

重篤副作用疾患別対応マニュアル

特発性大腿骨頭壊死症

平成23年3月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本整形外科学会マニュアル作成委員会

- | | |
|---------|------------------------------|
| ※ 岩本 幸英 | 九州大学大学院医学研究院整形外科教授 |
| 久保 俊一 | 京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学教授 |
| 松本 忠美 | 金沢医科大学運動機能病態学（整形外科学）主任教授 |
| 渥美 敬 | 昭和大学藤が丘病院整形外科教授 |
| 菅野 伸彦 | 大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学寄附講座教授 |
| 田中 栄 | 東京大学大学院医学系研究科整形外科学准教授 |
| 山本 卓明 | 九州大学大学院医学研究院整形外科講師 |
| 廣田 良夫 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授 |
| 長澤 浩平 | 佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科教授 |
- ※委員長（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

- | | |
|-------|---------------------------------|
| 飯久保 尚 | 東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐 |
| 井尻 好雄 | 大阪薬科大学臨床薬学教室准教授 |
| 大嶋 繁 | 城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授 |
| 小川 雅史 | 大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授 |
| 大濱 修 | 福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授 |
| 笠原 英城 | 社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長 |
| 小池 香代 | 名古屋市立大学病院薬剤部主幹 |
| 後藤 伸之 | 名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授 |
| 小林 道也 | 北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授 |
| 鈴木 義彦 | 国立病院機構東京医療センター薬剤科長 |

| | | |
|----|----|-----------------------|
| 高柳 | 和伸 | 財団法人倉敷中央病院薬剤部長 |
| 濱 | 敏弘 | 癌研究会有明病院薬剤部長 |
| 林 | 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 |

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

| | | |
|-----|-----|---------------------------|
| 秋野 | けい子 | 財団法人日本医薬情報センター一理事 |
| 飯島 | 正文 | 昭和大学病院院長・皮膚科教授 |
| 池田 | 康夫 | 早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授 |
| 市川 | 高義 | 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員 |
| 犬伏 | 由利子 | 消費科学連合会副会長 |
| 岩田 | 誠 | 東京女子医科大学名誉教授 |
| 上田 | 志朗 | 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授 |
| 笠原 | 忠 | 慶應義塾常任理事・薬学部教授 |
| 金澤 | 實 | 埼玉医科大学呼吸器内科教授 |
| 高杉 | 敬久 | 社団法人日本医師会常任理事 |
| 戸田 | 剛太郎 | 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長 |
| 林 | 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 |
| ※松本 | 和則 | 獨協医科大学特任教授 |
| 森田 | 寛 | お茶の水女子大学保健管理センター一所長 |

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成 17 年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者および臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいていただきたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することが出来ます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/>)

とくはつせいだいたいこっとうえししょう
特発性大腿骨頭壊死症

英語名 : Idiopathic osteonecrosis of the femoral head

A. 患者の皆様へ



ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気付かずに放置していると重くなり健康に影響をおよぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行ううえでも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡して下さい。

股関節を構成している大腿骨頭の一部が血流の低下により壊死に陥ることがあります。壊死に陥った部分が潰れると、股関節に痛みを来たします。これを大腿骨頭壊死症といい、そのうち、股関節脱臼や大腿骨頸部骨折後などの外傷とは関係がないものを、特発性大腿骨頭壊死症と呼んでいます。

骨壊死に陥る原因は不明ですが、ステロイド薬使用やアルコール多飲との関連が指摘されています。次の様な症状がみられた場合は、放置せず医師・薬剤師に連絡して下さい。

「大腿骨の付け根あたりに痛みがある」、「膝あるいは臀部あたりに痛みがある」

1. 特発性大腿骨頭壊死症とは

大腿骨頭の一部が、血流の低下により壊死（骨が腐った状態ではなく、血が通わなくなっていて骨組織が死んだ状態）に陥った状態です。骨壊死が起こること（発症）と、痛みが出現すること（発症）、には時間的に差があることに注意が必要です。つまり、骨壊死があるだけでは痛みはありません。骨壊死に陥った部分が潰れることにより、痛みが出現します。したがって、骨壊死はあっても、生涯にわたり痛みをきたさないこともあります。

