

特発性大腿骨頭壊死症 Stage 1 と診断された症例の特徴と経過

安藤 渉、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）
坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科 整形外科学）
福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学講座・公衆衛生学）
高尾正樹、濱田英敏（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）診断基準は高い感度・特異度を有し臨床・研究の現場で機能してきた。しかし骨シンチ、骨生検実施数が現実的に減少しつつあることから、Stage 1 においてはMRIにて典型的なBand像を呈しているものの、レントゲン所見がないため1項目しか満たさず、本来5項目中2項目を満たす必要のある確定診断を適応できないという課題がある。今回、定点モニタリングに登録されているStage 1のONFHを調査し、MRIの1項目をもって診断された症例の割合、さらには各施設にアンケート調査を行い、それらがどのような経過をたどったかについて調査した。86%が診断項目1項目でONFH stage1と診断されていた。その中の両側性のONFHについて、反対側がONFHであるかどうかの有無に関わらず、約半数がONFHの確定診断に至った。Type分類がStageの進行と関連していた。両側とも診断項目1項目によるONFHと診断された症例の95%がステロイド関連であった。

1. 特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)診断基準

厚生労働省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班では、1986年に最初の特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)診断基準、病期・病型分類を策定¹⁾、広く臨床研究の場で用いられてきた。その後、1996年により高精度かつ単純化した基準に改訂された²⁾。特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)診断基準として、1)X線所見:骨頭圧潰またはCrescent sign、2)X線所見:骨頭内の帯状硬化像、3)骨シンチグラフィ: cold in hot 像、4)骨生検標本:修復反応を伴う骨壊死像、5)MRI:T1強調像/骨頭内帯状低信号域(Band像)の5項目中2項目を満たした場合ION確定診断が可能であるとされた。その検証結果として、高い感度(100%;但しStage 4除外)と特異度(99%)で診断できることが報告された³⁾。2001年には病期・病型分類についてもより実用的かつ明確な班会議診断基準として策定され⁴⁾、臨床・研究・学会・論文の現場で有用性を発揮してきた。

2. 診断基準における現在の課題

病期分類は、Stage 1: Xp 変化がなく、MRI や骨シ

ンチグラフィのみで異常所見を呈する、Stage 2: 骨頭内の帯状硬化像などを認めるが、軟骨下骨折やわずかな圧潰もまったく認められない、Stage 3A: 3mm 未満の圧潰にとどまるもので、軟骨下骨折(crescent sign)を呈するものを含む、Stage 3B: 3mm以上の著明な圧潰がみられる、Stage 4: 明らかな関節裂隙の狭小化など、高度の関節症性変化が認められる、の5段階に分類される⁴⁾。

一方、MRIの普及により骨シンチグラフィ実施頻度、病理学的検査頻度は低下している。ONFH定点モニタリングによる解析によると、骨シンチグラフィにおける診断の経年的調査では、確定診断時に骨シンチグラフィの異常所見が報告された関節の割合として、平成21年:408関節中16%、平成22年:548関節中16%、平成23年:498関節中12%、平成24年:499関節中13%、平成25年:234関節中4%と経年的に減少していたと報告されている⁵⁾。

このような現況をふまえ、MRI T1 強調像における典型的なBand像1項目でのIONの確定診断に対する是非を含め、以下の附則を設けることが班会議において検討されてきた⁶⁾。

附則(案); 反対側に確定診断された ONFH がある場合や、自己免疫疾患その他にてステロイド投与歴があり、MRI で特異的な band 像*を認めた stage 1 例に限り、1 項目をもって ONFH の確定診断とする。
*特異的 Band 像:T1 強調画像で骨髄組織の正常信号域を関節面から関節面に連続して分界する低信号 Band 像。

3. 目的

ONFH 定点モニタリングにより集積したデータから Stage 1 と診断された症例を抽出し、診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例の割合を明らかにし、さらには、各施設にアンケート調査を行い、これらの症例がどのような経過をたどったかについて調査した。

