



非定型大腿骨骨折(AFF)の 歴史的背景

骨粗鬆症の治療は、1995年のビスホスホネート・リセドロネート製剤の承認により大きな変革が起こった。それ以来、アレンドロネート、イバンドロネート、ゾレドロネート製剤、および最初の生物学的骨粗鬆症治療薬であるデノスマブなどの多種のビスホスホネート製剤が承認され臨床使用されている。これらの治療薬は骨吸収作用を抑制させることによって骨折の危険性を減らす¹。結果として、1995年以降の股関節骨折の発生率と死亡率は大幅に減少した²。

しかし、このビスホスホネート製剤の長期使用により非定型大腿骨骨折(AFF)(大腿骨骨幹部で起こるストレス骨折)のリスクが増加すると関連付けた2005年のケースレポートの発表により、ビスホスホネートの使用率は急落した^{1,3}。

AFFの病因は、骨吸収抑制剤によって引き起こされる骨修復の過剰抑制による可能性が高く、骨格のマイクロクラックを修復する能力が損なわれ、その結果、骨格の微小亀裂が増加する¹。このような骨折は、骨折が始まった領域を取り巻く外側皮質の局所的またはびまん性骨膜反応を伴う可能性がある。皮質肥厚の領域は「嘴(beak)」または「フレア」と呼ばれ、AFFを示している(図1)¹。表1はAFFの現在の基準である。

非定型大腿骨骨折は非常にまれだが、10万人当たりのビスホスホネートを使用している患者に対し毎年3.2～50例の発症リスクがあると言われている⁴。その低いリスクにもかかわらず、2015年に発表された研究では、経口ビスホスホネートの使用率は、2008年から2012年の間に50%以上減少したことがわかった($P<0.001$)。減少理由の1つは、メディアでAFFとその他の悪影響について報道された事によるものであった⁴。

図1: 初期非定型大腿骨骨折、嘴状突起(Beak)を矢印で示す



ニューヨークタイムズの一面記事では、多数の女性において骨折を防ぐためのビスホスホネート製剤の摂取を拒否したり、数ヶ月以上に渡る薬の摂取を拒否したりすることに、医学界に懸念が高まっている事を強調した^{5,6}。

米国骨代謝学会(ASBMR)と他の34の骨代謝関連学会は、「骨粗鬆症の治療における危機」に対処するための行動を求めるよう呼びかけた⁵。彼らは、股関節骨折による入院後のビスホスホネートの服用率が2004年の15%から2013年最終四半期には3%に減少したという事実とビスホスホネートを処方された患者の60%以上が1年後に服用しなくなるというデータを引用した。(本来、骨粗鬆症患者または脊椎骨折経験患者の脊椎および股関節の骨折リスクを50%減らすためには、3年間の継続服用が必要とされている⁷。)

これにより、30年間続いていた米国の股関節骨折の減少傾向は下げ止まり、2013年から2015年の間に本来予測されていた減少レベルには達することができなかった⁸。

AFF患者のモニタリング

慢性的な股関節や鼠径部の痛みなどの初期骨折の兆候が、唯一の前駆症状である⁹。しかし最近の研究では、従来の前駆症状による診断と股関節DXA画像による診断を組み合わせた方が、前駆症状による診断だけに頼るよりも早く初期骨折を検出できることを明らかにしている⁹。

2014年に出されたASBMRによる医療管理に関するAFFタスクフォースに関するアップデートでは、AFF骨折は時間の経過とともに皮質の「瘤」に変化すると提唱している。瘤は早期の骨膜肥厚で出現し、骨膜肥厚の領域における横方向の皮質透明化(骨折)が起こった結果である可能性が高く、完全な骨折に進行する場合と進行しない場合があると明記された¹。したがってタスクフォースは、そのような病変がDXAスキャンまたは単純X線撮影で検出された場合、MRIまたはCTスキャン(MRIを実行できない場合)とともに評価することを推奨している。

しかし、AFFの報告について公表されたガイドラインを遵守している放射線科医の割合は低いというデータがある。1,558回のX線写真による大規模な後ろ向き研究では、初期AFFを示す16人の患者がいたにもかかわらず、当時誰もAFFを特定されていなかったことがわかった¹⁰。実際に特定された16人中、4人は手術が必要であることも分かった。

