

表 4 (Continued).

Ref. No	Type	Subjects	matching condition	Exposure	Age	Results
7	hospital based case-control study	case: 101, control: 143				Current smokers tended to have a decreased risk of ulcerative colitis.
8	multicenter hospital based case-control study	UC case: 111, control: 219	age, gender, hospital	dietary factors	15-34	ビタミンC: OR=0.45(0.21-0.99), マグネシウム: OR=0.49(0.24-1.01)
16	population based case-control study	UC case: 60, control: 60	age, gender, geographic residence	background factors	17未満	Appendectomy : OR=0.06 (0.01-0.36)
17	population based case-control study	case: 15,823, control: 79,546	age, geographic residence	sibling size		female: OR=0.89(0.86-0.92), multiple birth: OR=0.84(0.73-0.97), younger sibling (3+): OR=0.93(0.86-1.00)
19	population based case-control study	case: 384, control: 384	age, sex, geographic residence	smoking status, alcohol status		current smoker: OR=0.30(0.18-0.50), usual consumption of alcohol: OR=0.57(0.37-0.86)
31	population based case-control study	case: 231, control: 231	age, sex, geographic residence	domestic hygiene in infancy	16-87	Appendectomy: OR=0.3(0.1-0.6)
32	population based case-control study	case:	age, sex	background factors		Smoking: OR=0.30(0.16-0.56), alcohol drinking: OR=0.49(0.30-0.81)
33	meta-analysis	17 relevant articles		breastfeeding		pooled OR=0.77(0.61-0.96), 質の高い4研究に限ると pooled OR=0.56(0.38-0.81)
34	meta-analysis	case: 2,770, control: 3,352 (13 case-control studies)		Appendectomy		OR=0.307(0.249-0.377)
22	retrospective study	UC case: 40, 比較グループ : 30 with crohn's disease		background factors	44.7±19.32	Smokers: OR=0.08(0.02-0.41), Previous appendectomy: OR=0.05

表 5. 潰瘍性大腸炎 (UC) との関連を認めなかった因子

Ref. No	Type	Subjects	matching condition	Exposure	Outcome	Age	Results
35	Cohort study	exposed cohort : 21,062人の子供 (18歳以下) をなくした両親、 unexposed cohort : exposed cohortと家族構成がマッチした293,745人		子供を亡くした心理ストレス	UCによる入院	18-40+	RR=1.01 (95% CI=0.76-1.34)
25	Cohort study	exposed cohort : 虫垂切除術を受けた154,434人、		Appendectomy	UC発症		RRs were not significantly reduced in subgroups defined by sex, age, time since appendectomy, calendar period, or cause of appendectomy.
26	Cohort study	exposed cohort: 虫垂切除を受けた212,963人, unexposed: 虫垂切除歴のない212,963人	age, gender, geographic	Appendectomy	UC発症	50歳未満	Appendectomy by other diagnosis: OR=0.76(0.39-1.45)
36	Cohort study	National British Cohort (population-based birth cohort)		Measles Vaccination	UC発症	26歳まで追跡	OR=0.57(0.2-1.6)
27	case-control study	Source Population: 4 HMO, IBD case: 142 (UC: 67, Crohn: 75), control: 432	sex, HMO, birth year	MMR vaccine, MCV vaccine	UC発症		MMR: OR=0.80(0.18-3.56), MCV: OR=1.05(0.20-5.42),
9	case-control study	case: 134, control: 134	gender, age, educational level	background factors	UC発症	50.06±17.68	Current smokers: OR=0.633(0.359-1.118), Appendectomy: OR=0.377(0.120-1.178)
13	case-control study	case: 97, control: 140 (first-degree relatives)	Closest-in-age brother or sister	smoking status	UC発症		Former smoker/smoker: OR=1.7(0.5-5.1), Former smoker/non-smoker: OR=3.0(0.5-21.4)
4	hospital based case-control study	case : 102, control : 102	age, gender	background factors	UC発症	28±14 (female), 35±12 (male)	regular alcohol consumption: OR=1.42(0.74-2.72)
5	hospital based case-control study	case: 6,172 male UC patients, control:	age, race	appendectomy in adulthood	UC発症	19-101	15年以上前の虫垂切除 : OR=0.9(0.4-2.1)
6	hospital based case-control study	case: 7,273, control: 749,322	hospital	appendectomy, tonsillectomy	UC発症		Tonsillectomy was not associated.

