

1588-94.

- 4) Edward V, Loftus JR. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterol* 2004; 126: 1504-17.
- 5) Nakamura Y and Labarthe DR. A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Am J Epidemiol* 1994;140:902-11.
- 6) Nakamura Y, Kobayashi M, Nagai M, et al. A case-control study of ulcerative colitis in Japan. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18:72-9.
- 7) Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary and other risk factors of ulcerative colitis. A case-control study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:166-71.
- 8) Naganuma M, Iizuka B, Torii A, et al.; Tokyo Gut Club. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-6.
- 9) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al.; Epidemiology Group of the Research Committee on Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-63.

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

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）、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（東京大学大学院医学系研究科）、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（甲子園大学）、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・対照研究を行ってきた。従来の研究の結果、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ている。

今年度は、動脈硬化に関連すると考えられる血管内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子（*NOS3*）Glu298Asp 多型およびアンジオテンシノーゲン遺伝子（*AGT*）M235T 多型の解析を行なったが、各々、OPLL 発症との関連を認めなかった。

OPLL 発症予防の効率化のために、また発症機構を解明するためにも、今後更なる要因の究明が必要と考えられる。

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²⁾。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³⁾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 β （*RXR β* ）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法を用いて遺伝子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) 血管内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子 (*NOS3*) Glu298Asp 多型 A アリルの遺伝子頻度は OPLL 群で 0.09、病院対照群で 0.15 と、両群間に有意差を認めなかった。

(2) アンジオテンシノーゲン遺伝子 (*AGT*) M235T 多型 T アリルの遺伝子頻度は OPLL 群で 0.78、病院対照群で 0.78 と、両群間に有意差を認めなかった。

(3) 以下は本研究期間全体において行なった成果である。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。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 ($p=0.05$ 、 $p<0.05$)。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 ($p<0.05$)。ビタミン D 受容体遺伝子 (*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 ($p<0.01$)。一方、Lipoprotein Lipase 遺伝子 Hind III 多型では H+ の遺伝子頻度が OPLL 症例群で 0.80、病院対照群で 0.84、COL11A2 遺伝子 Glu272Lys (G→A) 多型の A の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.31、病院対照群で 0.22、COL11A2 遺伝子 T634A の A の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.30、病院対照群で 0.22、住民対照で 0.23、Nucleotide Pyrophosphatase 遺伝子 IVS15-14T→C 多型の C の遺伝子頻度は、OPLL 症例群で 0.018、病院対照群で 0.017 であり、OPLL 症例と対照との間に有意差は認めなかった。

生活習慣の単変量解析では、上記要因以外に、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。*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

今回の研究期間においては *VDR FF* 型と *OPLL* との関連が初めて明らかになった。今回の *VDR* タイピングの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。

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。今年度は動脈硬化に関連すると考えられる 2 つの遺伝子多型について解析を行なったが、有意な関連はみられなかった。今後も動脈硬化や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が必要と考えられる。

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、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

なし

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 (佐賀医科大学整形外科)、浅見豊子 (佐賀医科大学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)、古楯正洋 (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 (佐賀医科大学整形外科)、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

特発性大腿骨頭壊死症の手術施行に対する予測因子

— 定点モニタリングシステムを利用した検討 —

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）の予防と治療の標準化を目的とした総合研究班（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、「手術施行」に対する予測因子として基本的な臨床疫学特性を検討することを試みた。

一次解析結果は、すでに平成18年度に報告済みである。しかし、その解析過程でさらに検討すべき課題が明らかになったため、今年度は詳細解析を行った。

今回の解析対象は、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ION関節1,922関節のうち、病型・病期が旧分類で記載されている1,352関節とした。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、Coxの比例ハザードモデルにより、システム登録時に情報収集した各種要因のハザード比（HR）を算出した。①左右の関節別の層化解析、②施設別の層化解析、③確定診断直後に手術を施行された関節を除外した解析を行い、以下の結果を得た。

