

Table 1. Previous studies in relation to associated factors for All ONFH or non-steroidal ONFH (ONFH: osteonecrosis of the femoral head)

Study design: Comparison studies

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Year/ Follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result																										
1	Hadjigeorgiou GM, et al. 2007 Greece	Case-control 2002-2004	Case:104 (M:75/F:29) Control:113 (M:83/F:30) matched for age, sex	38.5 39.8	PON1 polymorphism: M55L alleles and genotypes PON1 polymorphism: Q192R Q alleles (vs. R) QQ genotype (vs. QR/RR) no association OR (95%CI) = 2.21 (1.30 - 3.42) OR (95%CI) = 2.26 (1.29 - 4.19)																										
2	Hong JM, et al. 2007 Korea	Case-control 2002-2005	Case:384 (M:306/F:78, I:129/A:196/S:59) Control:237 (M:151/F:86)	49.4 39.8	HIF1 α polymorphism: Among male idiopathic ONFH, allele frequency of -2755C>A, genotype frequency of +41224T>C and +51610C>T, and haplotype frequency of CTCC was significantly higher than controls (p=0.0409, 0.0113, 0.0269, 0.017, respectively).																										
3	Koo KH, et al. 2006 Korea	Case-control 2003-2005	Case:103 (M:87/F:16, I:50/S:29/A:24) Control:103 (M:87/F:16) matched for age, sex	38.4 37.9	<table border="0"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>Frequency (cases vs. controls)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eNOS: 27 bp repeat polymorphism in intron 4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>[For all ON]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4a allele (vs. 4b)</td> <td>6.8% vs. 2.4%, p=0.0345</td> </tr> <tr> <td>4a/b genotype (vs. 4a/a+4b/b)</td> <td>13.6% vs. 4.9%, p=0.0302</td> </tr> <tr> <td>[For idiopathic ON]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4a allele (vs. 4b)</td> <td>9.0% vs. 2.4%, p=0.0297</td> </tr> <tr> <td>4a/b genotype (vs. 4a/a+4b/b)</td> <td>18.0% vs. 4.9%, p=0.0246</td> </tr> <tr> <td>eNOS: Glu298Asp polymorphism in exon 7</td> <td>no difference</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	Frequency (cases vs. controls)	eNOS: 27 bp repeat polymorphism in intron 4		[For all ON]		4a allele (vs. 4b)	6.8% vs. 2.4%, p=0.0345	4a/b genotype (vs. 4a/a+4b/b)	13.6% vs. 4.9%, p=0.0302	[For idiopathic ON]		4a allele (vs. 4b)	9.0% vs. 2.4%, p=0.0297	4a/b genotype (vs. 4a/a+4b/b)	18.0% vs. 4.9%, p=0.0246	eNOS: Glu298Asp polymorphism in exon 7	no difference								
Variables	Frequency (cases vs. controls)																														
eNOS: 27 bp repeat polymorphism in intron 4																															
[For all ON]																															
4a allele (vs. 4b)	6.8% vs. 2.4%, p=0.0345																														
4a/b genotype (vs. 4a/a+4b/b)	13.6% vs. 4.9%, p=0.0302																														
[For idiopathic ON]																															
4a allele (vs. 4b)	9.0% vs. 2.4%, p=0.0297																														
4a/b genotype (vs. 4a/a+4b/b)	18.0% vs. 4.9%, p=0.0246																														
eNOS: Glu298Asp polymorphism in exon 7	no difference																														