表 6. 潰瘍性大腸炎 (UC) 増悪と関連する因子

Ref. No	Type	Subjects	Exposure	Outcome	Age	Results
38	a prospective cohort study	寛解期のUC患者 : 191	dietary factors	UC増悪 (52%)	18-70	卵 : OR=2.26(1.01-5.08), 肉 : OR=3.2 (1.3-7.8), 赤み肉と加工肉 : OR=5.19 (2.1-12.9), 蛋白質 : OR=3.0 (1.25-7.19), 脂肪 : OR=2.52(1.06-5.97), アルコール : OR=2.71 (1.1-6.67), 硫黄分 : OR=2.76 (1.19-6.4), 硫化物 : OR=2.6 (1.09-6.3)
39	1-year prospective cohort study	183 UC patients	food belief	UC増悪		Any food belief: OR=1.65(0.88-3.07), Avoid milk and dairy products: OR=0.76(0.36-1.64), Avoid fruit and/or vegetables: OR=1.82(0.82-4.05), Ate more dietary fibre: OR=1.17(0.56-2.43)
40	retrospective cohort study	UC患者 : 2,773	season	UC増悪	mean age at start of follow up = 48±16 yr	compared with winter, spring (OR=1.13,95%CI : 1.05 - 1.23)

## 後縦靭帯骨化症の発症関連要因・予防要因の解明；

### 生活習慣と遺伝子多型に関する症例・対照研究

小橋 元（放射線医学総合研究所・ゲノム診断研究グループ）、岡本和士（愛知県立看護大学・公衆衛生学）、鷺尾昌一（聖マリア学院大学）、阪本尚正（兵庫医科大学・衛生学）、佐々木敏（国立健康・栄養研究所）、三宅吉博（福岡大学医学部・公衆衛生学）、横山徹爾（国立保健医療科学院・技術評価部）、田中平三（国立健康・栄養研究所）、日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ

#### 研究要旨

OPLL 発症関連要因、予防要因を、遺伝、環境要因のそれぞれについて、相互の交絡、共同作用とともに解明し、特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することを目的として、症例・対照研究を行っている。症例と病院対照を用いた単変量解析では、高血圧とホルモン補充療法（女性）の既往、心筋梗塞の家族歴、ビタミン D 受容体遺伝子 (*VDR*) FF 型、40 歳時の高 BMI、牛肉豚肉の摂取不足 (<1 回/週)、長時間労働 (>80 時間/週)、交代性勤務、不規則な睡眠時間、生来身体が硬いとの自覚が有意 ( $p < 0.05$ ) に OPLL に関連していた。多変量解析では、*VDR* FF 型、心筋梗塞の家族歴、40 歳時の高 BMI、野菜サラダの摂取不足 (<3 回/週)、長時間労働 (>80 時間/週) が有意な要因として検出された。*VDR* 多型と他の要因との交絡を調べるために、*VDR* ff+Ff 型および FF 型のサブグループごとに、OPLL と他の要因との関連をみると、*VDR* ff+Ff 型のサブグループにおいては FF 型と比較して、特に、高血圧の既往歴、心筋梗塞の家族歴、生来身体が硬いとの自覚が OPLL と関連していた。これらの要因を除去することで、OPLL 発症リスクを漸次効果的に低下させることが可能と考えられる。

#### A. 研究目的

後縦靭帯骨化症 (OPLL) は、無症候から四肢麻痺までさまざまな症状を呈する、延髄に好発する特定疾患である。本症は日本人を含むアジア人種に多く、その頻度は一般集団で 1.9%~4.3%といわれ、また、性別では男性に多く、年齢では 60 歳代にピークがある<sup>2)</sup>。OPLL の発症危険要因としては、高塩分食、低動物性蛋白食といった食事要因が示唆されているが、相反する結果<sup>3)</sup>も見られている。しかしながら、現状では疫学的研究の数がいまだに少ない。一

方、近年の分子生物学の進歩により、OPLL に関連する素因候補遺伝子として、retinoic X receptor  $\beta$  (*RXR*  $\beta$ ) 遺伝子多型、コラーゲン 11A2 (*COL11A2*) 遺伝子多型などが報告されている。本研究の目的は、(1) OPLL 発症関連要因、予防要因の遺伝、環境の両要因からの解明、(2) 遺伝、環境要因の交絡、共同作用の解明を行い、これらを特にハイリスク群に対しての効果的な OPLL 予防対策に資することである。

#### B. 研究方法

調査研究対象は、北海道、愛知県、福岡県および佐賀県の 11 病院において過去 3 年以内に OPLL と診断された者 63 名および対照者である。対照者は、事故等で症例と同じ病院を受診した者のうち脊柱疾患のない者から、性、年齢をマッチさせて 126 名を選んだ。主治医あるいは検診担当者から文書を用いて説明を行い、同意が得られた者には、(1) 自記式質問調査票への回答、(2) 研究協力承諾書への記名、(3) 採血をお願いした。自記式質問票の内容は、(1) 現在および過去の身長・体重、(2) 既往・家族歴、(3) 過去の食品摂取頻度、(4) 職業、作業環境、(5) 睡眠、休養、ストレス、運動、飲酒・喫煙、身体の柔軟性、性格傾向などについてである。得られた血液は EDTA 採血管で -20℃ 保存の後、遺伝子 DNA の抽出を行い、PCR-RFLP 法を用いた VDR 遺伝子 (VDR) FokI 多型のタイピングを行った。尚、本研究は、北海道大学倫理委員会および各施設の倫理委員会等において承認済みである。

### C. 研究結果

(1) OPLL と対照の間には、年齢、性には有意差を認めなかった。BMI は 20 歳時には差を認めなかったが、OPLL 群の平均 BMI は 24 から 28 の間を推移しており、すべての時期で有意に対照群よりも高かった。

