

autologous bone marrow mononuclear cells *Biomaterials* 2005 26:4550-6.

- Nakasa T, Ishida O, Sunagawa T, Nakamae A, Yasunaga Y, Ochi M, Prefabrication of vascularized bone graft using a combination of fibroblast growth factor-2 and vascular bundle implantation into a novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic *J Biomed Mater Res* 2005 75(2):350-5.
- Yamasaki T, Yasunaga Y, Hisatome T, Tanaka R, Ochi M, Bone remodeling of a femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis associated with slipped capital femoral epiphysis: a case report *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 125(7):486-9.
- Yamasaki T, Deie M, Yasunaga Y, Ochi M, Meniscal regeneration using tissue engineering with a scaffold derived from a rat meniscus and mesenchymal stromal cells derived from rat bone marrow *J Biomed Mat Res* 2005 5(1):23-30.
- Kajihara R, Ishida O, Kawasaki K, Adachi N, Yasunaga Y, Ochi M, Effective repair of a fresh osteochondral defect in the rabbit knee joint by articulated joint distraction following subchondral drilling *J Orthop Res* 2005 23:909-15.
- Shimogaki K, Yasunaga Y, Ochi M, A histological study of articular cartilage after rotational acetabular osteotomy for hip dysplasia: Michelsson's model *J Bone Joint Surg (Br)* 2005 87: 1019-23.
- Shinomiya R., Ochi M., Adachi N. Yasunaga Y. The cellular origin of cartilage-like tissue after periosteal transplantation of full-thickness articular cartilage defects. *Acta Orthop Scand* 76:920-6, 2005.
- Sunagawa T, Ishida O, Ikuta Y, Yasunaga Y, Ochi M, Role of simple cold storage in preventing epiphyseal growth plate impairment after replantation surgery in immature rats *J Reconstr Microsurg* 2005 21:483-9.
- Suzuki O., Ishida O., Sunagawa T. Yasunaga Y, Ochi M, Congenital pseudoarthrosis of the ulna treated by a free vascularized fibular graft *Plastic Reconst Surg* 2005 115: 1379-84.
- Tanaka R, Yasunaga Y, Hisatome T, Yamasaki T, Ochi M. Serum IL-8 levels correlate with synovial fluid levels in patients with aseptic loosening of hip prosthesis. *J Arthroplasty* 20: 1049-54, 2005.
- Hisatome T, Yasunaga Y, Tanaka R, Yamasaki T, Ochi M, Natural course of the minimally symptomatic nonoperated hip in patients with bilateral hip dysplasia treated with contralateral rotational acetabular osteotomy *J Orthop Sci* 2005 10:574-580.
- Tanaka H, Shimose S, Yasunaga Y, Ochi M. Efficiency of magnetic liposomal transforming growth factor-beta 1 in the articular cartilage defects in a rabbit model. *J Biomed Mat Res* 73: 255-63, 2005.
- Yamasaki T, Yasunaga Y, Hisatome T, Tanaka R, Ochi M. Bone remodeling of a femoral head after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis associated with slipped capital femoral epiphysis: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg* 125(7):486-9, 2005.
- Yasunaga Y, Hisatome T, Tanaka R, Yamasaki T, Ochi M. Curved varus osteotomy for minimal dysplastic hip in patients older than 45 years of age: comparison with rotational acetabular osteotomy. *J Orthop Sci* 10: 264-9, 2005.

分担研究者: 山路 健

- Kempe K, Tsuda H, Yang KS, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H: Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Therapeutic Apheresis* 8(3): 197-205, 2004.
- Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H: A case report of the efficacy of apheresis for refractory autoimmune thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus-associated hemolytic anemia. *Therapeutic Apheresis* 8(3): 227-231, 2004.
- 前田伸樹、山路 健、木村 桂、金 英俊、津田裕士、廣瀬俊一、橋本博史: シェーグレン症候群の東京都臨床調査個人票の解析. *日本臨床免疫学会誌*, 28, 6, 2005 掲載予定.
- 山路 健、橋本博史: 悪性関節リウマチの治療 *医学と薬学* 53(5): 531-537, 2005.
- 山路 健、津田裕士: ANCA 関連血管炎、アフェレシスマニュアル、日本アフェレシス学会(編)、293-296、秀潤社、2004.

分担研究者:菅野伸彦

- Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Sato Y, Tamura S, Yoshikawa H, Longitudinal Quantitative Evaluation of Lesion Size Change in Femoral Head Osteonecrosis using 3D-MRI and Image Registration. J Orthop Res, in press.
- Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa H, Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? Clin Orthop Relat Res 2006;443:273-9.
- Takao M, Sugano N, Nishii T, Miki H, Koyama T, Masumoto J, Sato Y, Taamura S, Yoshikawa H, Application of 3D-MR image registration to monitor diseases around the knee Joint. J. Magn. Reson. Imaging 2005;22:656-60.
- Takao M, Sugano N, Nishii T, Tanaka H, Masumoto J, Miki H, Sato Y, Tamura S, Yoshikawa H, Application of three-dimensional magnetic resonance image registration for monitoring hip joint diseases. Magn. Reson. Imaging. 2005;23:665-670.
- 西井 孝、菅野 伸彦、三木 秀宣、高尾 正樹、小山 毅、吉川 秀樹:特発性大腿骨壊死症—新分類にもとづく自然経過— Hip Joint 2005,31,17-20.
- 小山 毅、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、高尾 正樹、吉川 秀樹:大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨きり術のMRIでの手術シミュレーション。Hip Joint 2005,31,373-5.
- 高尾 正樹、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、小山 毅、吉川 秀樹:大腿骨頭壊死症の長期的修復過程。Hip Joint 2005,31,390-2.
- 高尾 正樹、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、小山 毅、花之内 健仁、吉川 秀樹:大腿骨頭壊死症の長期的修復過程。中村 孝志(編) 別冊整形外科 No.48 骨壊死—最新の診断と治療 東京、南江堂、2005、145-50.
- 高尾 正樹、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣、小山 毅、吉川 秀樹:大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術の長期成績。中村 孝志(編) 別冊整形外科 No.48 骨壊死—最新の診断と治療 東京、南江堂、2005、178-81.
- 三木 秀宣:特発性大腿骨頭壊死症患者における足関節の骨壊死の疫学的調査。中村 孝志(編) 別冊整形外科 No.48 骨壊死—最新の診断と治療 東京、南江堂、2005、229-33.