4	Björkman A, et al. 2004 Sweden	Case-control 1987-2001	Case:63 (M:27/F:36, I:35/S:23/A:5) Control:282	- -	<table border="0"> <tbody> <tr> <td>factor V Leiden or prothrombin 20210A gene mutation</td> <td>OR (95%CI) = 2.7 (1.2 - 5.8)</td> </tr> <tr> <td>[For idiopathic ON]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>[For steroid/alcohol-induced ON]</td> <td>no association</td> </tr> </tbody> </table>	factor V Leiden or prothrombin 20210A gene mutation	OR (95%CI) = 2.7 (1.2 - 5.8)	[For idiopathic ON]		[For steroid/alcohol-induced ON]	no association																				
factor V Leiden or prothrombin 20210A gene mutation	OR (95%CI) = 2.7 (1.2 - 5.8)																														
[For idiopathic ON]																															
[For steroid/alcohol-induced ON]	no association																														
5	Zalavras CG, et al. 2004 Greece	Case-control -	Case:72 (M:51/F:21, I:23/Secondary:49) Control:300 healthy blood donors	31 -	<table border="0"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>OR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[For all ON]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>factor V Leiden</td> <td>4.5 (2.0 - 10.0)</td> </tr> <tr> <td>prothrombin 20210A gene mutation</td> <td>1.6 (0.4 - 6.1)</td> </tr> <tr> <td>either mutation</td> <td>3.6 (1.8 - 7.3)</td> </tr> <tr> <td>[For idiopathic ON]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>factor V Leiden</td> <td>5.7 (1.8 - 17.5)</td> </tr> <tr> <td>prothrombin 20210A gene mutation</td> <td>3.5 (0.7 - 17.4)</td> </tr> <tr> <td>either mutation</td> <td>5.5 (2.1 - 14.9)</td> </tr> <tr> <td>[For secondary ON]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>factor V Leiden</td> <td>4.0 (1.6 - 10.0)</td> </tr> <tr> <td>prothrombin 20210A gene mutation</td> <td>0.8 (0.1 - 6.2)</td> </tr> <tr> <td>either mutation</td> <td>2.8 (1.2 - 6.6)</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	OR (95%CI)	[For all ON]		factor V Leiden	4.5 (2.0 - 10.0)	prothrombin 20210A gene mutation	1.6 (0.4 - 6.1)	either mutation	3.6 (1.8 - 7.3)	[For idiopathic ON]		factor V Leiden	5.7 (1.8 - 17.5)	prothrombin 20210A gene mutation	3.5 (0.7 - 17.4)	either mutation	5.5 (2.1 - 14.9)	[For secondary ON]		factor V Leiden	4.0 (1.6 - 10.0)	prothrombin 20210A gene mutation	0.8 (0.1 - 6.2)	either mutation	2.8 (1.2 - 6.6)
Variables	OR (95%CI)																														
[For all ON]																															
factor V Leiden	4.5 (2.0 - 10.0)																														
prothrombin 20210A gene mutation	1.6 (0.4 - 6.1)																														
either mutation	3.6 (1.8 - 7.3)																														
[For idiopathic ON]																															
factor V Leiden	5.7 (1.8 - 17.5)																														
prothrombin 20210A gene mutation	3.5 (0.7 - 17.4)																														
either mutation	5.5 (2.1 - 14.9)																														
[For secondary ON]																															
factor V Leiden	4.0 (1.6 - 10.0)																														
prothrombin 20210A gene mutation	0.8 (0.1 - 6.2)																														
either mutation	2.8 (1.2 - 6.6)																														

