

追跡症例につき、単変量解析と多変量解析を行い、各要因の独立した影響を明らかに出来た点で、目標を達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MRIによるスクリーニングによってION“発生”症例を把握し、その“発生”に対するリスク因子を多変量解析の手法で明らかにしている点で、学術的価値は高い。

3) 今後の展望について

ステロイド投与量によるリスク上昇を明らかにしている。ION 発生の予防という観点から、この量反応関係をより詳細に解明することが今後の課題である。

4) 研究内容の効率性について

確立された手法に則った腎移植症例の追跡とMRIによるスクリーニングであり、今後症例を蓄積しながらリスク因子を明らかにしていく点で、効率性に優れた研究である。

5. 結論

手術時年齢が高い、術後 28 日までのステロイド総投与量が大きいことは、ION 発生のリスクを上昇させた。免疫抑制剤、パルス投与との関連は認めなかった。

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 —最終結果—

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 (国立長寿医療センター病院治験管理室)
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(ION)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。

二次調査では受療患者1,502人の情報を収集した。このうち、2004年の1年間に確定診断された症例は275人(19.5%)であり、これを「新患」と定義すると、年間新患数は2,220人と推定された。以下、受療患者全体についての集計結果では、男女共に年齢のピークは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51%、「アルコール愛飲歴あり」が31%、「両方あり」が3%、「両方なし」が15%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連IONは54%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31%と最多であった。確定診断時の病型はType C-2が最も多く、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65%と大きな割合を占め、骨切り術は25%であった。

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、いずれも年齢分布、性比、背景因子の分布などが明らかにされている。特に1995年(平成7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IONの全国疫学調査を実施したので、その最終結果を報告する。本調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査の目的は受療患者数の推定、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回に実施の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ール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、全国の診療科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定した。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施設の内科は、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、若干の改訂を加えたものを作成し

て使用した。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「特発性」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、誕生日が奇数の者のみを報告対象とすることで、患者の約半数を抽出調査した。

(倫理面への配慮)

一次調査は受療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、二次調査個人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(表1)。

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。回答率をさらに上昇させるため、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。また、情報の質を向上させるため、すでに回答を得た診療科に対しても、記入漏れや整合性のない回答がある場合は当該項目の再確認・再記入を依頼した。

最終的に、178科(54%)より受療患者1,616人の情報を収集した。そのうち、誕生日が偶数の者(31人)、初診年が2005年の者(18人)、報告症例が「特発性」ではなく「症候性」と判断される者(55人)、最終観察年が2003年以前の者(8人)、調査対象科から削除依頼があった者(2人)を除外し、1,502人を解析対象とした。

対象者のうち、2004年の1年間に確定診断をうけた症例は275人(19.5%)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、年間新患数は約2,220人(11,400×0.195)と推定された(表1)。

以下、解析対象者1,502人についての集計結果を示す。

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。

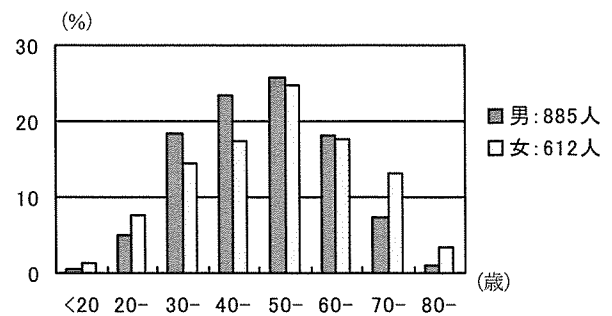


図1. 現在の年齢の分布

表1. 一次調査結果および過去の全国調査との比較

調査年	施設数(回答率)	報告新患数	推定	
			年間新患数	年間受療者数(95%信頼区間)
①1955-76	254 (30)	1,155	—	—
②1977-82	10 (100)	794	—	—
③1987	1,090 (63)	1,843	2,500 - 3,300	—
④1994 ¹⁾	605 (57)	457	1,480	7,400 (6,700 - 8,200)
⑤2004(今回実施) ¹⁾	577 (58)	275 ²⁾	2,220	11,400 (10,100 - 12,800)

1) 「疫学班」との共同研究。
2) 約半数を抽出して報告。

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、ステロイド性では男女ともに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、女性では30代から40代にかけて幅広いピークを認めた(図4)。

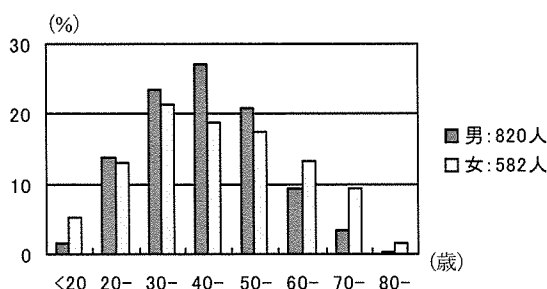


図2. 確定診断時年齢の分布

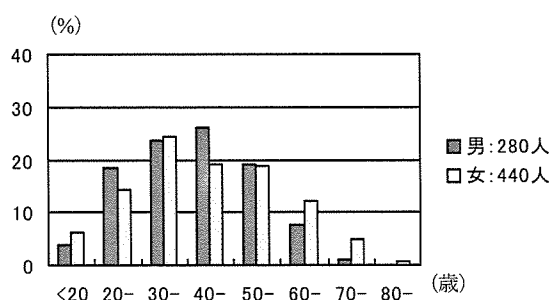


図3. 確定診断時年齢の分布(ステロイド性)