分担研究者:田中 栄

- Tanaka S, Miyazaki T, Fukuda A, Akiyama T, Kadono Y, Wakeyama H, Kono S, Hoshikawa S, Nakamura M, Ohshima Y, Hikita A, Nakamura K. Molecular mechanism of the life and death of the osteoclast. Ann N Y Acad Sci in press.
- Tanaka S, Suzuki H, Yamauchi H, Nakamura I and Nakamura K. Signal transduction pathways of calcitonin/calcitonin receptor regulating cytoskeletal organization and bone-resorbing activity of osteoclasts. Cellular and Molecular Biology 2005 in press.
- Ogata T, Yamamoto S, Nakamura K and Tanaka S. Signaling Axis in Proliferation and Differentiation of Schwann Cell. Mol Neurobiol. 2006, 33:51-62.
- Kwak HB, Lee SW, Jin HM, Ha H, Lee SH, Takeshita S, Tanaka S, Kim HM, Kim HH, Lee ZH. Monokine induced by interferon-gamma is induced by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and involved in osteoclast adhesion and migration. Blood. 2005, 105: 2963-2969.
- Yagishita N, Ohneda K, Amano T, Yamasaki S, Sugiura A, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Ohneda O, Ohta T, Tanaka S, Yamamoto M, Maruyama I, Nishioka K, Fukamizu A, Nakajima T. Essential Role of Synoviolin in Embryogenesis. J Biol Chem 2005, 280:7909-7916.
- Gohda J, Akiyama T, Koga T, Takayanagi H, Tanaka S, Inoue JI. RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis. Embo J 2005, 24:790-799.
- Hsia, DA, Lim S-T, Bernard-Trifilo JA, Mitra, SK, Tanaka S, den Hertog, J, Streblov, DN, IlicZ D, Ginsberg, MH, Schlaepfer DD. Integrin $\alpha 4 \beta 1$ promotes FAK-independent cell motility via $\alpha 4$ cytoplasmic domain-specific activation

of Src. Mol Cell Biol 2005, 25:9700–9712.

- Fukuda A, Hikita A, Wakeyama H, Akiyama T, Oda H, Nakamura K, Tanaka S. Regulation of osteoclast apoptosis and motility by small GTPase binding protein Rac1. J Bone Miner Res 2005, 20:2245–2253.
- Tanaka S. Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatology 2005, 15:19–27.
- Akiyama T, Miyazaki T, Bouillet P, Nakamura K, Strasser A, Tanaka S. In vitro and in vivo assays for osteoclast apoptosis. Biol. Proced. Online 2005, 7: 48–59.
- Tanaka S, Takahashi N, Nakamura K, Suda, T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting RANKL–RANK signaling system. Immunological Review 2005, 108:30–49.
- Hikita A, Kadono Y, Chikuda H, Fukuda A, Wakeyama H, Yasuda H, Nakamura K, Oda H, Miyazaki T, Tanaka S. Identification of an alternatively spliced variant of CAPRI as a possible regulator of RANKL shedding. J Biol Chem 2005, 280: 41700–41706.
- Hu K, Yang J, Tanaka S, Gonias SL, Mars WM, Liu Y. Tissue-type plasminogen activator acts as a cytokine that triggers intracellular signal transduction and induces matrix metalloproteinase-9 gene expression. J Biol Chem 2005, 281: 2120–2127.
- 田中 栄「骨代謝–Bone Cell Biology–」SERM 1:44–51, 2005.
- 太田博明、田中 栄、加藤茂明、野崎雅裕「座談会 SERMとは」SERM1:107–121, 2005.
- 疋田温彦、田中 栄「関節リウマチの成因と病態生理 概論的事項 破骨細胞と軟骨・骨破壊機構」日本臨床 Vol 63, Supple 1:84–86, 2005.
- 泉 亮良、田中 栄 「RA の主な整形外科手術と手術を勧めるタイミング–適応と有効性–」 Medical Practice 22:487–492, 2005.
- 田中 栄 「口が語る性差～口腔所見の性差から全身を診る～ 第7回 骨粗鬆症の病態と新しい治療法」性差と医療 2:767–773, 2005.
- 田中 栄「RANKL と骨破壊」炎症と免疫 13:435–440, 2005.
- 田中 栄「RANKL ワクチンによる新骨代謝疾患治療」Clinical Calcium 15:1160–1164, 2005.
- 山田浩司、田中 栄「人工膝関節術後感染症の治療戦略」リウマチ科 33:595–602, 2005.
- 十字琢夫、田中 栄「RANKL ワクチン」日本臨床 63:1666–1670, 2005.
- 田中 栄「骨代謝–Bone Cell Biology–」SERM 2:42–47, 2005.
- 田中 栄「Osteoimmunology 特集にあたって」The Bone 19:641–642, 2005.
- 分山秀敏 田中 栄「関節リウマチの骨破壊と破骨細胞」骨研究がわかる 高柳 広編 羊土社 pp73–79, 2005.
- 中村正樹、田中 栄「骨侵食の機序」日本臨床63:1571–1573, 2005.
- 田中 栄「破骨細胞アポトーシスの分子機構」臨床免疫 44:612–614, 2005.

