

診断項目 2 項目で診断された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 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。診断基準 2 項目以上により診断された Stage 1 は 618 関節中 52 関節(9.7%)であった。その中で Stage 2 以上に進行したのは 60%であり、1 項目で診断され進行した割合(45%)に比べ高かった。Stage 2 以上に進行した平均年齢は 54.4 才と進行していない 41.6 才に比べ有意に高齢であった。Type 分類と進行に関連はなかった。

1. はじめに

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⁾ 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 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。

病期分類は、Stage 1: X線所見上変化がなく、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は経年的に減少していたと報告されている⁵⁾。

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、調査し、1) 定点モニタリングで Stage 1 と診断された症例のうち約 9 割が MRI 1 項目のみ(possible ONFH)で診断、2) Stage が進行する割合は Type A で 19%である一方、Type C2 は 87%であり、Type 分類が骨硬化出現に関連、3) 進行する場合、平均 22 ヶ月で X線所見が出現、と報告した⁶⁾。しかし、診断項目 2 項目で診断された症例の特徴との違いについては明らかではない。

2. 目的

診断項目 2 項目により Stage 1 と診断された ONFH 症例(definite ONFH)の現状と特徴について調査し

た。

3. 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 658 関節のうち、重複登録例を除いた 618 関節について各施設に下記のアンケートを送り、そ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。

病期が進行した場合は、進行が確認できた日と Stage

X 線検査で病期の進行なく、Stage 1 のまま別の疾患 or Stage に診断が変更となったもの

さらに、1) Stage 1 中の definite ONFH の割合、2) Definite ONFH と関連因子の関係、3) Definite ONFH から stage 2 以上に進行した期間、4) Definite ONFH から stage 2 以上に進行した Type 分類毎の割合、について調査した。

4. 結果

618 関節中、アンケートにより診断変更、登録 Stage の変更、来院なしが確認された 81 関節を除いた 537 関節について、2 項目で診断された definite ONFH は 52 関節 (9.7%)、1 項目のみで診断された possible ONFH は 485 関節 (90.3%) であった。Definite ONFH のうち、MRI と骨シンチで診断されたのが 51 関節、MRI と骨生検で診断されたのが 1 関節であった。

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。

関連因子についてステロイド投与歴があるものは、definite ONFH が 85%、possible ONFH と 80% と同定であった。

Definite ONFH 52 関節のうち、Stage 2 以上に進行したものは、31 関節 (60%)、非進行は 21 関節 (40%) である一方、possible NFH 485 関節のうち、stage 2 以

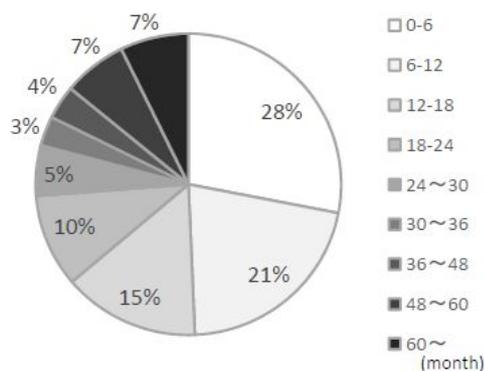
上に進行したものは、221 関節 (46%)、非進行は 264 関節 (54%) であり、definite ONFH から進行する割合は possible ONFH に比べ大きかった ($p=0.058$)。

Definite ONFH の患者背景であるが、Stage 1 のままであったものは Stage 2 以上に進行した症例より優位に若年であった (表 1)。

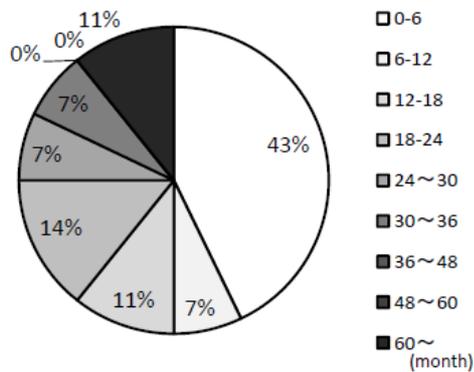
表 1 Definite ONFH の患者背景

| | Stage ≥2 進行 | Stage 1 のまま |
|------------------|-------------|--------------|
| 性別(女/男) | 20/ 11 | 15/ 6 |
| 年齢 (yrs) | 54.4 ± 14.7 | 41.6 ± 16.3* |
| <40y (股) | 4 | 13 |
| 40-65 (股) | 20 | 6 |
| >65y (股) | 7 | 2 |
| 罹患肢数 (両側/ 片側) | 28/3 | 16/5 |