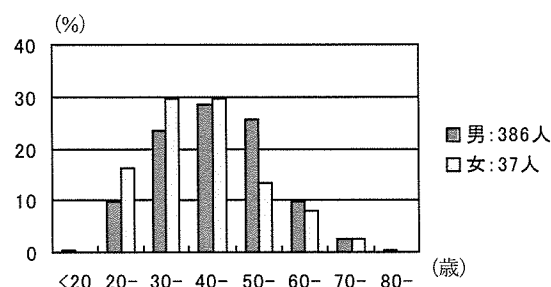


図4. 確定診断時年齢の分布(アルコール性)

表2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51%、「アルコール愛飲歴あり」が31%、「両方あり」が3%、「両方なし」が15%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連IONは54%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」275人に限定すると、「ステロイド全身投与歴あり」が42%、「アルコール愛飲歴あり」が35%、「両方あり」が6%、「両方なし」が16%であった。

表2. 誘因

	対象者全員 ¹⁾	男性	女性
	n (%)	n (%)	n (%)
ステロイド全身投与歴あり	760 (51)	295 (34)	462 (76)
アルコール愛飲歴あり	456 (31)	415 (47)	39 (7)
両方あり	47 (3)	39 (4)	8 (1)
両方なし	225 (15)	127 (15)	98 (16)
小計	1,488 (100)	876 (100)	607 (100)
不明・記入なし	14	9	5
計	1,502	885	612

1) 5人については性別不明。

表3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受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3. 確定診断時の病型・病期分類

	関節数 (%)
病型分類	
A	110 (5)
B	217 (10)
C-1	734 (33)
C-2	1,142 (52)
病期分類	
1	270 (12)
2	607 (28)
3A	554 (25)
3B	408 (19)
4	364 (17)

解析対象: 全対象者1,502人の3,004関節のうち、病型・病期分類ともに「正常」以外の所見記載がある2,203関節。

表4に、手術に関する特性を示す。60%の症例に手術が施行されていた。術式としては人工骨頭・人工関節置換術が65%と最も多く、骨切り術は25%であった。

表4. 手術施行の頻度と術式

	関節数	(%)
手術未施行	870	(40)
手術施行	1,323	(60)
不明・記入なし	10	
術式(施行の場合)		
骨切り	330	(25)
骨移植	106	(8)
人工骨頭・人工関節置換	848	(65)
その他	27	(2)
不明・記入なし	12	

解析対象: 全対象者1,502人の3,004関節のうち、病型・病期分類ともに「正常」以外の所見記載がある2,203関節。

表5に、「ステロイド全身投与歴を有する者」(ステロイド性ION)に限定した場合の、投与の対象となった疾患を示す。SLEが31%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、気管支喘息、血小板減少性紫斑病が続いた。ステロイド全身投与の対象となった疾患の確定診断からION確定診断までの年数は、3年未満が約半数を占めた。

表5. 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	236	(31)
ネフローゼ症候群	48	(6)
多発性筋炎・皮膚筋炎	37	(5)
気管支喘息	34	(4)
血小板減少性紫斑病	33	(4)
ステロイド対象疾患確定 ~ION確定(年)		
<1	37	(6)
1-	225	(37)
3-	118	(19)
5-	227	(37)
不明・記入なし	153	

解析対象: 全対象者1,502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760人。

医療費に関しては76%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79%を占めていた。受療形態は「主に通院」が最多であり、87%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)であり、そのうち新患数(「1994年の1年間に確定診断された患者」と定義)は1,480人と推定された。今回、一次調査結果から推定された年間受療患者数は11,400人(95%信頼区間:10,100-12,800)、二次調査結果を考慮して推定された年間新患数は2,220人であり、IONによる受療患者数および新患数ともに増加傾向である(表1)。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に限った場合にも同様に認められた。なお、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44%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。

本調査は過去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⁶⁾。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51/31/3/15%、新患に限ると42/35/6/16%であり、その影響を示唆するものである。なお、1995年実施の全国疫学調査における誘因の分布は、全体では50/27/2/21%、新患に限ると44/30/2/24%であった^{5,7)}。従って、受療患者全体でみても新患に限っても、この10年間では、ステロイド性IONおよびステロイド関連IONの割合に明らかな上昇傾向を認めないようである。

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.
- 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.
- 6) 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.

