Benchwork	-31					
Structural work	-31					
Miscellaneous work	-31					
Construction	-31	↗32	↓42			
Wholesale trade	-31					
Retail trade	-31					
Finance, insurance, real estate	-31					
Public administration	-31					
Work in mechanical factory	↘32					
Management, Administration	↓42					
Science, Engineering	-42					
Teaching	↑42					
Medicine, Health	↑42					
Art, Literature, Recreation, Religion	-42					
Machine related	-42					
Material handling	-42					
Not applicable	↓42					
Carpenters	↑46					
Cleaner	↑46					
Filling station attendants	↓46					
Metal workers	↓46					
Industries-handicraft	↑49					
Electric occupations	-53					
Factory worker	-62					
Craftsman	-62					
Housewife	-62					
Occupational agents						
PCBs	-1					
Pesticide	-1	-2	-3	-10	↑13	↑21(only male)
	-29	↗32	-40	-41	-43	-48
	-49	↑52	↑56	↑61	↑65	
DDE	↑1					
DDT	-40					
Hazard materials, Mn	↓4	-9				
Metallurgic activity	↑12					
Zinc	↑12	-18	-44	-59		
Lead	-12	-44	-59			
Toluene	↑12					
Copper	↑13	↑44	↑59(only > 20y)			
Manganese	↑13	-18	↑59(only > 20y)			
Lead and copper	↑13	↑44	↑59			
Copper and iron	↑13	↑44	↑59			

Lead and iron	↑44	↑59				
Toxic products	-35					
Electromagnetic field exposure	-36	-50				
Chemical agents (methanol, toluene, cyanide, mercury, petroleum products	↑43					
Iron exposure	-44	-59				
Magnesium exposure	↑44					
Mercury exposure	-44	-59				
Organic solvents	↑49	↑61				
Fungicides	-52					
Paraguat	↑56					
Organochlorine	↑61					
Alkylated phosphates	↑61					
Wood paneling	↑61					
Contact with wood preservatives	↑61					
Gases and vapors	↑61					
Glues, paints, lacquers	↑61					
Exhaust fumes	↑61					
Carbon monoxide	↑61					
Dietary factors						
Well water	↑2	-3	-9	↑24	↑29	↓41
	-43	↓48	↑49	-52	-56	↑63
Coffee and tea	-3					
Coffee	↓5(Men)	-5(Women)	↓5(Estrogen never)		↓14	-26
	↘30(Men)	↓33	-35	↓38	↓46	
Fish	↓6	↓12	-22	-47		
Bevarages	↓6					
Water	↓6	-40				
Vitamin B_2	↓6	-14	-39			
Niacin	↓6	-14	-39			
Vitamin C	↓6	-14	-18	-33	-39	-47
	-55	-58				
Alcohol	↓6	-7	-17	-24	-26	-29
	↘33	-49				
n-3 / n-6	↓6					
Refined sugar	↑12					
Polyunsaturated fat	↓14	-16				
Carbohydrates	↑14	-16	-39			
Total caloric intake	-14	-16	-39	-47		
Saturated fat	-14	-16	-18	-39		
Monounsaturated fat	-14	-16				
Protein	-14	-16	-39			
β-Carotene	-14	-18	-39	-55	-58	

Cholesterol	-14	-16	↑39			
Vitamin A	-14	-33	-39	-47		
Vitamin B	-14					
Vitamin B_{12}	-14					
Vitamin E	-14	-18	-39	-47	↓55	-58
Pantothenic acid	-14					
Arachidonic acid	↓16					
Total fat	-16	-18	↑39			
Animal fat	-16	↑47				
Vegetable fat	-16					
trans-Unsaturated fat	-16					
Linoleic acid	-16	-39				
Linolenic acid	-16					
EPA	-16					
DHA	-16					
Beer	↓17	↓46				
Wine	-17	↓46				
Liquor	-17	↓46				
Iron	↑18	↑39	-47	-51(interaction with animal fat: significant)		
Manganese and iron	↑18					
Magnesium	-18					
Calcium	-18	-39				
Lutein	-18	↑39	-58			
Lycopene	-18	-58				
Selenium	-18					
Total dairy	↑22(only men)	-47				
Meat	-22	↓46	-47			
Chicken	-22					
Fruit	-22	-47				
Vegetables	-22	-47				
Chocolate	-22					
Cereals	-22	-47				
α-Carotene	-58					
Spring water	-24					
Tap water	-24	-40				
Tea	↓26	↘30(Men)	↑35	↓46		
Cola	↘26					
Caffeine	↓30(Men)	↓38				
Oleic acid	-39					
Vitamin B_1	-39					
Vitamin B_6	-39					
Folate	-39					

