

B. 医療関係者の皆様へ

特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド薬使用に伴って発生することがあるのは事実ですが、現時点では副作用と呼ぶべきかどうかは不明です。

ステロイド薬使用に関連して発生する特発性大腿骨頭壊死症の基礎疾患として、頻度が高いのは、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息、ネフローゼ、血液疾患などであり、比較的少量（一日平均15 mg程度以上でリスクは4倍）のステロイド薬使用により骨壊死発生のリスクが高くなるといわれています¹⁻³。
（以下、ステロイド薬の量はプレドニゾン換算）

現時点では、特発性大腿骨頭壊死症の発生自体を予防する有効な方法はまだ確立されていませんが、動物実験レベルでの研究は開始されています。

1. 早期発見と早期対応のポイント

（1）好発時期

腎臓移植後に、MRIによって骨壊死発生を調査した報告によれば、移植術後6週には特発性大腿骨頭壊死症に特異的なT1強調画像でのバンド像が認められています。また、術後4ヶ月以内にMRIでバンド像が認められない症例は、その後特発性大腿骨頭壊死症は発生していません⁴。大腿骨頸部骨折後に発生する大腿骨頭壊死症のMRI調査では、大腿骨頭の虚血発生後約4週で、MRI上、本症と診断可能な所見が出現することから⁵、腎移植後では術後2週から12週位までに特発性大腿骨頭壊死症が発生するものと推定されています。心臓移植や骨髄移植などの臓器移植後やSLEなどの膠原病においてもステロイド薬投与後3ヶ月から6ヶ月でMRI上特発性大腿骨頭壊死症の特異的所見が見つかることから^{6,7}、他のステロイド薬を要する疾患でも大量投与後3ヶ月から6ヶ月で無症状期の特発性大腿骨頭壊死症は発生しているものと思われます。ただし、膠原病の中には、初発時に軽症で、MRIで本症の所見がない場合でも、数年後の再燃時にステロイド薬が大量投与されて数ヶ月後にMRIで本症発生が認められることがあります。

（2）患者側のリスク因子

わが国では、新たに発生する特発性大腿骨頭壊死症のうち、約50%がステロイド性です⁸。ステロイド薬の全身投与歴がある特発性大腿骨頭壊死症患者において、ステロイド薬投与の対象となった疾患は、SLEが最多で30%、その他には、ネフローゼ症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、気管支喘息、血小板減少性紫斑病がそれぞれ5%程度です³。投与対象疾患の確定診断から特発性大腿骨頭壊死症の確定診断までの期間としては、3年未満が約半数を占めています⁸。

SLE患者においては、以下の特徴を示す症例では特発性大腿骨頭壊死症の発生リスクが高いとされています：Raynaud現象で初発；診断時にループス腎炎を合併；経過中に心外膜炎、高血圧、精神神経症状、または腎機能障害を発現；ステロイド薬投与3ヶ月後の検査で、RBC低値、Ht低値、BUN高値、またはLDH高値^{1, 2)}。

腎移植患者においては、以下に示した移植腎の定着と関連する特性が本症の発生リスクの低下と関連するとされています：移植腎が生体腎（vs. 死体腎）；ドナーが2親等以内（vs. 3親等以上）；HLA マッチング数が4~6（vs. 0~3）。一方で、移植2カ月後の検査で、血清クレアチニンやBUNが正常範囲上限の3倍を超えるものでは本症発生のリスクが高いとされています^{2, 9)}。

(3) 投薬上のリスク因子

上記の(2)で述べたように、ステロイド薬投与の対象となった疾患の活動性やステロイド薬への反応性が、ステロイド薬の投与方法・投与量を規定することになります。

ステロイド薬の使用状況に基づく本症発生のリスクに関しては、ステロイド薬の総投与量と最高投与量に比べ、投与開始から骨壊死発生までの期間における1日平均投与量が最も明瞭な関連を示しており、SLE患者では16.6 mg/日以上（vs. <12.3 mg/日）で、腎移植患者では20.40 mg/日以上（vs. <14.92 mg/日）でのリスクが高くなります（3~5倍）。パルス療法に関しては、SLE患者において1回の実施でリスクの上昇を認めるものの、2回以上では上昇を認めません^{1, 2)}。腎移植後2ヶ月間のステロイド薬の使用状況を観察した研究では、総投与量1,400-1,795 mg、および>1,795 mg（vs. ≤1,400 mg）でリスク上昇を認め（6~7倍）¹⁰⁾、また、ステロイド代謝の遅い人では、本症発生リスクが高いことも報告されています¹¹⁾。