- 7) 竹下節子, 廣田良夫, 青木理恵, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症全国疫学調査解析結果—背景因子に関する受療患者と新患の差について. 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 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 日 現在 () 歳	
		2. 女	居住地	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		
	MRI	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→ 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()〕 3.不明 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）

定点モニタリングシステム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年間の集計および確定診断年別の経年変化 —

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)

竹下節子

(東海大学福岡短期大学・情報処理科)

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)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の定点モニタリングシステムに登録された新患症例について、記述疫学特性に関する8年間の集計を行なうとともに、確定診断年別の経年変化を検討した。

本システム開始以降に報告された新患症例数は1,126人、男女比は約6:4であった。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33%、「両方あり」が5%、「両方なし」が12%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連IONは54%となった。ION確定診断時年齢は20～50代まで幅広く分布し、30～40代にピークを認めた。ステロイド全身投与の対象疾患はSLEが23%と最多であった。

本システム開始以降の経年変化については、いずれの変量についても明らかな傾向を認めなかった。経年変化を捉えるためにはさらに長期的な視野での検討が必要と考えられ、今後も本システムを継続する必要がある。

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回にわたり、本研究班独自で、あるいは「疫学班」と共同で実施されている¹⁻³⁾。これらの結果からIONの記述疫学特性に経年変化が示唆されたため、継続的な調査が必要であるとの見解を受け、1997年より特定施設における定点モニタリングシステムが開始された⁴⁾。その後、本システムにより収集された情報に基づき、わが国におけるIONの基本的特性が明らかにされてきた。

本システムを利用した従来の検討では、参加施設からの症例報告年に基づいた集計を行なっていた。しかし、各施設がある程度症例を蓄積した時点で報告した場合、報告年は確定診断年および手術年と必ずしも一致しない。従って、経年変化をより正確に把握するためには、確定診断年および手術年に基づく検討が必要である。

今回、定点モニタリングシステムにより収集したIONの基本特性について8年間の集計を行なうとともに、新患症例に関して確定診断年に基づく経年変化の検討を行った。

2. 研究方法

定点モニタリングシステムとは、IONの患者が集積すると考えられる医療施設を定点として、新患および手術症例を所定の様式により逐一(あるいは随時)報告し、登録するシステムである⁴⁾。1997年6月に開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在は本研究班員が所属する23施設の整形外科が参加し、新患および手術に関するデータベース作成作業を継続中である。

各施設でIONの新患症例および手術症例が発生した場合、所定の様式の調査票により報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々1枚である。新患用調査票の主要項目は診断時画像所見、誘因、手術用調査票の主要項目は、術直前の病型・病期分類、施行した術式、過去の手術施行歴である。症例発生時に逐一報告する場合もあるが、現在では、ある程度症例を蓄積した時点で随時報告する場合がほとんどである。

今回の検討では、2004年12月15日現在、新患データベースに登録されたION症例1,241人のうち、1997年以降に確定診断され、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の者1,126人を「本システム開始以降の

新患症例」として扱い、解析対象とした。このような基準を設定した理由は、報告日の10年以上前に確定診断を受けた症例なども登録されているためである。この理由としては、本システムの参加施設がいずれも整形外科領域における高次医療施設であり、各施設の関連病院で確定診断後、専門的加療が必要となった後に紹介されたため、などの状況が考えられる。

(倫理面への配慮)

本システムにより収集する情報は、診療録に基づく既存情報のみである。疫学研究の倫理指針によると、本調査は、「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。しかし、調査実施に関する情報公開が必要であるため、資料1に示すようなポスターを参加施設の外来および病棟に掲示している。

なお、本システムに関しては、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

A. 8年間の集計結果

男女比を図1に示す。対象者全員でみると、男女比は約6:4であった。誘因別にみると、ステロイド全身投与歴を有する者(ステロイド性)では男女比が約1:1であるのに対し、アルコール愛飲歴を有する者(アルコール性)では約9:1と顕著な性差を認めた。

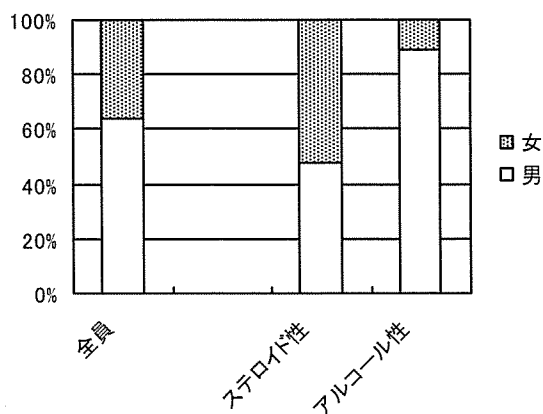


図1. 8年間の集計 - 男女比

誘因の分布を図2に示す。対象者全員でみると、「ステロイド全身投与歴あり」が49%と最多であり、「アルコール愛飲歴あり」が33%、「両方あり」が5%、「両方なし」が12%であった。「両方あり」の者を含めると、ステロイド関連IONは54%となった。男女別にみると、男性では約半数がアルコール性であるのに対し、女性では約70%がステロイド性であった。

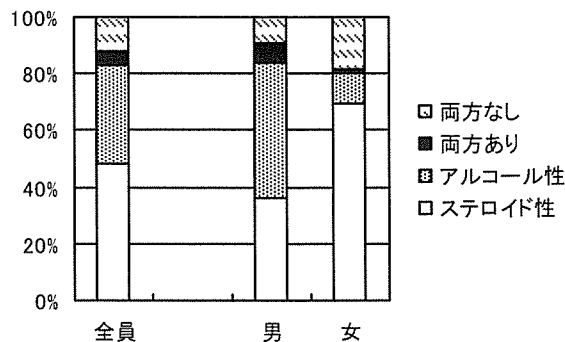


図2. 8年間の集計 - 誘因

ION確定診断時年齢の分布を図3に示す。対象者全員でみると、確定時年齢は20~50代まで幅広く分布し、30~40代にピークを認めた。男女別にみると、男性では30~40代の集積がより顕著であったのに対し、女性では20代および40~50代に2峰性のピークが示唆された。また、20歳未満の若年発症例は女性に多い傾向であった。