Phosphorus	-39					
Potassium	-39					
Sodium	-39					
Egg	↓46					
French loaf, wheat bread	↓46					
Tomatoes	↓46					
Vitamin D	-47					
Junk food	-47					
Antioxidant	-47					
Flavonoids	-55					
Total xanthophylls	-58					
Cryptoxanthin	-58					
Other xanthins	-58					
Strict diet	-63					
Medical related factors						
Estrogen ever	↑5					
Hypertension	-10	↓32	↓33	↓48		
Postmenopausal estrogen use	↓11	-12	-28			
Neurosurgery	-12					
Varicectomy	-12					
Prostatectomy	↑12					
Antacids	-12					
Parkinson disease family history	↑13	↑29	-34(↑ interaction with smoking)		↑35	↑41
	↑45	↑48	↑63	↑65		
Nonaspirin NSAIDs	↓15					
Aspirin	↘15					
Anxiety	↑19	↑37				
Head trauma	↑20	↑24	↑41	-43	-48	↗49
	↗63	-64	↑65			
Depression	↑25	↑29	↑37	↑41	-48	
Any cancer	-27					
Lung cancer	-27					
Bladder cancer	-27					
Colorectal cancer	-27					
Skin cancer	-27					
Breast cancer	-27					
Prostate cancer	-27					
Surgical menopause	-28					
Hysterectomy	↑28					
Early menopause	-28					
Diabetes mellitus	↓32					
Ischemic heart disease	↓32					

Somatoform disorders	-37	
Personality disorders	-37	
Bipolar disorders	-37	
Schizophrenia	-37	
Family history of tremor	↑41	
Drugs with parkinsonian effects	↑43	
Stroke	↓48	
General anesthesia	-49	-63
Uric acid	↓60	
Essential tremor	↑63	
Chickenpox	-64	
Scarlet fever	-64	
Diphtheria	↑64	
Bronchitis	-64	
Croup	↑64	
Whooping cough	-64	
Rheumatic fever	↑64	
Measles	-64	
Family history of essential tremor	↑65	
Others		
Anti-dandruff shampoo	↑12	
Gardening	-52	
Characteristics of the first house inhabited in childhood (town, village, isolated house, bathroom, wc, crowding)		-64

Nnmber: reference number. -: no relation.
↑ : significantly increased risk. ↗: marginally significantly increased risk
↓ : significantly increased risk. ↘: marginally significantly increased risk

Table 4. Genetic factors in relation to Parkinson's disease

2677T-3435T haplotype in the MDR1 gene:	↓66 -69	-89	
SNCA 261/261 or MAPT H1/H1	↑67		
SNPs in the PINK1 gene	-68 -71		
ACT-AA	↓70(Woman or woman ‹ 60 yr)		
M54L and q195R in the PON1 gene	-72 -107		
Tau H1H1 genotype in the Tau gene	↑108 ↑96(only nondemented)		
CYP2D6*4	↑73(only pesticide(+))	-106	
NACP-REP1	-74 -98		
DJ-1	-75		
APOE	-76 ↑101(APOE2)		
Nurr1	-77 ↑79		
Cholecystokinin, cholecystokinin-A receptor	-78(visual hallucination ↑)		
C3435T polymorphism in the MDR1 gene	-80(exposure to pesticide ↑)		
Dopamine D2 receptor TaqIA and TaqIB	-81 -88(TaqIB)		
Variable number tandem repeat polymorphism in the dopamine transporter gene	↓82(only 10/10 genotype in males)		
mtDNA haplotypes	-83		
mt 4216C	↑83		
S18Y in the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 gene	↓84(Y allele, only age at onset ≤ 61)		↓90(only onset age ≤ 50)
	-100 ↓102		
Non-amyloid component of plagues (NACP) Ref1	-85		
Neuronal nitric oxide synthase (nNOS)	↑86		
Inducible NOS (iNOS)	↓86		
Cytochrome P450IIE1 (CYP2E1)	-87		
MAO -B	↑88(interaction with smoking)	-95	↑99(interaction with COMT)
	-105(interaction with smoking: significant)		
MAO-A	-88		
α1-Antichymotrypsin (ACT)	-89		
Alpha-2 macroglobulin (A2M)	-91		
Estrogen receptor	-92		
ACE	↓94		
COMT	-95 -99		
Copper/zinc superoxide dismutase (SOD1)	-97		
Manganese superoxide dismutase (SOD2)	-97		
ADH A1	-98		
N-acetyltransferase-2 (NAT-2)	-103		
CYP2D6 PMs	↑104(interaction with solvent exposur)		

Nnmber: reference number. -: no relation.
↑ : significantly increased risk. ↗: marginally significantly increased risk
↓ : significantly increased risk. ↘: marginally significantly increased risk

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因
－多施設共同症例・対照研究－

廣田 良夫、田中 隆、福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科　公衆衛生学）

研究要旨

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因を検討するため、多施設共同の症例・対照研究を実施した。症例は、協力機関の整形外科を2002年1月以降に初診し、過去1年以内に初めてIONと確定診断された者とした。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者5例までとした。Logistic modelにより、オッズ比（OR）と95%信頼区間（95%CI）を算出した。

最終解析対象数は症例73例、対照252例となった。多変量解析の結果、ステロイド全身投与歴を有する者のORは 28.6 (95%CI: 7.1-115.6)と有意な上昇を認めた。飲酒習慣については、週当たりの飲酒量250g以上においてOR 3.1 (95% CI: 1.09-9.04)、さらにdrink-yearsにおいても最大カテゴリーでOR 4.4 (95% CI: 1.25-15.3) と有意なリスク上昇を認めた。喫煙習慣についても、現在の喫煙および1日喫煙本数において有意な正の関連を認めた。既往歴では、肝障害の既往でOR 4.9 (95% CI: 1.13-21.3)と有意なリスク上昇を認めた。