これまで述べたステロイド薬と本症発生との関連は、ステロイド薬投与対象疾患を有する患者の中で、本症の発生例と非発生例のステロイド薬使用状況を比較したものです。この場合、膠原病内科や移植外科の診療録からステロイド薬使用に関する詳細な情報を入手できますが、そこでの検討はステロイド薬投与量が少ない者に対する多い者の本症発生リスクに限られています。さらに、研究環境によりステロイド薬投与量のカットオフ値が異なるため、結果の比較が必ずしも容易でないことに注意が必要です。

一方、ステロイド薬非投与に対する投与のリスクを検討するためには、ステロイド性・アルコール性にかかわらず、総ての特発性大腿骨頭壊死症症例と、本症を有さない患者あるいは一般人におけるステロイド薬の投与歴を比較する必要があります。しかしながら、このような場合は、ステロイド薬投与対象疾患を有さない大部分の対象者からは、ステロイド薬使用に関する堅固な情報を入手することが不可能です。このため、従来の報告は全てステロ

イド薬投与量が少ない者と多い者、あるいはパルス療法の施行例と非施行例を比べた本症発生リスクです。従って、ステロイド薬は本症発生の真のリスク因子ではなく、ステロイド薬の投与法や投与量を規定する他の因子が真のリスク因子である、という可能性は否定できません。

近年、ステロイド性・アルコール性にかかわらず総ての特発性大腿骨頭壊死症症例と、本症を有さない患者から、自己申告によってステロイド経口剤の服薬歴を調べることにより、ステロイド薬非投与に対する投与のリスクが初めて算出されました（20倍）¹²⁾。

また、ステロイド薬およびアルコール多飲以外のリスク因子としては、喫煙と肝機能障害が報告されています^{13,14)}。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる初期症状

特発性大腿骨頭壊死症の発生時は無症状です。骨壊死に対する修復反応の過程で壊死部に圧潰が生じると、痛みを訴えるようになります。特に荷重時に痛みが著しく、跛行を呈することがあります。

ステロイド薬使用に伴って発生する場合は、大腿骨遠位果部や脛骨近位端、脛骨遠位端、上腕骨頭など多発性骨壊死症を伴っていることもしばしばあり（約50%が膝骨壊死、25%が上腕骨頭壊死症を併発）、まれに、大腿骨頭にはないが膝周辺に骨壊死を認める症例もあるので、痛みの部位を参考に多発性骨壊死症の可能性を念頭に置いて診察を行うことが重要です。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

すでに痛みを伴う症例では、単純X線写真が非常に有用です。臓器移植や膠原病など、ステロイド薬大量投与がなされて、本症発生のリスクが高い患者においては、ステロイド薬開始後3ヶ月から6ヶ月で、無症状でもMRIを撮像すると、早期発見できることがあります。

他の早期診断法として骨シンチグラムがありますが、感度が低く、小さい病巣は異常所見を呈さないこともあります。腫瘍および腫瘍類似疾患、骨折など画像診断で確定できない場合は、生検による組織学的診断を要することがまれにあります。

2. 概要

(1) 症状

急性の股関節痛で始まることが多く、なかには坐骨神経痛様疼痛や、大腿より膝にかけての痛みなどがあります。股関節以外に痛みを訴える場合、しばしば捻挫などと診断されたり、腰部疾患と誤診されるので注意を要します。跛行（足を引きずる）、くつ下がはきにくい、爪切りがしにくい、などの股

関節周囲の痛みによる症状を来たします。

(2) 臨床検査値

血液生化学検査において、特異的に異常を示すものはなく、画像所見が最も重要です。

(3) 画像検査所見

単純X線

- ・ 正確な側面像（仰臥位で90度屈曲、45度外転、内外旋中間位）が重要
- ・ 発生後早期ではしばしば正常
- ・ 骨頭圧潰（crescent sign）「圧潰に陥った壊死骨梁の下に線状の三日月形をした透過陰影」や骨頭内の帯状硬化像の形成「壊死骨梁に対して添加性新生骨が付加され、骨梁は帯状に肥厚したもの」の2つが特徴的所見です。