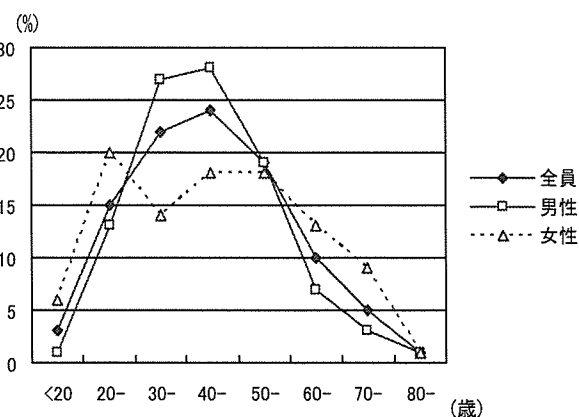


図3. 8年間の集計 - 確定診断時年齢の分布

ステロイド全身投与の対象疾患はSLEが23%と最多であった(表1)。なお、ステロイド全身投与対象疾患の確定診断からION確定診断までは平均4.9年(範囲:0~39年、標準偏差:±5.5年)であった。

表1. 8年間の集計 ステロイド全身投与の対象疾患

疾患名	n (%)
SLE	138 (23)
RA	10 (2)
多発性筋炎・皮膚筋炎	30 (5)
MCTD	14 (2)
シェーグレン	5 (1)
その他の膠原病	13 (2)
ネフローゼ症候群	39 (6)
腎炎	24 (4)
腎移植	18 (3)
血小板減少性紫斑病	29 (5)
再生不良性貧血	7 (1)
肝炎	7 (1)
喘息	33 (5)
皮膚疾患	19 (3)
眼疾患	21 (3)
その他	201 (33)
計	608 (100)

B. 確定診断年別の経年変化

新患数の経年変化を図4に示す。本システムが開始された1997年は若干報告数が少ないが、その後は安定して毎年130～160人の報告を得た。

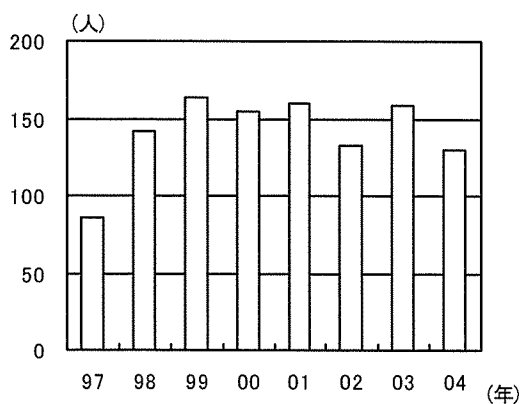


図4. 経年変化 - 新患数

男女比の経年変化を図5に示す。男性の割合が上昇傾向にあるとも読み取れるが、明瞭ではない。誘因、確定診断時年齢の分布については、いずれも明らかな傾向を認めなかった(図6、7)。