研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）の成因については、これまでの症例・対照研究により、アルコール愛飲歴あるいはステロイド全身投与歴を有する者でIONのリスクが上昇することが報告されている[1), 2)]。しかし、アルコールとの関連におけるflusher/ non-flusher statusの影響や、ステロイド非投与に対する投与のリスクは検討されていない。そこで、①飲酒に関してflusher/non-flusher statusを考慮すること、②ステロイド非投与に対する投与のリスクを算出すること、を主な目的とし、多施設共同研究を実施した。また、1997年より実施している定点モニタリングシステムにより報告された新患症例をみても、背景因子にステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴の両方を有しない者が全体の約13％、女性では約20％に認める[3), 4)]。そこで、アルコールおよびステロイド以外の要因検討にもつなげたい。

研究方法

A. 対象

1） 症例設定

採用基準：「特発性大腿骨頭壊死症（ION）に関する調査研究班（主任研究者：久保俊一）」が運営する「定点モニタリングシステム」にて報告された新患症例のうち、初診日が2002年1月以降の者とした。すなわち、2002年1月以降に当該整形外科を初診し、大腿骨頭壊死症診断基準（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年度報告書）により、初診日の過去1年以内に初めて診断が確定したものとした。

除外基準：①外傷性大腿骨頭壊死症、②アルコール精神病による入院歴を有する者、③潜水病あるいは潜函病などの減圧症が原因と推定される者、とした。

2） 対照設定

採用基準：症例の初診日（または確定診断日）以降、同一機関整形外科を初診した他疾患患者のうちで、性、年齢（5歳階級）が対応する最初の5

例までとした。病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定した。
除外基準：症例の除外基準に加え、変形性股関節症を除外した。

B. 方法
1）情報収集
臨床情報：「特発性大腿骨頭壊死症　患者－対照研究に関する調査票（医師記入）」により情報収集を行った。要約記入者は協力医師または臨床担当医師とした。
疫学情報：「健康と生活習慣についての質問票（本人記入）」により郵送法にて情報収集を行った。flusher/ non-flusher の判定はYokoyamaらの開発した、わずか2項目からなる質問[5]にて行った。すなわち、少量の飲酒による顔面紅潮の有無を2つの時期（初めて飲んだ頃と現在）について問うものである。初めて飲んだ頃に顔が赤くなったと答えた者は、現在の回答に拘らず flusher と判定、両時期ともに顔が赤くならないと答えた者を non-flusher と判定した。この判定法の reliability は極めて高く、ALDH-2 遺伝子型を gold standard とした場合、感度 96%、特異度 80%とされている[5]。
2）倫理的配慮
収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報の保護という点に十分配慮した。「疫学研究に関する倫理指針」[6] に基づき、参加拒否を可能とする必要があるため、参加拒否の意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。なお、本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。
3）統計学的解析
Conditional logistic regression model を用いて、オッズ比（OR）と 95%信頼区間（95%CI）を算出した。ただし、flusher/non-flusher 別の解析では、unconditional logistic regression model を用いた。

研究結果および考察
1) 郵送法による回収率
症例候補103例および対照候補515例に対して調査票を送付した。症例候補のなかで、参加拒否および非返答例が 30 例存在した。すなわち症例の回収率は(103-30)/103=71%であった。一方、対照は、上記30例の症例にマッチしていた患者153例は自動的に解析対象から除外されることになり、解析対照候補数は515－153＝362例となる。このうち最終的に解析対象となりえた対照数は252例であり、回収率は252/362＝70%となった。これらの回収率は比較的良好と思われた。なお、最終的な解析セット数は、症例：対照比 1:1 が5セット、1:2 が 11 セット、1:3 が 19 セット、1:4 が 22 セット、および 1:5 が 16 セットの計 73 セットであった。
2) 症例・対照の一般特性（表1）
症例・対照の一般特性を表1に示す。現在の身長、体重、20 歳時の体重、BMI は、症例・対照間で有意差を認めなかった。1週間あたりの飲酒量は症例の方が多い傾向がみられ (p=0.052)、1日あたりの喫煙本数は症例の方が有意に多かった(p=0.031)。
3）既往歴とIONリスク（表2）
単変量解析では、肝障害、高脂血症、痛風の既往において、境界域の有意差をもってオッズ比の上昇を認めたが、多変量解析では、肝障害の既往のみがオッズ比 4.91 と有意な上昇を示した。
4）薬剤使用歴とIONリスク（表3）
単変量解析では情報収集した5種の薬剤すべてについて有意なオッズ比の上昇が観察されたが、特にステロイド全身投与歴でオッズ比 13.9 と著明な上昇を認めた。多変量解析の結果でも、オッズ比 28.6 は際だっており、ステロイド非投与に対する投与のリスクが初めて算出された。
5) 喫煙習慣とIONリスク（表4）
喫煙習慣では、非喫煙者に対する現在喫煙者の調整オッズ比は 2.94 と有意に上昇していた。1日喫煙本数でも20本/日未満で有意なオッズ比の上昇を認めた。pack-years に関しては統計学的有意には到らなかったものの、高いオッズ比が観察された。
6) 飲酒習慣とIONリスク
Flusher に対する non-flusher のオッズ比は 1.30 であり、有意な関連を認めなかった。1週間あたりのエタノール摂取量では最大カテゴリー

である250g/週以上で調整オッズ比3.13と有意な上昇を認め、量反応関係も有意であった。飲酒の累積効果をみるためdrink-yearsを算出すると、その最大カテゴリーにおいて調整オッズ比は4.36と有意な上昇を認め、また量反応関係も有意であった(表5)。