分担研究者: 中島滋郎

- Kubota T, Kotani T, Miyoshi Y, Santo Y, Hirai H, Namba N, Shima M, Shimizu K, Nakajima S, Ozono K, A spectrum of clinical presentations in seven Japanese patients with vitamin D deficiency. Clin Ped Endocrinol 15:23–28, 2006.
- Kubota T, Namba N, Nakajima S, Arai H, Ozono K. A case with Marshall–Smith syndrome without life-threatening complications. Clin Ped Endocrinol 14:63–67, 2005.
- Hirai H, Santo Y, Kogaki S, Kurotobi S, Etani Y, Mushiaki S, Nakatsuchi S, Nakajima S, Ozono K, Successful stenting for renal artery stenosis in a patient with Alagille syndrome Pediatr Nephrol 20(6), 831–833, 2005.
- Miyoshi Y, Taniike M, Nabatame S, Akagi M, Mushiaki S, Nakajima S, Shima M, Ozono K, A report of Japanese female siblings with mandibuloacral dysplasia Clin Pediatr Endocrinol, 14(22): 29–31, 2005.
- Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, Tachikawa K, Nakajima S, Ozono K, Common mutations F310L and T1559del in

the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia Eur J Pediatr 164(5).277-282,2005.

- 中島 滋郎, 大藪 恵一、小児科領域におけるステロイド骨粗鬆症の現状と治療の実際 ステロイド骨粗鬆症のマネジメント, 医薬ジャーナル社 75-83, 2005.
- 里村 憲一、中島 滋郎、山本 勝輔、松本 小百合、西垣 敏紀、島 雅昭、藪田 玲子、蘆野 伸彦、山本 威久、平田 良、阪田 まり子、中川 喜美子、有田 耕司、下辻 常介、大藪 恵一、小児期ステロイド感受性ネフローゼ症候群における発症・再発の季節性 日本小児科学会雑誌, 109(5), 650-653, 2005.
- 中島 滋郎、田村 京子、骨代謝ゲノム解析-ステロイドホルモン感受性の遺伝- 別冊 整形外科 骨壊死-最新の診断と治療、南江堂 No.48, 41-44, 2005.
- 堀内 博志、五明 広樹、中島 滋郎、若林 真司、齋藤 直人、小林 千益、縄田 昌司、橋本 博史、津田 裕士、深沢 徹、谷口 俊一郎、高岡 邦夫、特発性大腿骨壊死症におけるグルココルチコイド受容体の遺伝子多型性解析 別冊 整形外科 骨壊死-最新の診断と治療、南江堂 No.48, 51-53, 2005.
- 平井 治彦、中島 滋郎、大藪 恵一、家族性副甲状腺機能低下症 日本臨床 63(supple10), 330-335, 2005.

分担研究者:藤岡幹浩

- Ueshima K, Takahashi KA, Fujioka M, Arai Y, Horii M, Asano T, Hirata T, Suehara H, Tanaka T, Kubo T. : Relationship between acetabular labrum evaluation by using radial magnetic resonance imaging and progressive joint space narrowing in mild hip dysplasia. Magn Reson Imaging, in press.
- Hamaguchi H, Fujioka M, Takahashi KA, Hirata T, Ishida M, Sakao K, Ushijima Y, Kubota T, Nishimura T, Kubo T. : Age-related changes in the hemodynamics of the femoral head as evaluated by early phase of bone scintigraphy. Ann Nucl Med, 20 : 35-40, 2006.
- Kawamoto K, Kim WC, Tsuchida Y, Tsuji Y, Fujioka M, Horii M, Mikami Y, Tokunaga D, Kubo T. : Incidence of physeal injuries in Japanese children. J Pediatr Orthop B, 15 : 126-130, 2006.
- Inoue A, Takahashi KA, Arai Y, Tonomura H, Sakao K, Saito M, Fujioka M, Fujiwara H, Tabata Y, Kubo T. : The therapeutic effects of basic fibroblast growth factor contained in gelatin hydrogel microspheres on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. Arthritis Rheum, 54 : 264-270.2006.
- Nakamura F, Fujioka M, Takahashi KA, Ueshima K, Arai Y, Imahori Y, Itani K, Nishimura T, Kubo T. : Evaluation of the hemodynamics of the femoral head compared with the ilium, femoral neck and femoral intertrochanteric region in healthy adults: measurement with positron emission tomography (PET). Ann Nucl Med, 19 : 549-555, 2005.
- Kawamoto K, Kim WC, Tsuchida Y, Tsuji Y, Fujioka M, Horii M, Mikami Y, Tokunaga D, Kubo T. : Effects of alternating current electrical stimulation on lengthening callus. J Pediatr Orthop B, 14 : 299-302, 2005.
- Tsuchida Y, Kim WC, Takahashi KA, Horii M, Mikami Y, Fujioka M, Kusakabe T, Chang K, Hosokawa M, Kubo T. : Usefulness of epiphyseal quotient measurement on magnetic resonance images for outcome prediction in patients with early-stage Legg-Calve-Perthes disease. J Pediatr Orthop B, 14 : 16-23, 2005.
- Mototani H, Mabuchi A, Saito S, Fujioka M, Iida A, Takatori Y, Kotani A, Kubo T, Nakamura K, Sekine A, Murakami Y, Tsunoda T, Notoya K, Nakamura Y, Ikegawa S.: A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. Hum Mol Genet, 14: 1009-1017, 2005.
- Hirata T, Wakita K, Fujioka M, Nakamura F, Imahori Y, Ido T, Itani K, Nishimura T, Kubo T. : Reliability of one-point blood sampling method for calculating input function in Na18F PET. Nucl Med Commun, 26 : 519-525, 2005.
- Nomura Y, Kim WC, Yamazoe S, Mikami Y, Fujioka M., Hojo T, Fujiwara H, Kubo T. A simple radiographic method for the evaluation of rotational angulation in supracondylar fractures of the humerus in children. J Kyoto Pref Univ Med,

114:159-166, 2005.

