

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18451

研究課題名（和文）彎曲型非定型大腿骨骨折の診断基準の確立とその臨床的意義の解明

研究課題名（英文）Establishment of diagnostic criteria for bowed atypical femur fracture and clarification of its clinical significance

研究代表者

王 耀東 (Oh, Yoto)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座講師

研究者番号：40754437

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では多施設共同前向き臨床研究で非定型大腿骨骨折の発症高位別特徴を多角的に検証した。CT有限要素法を用いた生体力学解析により力学的発症メカニズムと骨強度を定量評価し、骨折部の病理組織解析により骨折治癒過程の生物学的活性を分析することで、非定型大腿骨骨折をサブタイプ別に分類する新しい概念を世界で初めて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、非定型大腿骨骨折をサブタイプ別に分類する新しい概念を世界で初めて報告した。本研究を進展させ、非定型大腿骨骨折の基礎病態別に症例を分類し解析を行うことで、サブタイプ別に発症要因を同定し診断基準を確立することが期待される。さらにその臨床的意義を検証し、病態に即した内科的・外科的治療法をサブタイプ別に提唱することが可能となることから、臨床的意義が非常に大きい研究と考える。

研究成果の概要（英文）：In this multicenter study, we examined the characteristics of atypical femoral fractures according to the fracture location. We quantitatively evaluated the mechanical pathogenesis and bone strength by biomechanical analysis using CT-based finite element method, and analyzed the biological activity of the fracture healing process by histopathological analysis of the fracture site. As a result of this research, a new concept for classifying atypical femoral fractures into subtypes was reported for the first time in the world.

研究分野：整形外科学

キーワード：大腿骨骨折 非定型大腿骨骨折 生体力学解析 病理組織学的解析 多施設研究

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 非定型大腿骨骨折(atypical femoral fracture：以下 AFF)とは、外傷や腫瘍がなくとも発症する特殊な大腿骨骨幹部骨折の総称である。骨粗鬆症治療薬ビスホスホネート製剤の長期使用による骨代謝過剰抑制という病態の報告後 (Odvina ら. J Clin Endocrinol Metab. 2005) 骨代謝過剰抑制による病的骨折として AFF の疾患概念が生まれ発症要因や疫学が研究されるようになった。AFF は骨密度増加や脆弱性骨折予防の効果がきわめて高いビスホスホネート製剤の長期使用により発症し、骨癒合が遷延すると長期間の荷重制限を要する場合があるため、臨床きわめて重要な疾患であり、国内外で注目され活発に研究されている (Schilcher ら. Engl J Med. 2011)。AFF の発症要因として特異的な薬剤 (ビスホスホネート製剤、プロトンポンプ阻害剤、ステロイド製剤) や基礎疾患などが議論されているが未だ全容が解明されておらず、明確な診断基準・治療指針がない。また疲労骨折の骨折型と類似し、日常的に過剰な荷重ストレスがかかる要因として大腿骨の形態学的検討もされ始めた。

(2) 一方、研究代表者らは骨代謝過剰抑制と AFF が報告される前から、高齢女性の『大腿骨弯曲変形による骨幹部疲労骨折』に注目し研究していた。骨代謝過剰抑制による AFF は骨幹部中央のみならず骨幹部近位の転子下領域にも好発するが、弯曲変形による疲労骨折は AFF の疾患定義を満たすものの基本的には弯曲頂点付近の骨幹部中央に発症する。研究代表者らは、骨代謝過剰抑制により転子下領域に好発する AFF と区別すべく、弯曲変形による過剰な力学的ストレスで骨幹部中央に発症する AFF を『stress fracture of the bowed femoral shaft：以下 SBF』(弯曲型 AFF) と定義し (研究代表者ら. J Orthop Sci. 2014) computed tomography (以下 CT) 有限要素解析で SBF (弯曲型 AFF) の力学的発症メカニズムを解明し AFF の新たな概念として報告した (図 1、研究代表者ら. Injury. 2014, 2017)。SBF (弯曲型 AFF) と同一の病態は古くは 1975 年に記述されている (Devas. Stress fractures. 1975) が、近年の AFF 研究で引用されることはきわめて少ない。研究代表者らは旧知の疾患概念であるべき『骨幹部中央に発症する SBF (弯曲型 AFF)』と『特異的な薬剤による骨代謝過剰抑制を主要因とし骨幹部近位に発症する“典型的な (typical)” AFF』が混同され議論されているために AFF の診断基準・治療指針が確立できていないと考え、AFF をサブタイプ別に分類し疾患概念を再考すべく多施設共同前向き臨床研究を計画した。