Table continues.

Table 1. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Year/ Follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result														
6	Hadjigeorgiou GM, et al. 2004 Greece	Case-control -	Case:51 (M:35/F:16) Control:86 (M:56/F:30) matched for age, sex	36.2 31.2	White matter lesion (WML) were detected in 29 (29/51; 56.9%) patients with osteonecrosis of the femoral head (p<0.0001, compared to control group). The frequency of history of corticosteroid treatment was statistically lower in patients with WML compared to those without it (58.6 vs. 90.1%, p=0.03).														
7	Sakata R, et al. 2003 Japan	Case-control 1994-2001	Case:43 (M:34/F:9) without history of systemic corticosteroid use Control:86 (M:68/F:18) matched for ethnicity, gender, age, department, date of initial examination	M:46.53 F:54.11 M:44.65 F:54.44	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>OR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[Among male]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Occupation by workload intensity (heavier vs. lighter)</td> <td>5.785 (1.211 - 27.635)</td> </tr> <tr> <td>BMI at examination (/ kg/m²)</td> <td>0.787 (0.601 - 1.032)</td> </tr> <tr> <td>ALHD2 genotype (1/1 vs. 1/2 or 2/2)</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>Frequency of green tea drinking (<3 or 4 times/w vs. everyday)</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>Cumulative alcohol consumption (/drink-years)</td> <td>1.016 (1.004 - 1.028)</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	OR (95%CI)	[Among male]		Occupation by workload intensity (heavier vs. lighter)	5.785 (1.211 - 27.635)	BMI at examination (/ kg/m ²)	0.787 (0.601 - 1.032)	ALHD2 genotype (1/1 vs. 1/2 or 2/2)	no association	Frequency of green tea drinking (<3 or 4 times/w vs. everyday)	no association	Cumulative alcohol consumption (/drink-years)	1.016 (1.004 - 1.028)
Variables	OR (95%CI)																		
[Among male]																			
Occupation by workload intensity (heavier vs. lighter)	5.785 (1.211 - 27.635)																		
BMI at examination (/ kg/m ²)	0.787 (0.601 - 1.032)																		
ALHD2 genotype (1/1 vs. 1/2 or 2/2)	no association																		
Frequency of green tea drinking (<3 or 4 times/w vs. everyday)	no association																		
Cumulative alcohol consumption (/drink-years)	1.016 (1.004 - 1.028)																		
8	Tektonidou MG, et al 2003 Greece	Comparison study -	30 primary APS patients (M:7/F:23) without history of corticosteroid use 19 SLE patients (M:5/F:14) without history of corticosteroid use 10 without aCL, 9 with aCL but not APS 30 healthy subjects (M:7/F:23) matched for age and sex to the patients with primary APS *APS: antiphospholipid syndrome, aCL:anticardiolipin antibodies		Prevalence of asymptomatic avascular osteonecrosis primary APS patients: 20% SLE patients: 0% healthy subjects: 0%														
9	Miller KD, et al 2002 US	Comparison study 1999	339 asymptomatic HIV-infected adults (M:311/F:28) 118 HIV-negative volunteers matched for age and sex	with ON: 44.4, without ON: 41.9	Prevalence of osteonecrosis of hip on MRI: HIV-infected 4.4% , HIV-negative 0% Among HIV-infected patients, osteonecrosis occurred more frequently in those with: any lifetime use of systemic corticosteroids, lipid lowering agents, or testosterone a history of routine exercise by weightlifting or bodybuilding detectable levels of anticardiolipin antibodies														
10	Miyaniishi K, et al 1999 Japan	Case-control 1996-1997	Case:50 (M:34/F:16, S:20/A:18/I:12) Control: A. 50 healthy Japanese volunteers (M:34/F:16) matched for age and sex B. 9 traumatic ON patients (M:5/F:4) C. 23 osteoarthritis (OA) patients (M:7/F:16)	44.4 44.4 30.3 45.7	Case vs. Control A: high apo B/apo A1 ratio was significantly associated The apo B/apo A1 ratio in the cases was significantly higher than that in the control A (p<0.001), control B (p<0.01), or control C (p<0.001), but there was no significant difference between the three control groups.														

Table continues.