- Kabata T, Kubo T, Matsumoto T, Hirata T, Fujioka, M., Takahashi KA, Yagishita S, Kobayashi M, Tomita K. Onset of steroid-induced osteonecrosis in rabbits and its relationship to hyperlipaemia and increased free fatty acids. *Rheumatology*, 44 : 1233-1237, 2005.
- 藤岡幹浩、久保俊一:大腿骨頭回転骨切り術、整形外科術前・術後のマネジメント、190-194、医学書院、東京、2005.5.15.
- 藤岡幹浩:PETの要点、整形外科 Knack & Pitfalls 股関節外科の要点と盲点、52-53、文光堂、東京、2005.11.3.
- 藤岡幹浩:ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防、整形外科 Knack & Pitfalls 股関節外科の要点と盲点、66、文光堂、東京、2005.11.3.
- 藤岡幹浩:大腿骨頭回転骨切り術のコツ、整形外科 Knack & Pitfalls 股関節外科の要点と盲点、206-213、文光堂、東京、2005.11.3.
- 久保俊一、藤岡幹浩:「運動器の10年」世界運動における筋・骨格系疾患の予防・治療戦略 骨壊死性疾患の予防と治療戦略、骨 THE BONE、19、459-463、メディカルレビュー社、大阪、2005.7.10.
- 久保俊一、藤岡幹浩:大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術:総論、特集大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術、骨・関節・靭帯、18、1059-1063、アークメディア、東京、2005.12.28.
- 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、上島圭一郎、平田哲朗、石田雅史、久保俊一:【骨壊死-最新の診断と治療】ステロイド性大腿骨頭壊死症発生予防のための遺伝子診断、別冊整形外科 48: 45-50、2005.10.
- 牧之段淳、辻吉郎、藤岡幹浩、高橋謙治、平田哲朗、石田雅史、久保俊一、合併症を伴う大腿骨近位部骨折の治療 血液透析患者における大腿骨頸部骨折手術症例の検討、Hip Joint、31、108-111、2005.
- 坂部智哉、今井亮、中村文紀、藤岡幹浩、久保俊一、小野利彦、合併症を伴う大腿骨近位部骨折の治療 透析患者における大腿骨頸部骨折の治療成績、Hip Joint、31、93-97、2005.

分担研究報告

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 —中間報告—

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)

玉腰暁子

(名古屋大学大学院医学系研究科予防医学／医学推計・判断学)

永井正規

(埼玉医科大学公衆衛生学)

「特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者:永井正規)」と共同で、特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査を実施した。

一次調査の結果、2004年1年間の受療患者数は11,400人(95%信頼区間:10,100-12,800)と推定された。男女比は1:0.8であった。

二次調査は現在も実施中のため、2005年9月30日現在で情報を収集した1,049人について、中間的解析結果を提示した。2004年1年間に確定診断された症例は22%であり、これを「新患」と定義すると、年間新患数は2,500人と推定された。男女共に受療患者のピークは50代であった。確定診断時年齢のピークは、男性では40代、女性ではより早期の30代にピークを認めた。誘因の分布は、「ステロイド全身投与歴あり」が49%、「アルコール愛飲歴あり」が28%、「両方あり」が3%、「両方なし」が20%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連IONは52%となった。ステロイド全身投与の対象となった疾患は、SLEが33%と最多であった。確定診断時の病型はType C-2が最も多かった。病期はStage 2からStage 3Bまで幅広く分布していた。手術の術式は、人工骨頭・関節置換術が67%と最多であり、骨切り術は23%であった。

現在、二次調査個人票の記入もれ確認作業および再記入依頼を行っている。二次調査の最終結果は、次年度に報告する予定である。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の全国調査は過去4回行われている¹⁻³⁾。第1回から第3回は臨床班独自で、第4回は「難病の疫学調査班」と共同で実施され、いずれも背景因子の分布、背景因子別の年齢分布や性比などが明らかにされている。特に1995年に実施した第4回目の調査では、1994年1年間の受療患者数が初めて推計された。

今回、「特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者:永井正規)」と共同で全国疫学調査を実施したので、その中間的解析結果を報告する。本調査は第一次調査と第二次調査からなる。第一次調査の目的は受療患者数の推定、第二次調査の目的は臨床疫学特性の把握である。

今回の調査は、第4回目に実施した全国疫学調査と同様の手法をとっており、経年的な比較検討が可能で

ある。また、全国の診療科を層化無作為抽出した標本に基づくことから、高い確度の疫学情報を得ることができると期待される。

2. 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プロトコル⁴⁾に従って実施した。

一次調査の調査対象科は整形外科とし、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した。抽出率は、一般病院99床以下:5%、100-199床:10%、200-299床:20%、300-399床:40%、400-499床:80%、500床以上:100%、大学病院:100%とした。特に患者が集中すると考えられる2件の内科は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。2004年1月1日から2004年12月31日の期間に、IONで受診した患者数および性別を調査し、年間受療患者

数を推定した。

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し、所定の調査個人票(資料 1)により各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。調査個人票は、本研究班で実施している定点モニタリングシステムの書式を基に、若干の修正を加えたものを作成し使用した。なお、調査票の「ステロイド全身投与歴がない場合:本疾患の誘因」の記載欄は、報告症例が「特異性」であることを再度確認するために盛り込んだ。

本疾患は比較的患者数が多いため、二次調査では、誕生月が奇数月の者のみを対象とすることで、報告患者の約半数を抽出調査した。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。なお、疫学研究の倫理指針によると、二次調査は「人体から採取された資料を用いず、既存資料等のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。

二次調査の実施にあたっては、京都府立医科大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

A. 一次調査

2005年1月に調査を開始し、未回答の診療科については3月に再依頼状を送付した。

対象となった4,722科から999科(21.2%)を抽出して調査を実施し、577科(57.8%)から回答を得た。「患者あり」と回答した327科より、5,612人の患者数が報告された。男女比は1:0.8であった。2004年1年間の受療患者数は、11,400人(95%信頼区間:10,100-12,800)と推定された。

B. 二次調査

2005年7月に開始し、9月30日時点で151科(46%)より1,049人に関する情報を収集した。しかし、回収率が芳しくなかったため、未回答の診療科に対して再依頼状を送付し、11月末日を期限として回収を続行した。

2006年1月10日現在、1,441人の調査個人票を収集している。また、すでに情報を収集した1,049人についても欠損値を補完するため、現在、各科に記入もれ確認を依頼している。

今回、中間報告として、1,049人の臨床疫学特性の解析結果を提示する。

2004年1年間に確定診断をうけた症例は22%であった。従って、このような症例を「新患」と定義した場合、一次調査の結果とあわせると、年間新患者数は2,500人と推定された。