Stage 1 から X 線上骨硬化が出現 Stage 2 以上に進行した場合、確定診断日から骨硬化像出現期間は possible ONFH で 21.4 ヶ月 (0.1 ~ 177 ヶ月)、definite ONFH で 21.6 ヶ月 (2.0 ~ 91.4 ヶ月) であり、平均ではほぼ同じであった。一方、possible ONFH については 6 ヶ月以内に 28%、2 年以内で約 74% が進行するのに対し (図 1)、definite ONFH については、6 ヶ月以内に 43% と possible ONFH より多い一方、2 年以内では約 75% と possible ONFH と同等であった (図 2)。

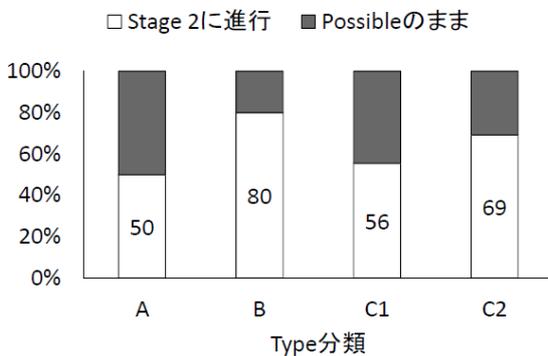


(図 1) Possible ONFH から進行確認までの期間



(図2) Definite ONFH から進行確認までの期間

Definite ONFH の進行と Type 分類との間に相関は認めなかった (図3)。



(図3) Definite ONFH の推移

5. 考察

骨シンチが陽性である definite ONFH から X 線上骨硬化像が出現する割合が 60% であり、possible ONFH 46% に比べて高値であった。また骨硬化像が出現した症例について 6ヶ月以内に骨硬化像が出現したものが definite ONFH は possible ONFH より多い傾向があった。また、definite ONFH は局在に関わらず、骨硬化が出現した。このように壊死境界部では添加骨形成が生じるための骨代謝回転亢進を骨シンチ検査が反映していると考えられ、骨シンチ検査は、診断のみならず、早期診断の重症度進行予測の一助となる可能性があると考えられる。

一方、進行しない Stage 1 ONFH について、若年者 definite ONFH では、局在(Type 分類)に関わらず進行しない割合が高い結果であった。その理由は今回の検討からは明らかでないが、若年者は発症から添加骨形成までの速度が速い可能性が考えられ、今後検討が必要である。また、今回、definite ONFH の

進行について、非進行群の確定診断から最終観察日までの平均観察期間は 43 ヶ月であったが、そのうち 25% は 24 ヶ月以下であった。進行の有無についての評価としてさらなる経過観察が必要である。

今回、骨シンチ所見の有無での比較を試みた際に、possible ONFH は骨シンチ検査を施行していない症例と、骨シンチ施行するも、cold in hot 像ではなく診断基準を満たしていない症例が混在している可能性があることが新たにわかり、データベースでは限界であった。上記を明らかにするため、possible ONFH の骨シンチ診断項目の再調査が必要であり、骨シンチ所見の有無による比較を行い、骨シンチが妥当であるかを検討する予定である。

6. 結論

定点モニタリングで診断項目 2 項目により stage 1 ONFH と診断された症例の経過について調査した。

Definite ONFH のうち、ステロイド関連は 79% であり、possible ONFH と同等であった。

骨硬化像出現について、Possible ONFH は 46% である一方、Definite ONFH は、60% であった。

進行して骨硬化像が出現する場合、平均 22 ヶ月で出現し、局在(Type 分類)との相関はなかった。

7. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

8. 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

9. 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) 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.