飲酒をflusher/non-flusher別に解析すると(表6)、flusherに限った解析では、1週間あたりのエタノール摂取量およびdrink-yearsともに有意な関連を認めなかった。一方、non-flusherに限った解析では、1週間あたりのエタノール摂取量の最大カテゴリーで調整オッズ比は9.61と有意な上昇を認め、drink-yearsにおいても量反応関係が有意であった。すなわち、「flusherではより少量の飲酒でもリスクが上昇する」という所見は認めなかった。また、IONに対する飲酒のリスクはnon-flusherにおいてのみ観察されることが示唆された。

結論

ステロイド投与・非投与にかかわらず、全IONを対象とした症例・対照研究において、ステロイド、飲酒、および肝障害の既往が有意なリスクファクターであることが観察された。ステロイドに関しては非投与に対する投与の相対危険がはじめて算出された。飲酒はnon-flusherにおいてのみ関連を認めた。その他、喫煙習慣が危険因子である可能性が示唆された。

参考文献

1) Felson DT, Anderson JJ: A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet, 1987; 1: 902-906.
2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiology, 1993; 137: 530-538.
3) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング　－5年間の集計結果－．厚生労働省特定疾患対策研究事業骨・関節系調査研究班　特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会　平成13年度研究報告書．1-3, 2002
4) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング　－5年間のまとめ－．厚生労働省特定疾患対策研究事業　骨・関節系調査研究班　特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会　平成11～13年度研究報告書．1-4, 2002
5) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of flushing questionnaireand the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 1997; 6: 1105-1107.
6) 疫学研究に関する倫理指針．文部科学省、厚生労働省．2002年6月

表1. 症例, 対照間の一般特性比較

	症例	対照	*p
対象数 (男性／女性)	73 (46/27)	252 (150/102)	0.592
年齢	45.3 (20-79) Med=44	47.5 (18-79) Med=48	0.224
身長 (cm)	163.8 (141-182) Med=164.5	164.0 (125-184) Med=165.0	0.862
体重 (kg)	59.7 (40-91) Med=58	60.9 (41-95) Med=60	0.622
20歳時体重 (kg)	55.3 (40-85) Med=55	56.6 (40-130) Med=55	0.364
Body mass index (kg/m^2)	22.2 (16.4-32.0) Med=22.0	22.5 (15.2-31.4) Med=22.2	0.493
1週間のエタノール摂取量 (g/週)	262.5 (0-1579.2) Med=114.0	176.8 (0-3633.7) Med=54.0	0.052
1日喫煙本数(本/日)	14.3 (0-55) Med=15	11.6 (0-80) Med=4	0.031

対象数以外の値は平均値(範囲)、Med.=中央値
* 統計学的解析はχ^2検定、または Wilcoxon 順位和検定を使用。

表2. 既往歴と特発性大腿骨頭壊死症

		症例	対照	Crude Odds Ratio		*Adjusted Odds Ratio	
		n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
肝障害	+	7 (10)	13 (5)	2.42 (0.92-6.35)	0.072	4.91 (1.13-21.3)	0.034
	−	66 (90)	236 (95)	1		1	
膵炎	+	1 (1)	5 (2)	0.73 (0.08-6.81)	0.780		
	−	72 (99)	244 (98)	1			
高血圧	+	9 (12)	29 (12)	1.27 (0.53-3.00)	0.594		
	−	64 (88)	220 (88)	1			
糖尿病	+	2 (3)	14 (6)	0.55 (0.12-2.48)	0.440		
	−	70 (97)	233 (94)	1			
高脂血症	+	30 (42)	73 (30)	1.78 (0.99-3.18)	0.053	1.45 (0.60-3.53)	0.409
	−	42 (58)	173 (70)	1		1	
痛風・高尿酸血症	+	14 (19)	27 (11)	2.01 (0.96-4.20)	0.065	1.86 (0.56-6.13)	0.308
	−	58 (81)	220 (89)	1		1	

*モデルには 肝障害、高脂血症、痛風の既往、薬剤使用歴、喫煙 (pack-years)、および飲酒 (drink-years) を含む。

表3．薬剤使用歴と特発性大腿骨頭壊死症

		症例 n (%)	対照 n (%)	Crude Odds Ratio OR (95% CI)	p	*Adjusted Odds Ratio OR (95% CI)	p
胃腸薬	＋	43 (61)	87 (36)	3.28 (1.79-6.01)	0.000	1.49 (0.57-3.88)	0.412
	−	27 (39)	158(64)	1		1	
ビタミン剤	＋	25 (36)	42 (18)	3.39 (1.77-6.51)	0.000	1.56 (0.49-4.96)	0.451
	−	44 (64)	198 (83)	1		1	
ステロイド（経口）	＋	44 (62)	29 (12)	13.9 (6.20-31.4)	0.000	28.6 (7.06-115.6)	0.000
	−	27 (38)	205 (88)	1		1	
ステロイド（軟膏）	＋	18 (26)	29 (12)	2.27 (1.15-4.31)	0.018	0.23 (0.06-0.99)	0.049
	−	51 (74)	204 (88)	1		1	
睡眠薬	＋	19 (28)	37 (16)	2.51 (1.22-5.14)	0.012	1.86 (0.58-5.96)	0.296
	−	50 (72)	201 (84)	1		1	