図1に、現在の年齢分布を示す。男女ともに受療患者のピークは50代であった。

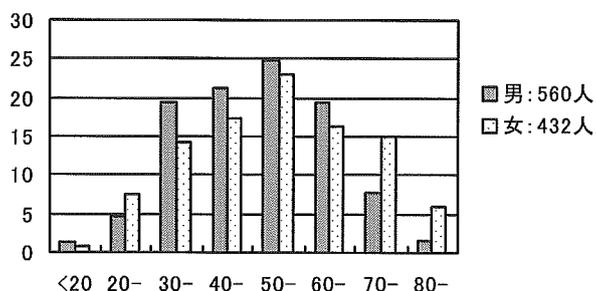


図1. 現在の年齢の分布

図2から図4に、確定診断時の年齢分布を示す。男性では40代、女性ではより早期の30代にピークを認めた(図2)。誘因別にみると、ステロイド性ではほぼ同様のピークを示した(図3)。しかしアルコール性に限ってみると、男性では30代から50代、女性では30代から40代にかけて幅広く分布しており、ピークは不明瞭になった(図4)。

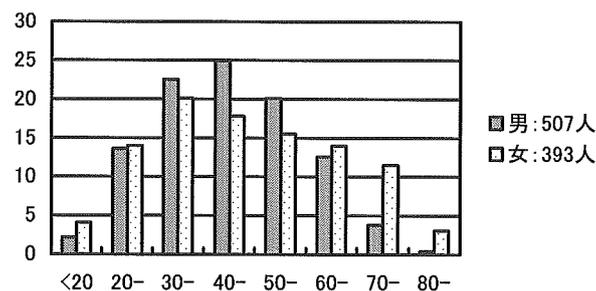


図2. 確定診断時年齢の分布

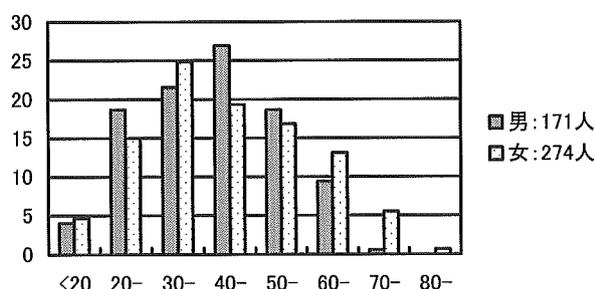


図3. 確定診断時年齢の分布(ステロイド性のみ)

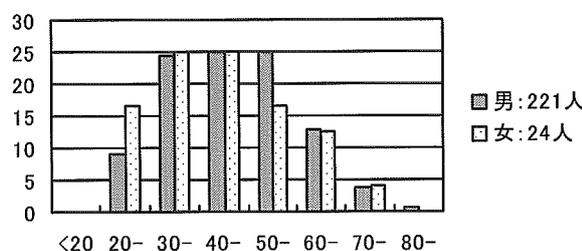


図4. 確定時診断年齢の分布
(アルコール性のみ)

表1に、誘因の分布を示す。対象者全員でみると、「ステロイド全身投与歴あり」が49%、「アルコール愛飲歴あり」が28%、「両方あり」が3%、「両方なし」が20%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連IONは52%となった。ステロイド性とアルコール性の比を男女別にみると、男性では1:1.4とアルコール性が優位、女性では1:0.1とステロイド性が顕著に優位であった。なお、誘因の分布を「新患」211人に限定すると、「ステロイド全身投与歴あり」が38%、「アルコール愛飲歴あり」が31%、「両方あり」が5%、「両方なし」が26%であった。

表1. 誘因

	対象者全員*	男性	女性
	(N=1,049)	(N=573)	(N=440)
	n (%)	n (%)	n (%)
ステロイド全身投与歴あり	503 (49)	182 (32)	304 (71)
アルコール愛飲歴あり	283 (28)	250 (45)	25 (6)
両方あり	27 (3)	20 (4)	6 (1)
両方なし	211 (20)	109 (19)	94 (22)
不明・記入なし	25	12	11

* 36人については性別不明。

表2に、確定診断時の病型・病期分類を示す。2002年より新分類が採用されているため、それ以前に確定

診断をうけた症例に関しても、できる限り新分類での記載を依頼した。病型はType C-2が最も多く、Type C-1が続いた。病期はStage 2からStage 3Bまで幅広く分布していた。

表2. 確定診断時の病型・病期分類

	関節数 (%)
病型分類	
Type A	72 (5)
Type A	133 (9)
Type C-1	456 (32)
Type C-2	787 (54)
不明・記入なし	131
病期分類	
Stage 1	179 (12)
Stage 2	405 (27)
Stage 3A	362 (25)
Stage 3B	299 (20)
Stage 4	235 (16)
不明・記入なし	99

解析対象：全対象者1,049人の2,098関節のうち、股関節X線、骨シンテグラム、MRI、骨生検のいずれかにより「異常」と診断された1,579関節。

表3に、手術に関する特性を示す。約半数の症例が手術を施行されていた。術式としては人工骨頭・関節置換術が67%と最も多く、骨切り術は23%であった。

表3. 手術施行の頻度と術式

	関節数 (%)
手術未施行	593 (44)
手術施行	765 (56)
不明・記入なし	221
術式(施行の場合)	
骨切り	163 (23)
骨移植	66 (9)
人工骨頭・人工関節置換	484 (67)
その他	6 (1)
不明・記入なし	46

解析対象：全対象者1,049人の2,098関節のうち、股関節X線、骨シンテグラム、MRI、骨生検のいずれかにより「異常」と診断された1,579関節。

表4に、ステロイド全身投与歴を有する者に限定した場合の、投与の対象となった疾患を示す。SLEが33%と最多であり、5%前後でネフローゼ症候群、多発性筋

炎・皮膚筋炎、血小板減少性紫斑病、気管支喘息と続いた。ステロイド全身投与の対象となった疾患の確定から ION 確定までの年数は、3 年未満が約半数を占めた。

表 4. ステロイド全身投与歴を有する場合：その対象疾患および確定診断から ION 発生までの期間

	n (%)
対象疾患 (上位5疾患のみ)	
SLE	120 (33)
ネフローゼ症候群	23 (6)
多発性筋炎・皮膚筋炎	19 (5)
血小板減少性紫斑病	18 (5)
気管支喘息	17 (5)
ステロイド対象疾患確定 ～ION確定 (年)	
<1	40 (11)
<3	134 (38)
<5	59 (17)
5+	117 (34)
不明・記入なし	153