- ① 本研究はIONの疾患特殊性のため、関節単位での解析を行った。しかし、今回のデータに関しては、両側罹患例の場合などに個人の特性を重複して数えることによる影響は認めなかった。
- ② 施設により病型・病期のHRが著しく異なり、手術施行基準などに関する施設差が示唆された。
- ③ 確定診断直後に手術を施行された関節を除外した結果、病型と手術施行の関連は保たれていたが、病期については頑健性を認めなかった。

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概要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) の予防と治療の標準化を目的とした総合研究班 (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。私たちは平成 17 年度より、当該システムにより構築されたデータベースを活用することにより、ION の予後に関連する要因を検討する手法を試みてきた。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」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。

一次解析結果はすでに平成 18 年度に報告済みである。その結果、手術施行の予測因子として概要を提示しえたものの、さらに考慮すべき以下の課題が明らかとなった。

- ① ION の疾患特殊性のため、本研究では関節単位の検討を行った。しかし、両側罹患例については、個人の特性を重複して数えることによる未知の影響が否定できない。
- ② 定点モニタリングシステムには多数の施設が参加しているため、手術施行基準の違いなどに関する施設差を考慮す

る必要がある。

- ③ 昨年度の一次解析結果では、病型・病期分類のカテゴリの上昇に伴って手術施行に対するハザード比 (HR) が上昇し、傾向性も有意であった。しかし、ION 確定診断から手術までの期間が平均 7 か月と短かったことから、これらの関連は手術施行基準を含んでおり、過大評価されていると考えられる。

以上の課題に取り組むため、本年度は詳細解析を行ったので、結果を報告する。

B. 研究方法

定点モニタリングシステムで使用している新患調査票と手術調査票の記載項目を表 1 に示す。なお、「定点モニタリングシステムの概要」、「ION の疾患特殊性 (関節単位で解析を行う必要性)」については、昨年度の報告書に詳述している¹⁾。

1) 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 関節を抽出した。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、1,922 関節を解析対象の候補とした。

なお、ION の病型・病期分類は、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)。解析対象候補である1,922関節のうち、旧分類による病型・病期が記載されているものは1,352関節、新分類による病型・病期が記載されているものは570関節であった。今回の詳細解析では統計学的検出力を保つため、病型・病期が旧分類で記載されている1,352関節を解析対象とした。

なお、旧分類の病型・病期の詳細を図1に示す。

2) データ連結

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。

3) 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、システム登録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。

(倫理面への配慮)

定点モニタリングシステムの運営手法およびデータの活用方針については、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。

C. 研究結果

表2に、手術施行に対する登録時の各要因のHRを示す。表中の要因の影響を互いに補正した後の調整HR(Adjusted HR)をみると、性、誘因については手術施行との関連を認めなかった。ION確定診断時年齢が高齢であるほどHRが低下した。35歳未

満を基準とすると、35-49歳のHR(95%CI)は0.92(0.73-1.16)、50歳以上では0.77(0.60-0.97)であり、傾向性も有意であった(Trend $P=0.028$)。病型についてはType I-AあるいはI-Bを基準とすると、Type I-CのHR(95%CI)は3.66(2.31-5.80)と有意に上昇した。病期についても、Stage IあるいはIIを基準とすると、Stage IIIあるいはIVのHR(95%CI)は2.21(1.80-2.72)と有意に上昇した。

表2の結果に基づき、さらに左右の関節別に層化した解析結果を表3に示す。年齢については、左関節でのみ、有意な負の関連を認めた。病型・病期については層化した後も有意なHRの上昇を認め、全関節を対象とした解析結果(表2)と比較しても点推定値はほとんど変わらなかった。

表4に、施設別に層化した解析結果を示す。今回は、新患・手術ともに比較的多数の症例を報告している2施設での検討を行った。両施設ともに、手術施行に対する年齢の有意な影響を認めなかった。病型・病期については、施設Aでは病型のHRが有意に上昇したのに対し、施設Bでは病期のHRが有意に上昇した。