表 1

AFFの定義におけるASBMRタスクフォースの改訂

- 骨折は大腿骨の小転子遠位部直下から顆上部直上まで骨幹に沿って存在する。
- 5つの主な特徴のうち少なくとも4つが存在する:
 - 1. 外傷なし、もしくはつまずきなどに起因する軽微な外傷。
 - 2. 骨折線は外側骨皮質から発し横骨折を示す。大腿骨内側に進行するにつれ、斜骨折となることもある。
 - 3. 両側骨皮質を貫通する完全骨折。内側スパイクを伴うことがある。不完全骨折の場合は外側のみで起こる。
 - 4. 非粉碎骨折、もしくは粉碎があってもごくわずかの状態である。
 - 5. 骨折部外側骨皮質の外骨膜もしくは内骨膜の限局性骨(「嘴状突起化(Beaking)」または「フレア化」)。
- 主要ではないが、以下の項目はAFFに関連付けられることがある。
 - 大腿骨骨幹部皮質厚の増加。
 - 鼠径部痛や大腿部のだるさ、鈍痛の前駆症状(片側性もしくは両側性)。
 - 両側性の大腿骨骨幹部不全もしくは完全骨折。
 - 骨折治癒の遅れ。

*大腿骨頸部の骨折、転子部骨折、転子下部まで及ぶ転子間螺旋骨折、インプラント周囲骨折、原発性もしくは転移性骨腫瘍および分類不能な骨疾患(例えばPaget病、線維性骨異形成症)に関連する病的骨折を除く。

References:

1. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.
2. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* 2009;302(14):1573-1579.
3. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1294-1301.
4. Jha S, Wang Z, Laucis N, Bhattacharyya T. Trends in Media Reports, Oral Bisphosphonate Prescriptions, and Hip Fractures 1996–2012: An Ecological Analysis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(12):2179-2187.
5. ASBMR, et al. *Call to Action to Address the Crisis in the Treatment of Osteoporosis.* September 19, 2016.
6. Kolata G. Fearing Drugs' Rare Side Effects, Millions Take Their Chances With Osteoporosis. *The New York Times.* June 1, 2016.
7. Kim SC, Kim DH, Mogun H, et al. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's Safety-Related Announcements on the Use of Bisphosphonates After Hip Fracture. *J Bone Miner Res.* 2016;31(8):1536-1540.
8. Lewiecki EM. Hip Fractures and Declining DXA Testing: At a Breaking Point? *J Bone Miner Res.* 2016;31(Suppl 1).
9. Kim S, Yang KH, Lim H, et al. Detection of Prefracture Hip Lesions in Atypical Subtrochanteric Fracture with Dual-Energy X-ray Absorptiometry Images. *Radiology.* 2014;270(2):487-495.
10. Harborne K, Hazlehurst JM, Shanmugaratnam H, et al. Compliance with established guidelines for the radiological reporting of atypical femoral fractures. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150443.

© 2021 General Electric Company – All rights reserved.

GE Healthcare reserves the right to make changes in specifications and features shown herein, or discontinue the product described at any time without notice or obligation. Contact your GE Healthcare representative for the most current information. GE, the GE Monogram, enCORE, Prodigy and Lunar iDXA are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company. GE Medical Systems, Inc., doing business as GE Healthcare.



※情報提供を目的として掲載しております。引用資料に関しましては、引用元にご確認いただきますようお願い致します。
※GEヘルスケア・ジャパン株式会社が骨密度測定装置の仕様値として保証するものではありません。



初期の非定型大腿骨骨折(AFF)の可視化、 傾向分析のためのGE Lunar DXAの使用

ファーガス・エオイン・マッキーナン 先生
マーシュフィールドクリニック骨疾患センター(ウィスコンシン州)

GE骨密度装置のオプションのAFFソフトウェアはウィスコンシン州のマーシュフィールドクリニック骨疾患センターの先駆的な研究によって開発された。以下、その使用経験を報告する。

GEの骨密度装置のenCOREシステムに搭載されているAFFソフトでは、非定型大腿骨骨折の測定および分析結果が、大腿骨全体のX線画像上に表示される。この結果により、視覚化した定性的な画像データと定量的なデータの両方によって、大腿骨骨幹部の皮質骨に沿って肥大化している領域が特定される(図1)。このAFFソフトを用いた場合、AFF測定だけではなく、大腿骨近位部の骨密度(BMD)値も同時に計測される。

enCOREシステムに統合されたAFFソフトウェアは、嘴状指数値も算出する。これにより、局所の骨膜反応における皮質幅(mm)の増加量が確認できる。この解析は、BMDとAFFの両方を同一の検査ですぐに行うことが可能で、継続的に取られた測定結果の傾向はトレンドグラフで確認でき、これにより、潜在的なAFFの視覚化と測定が可能となる。

