hip Joint 2014; 40: 386-9.
- 6) (RM1587879) Acurio MT, Friedman RJ : Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. J Bone Joint Surg Br 1992; 74: 367-71.
- 7) (RM8951000) Bizot P, Witvoet J, Sedel L : Avascular necrosis of the femoral head after allogenic bone-marrow transplantation. A retrospective study of 27 consecutive THAs with a minimal two-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 1996; 78: 878-83.