特発性大腿骨頭壊死症は、危険因子により、ステロイド性、アルコール性、そして明らかな危険因子のない狭義の特発性に分類されています。

以下の2つは、強い危険因子といわれています。

- ・「ステロイド薬を一日平均で15 mg以上程度（代表的なステロイド薬のプレドニゾン換算）、服用したことがある」
- ・「お酒を日本酒で2合以上、毎日飲んでいる」

万一、大腿骨頭壊死症になり、痛みが出現した場合でも、手術などの適切な治療により、痛みのない生活を送ることができますので、過度な心配は禁物です。

本症は厚生労働省の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。特定疾患の申請については、整形外科専門医にご相談ください。

2. 早期発見と早期対応のポイント

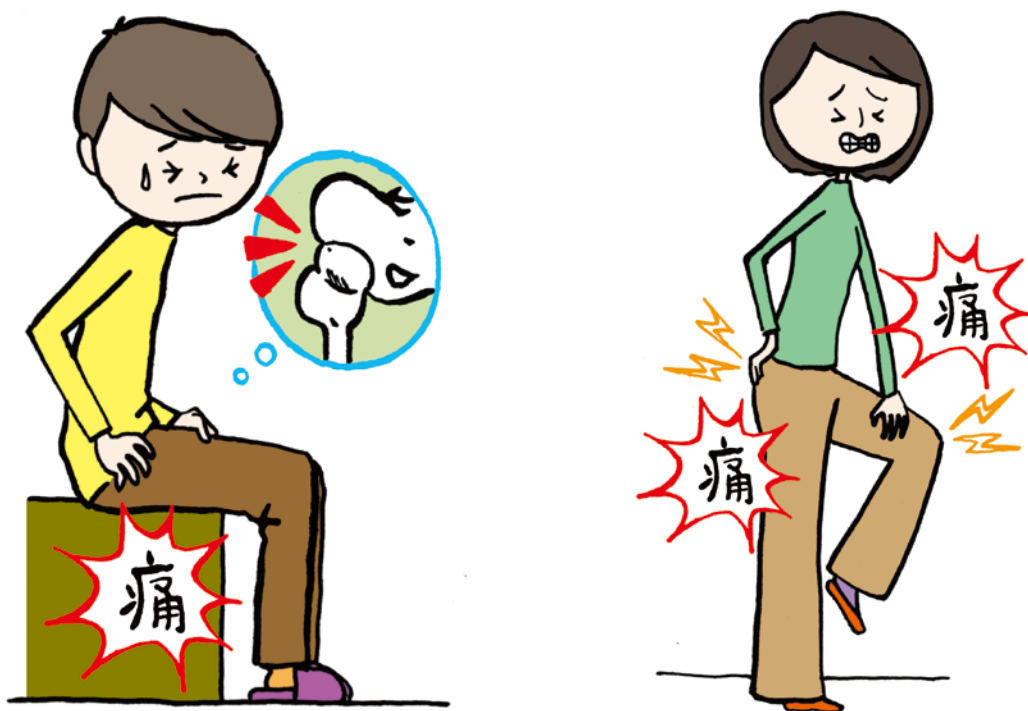
年間発生数は約2,000～3,000人で、これら新患における好発年齢は、全体では30～50歳代、ステロイド性に限ると30歳代です。新患における男女比は、全体では1.8：1です。なおステロイド性のものに限ってみると0.8：1といわれています。

ステロイド薬に関しては、内服開始から実際に骨壊死が発生するまでの期間における一日平均投与量が約15 mg（プレドニゾン換算）を超える場合は、骨壊死の発生するリスクが高まるといわれています（以下、ステロイド薬の量はプレドニゾン換算）。ステロイド

薬を使用した経験がある患者さんで、「大腿骨の付け根あたりに痛みがある」「膝あるいは臀部あたりに痛みがある」の症状を感じた場合は、すぐに整形外科専門医を受診されることをお勧めします。