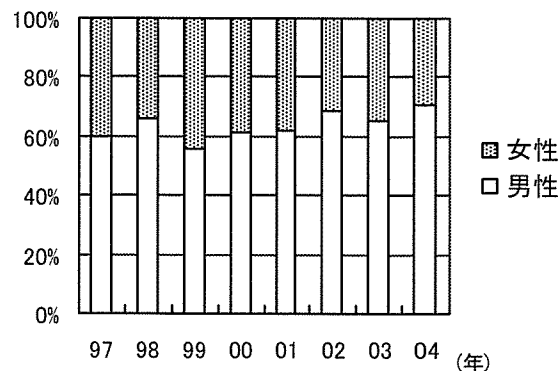


図5. 経年変化 - 男女比

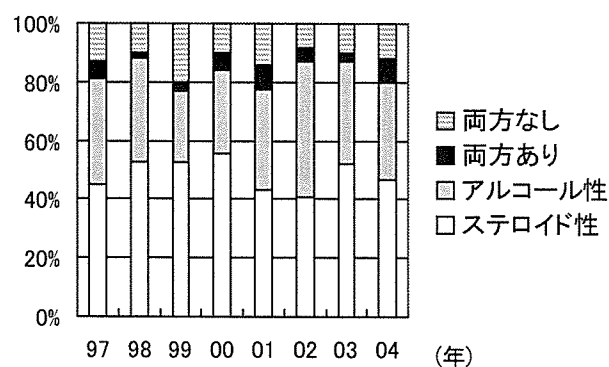


図6. 経年変化 - 誘因

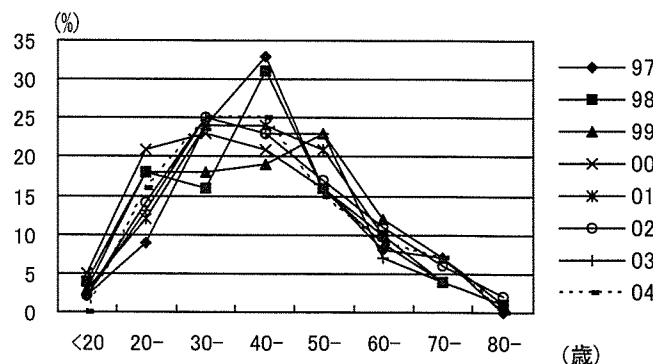


図7. 経年変化 - 確定診断時年齢の分布

4. 考察および結論

本システム開始以降の8年間に登録された新患症例1,126人の特性の概要は、以下の通りであった。

1. 男女比は約6:4であった。ステロイド全身投与歴を有する者では男女比が約1:1であるのに対し、アルコール愛飲歴を有する者では約9:1と顕著な性

差を認めた。

2. 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 33%、「両方あり」が 5%、「両方なし」が 12%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 54%であった。
3. ION 確定診断時年齢は 20～50 代まで幅広く分布し、30～40 代にピークを認めた。男女別に検討すると、男性では 30～40 代の集積がより顕著であったのに対し、女性では 2 峰性のピークが示唆された。
4. ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が 23%と最多であった。

また、本システム開始以降の短期的経年変化については、男女比、誘因の分布、ION 確定診断時年齢の分布、いずれの変量についても明らかな傾向を認めなかった。経年変化をみる場合はさらに長期的な視野での検討が必要と考えられ、今後も本システムを継続する必要がある。

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.
- 4) 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.

特発性大腿骨頭壊死症の患者様へのお知らせとお願い

当院は厚生労働省の研究班に所属し、特発性大腿骨頭壊死症に関する調査を実施しております。この病気が、どのような要因と関連しているかを調べ、得られた成果を予防に役立てたいと考えております。

このため、特発性大腿骨頭壊死症の患者様に、調査へのご協力をお願い申し上げます。

【ご協力いただきたいこと】

- 特発性大腿骨頭壊死症で、当院を初めて受診された方、あるいは当院で手術を受けられた方について、診療情報（カルテに記載されている検査結果など）を使わせてください。

【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人に、お電話などで直接問い合わせることは一切ありません。
調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。
- 調査内容は、情報を統括している大阪市立大学公衆衛生学へ送られます。
- あなた個人の情報は、厳重に管理します。
調査票には、「性、生年月（日は除く）、カルテ番号」を記載します。
しかし「氏名、住所、電話番号」など、すぐに個人を特定できる情報は記載しません。
また、調査票の内容は、すべて数字に置き換えます。その後、全体として統計的に集計するのみであり、個人の内容が外部にもれることは決してありません。
集計した結果は、学術論文などで公表されることがあります。

この調査に関してご質問などございましたら、主治医または下記までお問い合わせ下さい。

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 担当 福島 若葉
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上る梶井町 465
京都府立医科大学 運動器機能再生外科学 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班事務局
電話：075-251-5549 FAX：075-251-5841

.....
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

主任研究者 久保 俊一（京都府立医科大学・運動器機能再生外科学）
疫学調査担当 廣田 良夫（大阪市立大学・公衆衛生学）

定点モニタリングシステムにより収集した 特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴

—全国疫学調査結果との比較—

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 (国立長寿医療センター病院治験管理室)
永井正規 (埼玉医科大学公衆衛生学)

定点モニタリングシステムにより収集した特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の臨床疫学情報の特徴を把握するため、全国疫学調査結果との比較検討を行った。

本システムに 2006 年 6 月現在登録されている新患症例 1,597 人、手術症例 1,139 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた新患症例 224 人、手術症例 124 人を抽出し、本研究の解析対象とした。比較対照群は、2005 年に実施した全国疫学調査の二次調査で報告された ION 症例 1,502 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた者 275 人とした。

定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査結果と比較して、ION 確定診断時年齢が低く、骨切り術施行の頻度が多い傾向を認め、統計学的に少なくとも境界域の有意差を認めた。一方、性比、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患、ION 確定診断時の病期・病型分類に関しては、明らかな相違点は認められなかった。

定点モニタリングシステムによる情報には以上のような偏りが示唆されたものの、その情報の特徴を適切に踏まえた上での一般化は可能と考えられた。

1. 研究目的

本研究班独自で、あるいは「疫学班」と共同で行なわれた、過去 4 回にわたる特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国調査¹⁻³⁾の結果をうけ、1997 年 6 月より特定大規模施設を対象とした定点モニタリングシステムが開始された。定点モニタリングシステムとは、ION の患者が集積すると考えられる医療施設を定点として、新患および手術症例を所定の様式により逐一(あるいは随時)報告し、登録するシステムである⁴⁾。1997 年 1 月以降に発生した症例を登録し、新患および手術に関する各データベースを作成している。現在は本研究班員が所属する 23 施設の整形外科が参加し、2006 年 6 月現在、各データベースに新患症例 1,597 人、手術症例 1,139 人を登録している。

本システムの最大の利点は、全国調査のような多大な労力を要することなく、ION の記述疫学特性を継続的に調査可能などところにある。しかし、特定大規模施設を調査対象としているため、病床数が少ない診療科も対象に含める全国調査と比較した場合、収集した情報に特有の偏りがあることが懸念される。