(2) 既往歴の単変量解析では、高血圧とホルモン補充療法の既往（これは女性のみではあるが）者の割合が OPLL において、それぞれ有意に高かった ( $p=0.05$ 、 $p<0.05$ )。

(3) 家族歴の単変量解析では、心筋梗塞

の家族歴がある者の割合が OPLL において、有意に高かった ( $p<0.05$ )。

(4) VDR FF 型は、OPLL において 49% と、対照における 37% に比べて有意に頻度が高かった ( $p<0.01$ )

(5) 単変量解析では、今までに述べた要因以外に、40 歳時の高 BMI、牛肉豚肉の摂取不足 ( $<1$  回/週)、長時間労働 ( $>80$  時間/週)、交代性勤務、不規則な睡眠時間、生来身体が硬いとの自覚が有意 ( $p<0.05$ ) に OPLL に関連していた。多変量解析では、VDR FF 型、心筋梗塞の家族歴、40 歳時の高 BMI、野菜サラダの摂取不足 ( $<3$  回/週)、長時間労働 ( $>80$  時間/週) が有意な要因として検出された。

(6) VDR 多型と他の要因との交絡を調べるために、VDR ff+Ff 型および FF 型のサブグループごとに、OPLL と他の要因との関連をみると、VDR ff+Ff 型のサブグループにおいては FF 型と比較して、特に、高血圧の既往歴、心筋梗塞の家族歴、生来身体が硬いとの自覚が OPLL と関連していた。

### D. 考察

今回の研究で VDR FF 型と OPLL との関連が初めて明らかになった。今回の VDR タイピング結果は全体としてハーディ・ワインバーグの法則に従っており、従来の日本人における遺伝子タイピング結果と一致していた。また今回、多変量解析を用いて、他の要因との交絡状況も検討した結果、VDR FF 型は OPLL の独立の強い危険要因である可能性が示唆された。

VDR は骨粗しょう症に関連しているが、OPLL はこれと対極に位置する病態である

可能性が考えられている。今回のこの結果はそれらの報告に矛盾せず、生物学的な妥当性も十分に示唆される。

ホルモン補充療法の既往と OPLL の関連は従来の報告と一致する。高血圧と心筋梗塞は今回新しく検出された要因である。とくに心筋梗塞の家族歴は多変量解析でも残っている。今回も 20 歳以降に肥満もしくは筋肉太り? の要因が検出されたが、これは前回の我々の調査の結果とも一致する。一方、従来の研究で報告されている糖尿病の既往に関しては、今回は OPLL において頻度が高い傾向はあったものの有意ではなかった。しかし、従来の結果と今回の結果とをあわせて考えると、動脈硬化を介した OPLL 発症パスウェイの存在、すなわち靭帯への血流不全が一つの病因になっている可能性もある。血流不全が組織の硬化またはカルシウムの沈着を招く可能性もある。

職業関連要因に関しては、メカニカルストレスがカルシウムの沈着を招くという報告があることから、本研究結果もその反映とも考えられる。

今回のサブグループ解析の結果から、高血圧の既往や心筋梗塞の家族歴のような動脈硬化関連要因、ならびに身体の固さは、OPLL 発症においては、VDR FF 型とは独立のパスウェイを形づくっている可能性が強く示唆された。たとえば、上述の動脈硬化の靭帯への血流低下以外にも、身体の固さは靭帯そのものの柔軟性に関わり、OPLL の病態に関与している可能性がある。

OPLL の詳細な病因や病態はいまだに不明であり、本症は、一種の症候群であるとも考えられる。したがって、今回の結果は OPLL の病因、病態の解明に役立つのみな

らず、OPLL の病型分類に対しても、新しい手がかりを与える可能性がある。今後は動脈硬化、靭帯の柔軟性に関連する候補遺伝子についての検討を加えて更なる解析を進めることも必要であろう。

OPLL 発症予防の面からみると、高血圧の既往、心筋梗塞の家族歴、身体が硬いという自覚を持つ人たちは、VDR FF 型を持つ人たちとは独立にハイリスクな集団と考えられ、強い予防的介入を行う対象となりうる。OPLL 予防のために、各人が自分自身で制御できる可能性のある生活習慣要因として、今回、体重コントロール、食事内容、睡眠習慣、労働環境が検出された。これらの項目は、以前に我々が同じ枠組みで、生活習慣調査票のみの解析結果を、検診受診者の住民対照を用いて解析した結果ともほぼ一致する。

今回は、遺伝子解析結果を加えて、性、年齢、そして居住地域、受診病院をマッチさせた病院対照を用いて解析した。本研究の病院対照は、症例 1 例に対して、同じ病院を受診した者のうちから、症例に性、年齢を合わせた対照として 4~5 人をリクルートして、その中から解析に用いるためにランダムに 2 人の対照を選んでマッチさせたものである。病院対照を用いた理由は、住民対照では、その避けられない弱点である健康受診者効果、参加者バイアスなどの選択バイアスが大きくなってしまふこと、また、検診ベースであるため受診者にどうしても職業的な偏りが起こりやすいこと、すべての住民対照を複数の病院の存在地域のごく近くで適切に得ることは、実際には不可能であったためである。しかし、今回のデータで住民対照を用いて予備解析をお