図2~4はAFF結果のサンプルグラフである。

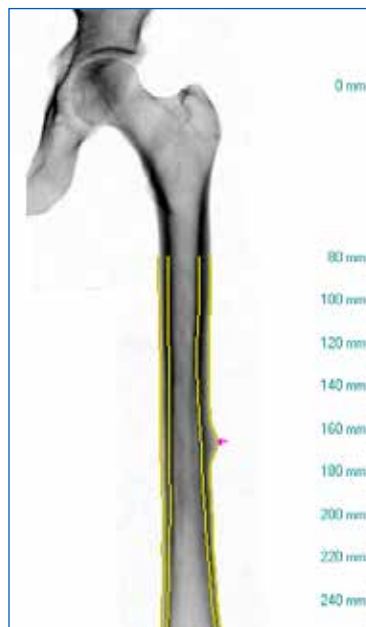


図1: 初期AFFイメージ
嘴状突起(Beak)を矢印で示す

図2: 嘴状突起化(beaking)のプロファイル

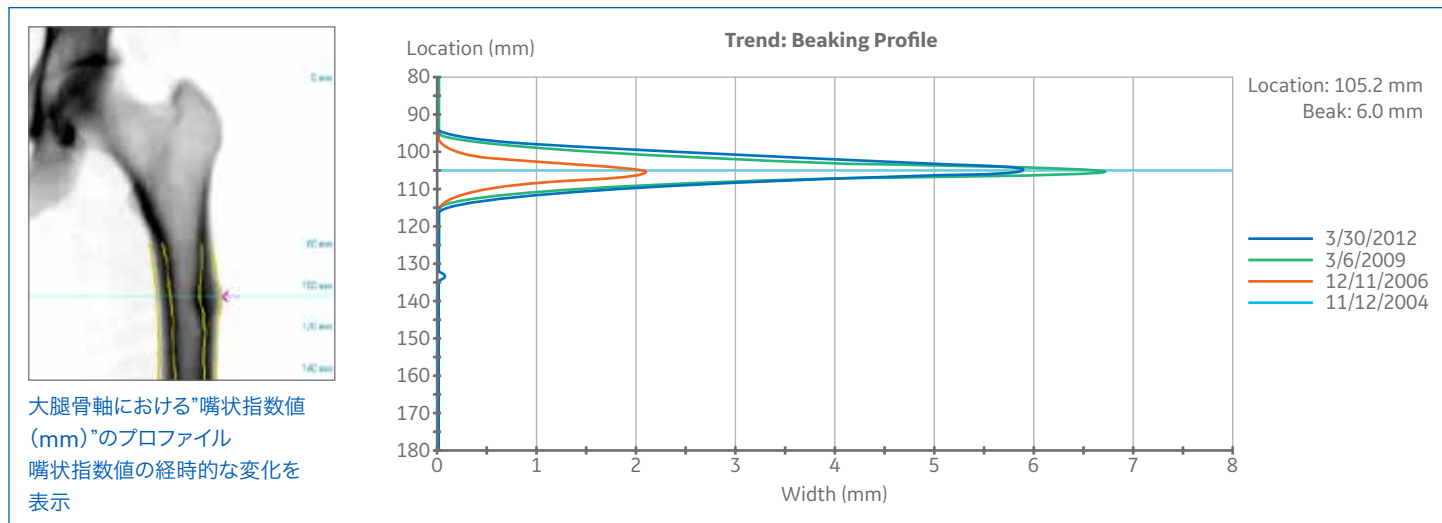


図3: 側面の皮質幅

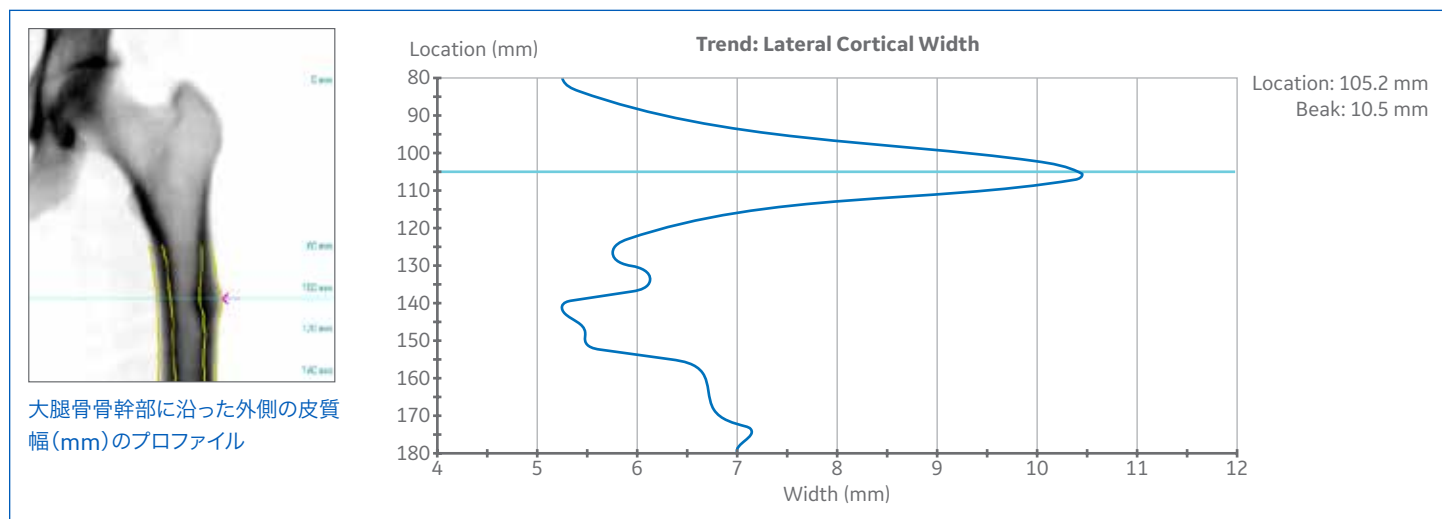
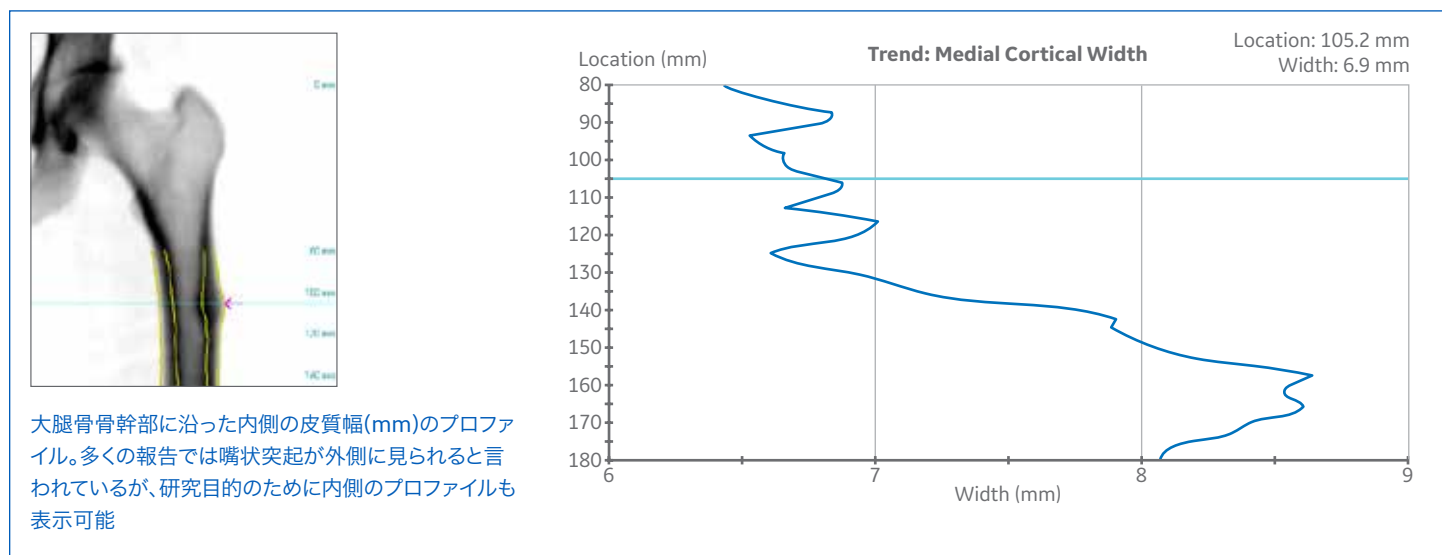