MRI

- ・ T1での骨頭内バンド像が特徴的
- ・ 早いものでは骨壊死発生後4-6週で出現
- ・ バンド像は、骨壊死巣を取り囲むように形成された血管に富む肉芽組織を反影
- ・ 骨頭圧潰を来すとT1強調像ではびまん性の低信号域を呈し、バンド像ははっきりしなくなる。これは、骨頭圧潰による骨髄内浮腫を反映しており、壊死の拡大ではないことに注意が必要です。
- ・ 早期骨壊死の診断に最も有効です。

骨シンチグラフィーの cold in hot

- ・ 修復反応層では骨芽細胞による添加骨形成がおこり、取り込みは増加（hot）、一方、骨壊死巣は取り込みのない cold area となります。
- ・ 全身の壊死巣検索に有効
- ・ cold in hot が特徴的だが、全ての症例に見られるわけではありません。
- ・ 感度が低く、小さい病巣は異常所見を呈さないこともあります。

(4) 病理検査所見

- ・ 骨壊死層、修復反応層、健全層の3層構造が最も特徴的です。
- ・ 骨壊死層では骨細胞は消失し骨小腔が空胞化（empty lacunae）し、周囲の骨髄細胞も壊死に陥っています。
- ・ 修復反応層は、血管に富んだ肉芽組織や線維組織、添加骨形成が見られる（creeping substitution）

(5) 発生機序

循環障害による阻血性病変と考えられています。動脈性虚血および静脈性還流障害の二つが主な病変として挙げられます。しかしながら、出血性梗塞の病理像を認めないことより、最終的には動脈性閉塞とする説が有力です。血栓、脂肪塞栓、酸化ストレス、血管内皮障害、血管炎、血管攣縮などが提唱されていますが、具体的な閉塞機序は不明です。

特発性大腿骨頭壊死症は、骨髓炎などの化膿性病変に伴って発生する骨壊死とは異なり、無腐性病変 (aseptic necrosis) です。ステロイド薬投与により惹起される凝固異常、脂質代謝異常、酸化ストレスを抑制することにより、骨壊死発生を予防できる可能性は、実験レベルでは示されています¹⁵⁻¹⁸⁾。

(6) 発生頻度および薬剤ごとの特徴

2005年に行われた全国疫学調査では、本症全体では (ステロイド性に限らない)、男女比は1 : 0.8、2004年1年間の受療患者数は11,400人 (95 %信頼区間 : 10,100-12,800)、新患数は2,220人と推定されています³⁾。一方、1994年における推定値は各々7,400人 (6,700-8,200)、および1,480人でした^{19,20)}。但しこの間、MRIによる診断が普及したこと、ステロイド性骨壊死発生に対して注意深い観察が行われるようになったことなどから、診断される患者数も増加したと考えられるため、直ちに発生数の増加と解釈することはできません。なお、両年とも新患数は受療患者数 (旧患+新患) の約1/5です^{3,21)}。

誘因別 (ステロイド薬全身投与歴あり/アルコール愛飲歴あり/両方あり/両方なし) の分布をみると、受療患者全体では51/31/3/15% (男 : 34/47/4/15、女 : 76/7/1/16) であり、「両方あり」を含めるとステロイド関連は54%です。新患に限ってみると42/35/6/16%であり、「両方あり」を含めたステロイド関連は48%となります。膠原病などの患者は経過観察のため継続受診する傾向があるため、受療患者全体でみた場合、ステロイド薬関連の割合が高くなると考えられます³⁾。1994年の推定値は、受療患者全体で50/27/2/21%、新患で44/30/2/24%であり、この10年間にステロイド薬関連の割合に明らかな増加傾向は認めませんでした^{3,21)}。

また、家兎骨壊死モデルを用いた研究によれば、ステロイド薬の種類により骨壊死発生率に相違があることが報告されており、メチルプレドニゾロンはプレドニゾロンやトリアムシノロンなど他のステロイド薬よりも骨壊死発生率が高く²²⁾、また、骨壊死発生率はステロイド薬の投与量依存性に増加することも報告されています²³⁾。

(7) 報告数

参考1に記載（厚生労働省より提供）。

（なお、資料中には、大腿骨頭無腐性壊死と記載されていますが、これは特発性大腿骨頭壊死症と同じ意味であり、近年は特発性大腿骨頭壊死症が一般的に用いられるようになっていきます）