*表中のすべての変数、肝障害、高脂血症、痛風の既往、喫煙 (pack-years)、飲酒 (drink-years) で調整。

表4．喫煙習慣と特発性大腿骨頭壊死症

	症例 n (%)	対照 n (%)	Crude Odds Ratio OR (95% CI)*	p	*Adjusted Odds Ratio OR (95% CI)*	p
喫煙習慣						
なし	23 (32)	122 (49)	1		1	
禁煙	13 (18)	39 (16)	2.22 (0.93-5.30)	0.074	1.96 (0.58-6.59)	0.278
喫煙	36 (50)	87 (35)	2.55 (1.33-4.88)	0.005	2.94 (1.15-7.54)	0.024
			(trend: p=0.006)		(trend: p=0.024)	
1日喫煙本数						
Nonsmoker	36 (50)	161 (65)	1		1	
<20	11 (15)	23 (9)	2.05 (0.91-4.62)	0.083	3.11 (1.01-9.59)	0.049
20+	25 (35)	64 (26)	1.85 (0.99-3.47)	0.054	1.94 (0.85-4.47)	0.118
			(trend: p=0.039)		(trend: p=0.105)	
Pack-years #						
0	24 (33)	122 (49)	1		1	
<10	13 (18)	28 (11)	2.19 (0.95-5.03)	0.064	2.61 (0.74-9.22)	0.136
10-19	13 (18)	24 (10)	2.83 (1.21-6.60)	0.016	2.35 (0.75-7.35)	0.144
20+	22 (31)	74 (30)	1.99 (0.91-4.33)	0.084	2.09 (0.73-6.02)	0.172
			(trend: p=0.051)		(trend: p=0.173)	

*ステロイドの使用歴、飲酒 (drink-years)、および肝障害の既往で調整。
#pack-years＝パック数×喫煙年数

表5. 飲酒習慣と特発性大腿骨頭壊死症

	症例	対照	Crude Odds Ratio		*Adjusted Odds Ratio	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Flusher / non-flusher						
Flusher	34 (48)	136 (55)	1			
Non-flusher	37 (52)	110 (45)	1.30 (0.75-2.24)	0.348		
飲酒習慣						
なし	18 (25)	72 (29)	1		1	
断酒	7 (10)	22 (9)	1.50 (0.51-4.44)	0.464	1.45 (0.32-6.63)	0.629
現在飲酒	48 (66)	155 (62)	1.31 (0.67-2.57)	0.433	1.77 (0.67-4.67)	0.246
			(trend: p=0.490)		(trend: p=0.230)	
1週間のエタノール摂取量 (g/週)						
Nondrinker	25 (34)	94 (39)	1		1	
<70.0	13 (18)	49 (20)	1.00 (0.45-2.23)	0.993	1.04 (0.34-3.19)	0.942
<250.0	13 (18)	51 (21)	0.96 (0.43-2.15)	0.925	1.29 (0.41-4.08)	0.662
250.0+	22 (30)	50 (20)	1.84 (0.86-3.95)	0.118	3.13 (1.09-9.04)	0.035
			(trend: p=0.179)		(trend: p=0.037)	
Drink-years #						
0	18 (25)	72 (30)	1		1	
<3,024	21 (29)	85 (35)	1.04 (0.49-2.21)	0.912	1.23 (0.42-3.57)	0.709
3,024+	34 (46)	83 (35)	2.43 (1.06-5.54)	0.035	4.36 (1.25-15.3)	0.021
			(trend: p=0.036)		(trend: p=0.012)	

*ステロイドの使用歴、喫煙 (pack-years)、および肝障害の既往で調整。

drink-years=1週間のエタノール摂取量 (g/週)×飲酒年数

表6. Flusher / Non-flusher 別飲酒歴の相対危険

	Crude Odds Ratio		#Adjusted Odds Ratio	
	OR (95% CI)*	p	OR (95% CI)*	p
Flusher				
1週間のエタノール摂取量 (g/週)				
Nondrinker	1		1	
<115	0.68 (0.25-1.88)	0.460	0.71 (0.19-2.66)	0.616
115+	0.91 (0.37-2.21)	0.830	1.73 (0.48-6.17)	0.400
	(trend: p=0.742)		(trend: p=0.507)	
Drink-years				
0	1		1	
<2,668	0.86 (0.34-2.18)	0.747	0.88 (0.34-2.31)	0.794
2,668+	1.05 (0.43-2.56)	0.919	1.19 (0.40-3.49)	0.757
	(trend: p=0.942)		(trend: p=0.813)	
Non-flusher				
1週間のエタノール摂取量 (g/週)				
Nondrinker	1		1	
<157	1.90 (0.56-6.50)	0.305	4.39 (0.91-21.3)	0.066
157+	2.79 (0.85-9.12)	0.089	9.61 (1.76-52.6)	0.009
	(trend: p=0.078)		(trend: p=0.009)	
Drink-years				
0	1		1	
<3,193	2.27 (0.46-11.2)	0.316	2.51 (0.45-14.1)	0.294
3,193+	4.34 (0.92-20.4)	0.063	5.57 (0.87-35.6)	0.070
	(trend: p=0.025)		(trend: p=0.044)	