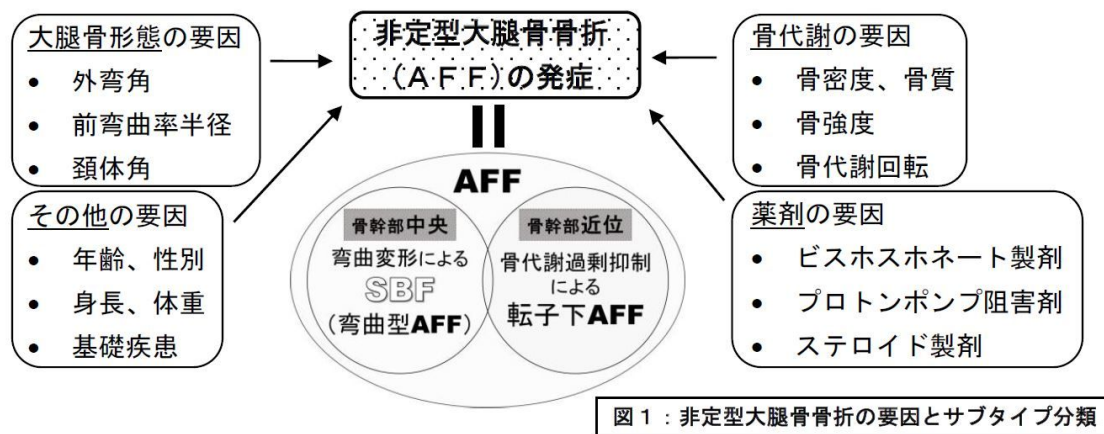


図 1：非定型大腿骨骨折の要因とサブタイプ分類

### 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、骨幹部中央に発症する『SBF (弯曲型 AFF)』の診断基準を作成することで AFF の新分類を確立し、サブタイプ別に AFF の特徴を明らかにすることであった。

(2) さらに、その波及効果として、AFF 発症の原因となりうる薬剤の使用法、AFF 患者における骨粗鬆症の治療法、完全骨折および不完全骨折に対する治療法など、内科的・外科的治療法をサブタイプ別に提唱することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究では多施設共同前向き臨床研究で AFF の発症高位別特徴を多角的に検証した。多施設で AFF 症例を登録し (目標症例数は 100 例) 診療によって得られる情報と検体を匿名化して集積し、登録された AFF 症例を発症部位別に分類し、データを統計学的に比較検討した。また同時に、生体力学解析と病理組織学的解析を行った。生体力学解析として、大腿骨の CT 画像から CT 有限要素解析を行った。病理組織学的解析として、骨折部の病理組織標本から組織学的に骨代謝状態を解析した。

(2) CT 有限要素法はCT データから 3 次元モデルを作成し、生体内では実現不可能な力学解析が可能な手法である。研究代表者らは大腿骨骨幹部への荷重による力学的ストレスを評価する CT 有限要素解析モデルを開発し、世界で初めて『SBF ( 湾曲型 AFF )』と『特異的な薬剤による骨代謝過剰抑制を主要因とする “ 典型的な ” 転子下 AFF』の力学的発症メカニズムの相違を視覚的・定量的に示し、生体力学的な観点から AFF サブタイプ分類の概念を仮説として報告した( 研究代表者ら. Injury. 2014, 2017 )。本研究では、多施設研究により多くの症例数を蓄積し、CT 有限要素法による骨強度解析と骨折部の病理組織学的解析を行うことで、研究代表者らの報告したサブタイプ分類を検証した。

#### 4 . 研究成果

(1) 目標症例数 100 例のうち、初年度 ( 令和元年度 ) から令和 5 年度までに 65 例が登録され、情報と検体を収集した。病理組織学的解析により、骨折部の生物学的活性がサブタイプ別に異なることが明らかとなった。

(2) 解析結果は初年度 ( 令和元年度 ) より国内外の学会で発表し、令和 2 年度には「AFF をサブタイプ別に分類する新しい概念 ( Oh 理論 )」を権威ある国際誌で公表した( 研究代表者ら. Bone. 2020 )。

(3) また脆弱性骨折と非定型骨折の病態が混同して議論されることが多いことから、疲労骨折の古典的分類 ( fatigue, insufficiency, and pathologic fractures ) に第 4 のカテゴリーとして atypical fractures を追加した新分類を考案し、令和 3 年度に権威ある国際誌で公表した( 研究代表者ら. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021 )。