3. 判別基準

現在、発生（発症）している特発性大腿骨頭壊死症が、ステロイド薬により発生したのか否かを判定する基準はありません。

以下に記すのは、あくまでも特発性大腿骨頭壊死症そのものの診断基準です。

1. 診断基準²⁴⁾

1. 単純X線での骨頭圧潰（crescent sign）、2. 単純X線での骨頭内の帯状硬化像の形成、3. 骨シンチでの cold in hot、4. MRI の T1 での骨頭内バンド像、5. 骨生検標本での骨壊死像、の5項目ののうち2つ以上満たすと確定診断できる。ただし、腫瘍性疾患、骨端異形成症は除外する。

2. 病期（Stage）分類（図1）

Stage 1 は、単純X線では特異的所見はないが、MRI、骨シンチ、病理組織像で異常所見を認める。

Stage 2 は、単純X線で帯状硬化像などが出現するが、骨頭圧潰を認めない時期。

Stage 3 は、骨頭圧潰を認めるが、関節裂隙は保たれている時期で、圧潰が3mm未満は3A、3mm以上は3Bに分類される。

Stage 4 は、関節症変化の出現する時期。

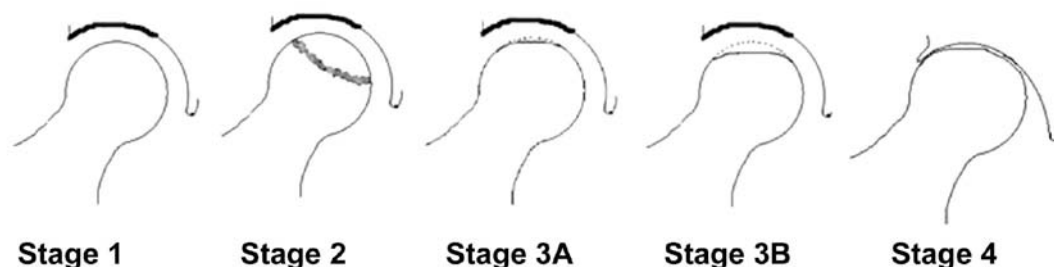


図1. 病期分類

3. 病型 (Type) 分類 (図 2)

Type A は、壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満のもの、または壊死域が非荷重部にのみ存在するもの。

Type B は、壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満のもの。

Type C は、壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上に及ぶもので、壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるものは C-1、臼蓋縁をこえるものは C-2。