Table 1. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Year/ Follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result																								
11	Korompilias AV, et al. 1997 US	Case-control -	Case:40 (M:25/F:15, S:21/A:9/I:7/O:3) Control:100 (M:52/F:48) from healthy laboratory personnel	34.3 37	Presence of anticardiolipin titer: Case 37.5% , Control 1% (p<0.001) Among cases: positive for IgM alone: 15% positive for IgA alone: 15% positive for IgM and IgA: 7.5%																								
12	Moskal JT, et al 1997 US	Comparison study 1987-1995	Case:19 (M:5/F:14), idiopathic	52	16 patients had an elevated serum cholesterol level (220+ mg/dl). The patients with idiopathic avascular osteonecrosis had statistically significantly (p<0.0031) elevated cholesterol levels compared with the value expected for the general population.																								
13	Shibata A, et al 1996 Japan	Case-control 1988-1994	Case:90 (M:64/F:26) without history of systemic corticosteroid use Control:180 (M:128/F:52) matched for sex, age, ethnicity, department	M:49.0, F:56.7 M:49.0 F:56.3	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>OR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[Among male]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Smoking habit (exsmoker, current vs. nonsmoker)</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>Daily no. of cigarettes (1-9, 10-19, 20+ vs. non- or ex-smoker)</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>Pack-years (<10, <20, <30, 30+ vs. never)</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>Drinking habit (current vs. nondrinker or exdrinker)</td> <td>27.09 (2.80 - 262.35)</td> </tr> <tr> <td>Daily alcohol consumption [ml] (<56, <84, 84+ vs. nondrinker or <28)</td> <td>10.23 (1.02 - 102.12), 17.64 (2.74 - 113.73), 36.71 (5.51 - 244.74) trend p<0.001</td> </tr> <tr> <td>Cumulative alcohol consumption [drink-years] (<20, <30, 30+ vs. nondrinker or <10)</td> <td>1.61 (0.16 - 16.27), 6.92 (0.48 - 99.18), 45.94 (5.64 - 374.26) trend p<0.001</td> </tr> <tr> <td>Flushing pattern</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>History of liver diseases</td> <td>4.79 (0.93 - 24.65)</td> </tr> <tr> <td>Occupational history</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>BMI (<23, 23+ vs. <23)</td> <td>0.16 (0.04 - 0.67), 0.16 (0.04 - 0.62), trend p<0.05</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	OR (95%CI)	[Among male]		Smoking habit (exsmoker, current vs. nonsmoker)	no association	Daily no. of cigarettes (1-9, 10-19, 20+ vs. non- or ex-smoker)	no association	Pack-years (<10, <20, <30, 30+ vs. never)	no association	Drinking habit (current vs. nondrinker or exdrinker)	27.09 (2.80 - 262.35)	Daily alcohol consumption [ml] (<56, <84, 84+ vs. nondrinker or <28)	10.23 (1.02 - 102.12), 17.64 (2.74 - 113.73), 36.71 (5.51 - 244.74) trend p<0.001	Cumulative alcohol consumption [drink-years] (<20, <30, 30+ vs. nondrinker or <10)	1.61 (0.16 - 16.27), 6.92 (0.48 - 99.18), 45.94 (5.64 - 374.26) trend p<0.001	Flushing pattern	no association	History of liver diseases	4.79 (0.93 - 24.65)	Occupational history	no association	BMI (<23, 23+ vs. <23)	0.16 (0.04 - 0.67), 0.16 (0.04 - 0.62), trend p<0.05
Variables	OR (95%CI)																												
[Among male]																													
Smoking habit (exsmoker, current vs. nonsmoker)	no association																												
Daily no. of cigarettes (1-9, 10-19, 20+ vs. non- or ex-smoker)	no association																												
Pack-years (<10, <20, <30, 30+ vs. never)	no association																												
Drinking habit (current vs. nondrinker or exdrinker)	27.09 (2.80 - 262.35)																												
Daily alcohol consumption [ml] (<56, <84, 84+ vs. nondrinker or <28)	10.23 (1.02 - 102.12), 17.64 (2.74 - 113.73), 36.71 (5.51 - 244.74) trend p<0.001																												
Cumulative alcohol consumption [drink-years] (<20, <30, 30+ vs. nondrinker or <10)	1.61 (0.16 - 16.27), 6.92 (0.48 - 99.18), 45.94 (5.64 - 374.26) trend p<0.001																												
Flushing pattern	no association																												
History of liver diseases	4.79 (0.93 - 24.65)																												
Occupational history	no association																												
BMI (<23, 23+ vs. <23)	0.16 (0.04 - 0.67), 0.16 (0.04 - 0.62), trend p<0.05																												

Table continues.