* unconditional logistic regression model により計算。

性、年齢, ステロイドの使用歴, 肝障害の既往歴、および喫煙 (pack-years) で調整。

5. 特定大規模施設患者の臨床像、予後の把握

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

定点モニタリングシステムによる症例データベースを利用した特発性大腿骨頭壊死症の予後の予測因子に関する検討（進捗状況）

福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
藤岡 幹浩、久保 俊一（京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学）

研究要旨

「特発性大腿骨頭壊死症（ION）に関する調査研究班（主任研究者：久保俊一）」が運営している「定点モニタリングシステム」により構築された2種類の症例データベースを活用し、IONの予後に関連する予測因子を検討することを試みている。具体的には、「新患データベース」に登録されたIONの新患症例を対象とし、「手術データベース」と連結することにより、「手術施行」をエンドポイントとした場合の予後に影響する基本的な臨床疫学特性を検討することを目的とする。

難病は発生が稀な疾患であるため、各種の疫学研究実施にあたっては十分な症例の確保が困難であることが多く、特に予後の検討となると多くの実行上の問題が生じる。従って、既存データを利用する際の限界点をわきまえて適切に解釈すれば、定点モニタリングのようなシステムを活用し、予後の予測因子として大まかな指針を提供することは大いに有用であると考える。

研究目的

難病は発生が稀な疾患であるため、各種の疫学研究を実施するにあたっては、まず十分な症例の確保が困難となることが多い。さらに予後の検討となると、通常は前向き観察研究デザインによる長期追跡が必要となるため、実行可能性および費用の点でさらなる問題点が生じる。

「特発性大腿骨頭壊死症（ION）に関する調査研究班（主任研究者：久保俊一）」では、IONに関するあらゆる研究に幅広く活用できるデータベースを構築するため、研究班員の所属施設を定点として症例を報告する「定点モニタリングシステム」を運営している。今回、IONの予後に関連する予測因子の検討にあたり、定点モニタリングシステムにより構築された「新患データベース」と「手術データベース」を活用することを試みている。具体的には、「新患データベース」に登録されたIONの新規発症例を対象とし、「手術データベース」と連結することにより、「手術施行」をエンドポイントとした場合の予後に影響する、基本的な臨床疫学特性を検討することを目的とする。

研究方法

「定点モニタリングシステム」とは、研究班員の所属施設を「当該疾患の患者が集積する特定大規模施設」、つまり定点とみなし、症例報告を行うシステムである[1)]。各施設で新患症例あるいは手術症例が発生した場合、所定の様式の調査票により記述疫学特性および臨床情報を収集し、疫学調査グループリーダーに報告する。平成9年6月よりシステムを開始し、現在は23施設が参加している。平成16年12月15日現在、データベースに新患症例1,241人、手術症例917人を登録している[2)]。

情報収集のための調査票の書式は新患用および手術用ともに各1枚と極力簡略化されており、臨床現場の担当医が記入しやすいように配慮している。新患用調査票の項目は、①施設カルテ番号、②性、③生年月、④推定発症年月、⑤確定診断年月、⑥診断医療機関、⑦診断時の各種画像所見、⑧診断時の病型・病期分類、⑨大腿骨頭以外の骨壊死の有無、⑩誘因（ステロイド全身投与歴、アルコール愛飲歴の有無）⑪ステロイド全身投与歴がある場合、その対象疾患名および確定診断年、⑫ステロイド全身投与歴がない場合、原因として考えられる疾患、である。手術用調査票の項目は、①施設カルテ番号、②性、③生年月、④確定診断年月、⑤誘因、⑥術直前の病型・病期分類、⑦今回の手術施行日および術式、⑧過去の手術施行日および術式、である。

本システムの新患データベースに登録されている新患症例を対象とし、施設番号および施設カルテ番号により、手術データベースとの連結を行う。各症例の確定診断日を観察開始日、手術日あるいは現在を観察終了日とし、Coxの比例ハザードモデルにより、手術施行をエンドポイントとした場合の予測因子を検討する。

進捗状況

本システムでは、新患および手術症例共に「関節単位」で登録されるため、数年前に右関節のION発生（あるいは手術）で登録された症例が、今回左関節のION発生（あるいは手術）で再度登録、という状況が発生する。従って、2種類のデータベースの情報を連結する前に、各データベースにおける重複症例を検索し、真の重複例であるかどうかを確認しなければならない。また、各データベースを連結する際にも、個人単位ではなく、関節単位の連結を行わなければならないため、当初予想された以上の時間が必要となっている。

現在、各データベースの重複例に関するデータクリーニングを終了し、情報連結を実施しているところである。最終的な解析結果については、次年度に報告する予定である。

現時点で予想される限界点として、本研究の実施にあたっては、ある施設で新患症例として登録された患者が、その後現在まで同じ施設で経過観察を受けていることを前提としている点に注意が必要である。つまり、転院や死亡の場合はデータベースに反映されないため、観察期間を過大評価してしまう恐れがある。平成7年（1995年）に実施された全国疫学調査によると、平成6年（1994年）の1年間に受療した患者で転院した者は1.7%であった[3)]。定点モニタリングシステムが開始されてから現在まで約8年が経過しているため、累積転院率は少なくとも約15%と推定される。最終的に