4. 方法

定点モニタリングシステムに報告された ONFH 新患症例のうち、平成 22 年 2 月から平成 30 年 4 月の間に報告され、データベースに情報が入力されているのは 4607 関節であった。そのうち、抽出された Stage 1 で抽出された 684 関節のうち、重複登録例を除いた 524 例 624 関節を対象とした。

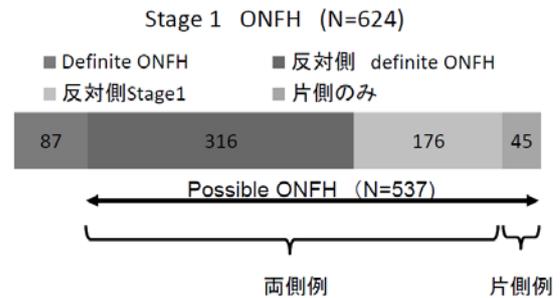
これらの症例について、診断項目 2 項目で確定診断された ONFH (definite ONFH)と診断項目 1 項目でと診断された ONFH (possible ONFH)を抽出し、possible ONFH についてはさらに、両側例の反対側が definite ONFH、両側とも possible ONFH、および片側 possible ONFH の割合を調査した。また、possible ONFH について各施設に下記のアンケートを送り、possible ONFH のその後の経過について調査した。

質問; Stage1の ONFH がどのような経過をたどりましたでしょうか。

- ①レントゲン検査の経過観察で病期が進行(Stage 2 以上)となり、ONFH と確定診断できたもの (Stage2 以上が確認できたレントゲン検査日)
- ②レントゲン検査で病期の進行なく、Stage 1 のままのもの(最終レントゲン検査日を記載)
- ③別の疾患に診断が変更となったもの(診断変更日、疾患名を記載)
- ④その他(診断以降未受診、カルテ番号が ONFH でないなど、自由記載)

5. 結果

Stage 1 である 524 例 624 関節中、definite ONFH が 87 関節(13.8%)、possible ONFH が 537 関節(86.2%)であった。Possible ONFH のうち、両側例が 492 関節(91.6%)あり、その中で反対側が definite ONFH であるものは 316 関節、反対側も possible ONFH であるものは 176 関節であった。片側性 possible ONFH は 45 関節(8.4%)であった(図 1)。



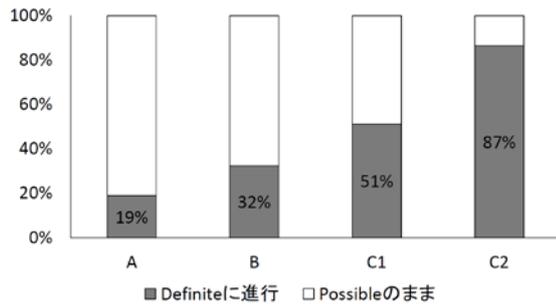
(図1)

Possible ONFH 患者の経過について定点モニタリングシステム協力施設に対してアンケート調査を行った。回答率は 94.5%であり、最終観察日までの期間は平均 40.0 か月(0.7~289 か月)であった。調査結果は、①Definite ONFH と診断; 222 関節(48.9%)、②Possible ONFH のまま; 229 関節(50.4%)、③別の疾患に診断が変更; 3 関節(0.7%)であった。また③は全例片側性であった。

両側例のうち definite ONFH と進行したものは、反対側が definite ONFH である 269 関節中 139 関節(52%)、反対側が possible ONFH である 155 関節中 76 関節(49%)と、両側性であれば約半数が definite ONFH に進行する一方、片側例 30 関節中、definite ONFH に進行したのは 7 関節(23%)であった。