図4: 内側の皮質幅



AFF評価の最大の価値は、嘴状突起がない事の確認にあるともいえる。これにはさらなる研究が必要であるが嘴状突起が存在しない場合、臨床医とその患者が抗骨吸収療法を開始または継続するための一つの後押しとなるかもしれない。

皮質幅を定量的に測定、嘴状指数値の経時的な変化を定量的に表示、過去の大腿骨検査の再解析、大腿骨全体を1回の計測で測定し、AFF評価のみならず近位の骨密度も計測可能、これらはPRODIGY およびLunar iDXAシステムにしかできない。熟練の放射線科医でさえ標準的なX線を使用して初期AFFを見つけるのが難しいケースでは、能力にかかわらずDXAの操作者の目視のみに頼る事は、一つの課題だと考えられる。

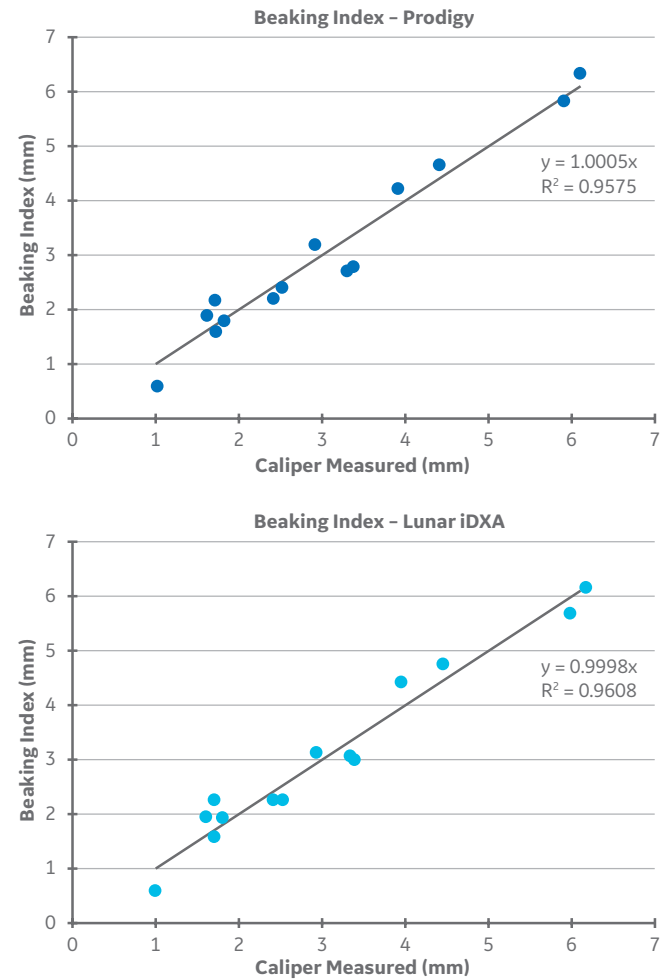
ファントムを使った調査の結果

enCOREソフトウェアに搭載されたAFFソフトの検証テストでは、異なるサイズの疑似嘴状突起を有する5種類の大腿骨ファントムを使用して調査を行った。疑似嘴状突起は、生体内のAFFの嘴の予想サイズと密度を模倣したもので炭酸カルシウムの化合物で構成されており、これら5つのファントムをPRODIGYおよびLunar iDXA測定され、計測された各嘴状指数と既知の数値と比較した。

嘴(Beak)サイズの精度

データの点により線形回帰直線の傾きが算出され、ピアソン相関係数が計算された(図5)。推定の標準誤差は<0.4mmで、実際の嘴サイズの精度誤差である。

図5: PRODIGY およびiDXAで計測された嘴状突起サイズの平均測定値



Value	Prodigy		Lunar iDXA	
	SEE*	Slope (r ²)	SEE*	Slope (r ²)
Beak Index	0.36 mm	1.0005 (0.9575)	0.33 mm	0.9998 (0.9608)