解析対象：全対象者1,049人のうち、誘因としてステロイド全身投与歴のみを有する者503人。

医療費に関しては 80%が公費負担を受けており、そのうち当該疾患の治療研究費が約 77%を占めていた。受療形態は「主に通院」が最多であり、85%であった。現在の状態に関しては、本疾患では手術が適応されることもあり、治癒・改善が 68%と半数以上を占めていた。

4. 考察および結論

過去に行われた ION の全国疫学調査で、直近の調査は 1995 年(平成7年)である^{3,5)}。それによると、1994 年1年間の推定受療患者数(95%信頼区間)は 7,400 人(6,700-8,200)、そのうち新患者数(「1994 年(平成6年)に確定診断された患者」と定義)は 1,280 人と推定された。今回、第一次調査結果から推定された受療患者数は 11,400 人(95%信頼区間:10,100-12,800)、現時点での推定新患者数は 2,500 人であり、ION による受療患者数および新患者数ともに増加傾向である。ただし、この 10 年間でMRIによる診断技術が飛躍的に向上したこと、ステロイド性 ION に対する意識の高まりにより、全身投与の際には ION の発生に関してより注意深い経過観察をするようになったことなどを加味すると、本調査の結果を、「ION 発生の増加」と直ちに結び付けてしまうのは危険である。

二次調査の結果、確定診断時年齢のピークは男性で 40 代、女性ではより早期の 30 代であった。この傾向は、ステロイド性 ION に限った場合にも認められた。ステロイド全身投与の対象となった疾患の内訳は、女性では SLE が 46%とほぼ半数を占めているのに対し、男性では幅広い疾患が対象となっていた。従って、女性では SLE の好初年齢の影響が大となり、ピークが若年化したのではないかと考えられる。

第二次調査の結果は過去 1 年間の受療患者を対象としているため、新患(new case)と旧患(old case)の両方を含んでいる。膠原病などの患者は継続受診する傾向があると考えられるため、ステロイド性 ION の割合を過大評価する可能性が指摘されている。今回の二次調査の結果をみても、誘因の分布(ステロイド全身投与歴あり/アルコール愛飲歴あり/両方あり/両方なし)が、全体では 49/28/3/20%、新患に限ると 38/31/5/26%であり、その影響を示唆するものである。なお、前回の全国疫学調査では、誘因の分布は全体では 50/27/2/21%、新患に限ると 40/30/2/24%であった。従って現時点では、受療患者全体でみても新患に限っても、この 10 年間でステロイド性 ION の割合に変化を認めないようである。

二次調査については、次年度に最終結果を提示する。また、新患に限った集計の報告や、本研究班で運営している定点モニタリングシステムから収集した情報との比較も行う予定である。

特発性大腿骨頭壊死症 第二次調査個人票

厚生労働省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に関する調査研究班

特定疾患の疫学に関する研究班

所在地：

貴施設名：

記載者氏名：

担当科名： 1.整形外科 2.その他（

）記載年月日：2005年 月 日

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表参照		性別	1. 男	生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月
			2. 女	居住地	現在()歳 都・道・府・県・不明
推定発症年月	(1.昭和 2.平成) 年 月・不明	貴施設初診年月	(1.昭和 2.平成) 年 月・不明		
診断した医療機関	1.貴施設 2.他施設 3.不明	確定診断年月	(1.昭和 2.平成) 年 月・不明		
診断時 所見		右		左	
	股関節X線	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	骨シンチグラム	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	MR I	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	骨生検	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	病型分類	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. 正常	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. 正常		
病期分類	1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. 正常	1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. 正常			
手術	手術	1.未施行 2.施行→施行日(年 月)	1.未施行 2.施行→施行日(年 月)		
	術式	1.骨切り術 2.骨移植術 3.人工骨頭・人工関節置換術 4.その他()	1.骨切り術 2.骨移植術 3.人工骨頭・人工関節置換術 4.その他()		
画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死	1.なし 2.あり〔部位：a.肩関節 b.膝関節 c.足関節 d.その他()〕 3.不明				
ステロイド・飲酒	1.ステロイド全身投与歴あり 2.アルコール愛飲歴あり 3.両方あり 4.両方なし				
ステロイド全身投与歴がある場合：その対象疾患（複数回答可）	1.SLE 2.RA 3.多発性筋炎・皮膚筋炎 4.MCTD 5.シェーグレン 6.その他の膠原病() 7.ネフローゼ症候群 8.腎炎 9.腎移植 10.その他の臓器移植() 11.血小板減少性紫斑病 12.再生不良性貧血 13.肝炎 14.喘息 15.脈なし病 16.皮膚疾患 17.眼疾患 18.その他()				
	上記対象疾患のうち、確定診断が最も早いもの	疾患番号：上記より選択 ()	確定診断年 (1.昭和 2.平成) 年・不明		
ステロイド全身投与歴がない場合：本疾患の誘因（最も重要なもの1つ）	1.アルコール多飲 2.股関節外傷（大腿骨頸部骨折、外傷性股関節脱臼など） 3.大腿骨頭すべり症 4.ペルテス病 5.血液疾患（鎌状赤血球症、真性多血症など） 6.ゴーシェ病 7.減圧症 8.放射線照射 9.骨端異形成症 10.骨粗鬆症 11.その他()				
医療費の公費負担	1.なし 2.あり→ 3.不明	a.特定疾患治療研究費〔病名：1.特発性大腿骨頭壊死症 2.その他()〕 b.老人医療 c.身障者 d.生活保護 e.その他()			
受療状況（最近1年間）	1.主に入院 2.主に通院 3.入院と通院 4.転院 5.不明				
現在の状況 （*診断時と比較）	1.治癒 2.改善* 3.不変* 4.悪化* 5.死亡（死亡年月日：平成 年 月 日、死因：)				
	最終受診日	平成 年 月 日			