こなったところ、主要な要因の分布は、職業関連要因を除き、病院対照のそれとほとんど変わらなかった。

今回得られた生活習慣要因である、体重コントロール、食事内容、睡眠習慣、労働環境要因は、予防介入活動に具体的な項目として利用できるものである。また、多変量解析の結果からそれぞれが独立な強い危険要因であるため、一つ一つを除去することで、発症リスクを漸次効果的に低下させることが可能と考えられる。

## E. 結論

今後のフォローアップ研究によって、今回の研究の制約である例数の少なさが補われ、この結果が確定されれば、これらの項目は、VDRタイピングにより検出されたハイリスク集団と、高血圧の既往、心筋梗塞の家族歴、身体が硬いことの自覚により検出されたハイリスク集団のいずれにおいても効果的な指導項目となるであろう。そして特定疾患である OPLL の予防にむけて、若年期からの生活指導活動に画期的な貢献をするものと考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Kobashi G, Ohta K, Hata A, Washio M, Okamoto K, Japan OPLL Epidemiological Study Group.  
Genetic and acquired factors for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spines in Japan: a case-control study.

American Society of Human Genetics,  
New Orleans, USA, October, 2006

## 謝辞

日本後縦靭帯骨化症(OPLL)疫学研究グループ (50 音順敬称略) : 会田勝広 (佐賀大学医学部整形外科)、浅見豊子 (佐賀大学医学部附属病院リハビリテーション部)、安保裕之 (北海道整形外科記念病院)、大澤良充 (名古屋第一赤十字病院)、太田薫里 (千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学)、大森博之 (旭川医科大学公衆衛生学講座)、織田格 (北海道整形外科記念病院)、金田清志 (美唄労災病院)、川口 哲 (札幌医科大学整形外科)、古梶正洋 (美唄労災病院)、近藤 真 (北海道整形外科記念病院)、塩崎一抄 (いとう整形外科病院)、春藤基之 (えにわ病院)、上金伸一 (室蘭新日鐵病院)、長谷川匡一 (北海道整形外科記念病院)、羽田 明 (千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学)、佛淵孝夫 (佐賀大学医学部整形外科)、前田 健 (九州大学大学院医学研究院整形外科)、増田武志 (えにわ病院)、山下俊彦 (札幌医科大学整形外科)、吉本 尚 (えにわ病院)、渡邊英夫 (名古屋第一赤十字病院)

---

## 5. 特定大規模施設患者の臨床像、 予後の把握

---



## 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

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た。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した。

平成17年9月現在で本システムの新患データベースに登録されていた1,353症例の2,706関節のうち、1,922関節を本研究の解析対象とした。各関節のION確定診断日を観察開始日、手術日を観察終了日とした。Coxの比例ハザードモデルにより、ION確定診断時に情報収集した各種要因のハザード比（HR）を算出した。

旧分類の病型・病期分類を説明変数として考慮した多変量解析モデルでは、ION確定診断時年齢が高齢であるほど手術施行のHRが低下した（Trend  $P=0.044$ ）。一方、病型・病期分類のカテゴリーが上昇するほどHRは上昇した（いずれも Trend  $P<0.0001$ ）。新分類の病型・病期分類を説明変数として考慮した多変量解析モデルでも、病型・病期分類のカテゴリーが上昇するほどHRは上昇した（Trend  $P=0.003-0.016$ ）。しかし、確定診断時年齢との関連は認められなかった。

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数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踏まえたうえで適切に解釈すれば、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有用であると考えられた。

### A. 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、十分な症例数の確保が困難であることが多い。

さらに予後の予測因子に関する検討となると、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を検討するため、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た。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した。

## B. 研究方法

### 1) 「定点モニタリングシステム」の概要

ION の患者が集積すると考えられる特定大規模医療施設を「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<sup>1)</sup>。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「ION に関する調査研究班」に所属する23施設の整形外科が参加している。平成17年9月の時点で、新患データベースに1,353人、手術データベースに1,000人を登録している。

症例登録時に使用する調査票の書式は、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。各調査票の記載項目を表1に示す。なお、病型分類は白蓋荷重面に対する骨頭壊死域の位置と広

がりによって判定され、病期分類は骨頭における帯状硬化像、圧潰、関節症性変化の存在により判定される<sup>2)</sup>。いずれも、カテゴリーが上昇するほど重症度が高いことを意味している。なお、病型・病期分類ともに平成13年6月に改定された。以下、改定前の分類を「旧分類」、改定後の分類を「新分類」と記述する。

### 2) ION の疾患特殊性について

ION は関節疾患であるため、各データベースへの症例登録も、厳密には「個人単位」ではなく「関節単位」で行われている。例えば、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、後に左関節のION発生（あるいは手術）で再度登録される可能性がある。そのため、研究対象の選定を行う前に、各データベースにおける重複症例を検索し、関節単位でも重複して登録されていないかどうかを確認した。

また、データ連結の際にも、「IONと診断された関節が」手術に到るか否かを確認することとなる。従って、本研究においては個人単位ではなく、関節単位で検討を行うこととした。