(3) 令和 3 年度以降は、本研究で得られた成果を基に、国内主要学会の学術総会などにて、複数回の招待講演を行った。

(4) 本研究成果を発展することで、AFF のサブタイプ別に発症要因を同定し診断基準が確立される。さらにその臨床的意義を検証し、病態に即した内科的・外科的治療法をサブタイプ別に提唱することが可能となることから、臨床的意義が非常に大きい研究成果と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Oh Yoto, Yamamoto Kouhei, Yoshii Toshitaka, Kitagawa Masanobu, Okawa Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Current concept of stress fractures with an additional category of atypical fractures: a perspective review with representative images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/20420188211049619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Oh Yoto, Yamamoto Kouhei, Hashimoto Jun, Fujita Koji, Yoshii Toshitaka, Fukushima Kazuyuki, Kurosa Yoshiro, Wakabayashi Yoshiaki, Kitagawa Masanobu, Okawa Atsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Biological activity is not suppressed in mid-shaft stress fracture of the bowed femoral shaft unlike in “typical” atypical subtrochanteric femoral fracture: A proposed theory of atypical femoral fracture subtypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115453
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2020.115453	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 王耀東、吉井俊貴、大川淳
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折のサブタイプ分類とその臨床応用
3. 学会等名 第95回日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王耀東
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折のサブタイプ分類（Oh理論）に基づいた外科的治療
3. 学会等名 第49回日本股関節学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本淳、王耀東、吉井俊貴、大川淳
2. 発表標題 TKA術後に発症した非定型大腿骨インプラント周囲骨折の病態解明 - 病理組織学的分析とCT有限要素解析による検証 -
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王耀東
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折の診断と治療 - 東アジアと欧米の類似点・相違点 -
3. 学会等名 第47回日本骨折治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 王耀東
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折の手術治療 - サブタイプ分類に基づいた留意点 -
3. 学会等名 第60回関東整形災害外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王耀東、加来拓実、大川淳
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折に対する0h分類の検証
3. 学会等名 第46回日本骨折治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王耀東、大川淳
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折に対するCT有限要素解析
3. 学会等名 第14回日本CAOS研究会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oh Y
2. 発表標題 Surgical treatment of atypical femoral fracture based on the subtype classification
3. 学会等名 45th annual meeting of the Korean Fracture Society(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oh Y
2. 発表標題 Validation of novel classification for atypical femoral fractures
3. 学会等名 4th AOTrauma Asia Pacific Scientific Congress(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oh Y, Yamamoto K, Fujita K, Hashimoto J, Wakabayashi Y, Fukushima K, Kurosa Y, Kitagawa M, Okawa A
2. 発表標題 Biological activity in mid-shaft stress fracture of the bowed femoral shaft is not suppressed as in atypical subtrochanteric femoral fracture: validation of newly devised subtype classification for atypical femoral fracture
3. 学会等名 4th AOTrauma Asia Pacific Scientific Congress(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hashimoto J, Oh Y, Yamamoto K, Kitagawa M, Okawa A
2. 発表標題 Atypical subtrochanteric femoral fracture associated with bowing deformity and total knee arthroplasty: a case report
3. 学会等名 4th AOTrauma Asia Pacific Scientific Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oh Y, Yamamoto K, Hashimoto J, Fujita K, Yoshii T, Fukushima K, Kurosa Y, Wakabayashi Y, Kitagawa M, Okawa A
2. 発表標題 Validation of newly devised subtype classification for atypical femoral fracture
3. 学会等名 8th FFN Global Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本淳、王耀東、吉井俊貴、大川淳
2. 発表標題 人工膝関節全置換術後に発症した大腿骨弯曲変形を伴う非定型大腿骨転子下骨折の1例 - CT有限要素法力学解析と病理組織学的分析による病態解明 -
3. 学会等名 第68回東日本整形災害外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王耀東
2. 発表標題 Fetish for atypical femoral fracture: Recommendation for the use of Oh classification
3. 学会等名 6th TMED (Trauma Mania Exciting Dialog) 2019 ( 招待講演 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王耀東、藤田浩二、吉井俊貴、田野敦寛、福島和之、黒佐義郎、若林良明、大川淳
2. 発表標題 大腿骨形態と非定型大腿骨骨折 - CT有限要素解析を基に -
3. 学会等名 第46回日本臨床バイオメカニクス学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王耀東
2. 発表標題 非定型大腿骨骨折の病態と治療 - 骨転移診療における留意点 -
3. 学会等名 第7回東京骨転移フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------