なお、ステロイド薬はいろいろな病気の治療のために使用します。既に処方されているステロイド薬を勝手にやめたり、量を減らすと、元の病気が悪化することや具合が悪くなることがありますので、決して自己判断でやめないでください。

特発性大腿骨頭壊死症は、万一痛みが出現した場合でも、適切な治療を行うことにより、痛みのない生活を送ることができます。何か不安がある場合は整形外科専門医を受診してください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(<http://www.pmda.go.jp/>)

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、骨髄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ウ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。

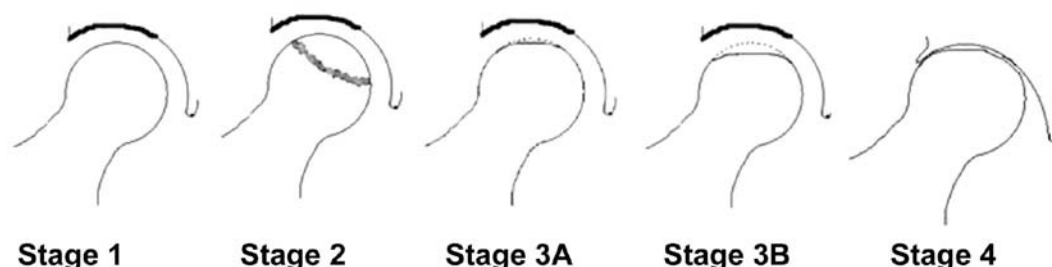


図1. 病期分類

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)。

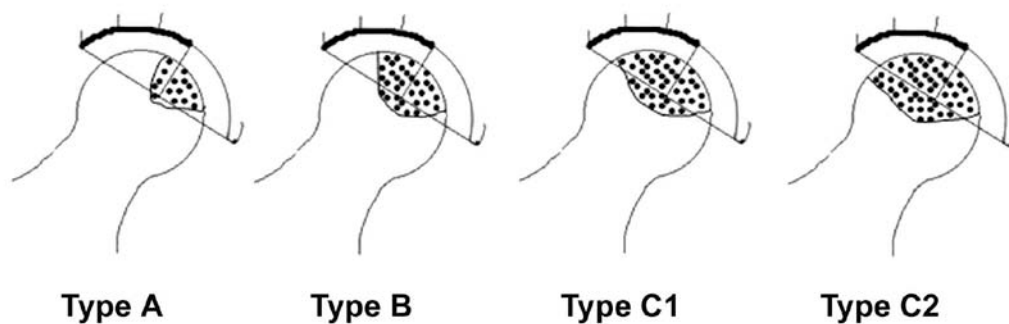


図2. 病型分類

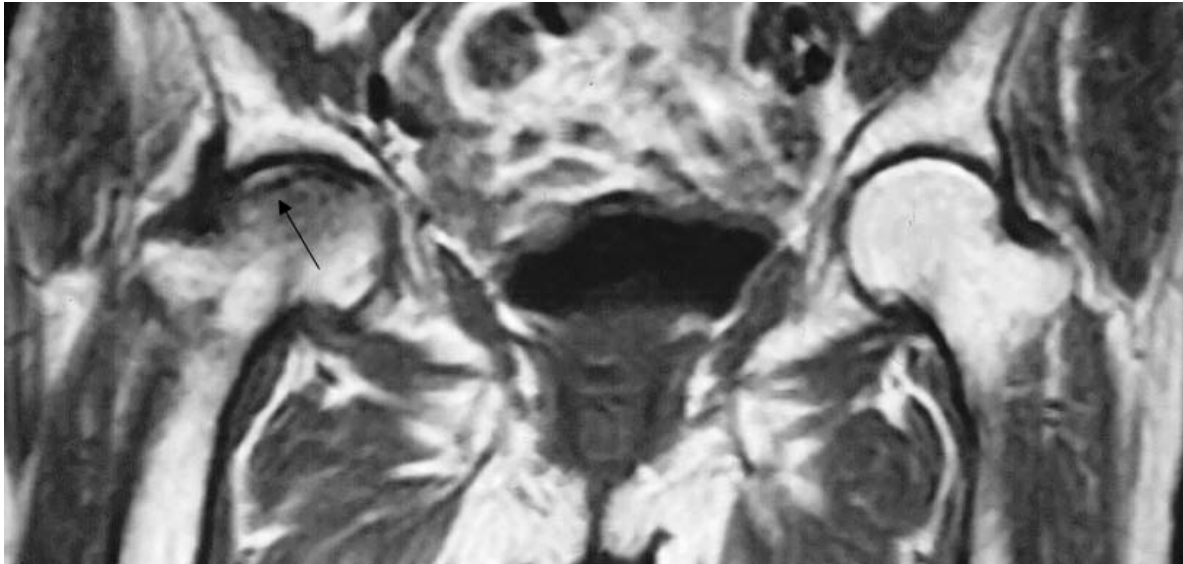
表 1 : 病型分類と大腿骨頭圧潰率

| 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

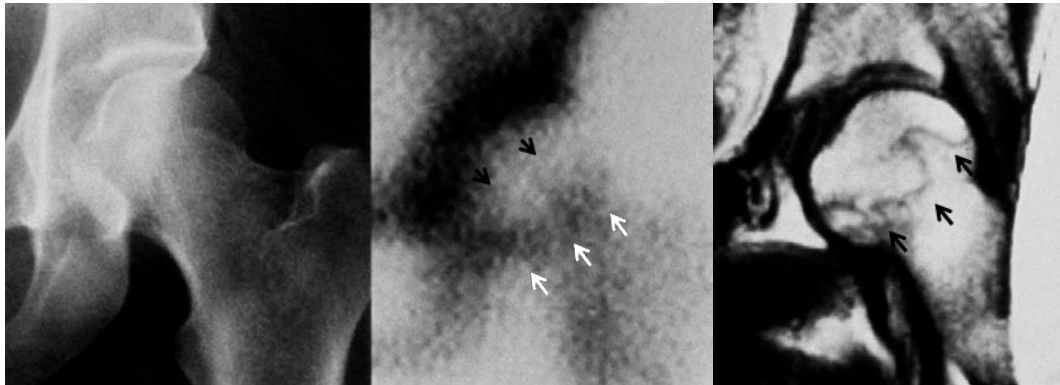
特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイド薬使用に伴って発生することがあるのは事実ですが、現時点では副作用と呼ぶべきかどうかは不明です。

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）

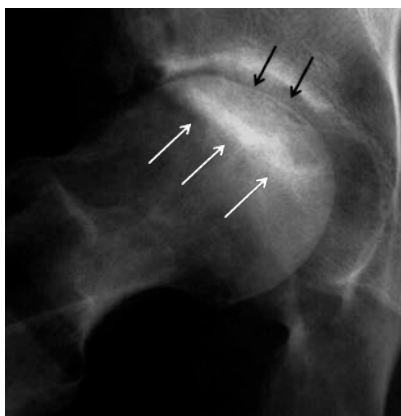
単純X線では、異常を認めない。

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。

8. 引用文献・参考資料

- 1) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y. Etiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urabaniak JR, Jones JP Jr, eds. *Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment*. pp.51-58, American Academy of orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, 1997.
- 2) 廣田良夫. 運動器疾患における臨床疫学—大腿骨頭壊死症を例に—. 整形外科 54:892-900, 2003.
- 3) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthopRelat Res*. 2010 in press.
- 4) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *MagnReson Imaging*. 1997;15(9):1017-23.
- 5) 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 Mar;78(2):253-7.
- 6) 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. *ClinOrthopRelat Res*. 1994 Aug;(305):190-9.
- 7) 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(5):385-90.
- 8) 福島若葉、廣田良夫、藤岡幹浩、他. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査—最終結果—. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成18年度報告書. pp.1-6, 2007.
- 9) 廣田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症の分析疫学—症例・対照研究によるリスク因子と予測因子の検討—. 別冊整形外科 No. 35 特発性大腿骨頭壊死症. pp8-15, 南江堂 1999.
- 10) 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. *ActaOrthopaedica*, 79(5): 631-636, 2008.
- 11) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *ClinPharmacolTher* 80:396-402, 2006.
- 12) 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*. 15:185-191, 2010.
- 13) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthop* 234: 115-123, 1988.
- 14) 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* 137:530-538, 1993.
- 15) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, et al. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3387-91.
- 16) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *ClinOrthopRelat Res*. 2008;466:1054-8.
- 17) Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. *J Orthop Sci*. 2004;9:509-15.
- 18) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi K, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *ActaOrthop*. 2010;81:206-12.
- 19) 廣田良夫、竹下節子、青木理恵、他. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学: 1994年全国疫学調査成績より. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症分科会 平成8年度研究報告