### 3) 対象関節の設定

平成17年9月現在で本システムの新患データベースに登録されている1,353症例の2,706関節のうち、X線、骨シンチグラム、MRI、骨生検で少なくとも1つが「異常」と診断された2,133関節を対象関節の候補とした。そのうち、①確定診断日あるいは手術日の記載が不備であった関節(47関節)、②確定診断日から症例報告日までの期間が3年を超えており、ION新規発生とは考え難い関節(115関節)、③重複して登録されていた関節(41関節)、④「特発性」では

なく「症候性」ION と考えられる関節（8関節）、を除外し、最終的に1,922関節を解析対象とした。

### 3) 登録時の情報収集とデータ連結

登録時の情報は新患用調査票で収集したものを使用した。なお、旧分類の病型分類のうち、Type II、III-A、III-Bは骨頭壊死域の位置と広がりだけで判定されるものではない。従って、新分類による解析結果との比較を可能にするためにも、Type I-A、I-B、I-Cの3変数のみを解析に使用した。

施設名および施設カルテ番号により新患データベースと手術データベースの連結を行い、後の手術施行の有無を確認した。

### 4) 解析

各関節のION確定診断日を観察開始日、手術日を観察終了日とした。手術未施行の関節については、2005年9月を観察終了日とした。Coxの比例ハザードモデルにより、確定診断時に情報収集した各種要因のハザード比（Hazard Ratio: HR）と95%信頼区間（95%CI）を算出した。

## C. 研究結果

解析対象となった1,922関節のうち、584関節（30%）に手術が施行されていた。平均観察期間は3年であった。

単変量解析の結果を表2に示す。性、誘因については、手術施行との関連を認めなかった。ION確定診断時年齢は高齢であるほどHRが低下し、35歳未満を基準とすると、35-49歳のHR（95%CI）は0.98（0.81-1.19）、50歳以上では0.81（0.66-0.99）であり、その傾向性も境界域の有意差であった（Trend  $P=0.051$ ）。病型・病期分類については、旧分類・新分類にかかわらず、カテゴ

リーの上昇に伴ってHRも上昇した。特に最大カテゴリーのHRは8.68~35.3と顕著な増大を示した。なお、病型・病期分類ともに、傾向性の検定結果も有意であった（いずれもTrend  $P<0.0001$ ）。

表3に多変量解析の結果を示す。病型・病期分類に関しては、旧分類と新分類を説明変数として同時に考慮できないため、2種類の多変量解析モデルに別々に組み込んだ。

旧分類の病型・病期分類を説明変数として考慮した多変量解析モデルでは、単変量解析結果と同様、ION確定診断時年齢が高齢であるほどHRが低下し、その傾向性が有意となった（Trend  $P=0.044$ ）。病型・病期分類に関しても、カテゴリーが上昇するほどHRが上昇し、傾向性も有意に保たれていた（いずれもTrend  $P<0.0001$ ）。

新分類の病型・病期分類を説明変数として考慮した多変量解析モデルでは、確定診断時年齢との関連を認めなかった。誘因については、「ステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴両方なし」を基準とすると、「ステロイド全身投与歴あり」のHR（95%CI）は0.56（0.31-1.004）、「アルコール愛飲歴あり」では0.51（0.28-0.94）と、境界域あるいは有意なHRの低下を認めた。病型・病期に関しては、単変量解析結果と同様、カテゴリーが上昇するほどHRが上昇し、その傾向性も有意であった（Trend  $P=0.003-0.016$ ）。

## D. 考察

本研究は難病の予後の予測因子の検討にあたり、既存のデータベースの活用を試みたものである。IONはそれ自体が死因とな

る疾患ではないため、本研究では「手術施行」をエンドポイントに採用した。

確定時診断年齢と手術施行の関連は、「若い症例のため、将来を考えると早いうちに手術すべき」「高齢者のため、術後合併症などを考えると手術しにくい」といった臨床現場での状況を反映しているとも考えられる。また、現在主流である術式は骨切り術と人工骨頭・人工関節置換術の2種類であるが、前者に代表される骨頭温存術の適用年齢の目安は60歳までとされている<sup>3)</sup>。従って、確定時診断年齢との関連は、術式も考慮した検討結果により解釈すべきであろう。

重症度と手術施行の関連は、当然予想された結果である。さらに今回の解析では、ION 確定診断直後に手術を施行された関節を除外していないため、関連がさらに強調されていると考えられる。一般的に、骨頭壊死域の範囲が広く骨頭荷重面に存在する場合、免荷療法、運動・理学療法などによる保存的治療では骨頭圧潰の進行を防止することが困難となるため、手術療法の適応となる<sup>2)</sup>。つまり今回得られた重症度との関連は、手術施行基準の影響を含んだものと考えられる。従って、重症度を予測因子として検討する場合は、報告症例の更なる蓄積を待って、確定診断後数年以内に手術を施行された関節を除外した上で再検討することが必要と考えられる。

誘因による HR の差異については、狭義の特発性 ION (ステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴両方なし) と広義の特発性 ION で予後が異なる可能性を示唆するものかもしれない。しかし、ION の誘因別発生機序や病態に未だ不明な部分が多いことよ