表5に、診断直後の手術施行関節を除外した解析結果を示す。表3、4の結果より、多変量解析モデルでは表中の要因に加えて施設差のみ考慮した。診断後3か月以内(ION確定診断～手術までの期間の中央値)、8か月以内(75%点)、12か月以内に手術を施行した関節を解析対象から順次除外するに従って、病型と手術施行の関連はより強くなった。一方、病期についてはStage IIIあるいはIVのHRが徐々に1に近づき、最終的には有意な関連を認めなくな

った。

D. 考察

1) 左右の関節の影響について

今回、左右の関節別に層化した検討を行ったが、全関節を対象とした検討で特に明瞭な関連を認めた病型・病期分類に関しては、層化の後も同様の傾向であった。本研究はIONの疾患特殊性のため、「関節単位」での検討を行ったが、今回のデータセットに関しては、両側罹患例の場合などに個人の特性を重複して数えあげている影響は明らかではなかった。

2) 施設差について

IONの手術施行にあたっては、施設毎に独自の施行基準が設定されている可能性がある。今回、報告症例数が多い2施設に限って検討を行ったが、病型・病期分類のHRの値が大きく異なっていたため、施設差を考慮すべきことが明らかとなった。

3) 手術施行基準の影響について

全関節を対象とした解析結果では、重症度を示す病型・病期分類と手術施行の関連が最も明瞭であった。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²⁾。従って、重症度との関連は手術施行基準の影響を含んでいると考えられる。

確定診断直後に手術を施行した関節を順次除外して解析した結果、病型分類と手術施行の関連は保たれていたが、病期分類については頑健性を認めなかった。理由として、病型分類は帯状硬化像により同定できる大腿骨頭壊死領域の広さで判定するのに

対し、病期分類は骨頭圧潰の有無が判定基準に含まれているという違いが考えられる。骨頭圧潰は患部の疼痛発生に直接関与するため、症状の除去という観点から速やかに手術が施行される可能性が高い。従って、手術施行に対する予測因子としては、病型分類の方が適切であるかもしれない。

E. 結語

本研究はあくまでも既存のデータベースを活用したものであるため、検討可能な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概要を提供することは有用であると考えられた。

謝辞

ION 定点モニタリングシステムについて、ご多忙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。

参考文献

- 1) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一: 定点モニタリング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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・特定疾患の疫学に関する研究. 平成18年度総括・分担研究報

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) .

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

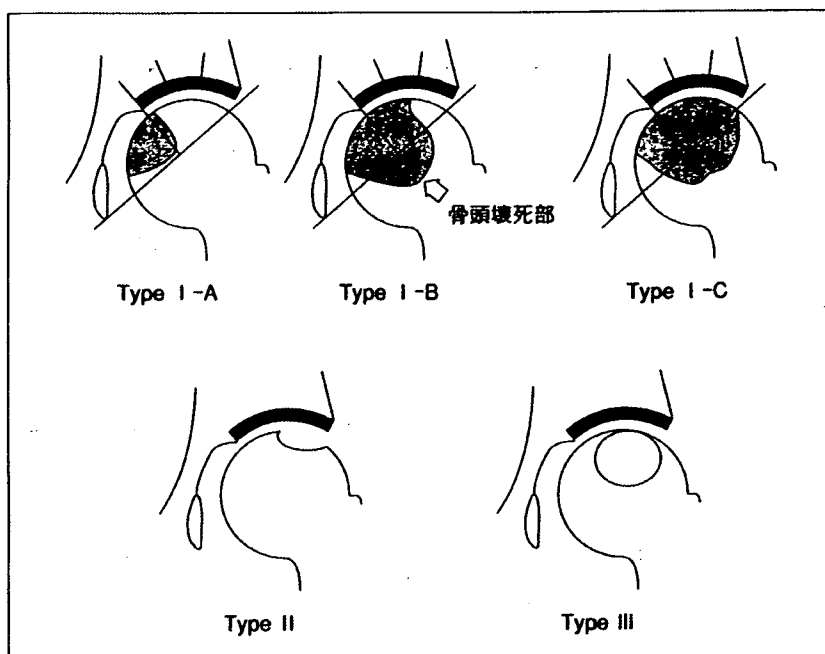
表 1. 新患調査票および手術調査票の記載項目

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
-



特発性大腿骨頭壊死症の病型分類

Type I (帯状硬化像)