*Standard error of the estimate

嘴状突起サイズの再現性

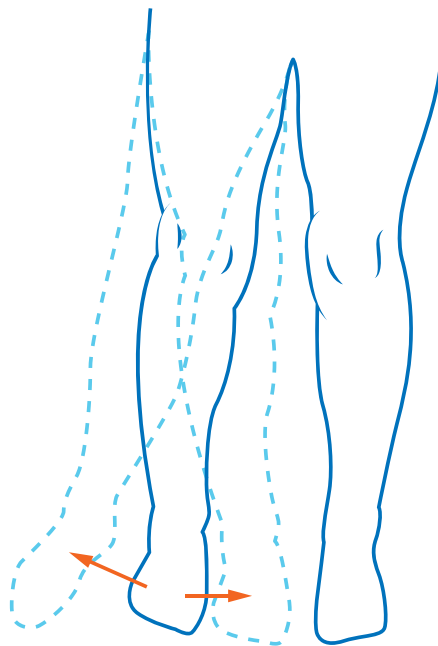
5台の装置と5個のファントム(嘴状突起幅範囲:1.7~5.9mm)を使用し、それぞれの装置で各ファントムを5回ずつ測定を行う事により、再現性の検討が行われた。PRODIGYとLunar iDXAでは、装置間の再現性誤差はそれぞれ0.18mm、0.12mmであった。

PRODIGYとLunar iDXAの装置間の再現性誤差は、それぞれ0.1mmと0.22mmであった。精度誤差は、装置内および装置間の再現性は、二乗平均平方根で求められた。PRODIGYとLunar iDXAの精度誤差は、それぞれ0.20mmと0.25mmであり、0.3mm以下となった。

この精度と精度誤差の検討結果により、予想誤差幅が0.5mmに設定された。(標準偏差 = $\text{SQRT}(0.42 + 0.32)$)

ポジショニングに依存する嘴状突起(Beak)サイズ

DXAテーブル長軸からの大腿骨の角度の変化(-5°から+5°)により±0.2mmの嘴状突起サイズの誤差が生まれた。



ポイント

嘴状突起サイズは、2次元DXAイメージの向きに依存する。脚の位置を定めるためにポジショナーを装着する必要がある。DXAスキャン画像上の小転子の隆起度合いを見ることによって内旋具合を確認することができる。嘴状突起サイズ測定の標準偏差は患者の位置が一定している場合、0.5mmであると予想されるが、実際の臨床においての測定誤差は異なる場合がある。

まとめ

骨粗鬆症と骨折のリスクを持つ多くの患者は、AFFのまれなリスクを恐れて骨吸収抑制剤の治療を敬遠している。これは骨粗鬆症と骨折の管理における「危機」であるとも考えられる。

GE enCOREソフトウェアで利用可能なAFFアプリケーションによって、ビスホスホネートの治療を受けている女性の初期AFFを識別し、時間の経過とともに変化する骨の様子を追跡することが可能と思われる。

このような定量的測定データは臨床医とその患者に対して、ビスホスホネートおよびその他の生物学的骨粗鬆症治療剤の開始または継続に関する重要な情報となりうると考えられる。



© 2021 General Electric Company – All rights reserved.

GE Healthcare reserves the right to make changes in specifications and features shown herein, or discontinue the product described at any time without notice or obligation. Contact your GE Healthcare representative for the most current information. GE, the GE Monogram, enCORE, Prodigy and Lunar iDXA are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company. GE Medical Systems, Inc., doing business as GE Healthcare.

製造販売：GEヘルスケア・ジャパン株式会社
販売名称：X線骨密度測定装置 Lunar iDXA
医療機器認証号：21800BZX10007000号

医療機器認証番号 21500BZY00582000号 PRODIGYは、販売名称X線骨密度測定装置PRODIGYの 類型「PRODIGY」のフルサイズテーブル

PRODIGY Fugaは、enCORE SW V16.sp1以降のVersionを搭載する 上記医療機器のニックネームです。

医療機器認証番号 21500BZY00582000号 PRODIGY-Cは、販売名称X線骨密度測定装置PRODIGYの 類型

「PRODIGY」のコンパクトテーブル PRODIGY Fuga-C Liteは、enCORE SW V16.sp1以降のVersionを搭載し、搭載可能オプションを限定した上記医療機器のニックネームです。

本装置は、クラス II 医療機器、設置管理医療機器・特定保守管理医療機器に該当します。

記載内容は、お断りなく変更する場合がありますのでご了承ください。
お客様の使用経験に基づく記載です。仕様値として保証するものではありません。