本病型分類により、痛みの出現する確率 (圧潰する確率) がある程度予測できます (表 1)。

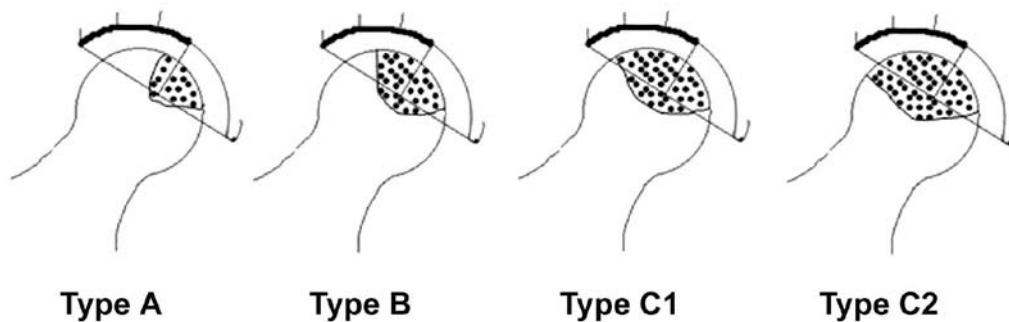


図2. 病型分類

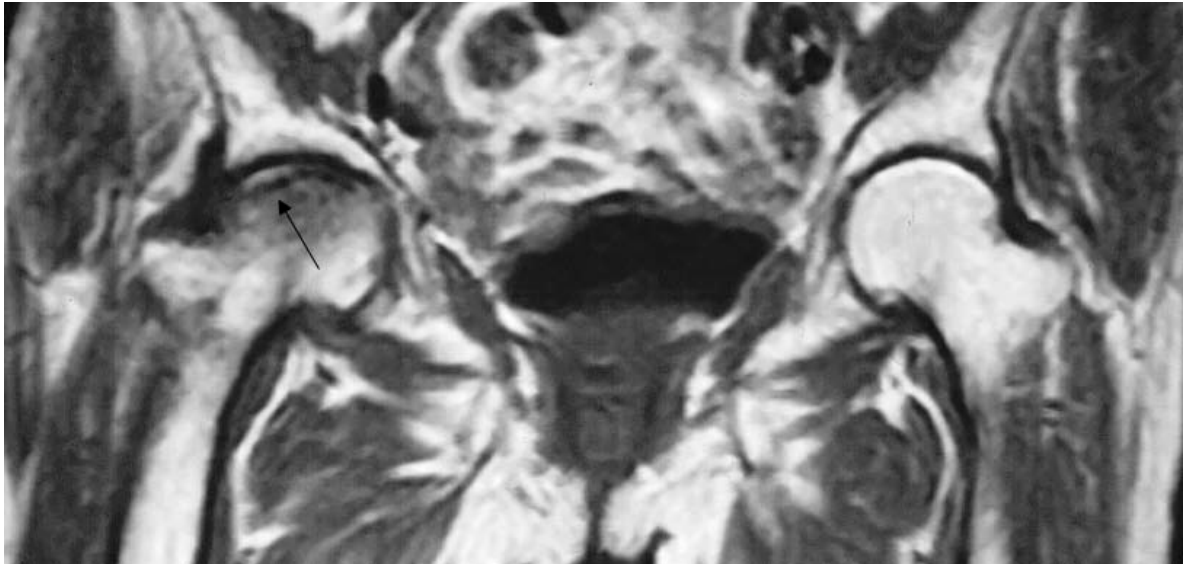
表 1 : 病型分類と大腿骨頭圧潰率

筆頭報告者	関節数	追跡期間	判定基準	自然経過
Sugano ⁶⁾	16 関節	平均 5 年	圧潰率	A: 0%, B: 0%, C: 75%
Shimizu K ²⁵⁾	66 関節	平均 4 年	圧潰率	A: 0%, B: 13%, C: 71%
Sakamoto M ²⁶⁾	31 関節	平均 3 年	圧潰率	A: 0%, B: 0%, C1: 0%, C2: 27%
Nishii T ²⁷⁾	54 関節	平均 6 年	圧潰率	A : 24%, B: 50%, C: 76%
Ito H ²⁸⁾	90 関節	平均 9 年	有症状率	A : 0%, B: 71%, C: 72%
Min B-W ²⁹⁾	81 関節	平均 8.3 年	圧潰率	A: 0%, B: 0%, C1: 13%, C2: 86%

4. 判別が必要な疾患と判別方法

・ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折

骨粗鬆症などを基盤にした骨折で、骨頭に圧潰を来すため特発性大腿骨頭壊死症としばしば間違われます。鑑別に有用なのは、T1 強調像のバンド像の形態です。骨折の場合、バンドは骨折線を反映しているため、中枢側に凸で、不規則で蛇行しているのが特徴。本骨折は、ステロイド薬の服用がなく、骨粗鬆症を有する高齢者に好発するので、臨床的背景も鑑別に有用です。



大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折のMRI画像

78歳女性。体を捻じった後に右股関節痛が出現。MRIにて右骨頭内に、中枢側に凸の不規則な低信号バンド像を認める（矢印）。大腿骨頭壊死症にみられる末梢に凸の比較的滑らかなバンド像（症例1に提示）とは形態が異なることが鑑別の参考となる。

・一過性大腿骨頭萎縮症

中年男性や妊娠後期の女性に好発。単純X線では骨萎縮像を呈します。MRIでは骨髄浮腫像を呈します。一般的には骨頭圧潰は来たさず、予後良好な疾患です。

・骨端異形成症

多発性骨端異形成症、脊椎骨端異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成症、などがあります。これらの場合、単純X線で関節裂隙の拡大（骨化障害に伴う軟骨の肥厚）や陥没変形の位置（必ずしも骨頭上外側荷重部ではない）が特徴的で、関節造影では関節軟骨の肥厚が証明できます。他部位の単純X線、家系内調査も重要です。

5. 治療法

1) type 別の圧潰発生の確率

厚生労働省の特発性大腿骨頭壊死症調査研究班が提唱する病型分類は、X線正面像またはMRI中央冠状断面での2次元評価による指標ですが、臼蓋荷重部に対する壊死部の位置関係という力学的環境を加味した分類で、圧潰発生のリスクが予測できます。平均3-9年の自然経過を追跡した研究報告の圧潰発生や疼痛出現頻度は、壊死部の小さいType Aではほぼ0%、壊死部の大きなType