単純X線や断層撮影により大腿骨頭壊死領域が帯状硬化像により同定できるもの。X線正面像で寛骨臼荷重部との相対的な位置関係からA, B, Cの3群に分類する。

Type I-A 骨頭壊死部が寛骨臼荷重部の内側1/3以下を占めるもの。

この型は圧潰進行の危険性はほとんどないので単なるX線経過観察でよい。

Type I-B 骨頭壊死部が寛骨臼荷重部の内側1/3を超え、2/3以下を占めるもの。

圧潰進行の危険性は20%以下、部分荷重による嚴重な経過観察を要する。

圧潰の進行がみられたら早急に観血的処置を要する。

Type I-C 骨頭壊死部が寛骨臼荷重部の内側2/3を超えるもの。

圧潰変形の危険性が高いので早急に適切な処置を要する。

病期分類

Stage I : preradiological stage

X線像に異常の見られない時期。骨シンチグラムか骨生検、MRIで診断する

Stage II : early stage with non or minimum collapse less than 2mm

X線像で変化は見られるが、骨頭圧潰がほとんどない時期 (2mm以下)

Stage III : collapsed stage

骨頭圧潰が明らかな時期

Stage IV : osteoarthritic stage

変形性関節症に進行した時期

図1. 特発性大腿骨頭壊死症の病型・病期分類

(病型分類のうち、Type II, IIIは今回の解析で使用しなかったため、説明文を省略した)

表2. 「手術施行」に対する各要因のハザード比

要因	手術関節 (n=471)	対象関節 (N=1352)	(%)	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR ¹⁾ (95%CI)
性別					
男性	305 /	854	(36)	1	1
女性	166 /	498	(33)	0.90 (0.74 - 1.09)	1.00 (0.81 - 1.25)
確定診断時年齢					
<35	167 /	440	(38)	1	1
35-49	173 /	464	(37)	0.98 (0.79 - 1.21)	0.92 (0.73 - 1.16)
50-	131 /	445	(29)	0.76 (0.60 - 0.95)	0.77 (0.60 - 0.97)
未記入	0 /	3		Trend <i>P</i> =0.018	Trend <i>P</i> =0.028
誘因					
両方なし	42 /	133	(32)	1	1
ステロイド	226 /	702	(32)	0.99 (0.71 - 1.38)	0.93 (0.65 - 1.33)
アルコール	170 /	438	(39)	1.29 (0.92 - 1.80)	1.07 (0.74 - 1.56)
両方あり	33 /	78	(42)	1.39 (0.88 - 2.19)	1.23 (0.73 - 2.05)
未記入	0 /	1			
病型分類(旧)					
Type I-A, I-B	20 /	210	(10)	1	1
Type I-C	407 /	982	(41)	5.23 (3.34 - 8.19)	3.66 (2.31 - 5.80)
未記入	44 /	160			
病期分類(旧)					
Stage I, II	165 /	732	(23)	1	1
Stage III, IV	304 /	595	(51)	2.80 (2.31 - 3.38)	2.21 (1.80 - 2.72)
未記入	2 /	25			