今回、定点モニタリングシステムにより収集した ION の臨床疫学情報の特徴を把握するため、2005 年に実施した全国疫学調査結果との比較検討を行った。

2. 研究方法

定点モニタリングシステムにより 2006 年 6 月現在登録されている新患症例 1,597 人、手術症例 1,139 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた新患症例 224 人、

手術症例 124 人を抽出し、本研究の解析対象とした。比較対照群は、2005 年に実施した全国疫学調査(「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同研究)の二次調査で報告された ION 症例 1,502 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた者 275 人とした。

統計解析には SAS を使用した。有意水準は 5% とし、カイ 2 乗検定または Mantel-extension 法による検定を行った。

なお、定点モニタリングシステム、2005 年実施分の全国疫学調査の方法の詳細については、過去の研究報告書を参照されたい⁴⁻⁷⁾。

(倫理面への配慮)

定点モニタリングシステムについては、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

2005 年実施の全国疫学調査の一次調査については、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

表 1 に、性比および誘因についての比較を示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象は、新患データベースより抽出した 224 人とした。全国疫学調査結果と比較し、定点モニタリングシステムで報告された症例は、男性およびステロイド性 ION の割合が高かったが、統計学的には有意差を認めなかった。

表 1. 性比および誘因

	定点モニタリング ¹⁾ (N=224)	全国疫学調査 (N=275)	P 値 ²⁾
男性	152 (68)	177 (65)	0.413
誘因			
ステロイド全身投与歴あり	107 (48)	116 (42)	
アルコール愛飲歴あり	74 (33)	96 (35)	
両方あり	15 (7)	17 (6)	
両方なし	26 (12)	45 (16)	0.391

注: 表中の数字は n (%) を示す。
1) 新患データベースによる。
2) カイ 2 乗検定。

図 1 に、ION 確定診断時の年齢分布の比較を示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象は、新患データベースより抽出した 224 人とした。全国疫学調査結果と比較し、定点モニタリングシステムで報告された症例の確定診断時年齢は低い傾向を認め、統計学的に

有意であった ($P=0.007$)。男女別に層化すると、対象者を女性に限定した場合にも、有意差をもって同様の傾向を認めたが ($P=0.010$)、男性に限定すると有意差は消失した(図 2)。

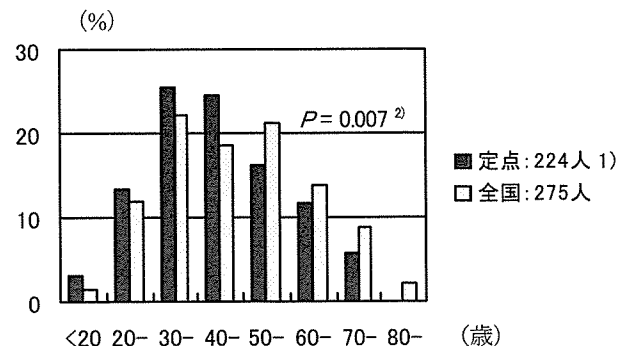
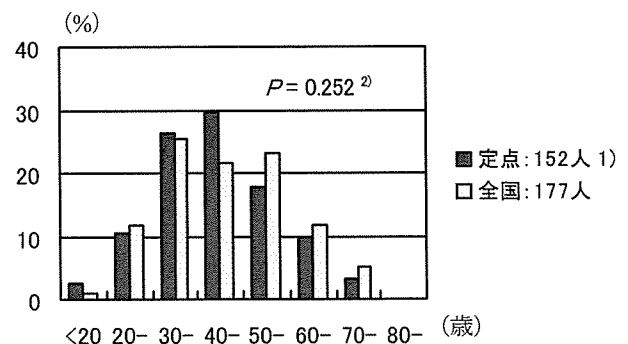
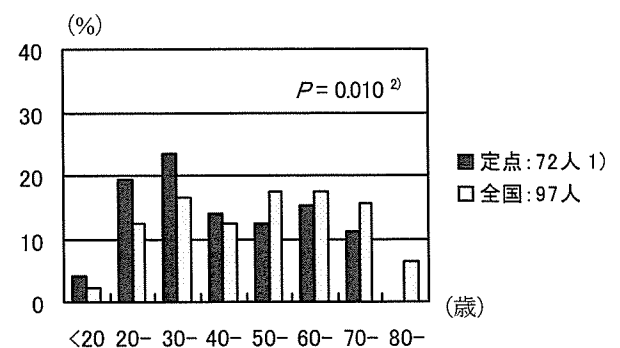


図 1. 確定診断時年齢の分布

1) 新患データベースによる。2) Mantel-extension 法。



[男性]



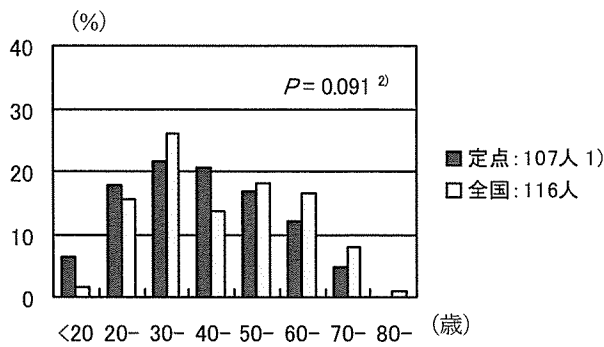
[女性]