資料1. 二次調査個人票書式（本報告書用に、レイアウトを若干変更）

5. 謝辞

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました全国の諸先生方に深く感謝致します。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 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

8. 参考文献

- 1) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Etiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. Ed by Urbanic JA and Jones Jr JP, Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment. pp51-58, American Academy of Orthopedic Surgeons, Illinois, 1997.
- 2) 二ノ宮節夫:日本における特発性大腿骨頭壊死症の実態, 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書
- 3) 青木理恵、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
- 4) 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二 著, 大野良之 編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 1994 年厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.
- 5) 廣田良夫、竹下節子、青木理恵、ほか:特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学: 1994 年全国疫学調査成績より. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症分科会 平成 8 年度研究報告書

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—

田中 隆、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)

山本卓明、神宮司誠也

(九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野)

西井 孝、菅野伸彦

(大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学講座)

坂井孝司、大園健二

(独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター)

兼氏 歩、松本忠美

(金沢医科大学 運動機能病態学)

堀内博志、小林千益

(信州大学医学部 運動機能学講座)

川崎雅史、長谷川幸治

(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学)

寺西 正、松野丈夫

(旭川医科大学・整形外科)

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)

高岡邦夫

(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学)

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因解明のため、多施設における症例・対照研究を実施した。症例は全国整形外科 8 施設において、2002 年 1 月以降初診で、1 年以内に初めて診断が確定したものとし、対照は、性、年齢を対応させた他疾患患者 5 例までとした。最終解析対象数は症例 73 例、対照 252 例となった。解析は、マッチングを考慮し、特発性大腿骨頭壊死症発生に及ぼす各種要因の相対危険の推定値をオッズ比 (OR) として算出した。多変量解析の結果、ステロイド全身投与歴を有する者で OR 28.6、週当たりの飲酒量 250g 以上において OR 3.1 と有意な上昇、さらに drink-years においても最大カテゴリーで OR 4.4 と有意な上昇がみられた。喫煙習慣でも、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がみられた。既往歴の中では、肝障害の既往で OR 4.9 と有意な上昇がみられた。運動・職業歴との間には有意な関連はみられなかった。食物摂取との関連では、魚介類および豆腐・納豆類摂取が ION のリスクを下げる可能性が示唆された。

1. 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 発生のリスクが上昇することが判明している^{1), 2)}。しかし、1997 年より実施している定点モニタリング報告例での新患者の背景因子別分類をみても、これらの要因を有しない者が約 13%、女性では約 20%にもみられる^{3), 4)}。そこで、性差を含めたアルコール代謝の個人差に注目し、とくに日本人では約 50%に存在する aldehyde

dehydrogenase 2 (ALDH 2) 活性欠損者 (flusher) では、より少量のアルコール摂取量でも ION 発生のリスクが上昇する可能性がある。したがって、ION 発生に及ぼすアルコールの影響を flusher/non-flusher を考慮した解析を行うことにより、アルコールを含めた薬物代謝能の個人差の一端を明らかにしたい。またその結果は、今後のステロイド代謝能の個人差における molecular biology の発展にも大きく貢献することが期待できる。さらに、本研究はステロイド投与・非投与両者を含む全 ION 患者を対象としているため、ステロイド非投与に対

する投与のリスクが算出できる初めての症例・対照研究である。

2. 研究方法

A. 対象

症例設定:実施中の定点モニタリング(新患)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。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)によって確定診断を受けた日本人で、過去1年以内(初診日からみて)に初めて診断が確定したもの。
対照設定:病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定する。その採用基準は、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(日本人)のうちで、性、5歳階級で年齢が対応する最初の5例までとした。

B. 方法

1)情報収集

以上の症例・対照の候補に対して、以下の情報収集を行った。臨床情報は、「特発性大腿骨頭壊死症患者—対照研究に関する調査票(医師記入用)」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。一方、疫学情報は、「健康と生活習慣につ

いての質問票(本人記入用)」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項目からなる質問紙法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)に問うものである。初めて飲んだ頃に顔が赤くなると答えた者は、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。インフォームドコンセントに関しては、2002年6月に出された「疫学研究に関する倫理指針」⁶⁾に照らし合わせると、人体試料を使用しない観察研究ではインフォームドコンセントは必ずしも要しないとされている。ただし、参加拒否の可能性を残す必要があり、本研究においても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、参加拒否の場合でも一切不利益はないことを明記した。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にて審議の上、承認が得られた。

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。

3) 統計学的解析

マッチングを考慮して、conditional logistic regression model を用いて、ION 発生に及ぼす各種要因の相対危険の推定値をオッズ比として算出した。ただし、flusher/non-flusher 別の解析の際には、unconditional logistic regression model を用いた。

3. 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、調査票および参加拒否はがきを送付した。症例のなかで、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 例の症例にマッチングされた患者 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、最終的なマッチングセット数は、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・対照間に有意差はみられなかった。1週間あたりの飲酒量は症例の方が多い傾向がみられ ($p=0.052$)、また、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が上昇していたが、多変量解析では、肝障害の既往のみがオッズ比 4.91 と有意な上昇がみられた。

4) 薬剤使用歴と ION リスク(表3)

単変量解析では調査した 5 種の薬剤すべてにおいて有意なオッズ比の上昇が観察されたが、本研究の主要命題のひとつであるステロイド全身投与歴ではオッズ比 13.9 と著明な上昇がみられた。多変量解析でも、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、および pack-years に関しても、統計学的に有意には至らなかったが、高いオッズ比が観察された。

6) 飲酒習慣と ION リスク

flusher/non-flusher では、non-flusher において、オッズ比が 1.30 と関連がなかった。1週間あたりのエタノール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(表 5)。

つぎに、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 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)。

さらに flusher/non-flusher 別に解析すると、flusher においては、1週間あたりのエタノール摂取量および drink-years ともに有意な関連はみられなかった。一方、non-flusher においては、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調整オッズ比 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(表 6)。すなわち、flusher ではより少量の飲酒でもリスクが上昇するのではないかという可能性は否定されるとともに、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。