り、現時点ではこの結果に対する解釈は困難である。

本研究は ION の疾患特殊性のため、「関節単位」での検討を行った。しかし、各々の関節はもともと単一の個人に属するため、両側罹患例の場合、個人の特性を重複して数えあげていることが問題となる可能性がある。その影響の大きさは本研究結果からは予測できないが、追加解析として左右の関節別に層化した検討を行い、今回の結果と比較してみるにより考察可能と思われる。

本研究の限界点として、ある施設で新患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、そのような対象者の観察期間を過大評価する恐れがある。しかし、定点モニタリングシステムの対象は、ION に関して高度かつ先進の治療を提供しうる特定大規模医療施設であり、ION そのものは死因となる疾患ではない。従って、本データベースに反映されていない転院や死亡が、年齢や ION の重症度と関連して生じているとは考え難い。このため、観察期間を過大評価したとしても、大きなバイアスが生じる可能性は低いと考えられる。

また、本研究はあくまでも既存のデータベースを活用した予後の予測因子に関する検討であるため、予測因子としての変数は基本的な臨床疫学特性に限られている。また、収集され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不可能で

ある。従って、その限界をふまえたうえで適切に解釈すれば、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有用であると思われた。

#### 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) 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: 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 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 16 年度研究報告書 (別冊).
- 3) 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.

#### F. 研究発表

論文発表	なし
学会発表	なし

#### G. 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

表1. 新患調査票および手術調査票の記載項目

---

1. 新患用調査票

- ① 施設名
- ② カルテ番号
- ③ 性
- ④ 生年月
- ⑤ 推定発症年月
- ⑥ 確定診断年月
- ⑦ 診断医療機関
- ⑧ 診断時所見 (X線、MRI、骨シンチグラム、骨生検)
- ⑨ 診断時の病型・病期分類
- ⑩ 大腿骨頭以外の骨壊死の有無
- ⑪ 誘因 (ステロイド全身投与歴、アルコール愛飲歴の有無)
- ⑫ 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
- ⑬ 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

2. 手術用調査票

- ① 施設名
  - ② カルテ番号
  - ③ 性
  - ④ 生年月
  - ⑤ 確定診断年月
  - ⑥ 誘因
  - ⑦ 術直前の病型・病期分類
  - ⑧ 今回の手術施行日および術式
  - ⑨ 過去の手術施行日および術式
-

表2. 「手術施行」に対する予測因子(単変量解析)

要因	手術関節 / 対象関節		( % )	Crude HR (95%CI)
性別				
男性	380 /	1229	( 31 )	1
女性	202 /	690	( 29 )	0.92 (0.78 - 1.09)
確定診断時年齢				
<35	202 /	620	( 33 )	1
35-49	213 /	673	( 32 )	0.98 (0.81 - 1.19)
50-	165 /	619	( 27 )	0.81 (0.66 - 0.99)
				Trend $P=0.051$
誘因				
両方なし	131 /	189	( 31 )	1
ステロイド	277 /	978	( 28 )	0.87 (0.66 - 1.16)
アルコール	434 /	643	( 32 )	1.07 (0.80 - 1.43)
両方あり	73 /	111	( 34 )	1.13 (0.75 - 1.71)
病型分類(旧)				
I-A	1 /	68	( 1 )	1
I-B	19 /	142	( 13 )	9.70 (1.30 - 72.4)
I-C	407 /	982	( 41 )	35.3 (4.97 - 251)
				Trend $P<0.0001$
病期分類(旧)				
I	13 /	203	( 6 )	1
II	152 /	529	( 29 )	5.19 (2.95 - 9.14)
III	251 /	475	( 53 )	11.6 (6.62 - 20.2)
IV	53 /	120	( 44 )	8.68 (4.73 - 15.9)
				Trend $P<0.0001$
病型分類(新)*				
A	1 /	37	( 3 )	1
B	1 /	46	( 2 )	0.74 (0.05 - 11.9)
C-1	32 /	177	( 18 )	7.24 (0.99 - 53.0)
C-2	76 /	298	( 26 )	10.6 (1.47 - 76.2)
				Trend $P<0.0001$
病期分類(新)*				
1	2 /	94	( 2 )	1
2	28 /	151	( 19 )	9.36 (2.23 - 39.3)
3A	32 /	141	( 23 )	11.9 (2.85 - 49.6)
3B	32 /	130	( 25 )	12.7 (3.05 - 53.0)
4	17 /	48	( 35 )	16.8 (3.89 - 73.0)
				Trend $P<0.0001$

\* 平成13年6月に改定。

表3. 「手術施行」に対する予測因子(多変量解析)