Table 1. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Year/ Follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result																				
14	Hirota Y, et al 1993 Japan	Case-control 1988-1990	Case:118 (M:83/F:35) without history of systemic corticosteroid use Control:236 (M:166/F70) matched for sex, age, ethnicity, department, date of initial examination	48.4 48.3	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>OR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alcohol drinking (former, occasional, regular vs. never)</td> <td>1.0 (0.2 - 6.2), 3.2 (1.1 - 9.2), 13.1 (4.1 - 42.5), trend p<0.001</td> </tr> <tr> <td>Weekly ethanol intake [g/week] (<320, 320-799, 800+ vs. nondrinker)</td> <td>2.8 (1.0 - 7.8), 9.4 (3.0 - 29.0), 14.8 (3.8 - 57.2), trend p<0.001</td> </tr> <tr> <td>Drink-years (<3200, 3200-7999, 8,000+ vs. never)</td> <td>2.2 (0.7 - 6.9), 9.7 (2.6 - 36.1), 12.9 (3.8 - 43.4), trend p<0.001</td> </tr> <tr> <td>Cigarette smoking (former, current vs. never)</td> <td>3.3 (0.9 - 11.6), 4.7 (1.5 - 14.5), trend p<0.01</td> </tr> <tr> <td>Daily no. of cigarettes smoked (<20, 20+ vs. nonsmoker)</td> <td>1.7 (0.6 - 4.5), 2.6 (1.1 - 6.0), trend p<0.05</td> </tr> <tr> <td>Pack-years (<10, 10-19, 20+ vs. never)</td> <td>1.6 (0.4 - 6.3), 6.6 (1.7 - 25.7), 6.5 (1.9 - 21.9), trend p<0.005</td> </tr> <tr> <td>Daily occupational energy consumption [kcal/day] (1,900-2,499, 2,500+ vs. <1,900)</td> <td>1.0 (0.4 - 2.4), 2.0 (0.9 - 4.6), trend p<0.05</td> </tr> <tr> <td>Body mass index [kg/m²] (25+ vs. <25)</td> <td>no association</td> </tr> <tr> <td>History of liver dysfunction</td> <td>2.2 (1.0 - 5.2)</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	OR (95%CI)	Alcohol drinking (former, occasional, regular vs. never)	1.0 (0.2 - 6.2), 3.2 (1.1 - 9.2), 13.1 (4.1 - 42.5), trend p<0.001	Weekly ethanol intake [g/week] (<320, 320-799, 800+ vs. nondrinker)	2.8 (1.0 - 7.8), 9.4 (3.0 - 29.0), 14.8 (3.8 - 57.2), trend p<0.001	Drink-years (<3200, 3200-7999, 8,000+ vs. never)	2.2 (0.7 - 6.9), 9.7 (2.6 - 36.1), 12.9 (3.8 - 43.4), trend p<0.001	Cigarette smoking (former, current vs. never)	3.3 (0.9 - 11.6), 4.7 (1.5 - 14.5), trend p<0.01	Daily no. of cigarettes smoked (<20, 20+ vs. nonsmoker)	1.7 (0.6 - 4.5), 2.6 (1.1 - 6.0), trend p<0.05	Pack-years (<10, 10-19, 20+ vs. never)	1.6 (0.4 - 6.3), 6.6 (1.7 - 25.7), 6.5 (1.9 - 21.9), trend p<0.005	Daily occupational energy consumption [kcal/day] (1,900-2,499, 2,500+ vs. <1,900)	1.0 (0.4 - 2.4), 2.0 (0.9 - 4.6), trend p<0.05	Body mass index [kg/m ²] (25+ vs. <25)	no association	History of liver dysfunction	2.2 (1.0 - 5.2)
Variables	OR (95%CI)																								
Alcohol drinking (former, occasional, regular vs. never)	1.0 (0.2 - 6.2), 3.2 (1.1 - 9.2), 13.1 (4.1 - 42.5), trend p<0.001																								
Weekly ethanol intake [g/week] (<320, 320-799, 800+ vs. nondrinker)	2.8 (1.0 - 7.8), 9.4 (3.0 - 29.0), 14.8 (3.8 - 57.2), trend p<0.001																								
Drink-years (<3200, 3200-7999, 8,000+ vs. never)	2.2 (0.7 - 6.9), 9.7 (2.6 - 36.1), 12.9 (3.8 - 43.4), trend p<0.001																								
Cigarette smoking (former, current vs. never)	3.3 (0.9 - 11.6), 4.7 (1.5 - 14.5), trend p<0.01																								
Daily no. of cigarettes smoked (<20, 20+ vs. nonsmoker)	1.7 (0.6 - 4.5), 2.6 (1.1 - 6.0), trend p<0.05																								
Pack-years (<10, 10-19, 20+ vs. never)	1.6 (0.4 - 6.3), 6.6 (1.7 - 25.7), 6.5 (1.9 - 21.9), trend p<0.005																								
Daily occupational energy consumption [kcal/day] (1,900-2,499, 2,500+ vs. <1,900)	1.0 (0.4 - 2.4), 2.0 (0.9 - 4.6), trend p<0.05																								
Body mass index [kg/m ²] (25+ vs. <25)	no association																								
History of liver dysfunction	2.2 (1.0 - 5.2)																								
15	Naumann T, et al 1990	Comparison study 1982-1987 mean: 2 years 11 months	Lorenz group: 77 patients with 92 congenital dislocation of the hip joint, reduced with a Hoffman-Daimler brace and subsequently placed in a spica cast in Lange position after a period in the Lorenz position (M:8/F:69) Fettweis group: 43 patients with 48 congenital dislocation of the hip joint, reduced the same way but retained in a spica (M:4/F:39)	8 months 2 weeks 6 months	The Lorenz group showed 10 (out of 92, 10.9%) grade II and III femoral head necrosis, whereas there was only one (out of 48, 2.1%) grade III osteonecrosis in the Fettweis group.																				

