

診断項目 1 項目にて診断された Stage1 ONFH の調査

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)
福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 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)

厚生労働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)は ONFH の診断基準として有用であるが、その課題の一つとして、Stage 1 が診断基準 1 項目により診断されている現状がある。今回、定点モニタリングにより登録された新規 ONFH 患者のリストから Stage 1 と診断されている患者を抽出し、診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例のうち、診断日から進行が確認できるまでの期間について調査した。診断からレントゲン所見出現までの期間は平均 22 カ月、また Stage 2 以上に進行した症例の約 50%が 1 年以内に、75%が 2 年以内に X 線所見が出現し確定診断に至った。

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) 骨シンチグラフィー: 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 ONFH 確定診断が可能であるとした。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 線所見で変化がなく、MRI や骨シンチグラフィー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ー実施頻度、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、骨シンチグラフィー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ー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。

我々は前回、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(possible ONFH)について、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⁷⁾。その結果は以下の通りであった。

- 1) 定点モニタリングで Stage 1 と診断された症例のうち 87%が MRI1 項目のみ(possible ONFH)で診断。
- 2) Possible ONFH のうち、stage が進行し definite ONFHとなった割合は、両側例については約 50%、片側例では 20%であった。
- 3) Stage が進行する割合は Type A で 19%である一方、Type C2 は 87%であった。
- 4) 関連因子は、ステロイド関連は 80%であった。

一方、Stage 1 から X 線所見が出現し Stage 2 となるまでの期間については不明であり、調査が必要と考えられた。

3. 目的

診断項目 1 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例で Stage 2 以上に進行した時期及びその際の重症度を調査すること。

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 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 関節について調査し、possible ONFH であった 537 関節の中で追跡調査可能であり、Stage 1 から Stage 2 以上に進行した 232 関節について各施設に下記のアンケートを送り調査した。

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。

Stage1から Stage 2 以上に進行したことが確認できた最も古い X 線検査日

進行した時点での Stage

5. 結果

回答率は 87.4% (195/223 関節) であった。そのうち、再調査で Stage 1 のままであったと診断された 14 関節及び初めから Stage 2 以上であったと診断された 7 関節を除外し、また、再調査で対象症例として追加された 2 関節を追加し、合計 176 関節について解析を行った。

診断からの X 線所見確認までの期間は 21.6 ヶ月 (0.1~177 ヶ月)であった。また、その期間別の割合について、図 1 に示す。51%が 1 年以内、75%が 2 年以内に X 線上骨硬化像が出現し、Stage 2 以上に進行し ONFH 確定診断が可能であった。

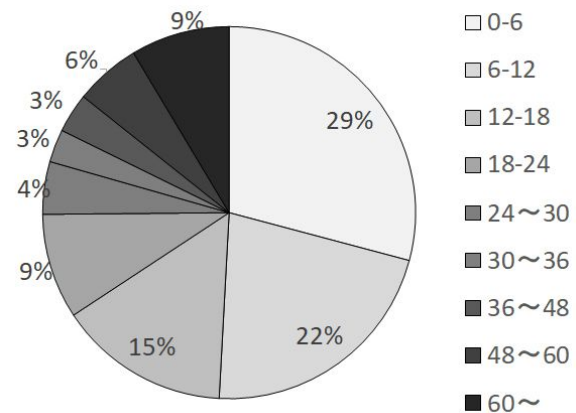


図 1.

X 線所見確認時の病期と症例数については Stage 2 が最も多く、X 線所見出現までに 24.9 ± 31.5 ヶ月かかる一方、Stage 4 では 1 例であるが 3.3 ヶ月で出現した(表 1)。

Stage	N	Possible ~進行確認時 (月)
2	126	24.9 ± 31.5
3A	43	14.5 ± 13.9
3B	6	7.9 ± 5.8
4	1	3.3

表 1

病型と進行確認までの期間について、Type C1, C2

はType Bと比し、有意に短い期間で X 線所見が出現した。(表 2)

Type	N	Possible ~進行確認時 (月)
A	14	27.0 ± 35.0
B	24	42.4 ± 47.7
C1	60	18.6 ± 23.1*
C2	78	16.7 ± 18.1#

*; p=0.002 compared to B

#; p<0.001 compared to B

ANOVA with Bonferroni

(表 2)

6. 考察

ONFHの発生時期は未だ不明であるが、これまで、関連因子の暴露時期がある程度明らかなステロイド関連ONFHについていくつか報告がなされている。Sakamotoらは、自己免疫疾患に対して大量ステロイド療法を施行した際にMRI上のband patternが平均3.6 か月(2.5~6 か月) で認められたと報告している⁸⁾。また、Oinumaらは、SLE 患者に対し、ステロイド投与後、平均3.1 か月(1-5 か月)で出現し、1 か月以内に発生しているのではと結論づけている⁹⁾。腎移植患者に対して腎移植後に51 例中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、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¹⁰⁾。頸部骨折においては、1 か月以内に発生し、12 カ月でX 線所見を認めた¹¹⁾。

一方、X 線上骨硬化が出現する、つまり確定診断ができるまでその程度の期間を要していたかのまとまった報告はなく、本研究により、MRI所見出現後にX 線所見が出現する場合、51%が1年以内、75%が2 年以内に出現することが明らかとなった。

ONFHは、なんらかの誘因で骨頭栄養血管が虚血となり、骨壊死となる一方、その周囲が反応性血管増生及び繊維性組織により壊死領域が囲まれるようになり、MRI所見として確認できると考えられ、約1-3 ヶ月の期間を要する。その後、骨壊死周囲部にリモデリングが生じるが、骨吸収は部分的。新生骨が壊死骨に積層し、帯状硬化像となり、X 線所見として確認できるようになり、ここまで平均約22 ヶ月の経過を要し、

ここで診断項目5 項目中2 項目を満たし、確定診断が可能となる。

Limitationとして、本研究は診断日からX 線上の進行を確認できる期間を調査した研究であり、Stage 1 が対象なので、未発症であり、いつから発生したかは不明であることがあげられる。また、後ろ向きの多施設研究であり、X 線検査を行う頻度が施設によって異なることがあげられる。

7. 結論

定点モニタリングで診断項目1 項目によりStage 1 と診断されたONFH症例でStage 2 以上に進行した時期を調査した。

診断からX 線所見出現までの期間は平均22 カ月、またStage 2 以上に進行した症例の約50%が1 年以内に、75%が2 年以内にX 線所見が出現し確定診断に至った。

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施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015, p28-40.
 - 7) 安藤 渉ほか: 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. 特発性大腿骨頭壊死症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. 平成 30 年度総括・分担研究報告書. 2019, p48-51.
 - 8) 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.
 - 9) 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.Dec;60(12):1145-8.
 - 10) 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.
 - 11) Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, et al. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. *J Bone Joint Surg Br.*