1) 表中の要因で補正。

表3. 「手術施行」に対する各要因のハザード比 --- 左右の関節別の層化解析

要因	右関節				左関節			
	手術関節 / 対象関節 (N=671)	(%)	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR ¹⁾ (95%CI)	手術関節 / 対象関節 (N=681)	(%)	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR ¹⁾ (95%CI)
性別								
男性	159 / 426	(37)	1	1	146 / 428	(34)	1	1
女性	87 / 245	(36)	0.92 (0.71 - 1.19)	0.97 (0.72 - 1.32)	79 / 253	(31)	0.88 (0.67 - 1.16)	1.04 (0.76 - 1.42)
確定診断時年齢								
<35	82 / 214	(38)	1	1	85 / 226	(38)	1	1
35-49	91 / 237	(38)	1.00 (0.74 - 1.35)	0.94 (0.68 - 1.31)	82 / 227	(36)	0.96 (0.71 - 1.29)	0.90 (0.65 - 1.24)
50-	73 / 218	(33)	0.86 (0.63 - 1.18)	0.83 (0.60 - 1.16)	58 / 227	(26)	0.65 (0.47 - 0.91)	0.71 (0.50 - 0.99)
未記入	0 / 2		Trend P=0.367	Trend P=0.271	0 / 1		Trend P=0.014	Trend P=0.050
誘因								
両方なし	26 / 64	(41)	1	1	16 / 69	(23)	1	1
ステロイド	114 / 348	(33)	0.73 (0.48 - 1.12)	0.73 (0.45 - 1.18)	112 / 354	(32)	1.41 (0.83 - 2.37)	1.20 (0.69 - 2.08)
アルコール	88 / 220	(40)	0.95 (0.62 - 1.48)	0.85 (0.52 - 1.39)	82 / 218	(38)	1.81 (1.08 - 3.09)	1.38 (0.79 - 2.44)
両方あり	18 / 39	(46)	1.12 (0.62 - 2.05)	0.94 (0.47 - 1.88)	15 / 39	(38)	1.78 (0.88 - 3.60)	1.63 (0.75 - 3.54)
未記入					0 / 1			
病型分類(旧)								
Type I-A, I-B	10 / 98	(10)	1	1	10 / 112	(9)	1	1
Type I-C	210 / 490	(43)	4.88 (2.64 - 9.39)	3.35 (1.74 - 6.47)	197 / 492	(40)	5.44 (2.88 - 10.3)	3.99 (2.09 - 7.62)
未記入	26 / 83				18 / 77			
病期分類(旧)								
Stage I, II	76 / 338	(22)	1	1	89 / 394	(23)	1	1
Stage III, IV	169 / 320	(53)	2.94 (2.24 - 3.85)	2.20 (1.63 - 2.97)	135 / 275	(49)	2.64 (2.02 - 3.46)	2.22 (1.66 - 2.97)
未記入	1 / 13				1 / 12			