7) 食物摂取頻度と ION リスク(表7)

多変量解析の結果、豆腐・納豆類の摂取頻度が1回/日以上において、オッズ比 0.22 と有意な低下が観察された。また、魚介類においても、その摂取頻度が1回/日以上でオッズ比 0.40 と低下傾向が観察された。これらは、ION 発生に対する防御因子の可能性が示唆されたわけであるが、本研究のみで結論は下せず、さらに詳細な検討が必要である。

8) 運動、職業歴と ION リスク

運動に関しては、現在の運動習慣と学生時代のクラブ活動との関連を検討したが、有意な関連はなかった。

職業に関しては、最も長く就いた職業について、ブルー/ホワイトカラー、立ち仕事/座り仕事、RMR (relative metabolic rate) の 3 項目につき検討したが、いずれも有意な関連はみられなかった。

4. まとめ

ステロイド投与・非投与に拘らず、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確認さ

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	
膝炎	+	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	対照	Crude Odds Ratio		*Adjusted Odds Ratio	
		n (%)	n (%)	OR (95% CI)	p	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	
ステロイド剤 (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	
ステロイド剤 (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	対照	Crude Odds Ratio		*Adjusted Odds Ratio	
		n (%)	n (%)	OR (95% CI)*	p	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)	

*ステロイド剤の使用歴、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)	

*ステロイド剤の使用歴、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)	

*オッズ比および信頼区間は unconditional logistic regression model を使用。

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

表7. 食物摂取頻度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
肉類						
< 1 回/日	58 (81)	194 (81)	1			
≥ 1 回/日	14 (19)	45 (18)	1.02 (0.51-2.04)	0.962		
魚介類						
< 1 回/日	64 (89)	196 (81)	1		1	
≥ 1 回/日	8 (11)	47 (19)	0.51 (0.23-1.15)	0.106	0.40 (0.14-1.16)	0.093
卵						
< 1 回/日	54 (74)	164 (69)	1			
≥ 1 回/日	19 (26)	72 (31)	0.72 (0.39-1.32)	0.285		
牛乳・ヨーグルト						
< 1 回/日	37 (54)	144 (61)	1			
≥ 1 回/日	31 (46)	92 (39)	1.49 (0.84-2.64)	0.170		
豆腐・納豆						
< 1 回/日	62 (91)	183 (80)	1		1	
≥ 1 回/日	6 (9)	45 (20)	0.47 (0.19-1.17)	0.106	0.22 (0.06-0.80)	0.022
緑黄色野菜						
< 1 回/日	52 (71)	156 (64)	1			
≥ 1 回/日	21 (29)	88 (36)	0.71 (0.39-1.29)	0.261		
洋菓子類						
< 1 回/日	70 (97)	228 (93)	1			
≥ 1 回/日	2 (3)	17 (7)	0.32 (0.07-1.45)	0.139		

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

れた。ステロイドに関してははじめてその相対危険が算出されたとともに、飲酒は non-flusher においてのみ関連が観察された。本研究では、それら以外に喫煙習慣も危険因子である可能性が示唆された。

5. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 64 回日本公衆衛生学会総会 (2005 年 9 月 15、16 日、札幌)

6. 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

7. 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 questionnaire

and 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

腎移植後大腿骨頭壊死症の統計解析

柴谷匡彦、藤岡幹浩、新井祐志、上島圭一郎、高橋謙治、浅野武志、末原 洋、平田哲朗
石田雅史、中村文紀、濱口裕之、小嶋晃義、阪尾敬、栗林正明、齋藤正純、今井 寛
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)
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)

われわれの施設では腎移植症例に対して特発性大腿骨頭壊死症(以下 ION)のスクリーニングを行っている。今回、ION 発生リスクに関与する因子を多変量解析を用いて検討した。移植時年齢が高いことでわずかに ION リスクは増加した。高容量ステロイド投与プロトコールが ION リスクを約 3.2 倍に増加させた。しかし、免疫抑制剤の種類および急性拒絶反応に対するステロイドパルス療法はリスクに影響を与えなかった。

1. 研究目的

1989 年から、われわれは腎移植症例を対象に ION のスクリーニングを行っている。平成 12 年度の班研究において、われわれは大阪大学と京都府立医科大学の二施設で腎移植症例の統計解析を行い、比較検討した¹⁾。その結果、ステロイド総投与量が ION の発生に強く影響していることが確認できた。

最近、本学の腎移植症例における ION 発生率が減少してきている傾向があるため、前回の研究以後の症例も加えて再度統計学的な検討を行い、ION 発生が減少している理由を考察した。

2. 対象および方法

1989 年 2 月から 2005 年 3 月までの京都府立医科大学移植外科の腎移植症例 325 例のうち、ION のスクリーニングを施行できた 211 症例を対象とした。追跡率は 65.5%であった。男性 149 例、女性 62 例、移植時年齢は平均 36.4 歳であった。ION の判定は全例 MRI で行った。

検討項目は、移植時年齢、性別、併用免疫抑制剤(シクロスポリンとタクロリムス)、移植腎の種類、急性拒絶反応に対するステロイドのパルス投与の有無、HLA マッチング数、そして経ロステロイド投与量とそのプロトコールとした。

統計学的解析はロジスティック回帰モデルを用いて単変量解析および多変量解析を行った。いずれも

95%信頼区間とした。

3. 研究結果

ION の発生は 35 症例に認められた。非発生例は 176 例であった。

経ロステロイド投与量は体重などに応じて細かく調節されるのではなく、全ての症例に対して投与プロトコールは図 1 に示す 3 種類のみを設定となっていた。術後 28 日までのステロイド総投与量を算出すると、large で 1015mg、middle で 895mg、small で 815mg であった。経時的に、より投与量の少ないプロトコールが使われるようになってきており、使用期間に多少の重複はあるが、おおよそ 1989 年 2 月から 1996 年 7 月頃までは large、1996 年 8 月頃から 2001 年 12 月頃までは middle、2001 年 12 月頃以降は small のプロトコールが使用されていた。平成 12 年度の前回調査時には、まだ small のプロトコールは使用されていなかった。