要因	Adjusted HR (95%CI)**	Adjusted HR (95%CI)***
性別		
男性	1	1
女性	1.002 (0.81 - 1.25)	1.05 (0.66 - 1.68)
確定診断時年齢		
<35	1	1
35-49	0.92 (0.73 - 1.16)	1.16 (0.71 - 1.88)
50-	0.78 (0.61 - 0.99)	1.02 (0.63 - 1.66)
	Trend $P=0.044$	Trend $P=0.940$
誘因		
両方なし	1	1
ステロイド	0.91 (0.63 - 1.31)	0.56 (0.31 - 1.004)
アルコール	1.01 (0.69 - 1.46)	0.51 (0.28 - 0.94)
両方あり	1.09 (0.65 - 1.83)	0.42 (0.15 - 1.16)
病型分類(旧)		
I-A	1	
I-B	7.47 (0.99 - 55.9)	
I-C	18.4 (2.57 - 132)	
	Trend $P<0.0001$	
病期分類(旧)		
I	1	
II	6.14 (2.87 - 13.2)	
III	11.6 (5.42 - 24.6)	
IV	8.27 (3.70 - 18.5)	
	Trend $P<0.0001$	
病型分類(新)		
A		1
B		0.61 (0.04 - 9.77)
C-1		4.87 (0.65 - 36.4)
C-2		6.09 (0.82 - 45.3)
		Trend $P=0.003$
病期分類(新)		
1		1
2		7.41 (1.75 - 31.3)
3A		8.08 (1.91 - 34.3)
3B		7.87 (1.84 - 33.8)
4		9.68 (2.13 - 43.9)
		Trend $P=0.016$

\* 平成13年6月に改定。

\*\* 説明変数は、性別、確定診断年齢、誘因、病型・病期分類(旧)。

\*\*\* 説明変数は、性別、確定診断年齢、誘因、病型・病期分類(新)。



## 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（進捗）

大藤さとこ、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

目的は、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ことである。「門脈血行異常症に関する調査研究班」の班員所属施設を主な対象として運営している「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。情報収集のための調査票は、平成 17 年度実施の「門脈血行異常症の全国疫学調査」を参考として作成した。

現在、各協力施設において上記共同研究に関する倫理審査の申請を行っている（13 協力施設のうち 4 施設が既承認）。新規発症例に限られていることもあり、平成 18 年度の症例登録は 4 例（IPH：2 例、EHO：1 例、BCS：1 例）であった。今後、登録数の蓄積を待って、門脈血行異常症の新規発症例における臨床疫学特性に関する解析を行う予定である。

### A. 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。

### B. 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）」の班員所属施設を主な対象として運営している「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」は門脈血行異常症（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 3 疾患）の病因、病態を解明するため、平成 8 年に設立されたシステムである<sup>1)2)</sup>。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%）において発生した新規症例を登録し、対象者の全血、血清、血漿、肝・脾組織（手術を施行したIPH 症例）を保存している（図 1）。しかし、平成 17 年度以前のシステムでは、対象者の臨床疫学特性に関する情報は収集していなかった。

また、遺伝情報も取り扱うため、同意取得の困難性が生じ、その結果症例登録に関する手順自体が煩雑となった。特に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日）」が告示されてからは、新規登録数が年々減少傾向となっている（図 2）。

このような経緯を踏まえ、平成 18 年度よ

り、症例の登録時には、検体のみならず、記述疫学特性および臨床情報を収集するシステムに改良することとなった(図3)。調査票は平成17年に実施した「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を参考とし、新たに作成した(図4)。また、協力施設を班員の所属施設に限定し、登録時に使用する全ての書式(同意書を含む)を統一した。

### C. 研究結果(進捗状況)

平成18年度は、臨床調査票を作成し、各協力施設において上記共同研究に関する倫理審査の申請を行った。平成18年10月末時点で、13協力施設のうち4施設(九州大学、長崎大学、大分大学、大阪市立大学)が既承認であり、合計4例(IPH:2例、EHO:1例、BCS:1例)が登録された。

今後、登録数の蓄積を待って、門脈血行異常症の新規発症例における臨床疫学特性に関する解析を行う予定である。

### D. 考察

平成17年度までの全国検体保存センターは遺伝子の解析に焦点を当てたシステムであった。しかし、本疾患の発症には遺伝的な素因以外にも、新生児期の感染症、胆のう炎、腹腔内手術歴、血液凝固能異常の既往歴などの背景因子が関与していると報告されている<sup>3-5)</sup>。また、遺伝的素因やこれらの背景因子はそれぞれがお互いに影響を受けながら、門脈血行異常症の発症に関与している可能性もある。しかし、門脈血行異常症の発症に関して、遺伝的素因と各種背景因子を同時に検討した研究は、今までにほとんどない。

門脈血行異常症の発症に対する独立したリスク因子を明らかにするためには、遺伝的素因や背景因子を同時に検討する必要がある。また、門脈血行異常症は発症者数が非常に限られているため、多施設での共同研究を実施することとなる。

全国検体保存センターは、門脈血行異常症の臨床研究班の班員を対象としたシステムであり、多施設での共同研究に適したシステムである。今回、検体の登録時に対象者の背景因子についても情報収集を行なうこととなり、遺伝的素因と背景因子を同時に検討することが可能となる。平成18年度はシステムを改変した最初の年であり、協力施設での倫理審査に時間を要した。登録される新規発症例は限られているが、登録者の蓄積を待って解析を行なう予定である。

### E. 結論

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ため、「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、遺伝的素因と背景因子を同時に検討することを考えている。平成18年度は、各協力施設における倫理審査の申請を行い、承認を得た施設から順次登録を開始している。新規発症例が限られていることもあり、平成18年度の症例登録は4例(IPH:2例、EHO:1例、BCS:1例)であった。今後、登録数の蓄積を待って、門脈血行異常症の新規発症例における臨床疫学特性に関する解析を行う予定である。

### 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

thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatol 2000; 31: 587-91.