1) 表中の要因で補正。

表4. 「手術施行」に対する各要因のハザード比 — 施設別の層化解析

要因	施設A				施設B			
	手術開節 / 対象開節 (n=140) / (N=310)	(%)	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR ¹⁾ (95%CI)	手術開節 / 対象開節 (n=58) / (N=118)	(%)	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR ¹⁾ (95%CI)
性別								
男性	93 / 207	(45)	1	1	40 / 80	(50)	1	1
女性	47 / 103	(46)	0.99 (0.70 - 1.41)	1.21 (0.80 - 1.83)	18 / 38	(47)	0.95 (0.55 - 1.66)	0.92 (0.50 - 1.69)
確定診断時年齢								
<35	59 / 113	(52)	1	1	19 / 36	(53)	1	1
35-49	50 / 100	(50)	0.91 (0.63 - 1.33)	0.93 (0.62 - 1.41)	23 / 44	(52)	0.96 (0.52 - 1.76)	0.74 (0.39 - 1.40)
50-	31 / 97	(32)	0.56 (0.36 - 0.86)	0.69 (0.43 - 1.09)	16 / 38	(42)	0.73 (0.38 - 1.42)	0.64 (0.32 - 1.27)
			Trend P=0.010	Trend P=0.117			Trend P=0.352	Trend P=0.196
嚙因								
両方なし	6 / 25	(24)	1	1	5 / 10	(50)	1	1
ステロイド	72 / 161	(45)	1.96 (0.85 - 4.51)	1.90 (0.81 - 4.45)	28 / 58	(48)	0.86 (0.33 - 2.22)	0.64 (0.25 - 1.69)
アルコール	56 / 115	(49)	2.33 (1.004 - 5.41)	2.24 (0.95 - 5.30)	22 / 45	(49)	0.87 (0.33 - 2.29)	0.48 (0.18 - 1.30)
両方あり	6 / 9	(67)	3.37 (1.09 - 10.4)	1.91 (0.47 - 7.75)	3 / 5	(60)	1.18 (0.28 - 4.94)	1.23 (0.28 - 5.35)
病型分類(旧)								
Type I-A, I-B	4 / 59	(7)	1	1	4 / 20	(20)	1	1
Type I-C	123 / 222	(55)	11.0 (4.08 - 29.9)	9.77 (3.54 - 27.0)	54 / 97	(56)	3.34 (1.21 - 9.23)	1.65 (0.54 - 5.07)
未記入	13 / 29				0 / 1			
病期分類(旧)								
Stage I, II	55 / 157	(35)	1	1	12 / 50	(24)	1	1
Stage III, IV	85 / 149	(57)	2.07 (1.47 - 2.91)	1.30 (0.89 - 1.90)	46 / 67	(69)	3.93 (2.07 - 7.46)	3.89 (1.91 - 7.91)
未記入	0 / 4				0 / 1			

1) 表中の要因で補正。

表5. 「手術施行」に対する各要因のハザード比 — 施設差を考慮し、診断直後の手術施行関節を除外した解析

要因	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR ¹⁾ (95%CI)	Adjusted HR ²⁾ (95%CI)	Adjusted HR ³⁾ (95%CI)	Adjusted HR ⁴⁾ (95%CI)	Adjusted HR ⁵⁾ (95%CI)
性別						
男性	1	1	1	1	1	1
女性	0.90 (0.74 - 1.09)	1.00 (0.81 - 1.25)	1.03 (0.82 - 1.28)	0.96 (0.70 - 1.30)	1.34 (0.87 - 2.07)	1.66 (0.97 - 2.85)
確定診断時年齢						
<35	1	1	1	1	1	1
35-49	0.98 (0.79 - 1.21)	0.92 (0.73 - 1.16)	0.87 (0.68 - 1.10)	0.71 (0.51 - 0.98)	0.86 (0.55 - 1.36)	0.87 (0.50 - 1.51)
50-	0.76 (0.60 - 0.95)	0.77 (0.60 - 0.97)	0.75 (0.58 - 0.95)	0.57 (0.41 - 0.81)	0.49 (0.29 - 0.82)	0.45 (0.24 - 0.85)
	Trend P=0.018	Trend P=0.028	Trend P=0.018	Trend P=0.013	Trend P=0.007	Trend P=0.014
誘因						
両方なし	1	1	1	1	1	1
ステロイド	0.99 (0.71 - 1.38)	0.93 (0.65 - 1.33)	0.96 (0.67 - 1.38)	1.35 (0.77 - 2.38)	1.05 (0.51 - 2.16)	0.91 (0.37 - 2.22)
アルコール	1.29 (0.92 - 1.80)	1.07 (0.74 - 1.56)	1.07 (0.73 - 1.55)	1.28 (0.72 - 2.30)	0.97 (0.45 - 2.07)	1.19 (0.47 - 3.00)
両方あり	1.39 (0.88 - 2.19)	1.23 (0.73 - 2.05)	1.68 (0.99 - 2.84)	2.43 (1.41 - 5.16)	1.90 (0.67 - 5.35)	2.14 (0.61 - 7.50)
病型分類(旧)						
Type I-A, I-B	1	1	1	1	1	1
Type I-C	5.23 (3.34 - 8.19)	3.66 (2.31 - 5.80)	3.85 (2.42 - 6.12)	4.79 (2.49 - 9.22)	4.64 (1.98 - 10.9)	5.29 (1.87 - 15.0)
病期分類(旧)						
Stage I, II	1	1	1	1	1	1
Stage III, IV	2.80 (2.31 - 3.38)	2.21 (1.80 - 2.72)	2.06 (1.67 - 2.54)	2.03 (1.53 - 2.71)	1.79 (1.20 - 2.67)	1.55 (0.95 - 2.53)