Table continues.

Table 1. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Year/ Follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result				
16	Matsuo K, et al 1988 Japan	Case-control 1980-1985	Case:112 (M:94/F:18) without history of systemic corticosteroid use	43	Variables				
			Control:168 (M:140/F:28) matched for sex, age, ethnicity, hospital, date of initial diagnosis	43	OR (95%CI or p value)				
					Alcohol drinking (former, occasional, regular vs. never) 4.0 (0.6 - 26.0), 5.1 (1.4 - 17.5), 7.8 (2.6 - 23.6)				
					Weekly alcohol consumption [ml/week] (<400, 400-1000, 1,000+ vs. nondrinker) 3.3 (1.2 - 8.7), 9.8 (3.2 - 30.6), 17.9 (3.4 - 95.4), trend p<0.001				
					Cigarette smoking (former, current vs. never) 1.3 (0.4 - 4.6), 3.9 (1.3 - 11.7)				
					Daily no. of cigarettes smoked (<20, 20+ vs. nonsmoker) 3.0 (p<0.05), 3.0 (p<0.05)				
					Daily occupational energy consumption no association				
					Obesity no association				
					History of liver dysfunction 5.2 (2.4 - 11.2)				
17	Powell EN, et al 1986 US	Comparison study 1966-1983 -	36 children with 49 complete dislocations (M:5/F:31)	Correlation of surgery type versus avascular necrosis					
				Type	Partial	Total	Additional surgery (%)	Age (mo)	
					avascular necrosis (%)	avascular necrosis (%)			

Table 2. Previous studies in relation to associated factors for All ONFH or non-steroidal ONFH (ONFH: osteonecrosis of the femoral head)*Study design: Observational studies without comparison group, Descriptive studies, or Case series*