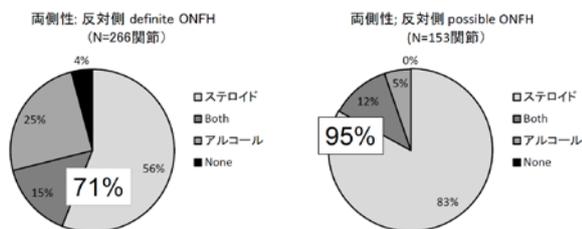
また、これらを Type 分類で推移を調査したところ、初診時 possible ONFH (stage 1) から definite ONFH (stage 2 以上) に進行したのは Type A; 19%, B; 32%, C1; 51%, C2 87% であった(図 2)。

初診時possible ONFHの推移



(図 2)

Possible ONFH 全体の関連因子はステロイド関連; 66%、両方あり; 14%、アルコール関連; 17%、両方なし; 3% とステロイド投与歴があったのは 80%であった。その中で、両側性かつ反対側 definite ONFH の関連因子はステロイド関連; 56%、両方あり; 15%、アルコール関連; 25%、両方なし; 4% とステロイド投与歴があったのは 71%であった一方、両側性かつ反対側 possible ONFH の関連因子はステロイド関連; 83%、両方あり; 12%、アルコール関連; 5%、両方なし; 0% とステロイド投与歴があったのは 95%であった (図 3)。



(図 3)

6. 考察

実臨床において、ONFH の Stage 1 と診断されている症例の中で、約 9 割が確定診断1項目で診断されている現状が明らかとなった。さらに、1項目で診断されている ONFH Stage 1 の症例で、レントゲン変化が出現し、Stage 2 以降となり、ONFH と確定診断できると考えるが、片側例では2割にとどまっていたことから、試案のように片側例は含めない方が妥当と思われる。また、何故この診断に至ったのか、今後詳細な検討が必要である。また、両側例であっても、反対側が ONFH と診断されている有無に関わらず約5割であることから、possible ONFH をどのように扱うかは、さらな

る議論を要すると思われる。

一方、Type 分類にわけて、possible ONFH から definite ONFH となる割合を調査したが、時間が経過してレントゲン変化が生じる Stage 2 以上に進行するのは Type 分類 A では 19%であるのに対し C2 で 87%であった。これまで、Type 分類と圧壊の進行についての報告はあるが、Type 分類とレントゲン所見出現の関連についての報告はない。附則案に壊死範囲の因子について追記することを検討しても良いかもしれない。

関連因子として、両側例で反対側も possible ONFH の場合、ステロイド投与歴が 95% と非常に高い割合であった。実臨床において、ステロイド歴がある場合に、MRI 診断項目1項目でもって ONFH stage 1 と診断しており、附則案の“ステロイド投与歴があり”という文言にそって、両側 possible ONFH と診断している実態が明らかとなり、附則案でステロイドに関する文言については実臨床の実態を表していると考えられた。

7. 結論

定点モニタリングで Stage 1 と診断された症例の経過について調査した。86%が診断項目 1 項目で ONFH stage1 と診断されていた。その中の両側性の ONFH について、反対側が ONFH であるかどうかの有無に関わらず、約半数が ONFH の確定診断に至った。Type 分類が Stage の進行と関連していた。両側とも診断項目 1 項目による ONFH と診断された症例の 95% がステロイド関連であった。

8. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

9. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

10. 参考文献

- 1) 小野啓郎ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準、病期、病型分類. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、昭和 60 年度研究報告書、1986, p331-336.
- 2) 高岡邦夫ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準(最終報告). 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成 7 年度研究報告書、1996, p35-37.
- 3) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. J Bone Joint Surg Br. 1999; 81(4):590-5.
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002; 7: 601-5.
- 5) 坂井 孝司ほか: 定点モニタリング解析結果からみた特発性大腿骨頭壊死症の診断基準の現況. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 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他施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p41-42.
- 6) 大園 健二ほか: 特発性大腿骨頭壊死症診断基準における現在の課題. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業, 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他施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p28-40.