- 2) 橋爪誠, ほか: 全国検体保存センターの現状および再編. 厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班 平成 17 年度研究報告書
- 3) Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, et al. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from western India. Hepatol 2001; 34: 666-70.
- 4) Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterol 2001; 120: 490-7.
- 5) Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### 全国症例登録および検体保存センターの運用

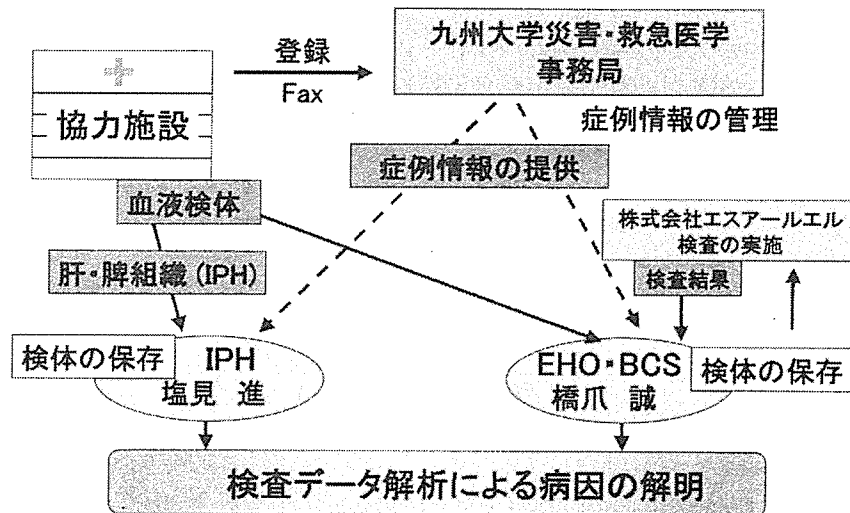


図 1. 全国検体保存センター概念図

(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)

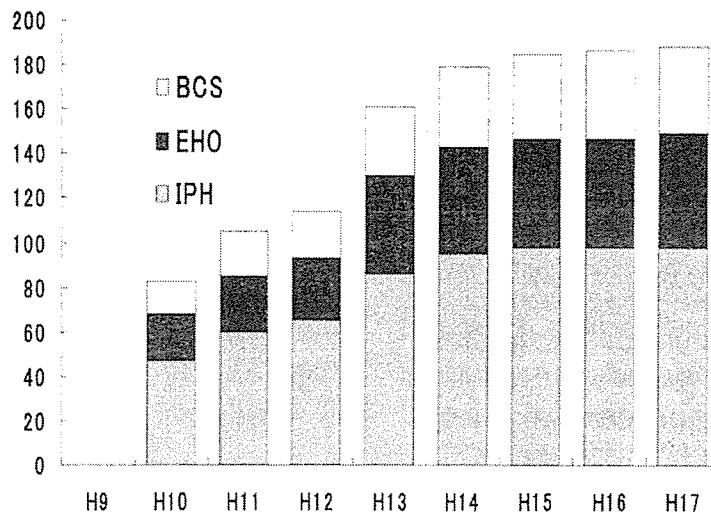


図2. 全国検体保存センターにおける新規登録検体数の推移  
 (出展：「門脈血行異常症に関する研究班」平成16年度研究報告書)

### 新検体保存センターシステム

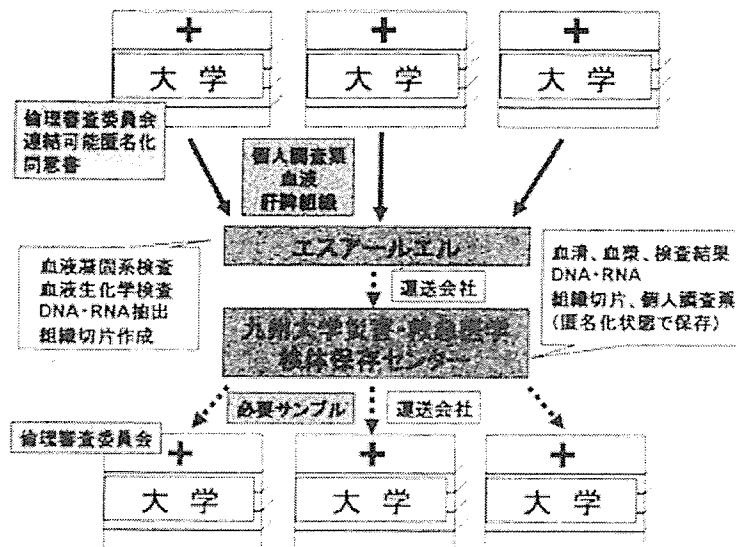


図3. 新検体保存センター概念図  
 (出展：「門脈血行異常症に関する研究班」平成17年度研究報告書)