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result
18	Steib-Furno S, et al 2007 France	observational study - 2 years	4,900 pregnancies	-	3 patients (4 hips) of pregnancy-related hip disease were observed (1 case of transient osteoporosis of the hip and 2 cases of occult fracture of the femoral head).
		case series 1990-2005	12 women with definite gestational or early postpartum hip disease (including the 3 cases of the 2-year observational study)	-	There were 6 patients (9 hips) with transient osteoporosis of the hip, 4 patients (6 hips) with occult fracture of the femoral head, 1 patient with osteonecrosis of the femoral head, and 1 coxitis in a patient with ankylosing spondylitis.
19	Morse CG, et al 2007 US	observational study 1999-2002 median: 23 months	239 asymptomatic HIV-infected adults	43	On the basis of the follow-up MRI, 3 patients (1.3%) received a diagnosis of osteonecrosis of the femoral head (bilateral for all patients), for an incidence of 0.65 cases per 100 person-years (95% CI, 0.13 -1.89 cases per 100 person-years).
20	Balzer S, et al 2006 Germany	observational study 1993-2004 15 months	72 children and adolescents with locoregional pelvic malignancies, receiving regional deep hyperthermia (RHT) with systemic chemotherapy without steroid. Twenty of the patients received subsequent pelvic irradiation. (M:24/F:48)	16.1	Seven out of these 72 patients developed avascular osteonecrosis of the femoral head.
21	Xie L, et al 2005 China	observational study 2003-2004 12 months	383 clinically diagnosed SARS patients (M:160/F:223)	38.2	Some patients who complained of joint pain were given MRI examinations of their femoral head. Of the individuals receiving MRI examination in the 12 month duration of the study, 23.1% (18 of 78 patients) showed signs of femoral head necrosis.
22	Yamada N, et al 2003 Japan	observational study - at least two years	55 children (62 dislocation of the hip) by preliminary, prolonged traction for a mean of eight weeks (M:8/F:47)	11.5 months	Of the 55 children, 27 (31 dislocation) were followed up until they were over six years of age. Only one had radiological evidence of avascular necrosis of the femoral head.
23	Aguş H, et al 2002 Italy	observational study 1993- average: 44.5 months	54 infant (67 dysplastic hips) treated by the same surgical technique, including iliopsoas and adductor (M:5/F:49)	11.9 months	The cumulative incidence of overall avascular necrosis was 27% and that of severe avascular necrosis was 7%.

Table continues.

Table 2. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result
24	Dzik-Jurasz AS, et al 2001 UK	observational study - mean time of MRI scanning after the end of treatment: 33.7 months	34 patients previously treated for anal cancer by chemoradiation, currently disease free (M:11/F:23)	66.7	No cases (0/34) of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis were detected.
25	Bonfanti P, et al 2001 Italy	observational study 1997- average: 10.7 months	1,207 HIV-infected patients with protease inhibitors (M:880/F:327)	37.1	During treatment with protease inhibitors, 4 cases of bilateral osteonecrosis of the femoral head have been reported out of 1,073 person-years.
26	Boechat MI, et al 2001 US	observational study 1990-1996 mean: 3 years	205 children with chronic renal failure but not end stage 6 (M:159/F:46)	6	Radiographic findings of avascular necrosis (AVN) of the femoral head were seen in 14 of 205 patients (7%). The frequency of AVN was similar in boys and girls, and was not related to the duration of renal disease, type of renal disease, or growth hormone therapy. In two instances, AVN developed while the patients were receiving corticosteroids before entering this study.
27	Winquist EW, et al 2001 US	observational study 1950-1995 -	107 men with testicular cancer receiving chemotherapy with curative intent and with a minimum 2 years of follow-up	-	occurrence of ONFH: 2% (2/107) duration from initiation of chemotherapy to diagnosis: 45 and 47 months total equivalent prednisone dose during chemotherapy: 2,820 mg and 2,240mg
28	Williams PR, et al 1999 UK	observational study 1987- a minimum of 9 years	83 infants (117 type III-IV hips) using Aberdeen splint due to at 'high risk' for developmental dysplasia of the hip	-	incidence of avascular necrosis: none
29	Enrici RM, et al 1998 Italy	observational study 1972-1996 average: 78 months	784 patients treated for Hodgkin's disease either with chemotherapy (CT) containing steroids, combined in some cases with subdiaphragmatic radiotherapy (RT), or with subdiaphragmatic RT combined with CT (M:431/F:353)	30.5	9 cases of avascular osteonecrosis emerged in the head of the femur, appearing between 23 and 97 months after initial treatment. All the patients in whom avascular osteonecrosis appeared had received, either as initial treatment or after relapse, RT/CT or CT including steroids.
30	Thomas IH, et al 1989 Australia	observational study 1970-1980 -	72 infants and children with 87 dislocated hips treated by open reduction (M:13/F:59)	22 months	Avascular necrosis (AVN) was observed in 37% of the hips, yet open reduction did not appear to contribute to the development of AVN as its prevalence was similar in hips treated by open or closed reduction in our institution.
31	Gregosiewicz A, et al 1988 Poland	observational study - -	1,211 hips with congenital dislocation		Avascular osteonecrosis was detected in 254 (21%) of all hips.