- 1) 表中の要因で補正。
- 2) 表中の要因で補正し、施設差を考慮。
- 3) 表中の要因で補正し、施設差を考慮。また、診断後3か月以内に手術を施行した関節(214人; 手術関節の45%)を除外。
- 4) 表中の要因で補正し、施設差を考慮。また、診断後8か月以内に手術を施行した関節(344人; 手術関節の73%)を除外。
- 5) 表中の要因で補正し、施設差を考慮。また、診断後12か月以内に手術を施行した関節(384人)を除外。

特定大規模施設における特発性大腿骨頭壊死症の臨床像の特徴

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）

研究要旨

特定大規模施設における特発性大腿骨頭壊死症（ION）の臨床像を明らかにするため、定点モニタリングシステムにより収集した情報と全国疫学調査から得られた情報の比較検討を行った。

定点モニタリングシステムに 2007 年 9 月現在登録されている ION 症例のうち、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、確定診断時年齢の分布が若年層に偏り（ $P=0.007$ ）、骨切り術の頻度が多い傾向を認めた（ $P=0.069$ ）。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、統計学的に有意な相違点を認めなかった。

定点モニタリングシステムにより収集した ION の臨床像については、上記 2 変数に関する特徴が示唆された。特定大規模施設における臨床像を一般化するにあたっては、その情報の特徴を踏まえることが重要と考えられた。

A. 研究目的

「特発性大腿骨頭壊死症（ION）の予防と治療の標準化を目的とした総合研究班（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、「定点モニタリングシステム」を運営している。当該システムは、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、登録する手法である¹⁾。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、2007 年 9 月時点で、新患症例 1,838 人、手術症例 1,327 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ところにある。しかし、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、特定大規模施設を調査対象とすることによる特徴が存在すると考えられる。

今回、特定大規模施設におけるIONの臨床像の特徴を明らかにするため、定点モニタリングシステムにより収集した情報と、2005年に実施した全国疫学調査結果の比較検討を行った。

B. 研究方法

定点モニタリングシステムに2007年9月現在登録されているION症例のうち、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症例のうち、2004年の1年間に確定診断を受けた者275人とした。

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については、過去の研究報告書に詳述している¹⁻⁴⁾。

(倫理面への配慮)

定点モニタリングシステムの運営手法およびデータの活用方針については、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。

C. 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2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(表3)、対象者を女性に限定した場合に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($P=0.252$)。誘因別に層化した検討では(表4)、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($P=0.516$)。

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、定点モニタリング、全国疫学調査

ともに「ステロイド全身投与歴あり」と記載がある者をさらに選定した。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、全国疫学調査ともに最も高い割合を示したものは全身性エリテマトーデス（SLE）であった。

表6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選定した。分布はほぼ同様であり、有意差も認めなかった。

表7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選定した。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⁵⁾、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）を検討すると、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。

D. 考察

定点モニタリングシステムにより収集した特定大規模施設における患者像は、全国疫学調査結果と比較して、ION 確定診断時の年齢が低く、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。

1) 確定診断時年齢について

定点モニタリングシステムによる報告症例のION 確定診断時年齢が低い傾向は、女性、あるいはステロイド性IONに限定した検討でも同様に認められた。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初することより、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。

2) 術式について

定点モニタリングシステムによる報告症例では、全国疫学調査と比較し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