図 2. 確定診断時年齢の分布(男女別)

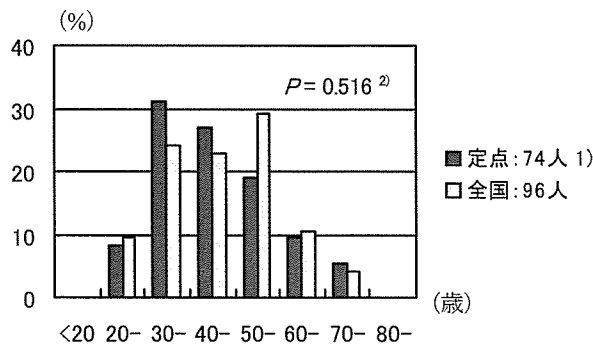
1) 新患データベースによる。2) Mantel-extension 法。

誘因別に層化した検討では、対象者をステロイド性 ION に限定した場合に、全員における結果と同様の傾

向を認めた。 $(P=0.091)$ 。しかし、アルコール性 ION に限定した場合は認められなかった(図3)。



[ステロイド性]



[アルコール性]

図3. 確定診断時年齢の分布(誘因別)

1) 新患データベースによる。2) Mantel-extension 法。

表2に、「ステロイド全身投与歴を有する者」(ステロイド性 ION)に限定した場合の、投与の対象となった疾患の比較を示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象候補は新患データベースより抽出した 224 人とし、その中で「ステロイド全身投与歴あり」と記載がある 107 人をさらに抽出した。また、ステロイド投与の対象疾患は、定点モニタリングシステムで高い割合を示した上位 6 疾患に限定した。定点モニタリングシステムでは SLE、全国疫学調査では気管支喘息の割合が高い傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

表2. ステロイド性IONにおけるステロイド全身投与の対象疾患(定点モニタリングにおける上位6疾患での検討)

	定点モニタリング ^{1),2)} (N=107)	全国疫学調査 ²⁾ (N=116)	P値 ³⁾
SLE	24 (23)	22 (19)	
多発性筋炎・皮膚筋炎	7 (7)	6 (5)	
腎炎	6 (6)	6 (5)	
ネフローゼ症候群	5 (5)	6 (5)	
気管支喘息	5 (5)	13 (11)	
眼疾患	5 (5)	3 (3)	0.526

注:表中の数字はn (%)を示す。

1) 新患データベースによる。

2) 解析対象は、誘因として「ステロイド全身投与歴あり」と記載があった者。

3) カイ2乗検定。

表3に、ION 確定診断時の病期・病型分類(新分類)の比較を関節単位で示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象候補は新患データベースより抽出した 224 人とし、定点モニタリング、全国疫学調査ともに、病型・病期分類で「正常」以外の所見記載がある関節をさらに抽出した。分布はほぼ同様であり、有意差も認めなかった。

表3. 確定診断時の病期・病型分類(新分類)

	定点モニタリング ^{1),2)} (関節数:343)	全国疫学調査 ²⁾ (関節数:407)	P値 ³⁾
病型分類			
A	16 (5)	18 (4)	
B	25 (7)	34 (8)	
C-1	106 (31)	128 (31)	
C-2	196 (57)	227 (56)	0.946
病期分類			
1	54 (16)	54 (13)	
2	93 (27)	110 (27)	
3A	90 (26)	101 (25)	
3B	79 (23)	96 (24)	
4	27 (8)	46 (11)	0.522

注:表中の数字は関節数 (%)を示す。

1) 新患データベースによる。

2) 解析対象は、病期・病型分類ともに新分類で「正常」以外の所見記載がある関節。

3) カイ2乗検定。

表4に、術式に関する比較を関節単位で示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象候補は手術データベースより抽出した 124 人とし、定点モニタリング、全国疫学調査ともに、「手術施行」の記載がある関節をさらに抽出した。定点モニタリングでは骨切り術、全国疫学調査では人工骨頭・人工関節置換術の施行が多く、統計学的にも境界域の有意差を認めた($P=0.069$)。関節温存術の適応年齢を考慮し⁸⁾、60歳以下の者に限って術式の分布(骨切り術/人工骨頭・人工関節置換術/その他)検討すると、定点モニタリングでは46/44/10%、全国疫学調査では42/52/6%であった。対象者数が少ないため有意差には到らなかったものの($P=0.368$)、やはり定点モニタリングでは骨切り術施行の頻度が高い傾向であった。

表4. 術式

	定点モニタリング ^{1),2)} (関節数:143)	全国疫学調査 ²⁾ (関節数:204)	P値 ³⁾
骨切り	54 (38)	65 (32)	
人工骨頭・人工関節置換	76 (53)	130 (64)	
その他	13 (9)	9 (4)	0.069

注:表中の数字は関節数 (%)を示す。

1) 手術データベースによる。

2) 解析対象は、「手術施行」と記載された関節。

3) カイ2乗検定。

4. 考察および結論

定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査結果と比較して、ION 確定診断時年齢が低く、骨切り術施行の頻度が多い傾向を認めた。一方、性比、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患、ION 確定診断時の病期・病型分類に関しては、明らかな相違点は認められなかった。