は本年度実施の全国疫学調査の最終結果も加味した上で、そのバイアスの大きさを考察せねばならない。

もう 1 つの限界点として、本研究はあくまでも既存のデータベースを利用した予後の予測因子に関する検討であり、収集していないその他の情報が交絡要因となっていることは否定できない。しかし、ION のような難病の新患症例を短期間に 1,000 例以上確保することは事実上不可能であり、その限界をわきまえて適切に解釈すれば、定点モニタリングのような症例登録システムを利用し、予後の予測因子として大まかな指針を提供することは大いに有用であると考える。

参考文献

1) 廣田良夫, 竹下節子：定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患　骨・関節系疾患調査研究班　平成 10 年度研究報告書

2) 福島若葉, 田中隆, 廣田良夫, ほか：定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究－新患症例に関する 8 年間の集計・確定診断年別の経年変化－. 厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業　特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究　平成 16 年度総括・分担研究報告書

3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, ほか：特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患　難病の疫学調査研究班　平成 7 年度研究業績集

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表　なし

学会発表　なし

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得　なし

実用新案登録　なし

その他　なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

特定大規模施設における門脈血行異常症の臨床像の把握（計画）

福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
山口 将平、橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院災害・救急医学）

研究要旨

「門脈血行異常症に関する調査研究班（主任研究者：橋爪 誠）」が運営している「全国検体保存センター」へ平成 18 年度以降に新規登録される患者を対象とし、センターへの症例登録と同時に、記述疫学特性および臨床情報を収集するシステムを確立することを計画している。情報収集のための調査票は、本年度実施の「門脈血行異常症の全国疫学調査」で使用した二次調査個人票と同一の書式を使用することを考えている。これにより、特定大規模施設における門脈血行異常症の臨床疫学特性を明らかにする。

研究目的

門脈血行異常症の新規発症例における臨床疫学特性を明らかにする。

研究方法

「門脈血行異常症に関する調査研究班（主任研究者：橋爪 誠）」が運営している「全国検体保存センター」へ平成 18 年度以降に新規登録される患者を対象とする。

全国検体保存センターは平成 8 年に設立され、特発性門脈圧亢進症（IPH）、肝外門脈閉塞症（EHO）、バッドキアリ症候群（BCS）の各症例を確保し、これら 3 疾患の病因および病態を解明することを目的としている [1]。現在、全国の大学病院・国公立病院など基幹病院 666 施設のうち、研究の主旨に同意した 258 施設（39%）の協力により症例登録を行っている。研究協力施設は、新規症例が発生した時点でセンターに症例を登録し、対象者の同意を得た上で全血、血清、血漿を採取する。IPH 症例で手術を施行する症例については、肝・脾組織も採取する（図 1）。

平成 16 年 12 月 31 日現在、IPH 98 例、EHO 51 例、BCS 39 例を登録している。また、血清および血漿を凍結保存し、全血検体からは DNA を抽出している。しかし現時点では、臨床疫学特性に関する情報収集を実施していない。

そこで平成 18 年度より、全国検体保存センターへの症例登録と同時に、記述疫学特性および臨床情報を収集するシステムを確立することを計画している。調査票は、本年度実施の「門脈血行異常症の全国疫学調

査」で使用した二次調査個人票と同一の書式を使用することを考えている。

現時点での問題点など

全国検体保存センターへの検体登録のための試料採取は侵襲を伴い、かつ DNA も抽出するため、個人情報の保護、同意取得の困難性などの点より、症例登録に関する手順自体がやや煩雑になる。実際、平成 13 年 3 月 29 日に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が告示されてからは、新規登録数は年々減少傾向である（図 2）。したがって、「門脈血行異常症に関する調査研究班」としても、協力施設を班員の所属施設に限定し、登録時に使用するすべての書式を統一するなど、運営様式の変更を検討しているところである。

本研究は現時点では計画段階であり、その実施可能性および詳細については、平成 18 年 2 月に開催される「門脈血行異常症に関する調査研究班」の班会議で決定する予定である。