C、特に壊死部が臼蓋外側縁を越えるTypeC2では70%以上の高い圧潰率を示します（表1）²⁵⁻²⁹⁾。壊死部の中等度の拡がりを有するType Bでは不良判定の頻度は報告者で0 %から50 %程度のばらつきがみられ、対象患者背景の差異や病型分類の評価間誤差が影響している可能性があります。また、小さな病型（Type AまたはB）でも圧潰発生のリスクはあると考えられますが、その後進行性に明らかな骨頭陥没変形をきたすことはまれと思われれます。

2) 治療方針

無症状時（発生のみ）には、原則として外科的治療は行いません。一旦、発症した場合は、若年者であれば、速やかに関節温存型の治療法をまず考慮すべきです。

- i) 大腿骨頭回転骨切り術：主に Type C に行われ、残存している健常部により、前方、後方回転を使い分けます。
- ii) 彎曲内反骨切り術：骨頭の外側に健常部が残存している TypeB, C1 に行われ、比較的小さな侵襲ですみ有効な術式です。
- iii) 人工関節置換術
主に 60 歳以上、あるいは壊死範囲が広範な症例や、Stage の進行した例に対しては、人工骨頭置換術、人工関節全置換術が行われます。
- iv) その他：血管柄付骨移植術、骨髄単核球移植術、などがあります。

6. 最後に

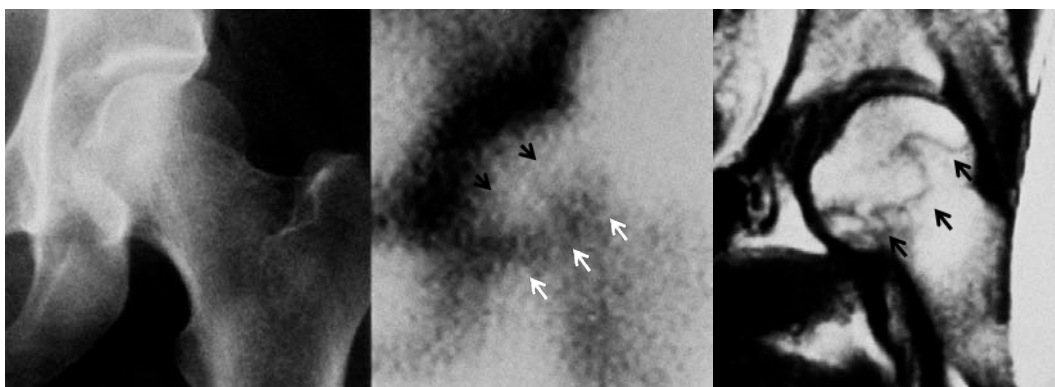
特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド薬使用に伴って発生することがあるのは事実ですが、現時点では副作用と呼ぶべきかどうかは不明です。

本症に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に健康被害救済制度があり、また、厚生労働省の難治性特定疾患に指定されており医療費補助の対象となっています。

7. 特発性大腿骨頭壊死症の典型的症例

症例1

30歳女性。SLEにてステロイドパルス大量療法を受けた。治療後一年して、右股関節痛を生じ、右特発性大腿骨頭壊死症の診断にて人工股関節置換術を受けた。現在、左股関節には症状はないが、右股関節の精査時に得られた画像所見を示す。



単純X線

骨シンチ

MRI T1強調像

Stage1（股関節痛はなし、骨壊死発生のみの状態）

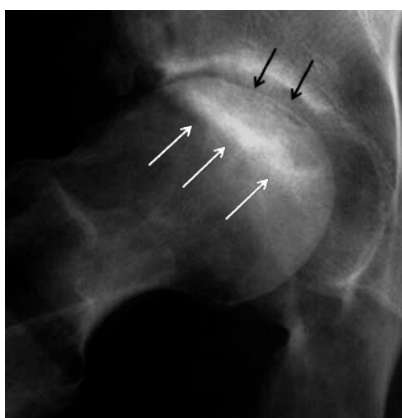
単純X線では、異常を認めない。

骨シンチでは、cold in hot 像を認める。(hot :白矢印、cold: 黒矢印)

MRI T1強調像では、バンド像を認める（矢印）。

症例2

35歳男性。アルコール多飲歴がある。右股関節痛を主訴に受診。



単純レントゲン側面像

Stage3A（圧潰はあるが、3 mm以内）

単純X線にて、骨頭圧潰（crescent sign: 黒矢印）と帯状硬化像（白矢印）を認める。