確定診断時年齢に関しては、女性、あるいはステロイド性 ION に限定した検討でも同様の結果を認めた。定点モニタリングシステムは特定大規模施設を調査対象としているため、膠原病内科なども標榜されている医療施設がほとんどである。従って、原疾患のためステロイド全身投与を受けた後に ION 発症が疑われた場合、同施設内の整形外科で確定診断を受けるような症例も多いと思われる。特に SLE などは若年女性に好発することより、定点モニタリングシステムによる報告症例の確定診断時年齢が低いことの主たる理由と考えられる。

術式に関しては、定点モニタリングシステムによる報告症例において骨切り術施行の割合が高かった。人工骨頭・人工関節置換術は、置換物の耐用年数の問題から施行後約 15～20 年で再置換が必要となるため、若年の ION 症例に対しては骨切り術を推奨する意見も多い。しかし、骨切り術は高度な技術を要するため、広く一般的には行われていないのが現状である。現行の定点モニタリングシステムは本研究班員の所属する医療施設を調査対象としているため、骨切り術施行の傾向が顕著になったのではないかと考えられる。

定点モニタリングシステムによる情報には以上 2 点のような偏りが示唆された。しかし、性比や誘因等、その他の基本的特性に関しては、全国疫学調査結果と比較して明らかな相違点は認められなかったことより、その情報の特徴を適切に踏まえた上での一般化は可能と思われる。

さらに特筆すべき点は、定点モニタリングシステムによる情報収集の効率の良さである。本システムの新患データベースに登録された症例のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた新患症例は 224 人であった。一方、全国疫学調査の二次調査で情報を収集し得た ION 症例のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた者は 275 人であり、その手法上、約半数を抽出調査したことを考慮すると⁷⁾、実際には 550 人であったと概算される。従って、本システムにより、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約 40% (224/550) をカバーしていると考えられる。全国調査を 1 回実施する際の多大な労力

を考えると、より効率的に記述疫学特性を把握可能である本システムは非常に有効であると考えられた。

5. 謝辞

定点モニタリングシステム、全国疫学調査ともに、ご多忙な中にも貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました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
- 4) 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
- 5) 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.

- 6) 福島若葉, 田中 隆, 竹下節子, 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.
- 7) 福島 若葉, 廣田 良夫, 藤岡 幹浩, 久保 俊一, ほか. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 — 中間報告—. 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 17 年度総括・分担報告書.
- 8) 久保俊一: 大腿骨頭壊死症. 岩本英幸(監), 久保俊一(編) 股関節外科の要点と盲点. pp 62-65, 文光堂, 東京, 2005.

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—

阪口元伸、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)

田中 隆

(医療法人朋愛会 朋愛病院)

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)

大園健二

(独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院)

李 勝博

(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 (ION) 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、経口ステロイド使用 (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 以上のカテゴリーで 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 日喫煙本数に関して有意な正の関連を認めた。既往歴については、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。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の関連要因については、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におけるリスクの上昇が報告されている^{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未だ不明であ

る。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、を主たる目的とし、多施設共同研究を実施した。なお、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%、女性の約 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の解明にもつなげたい。

2. 研究方法

A. 対象

1) 症例設定

採用基準:本研究班が運営する「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月以降に協力機関の整形外科を初診し、特発性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2項目からなる質問³⁾にて行った。具体的には、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)について質問し、「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³⁾。

2) 倫理的配慮

「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、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。また、収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報保護の観点より十分配慮した。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。

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例に対して調査票を送付した。症例候補のうち、参加を拒否した者および返答がなかった者が30例存在した。従って、症例の回収率は $(103-30)/103=71\%$ であった。また、上記30例の症例にマッチしていた対照候補153例は自動的に除外されることより、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。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)

1週間あたりの飲酒量は症例の方が多い傾向を認め($p=0.052$)、1日あたりの喫煙本数は症例の方が有意に多かった($p=0.031$)。現在の身長および体重、20歳時の体重、現在のBMIは、症例・対照間で有意差を認めなかった。

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・高尿酸血症の既往に関して、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を収集した5種の薬剤すべてについて有意なオッズ比の上昇を認めており、特に経口ステロイド使用(ステロイド全身投与)のオッズ比が13.9と著明に上昇していた。多変量解析の結果でも、オッズ比28.6は際だっており、これはステロイド非投与に対す

る投与のリスクとして初めて算出された値である。

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、非喫煙に対して20本未満のカテゴリーで有意なオッズ比の上昇を認めた。pack-years に関してはいずれのカテゴリーにおいても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 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 について検討すると、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、量反応関係も有意であった(表5)。

飲酒習慣を 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 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。

4. 結論

ステロイド全身投与歴の有無にかかわらず、全てのION症例を解析対象とした本研究において、経口ステロイド使用、飲酒、および肝障害の既往が有意なリスク要因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。飲酒については non-flusher に限った検討でのみ関連を認めた。その他、喫煙習慣もリスク因子である可能性が示唆された。

上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認める。現在、本研究の質の向上を目的として、欠損データを補完するための再調査を行っている。今後、補完終了後に最終解析を行い、ION 発生に関する各種要因についてより詳細に検討する予定である。

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*,