参考文献

1) 橋爪誠, ほか：全国検体保存センターの現況. 厚生労働省特定疾患　門脈血行異常症調査研究班　平成 16 年度研究報告書

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表　　なし

学会発表　　なし

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得　　なし

実用新案登録　　なし

その他　　なし

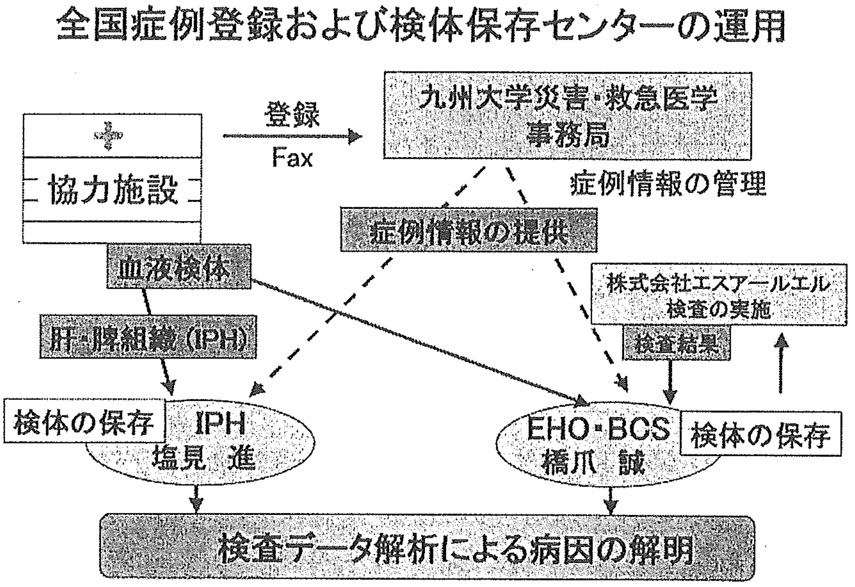

図 1. 全国検体保存センター概念図
（出展：「門脈血行異常症に関する研究班」平成 16 年度研究報告書）

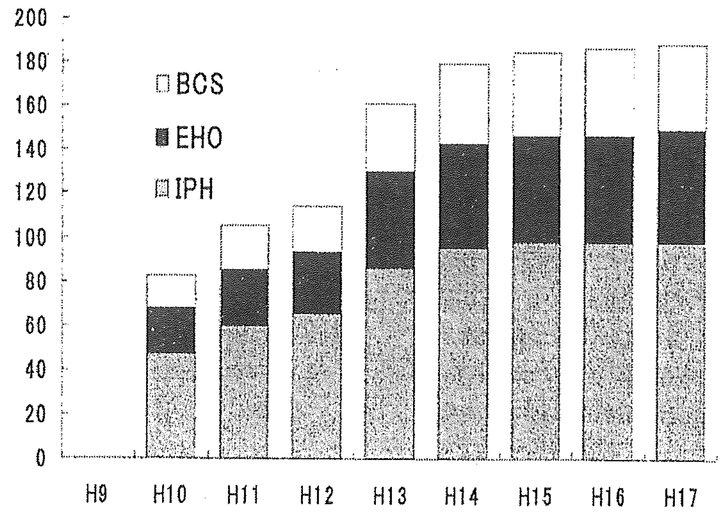

図 2. 全国検体保存センターにおける新規登録検体数の推移
（出展：「門脈血行異常症に関する研究班」平成 16 年度研究報告書）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究報告書

門脈血行異常症における治療成績・予後に関する全国調査（計画）

山口将平[1]、福島若葉[2]、太田正之[3]、廣田良夫[2]、橋爪　誠[1]
九州大学大学院災害・救急医学[1]、大阪市立大学大学院公衆衛生学[2]
大分大学第一外科[3]

研究要旨
“門脈血行異常症に関する調査研究班(主任研究者：橋爪　誠)”では、現在、門脈血行異常症における治療成績・予後に関する全国調査を計画している。そしてこれらの全国調査の結果をもとに、2001年に作成された基準、「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」の改訂を行う予定である。

【背　景】

“門脈血行異常症に関する調査研究班(主任研究者：橋爪　誠)”の研究目的は、原因不明で門脈血行動態の異常を来す特発性門脈圧亢進症(IPH)、肝外門脈閉塞症(EHO)、バッドキアリ症候群(BCS)などを研究対象として、これらの疾患の病因および病態の追求とともに、患者発生状況、その予後などわが国における実態を正確に把握し、予後の向上のために治療上の問題点を明らかにするところにある。

当研究班は様々な活動の中で、2001年に「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」(肝臓 2001;42:378-384)を作成した。その治療指針において、食道・胃静脈瘤に対しては、手術療法、ないしは内視鏡的治療のいずれかを考慮するように明記されている。

しかしながら、近年の食道・胃静脈瘤に対する治療の現況は、食道離断術や選択的シャント術などの手術療法は稀であり、EIS(内視鏡的硬化療法)、EVL(内視鏡的静脈瘤結紮術)などの内視鏡的治療が一般的になりつつある。平成16年度に当研究班で、数施設を対象として食道静脈瘤に対する内視鏡的治療成績の調査を行ったところ、IPH、EHO、BCSの各症例において、内視鏡的治療後の5年累積非出血率はそれぞれ100%、100%、88%であり、10年累積非出血率はそれぞれ100%、94%、88%であるという結果を得た。従って、門脈血行異常症例の食道静脈瘤に対する内視鏡的治療は非常に有効で、静脈瘤出血の十分なコントロールが可能であると考えられた。

この結果を踏まえ、治療指針を現在の状況に合うものに改訂していくためには、門脈血行異常症に対する治療成績・予後を十分な症例数に基づいて把握する必要がある。門脈血行異常症はその症例数が極めて稀であることから、全国規模の調査を行わなければ、有効な解析を行うことができない。また、今年度、“特定疾患の疫学に関する研究班”と合同で、平成16年の1年間に受療した患者の全国疫学調査を行っているが、予後を解析するためには、それ以前に受療した患者も対象にする必要がある。そのため、全国疫学調査の実施要綱に即し、その調査期間を5年間に延長した新たな全国調査を計画した。

【研究方法】

“特定疾患の疫学に関する研究班”において確立されている、「全国疫学調査」のプロトコール[1)]に即して実施する。一次調査により患者数を把握し、二次調査により臨床疫学特性に関する情報を収集する。

一次調査の調査対象科は、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、および小児科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定する。2000年1月1日から2005年12月31日までの、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症およびバッドキアリ症候群の受診者数を調査する。調査票は診療科責任者宛に送付し、門脈血行異常症調査研究班事務局（九州大学大学院災害・救急医学）に返送を依頼する。

一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して二次調査を実施する。所定の調査個人票により各患者の病態に関する情報