- 書. pp.133-136, 1997.
- 20) 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 No. 35 特発性大腿骨頭壊死症. pp2-7, 南江堂 1999.
 - 21) 竹下節子、廣田良夫、青木理恵、他. 特発性大腿骨頭壊死症全国疫学調査解析結果—背景因子に関する受療患者と新患の差について. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症分科会 平成8年度研究報告書. pp.137-139, 1997.
 - 22) Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, et al. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:332-6.
 - 23) Motomura G, Yamamoto T, Irisa T, et al. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *J Rheumatol*. 2008;35:2395-9.
 - 24) 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.
 - 25) 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 Feb;76(2):215-23.
 - 26) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Mar;79(2):213-9.
 - 27) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, et al. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthopRelat Res*. 2002 Jul;(400):149-57
 - 28) 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 Aug;85(6):796-801.
 - 29) Min BW, Song KS, Cho CH, et al. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. *ClinOrthopRelat Res*. 2008 May;466(5):1087-92.

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 12.0 に記載されている用語 (LLT: 下層語) で表示している。

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 |
|--------|-----------|-------------------------|----|
| 平成20年度 | 大腿骨頭無腐性壊死 | プレドニゾロン | 20 |
| | | ベタメタゾン | 1 |
| | | コハク酸メチルプレドニゾロン | 1 |
| | | プロピオン酸ベクロメタゾン | 1 |
| | | 酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム | 1 |
| | | 合計 | 24 |
| 平成21年度 | 大腿骨頭無腐性壊死 | プレドニゾロン | 25 |
| | | デキサメタゾン | 2 |
| | | プロピオン酸フルチカゾン | 1 |
| | | シクロスポリン | 1 |
| | | 酒石酸ゾルピデム | 1 |
| | | リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム | 1 |
| | | トリアムシノロンアセトニド | 1 |
| | | ソマトロピン | 1 |
| | | ベタメタゾン | 1 |
| | | コハク酸メチルプレドニゾロン | 1 |
| | | タクロリムス水和物 | 1 |
| | | 合計 | 36 |

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

参考 2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRAで「特発性骨頭無腐性壊死」の概念を包含する用語は、MedDRAのPT (基本語) の「骨壊死」にリンクしているため、下記にMedDRAのPT (基本語) である「骨壊死」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「骨壊死 (SMQ)」があり、これを利用すれば対象範囲は広がるが、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

| 名称 | 英語名 |
|---|--|
| ○PT : 基本語 (Preferred Term) 骨壊死 | Osteonecrosis |
| ○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 距骨無腐性壊死 骨無菌性壊死 手根部圧潰 上腕骨頭無腐性壊死 大腿骨頭および頸部無腐性壊死 大腿骨頭無腐性壊死 大腿骨内顆無腐性壊死 中手骨圧潰 無腐性壊死 無腐性骨壊死 無腐性骨壊死、部位不明 | Aseptic necrosis of talus Aseptic necrosis of bone Carpal collapse Aseptic necrosis of head of humerus Aseptic necrosis of head and neck of femur Avascular necrosis femoral head Aseptic necrosis of medial femoral condyle Metacarpal collapse Avascular necrosis Aseptic necrosis bone Aseptic necrosis of bone, site unspecified |