Table continues.

Table 2. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result																																																							
32	Haajanen J, et al 1985 Finland	observational study 1966-1981	546 renal transplant patients (639 transplants) with graft survival for a minimum of 12 months. Glucocorticosteroids and azathioprine were used as immunosuppressive agents. (M:312/F:234)	38	Aseptic hip necrosis developed in 39 hips in 29 patients (5.3%) from 3 to 121 months (mean 22 months) after the renal transplantation.																																																							
33	Zabinski SJ, et al 1998 US	descriptive study -	545 primary total hip arthroplasties performed in 507 patients with RA (M:40/F:467)	56.1	Osteonecrosis was identified in 66 specimens (12.1%) in one of 2 discrete forms. 32 specimens (5.9%) contained classic subchondral avascular necrosis. 34 specimens (6.2%) contained osteonecrosis in association with degenerative changes. Corticosteroid therapy was used in 81% of patients with avascular necrosis and 68 % with degenerative osteonecrosis. This was significantly greater prevalence than in patients without osteonecrosis (33%). Average daily prednisone dosage was 8 mg.																																																							
34	Hanif I, et al 1993 US	descriptive study 1974-1991	5,278 patients treated for cancer at a major pediatric oncology center	-	Avascular femoral head osteonecrosis was identified in 15 patients. Both steroids and radiation therapy appear implicated in the pathogenesis of the avascular osteonecrosis: nine patients received high cumulative doses of prednisone (3.4-14 g/m ²), four had received 35-64.8 Gy local irradiation involving the femoral head, and one underwent total body irradiation (12Gy).																																																							
35	Ries MD, et al 2002 US	case series 1992-1998	38 patients (M:24/F:14)	37.4	7 patients were HIV positive, and 31 were HIV negative. Of the 7 patients who were HIV positive, 4 (57%) had none of the known risk factors for osteonecrosis.																																																							
36	Castro FP Jr and Harris MB 1999 US	case series 1984-1998	172 patients (M:122/F:50) with 245 hips	44	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Distribution of Patients and Hips by Causes, Steinberg Stage</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Steroid</th> <th>Alcohol</th> <th>Idiopathic</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients (hips)</td> <td>69 (103)</td> <td>63 (88)</td> <td>40 (54)</td> <td>172 (245)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>32</td> <td>61</td> <td>29</td> <td>122</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>37</td> <td>2</td> <td>11</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Age (SE)</td> <td>39 (2)</td> <td>49 (1)</td> <td>42 (2)</td> <td>44 (1)</td> </tr> <tr> <td>Steinberg stage (patients [hips])</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>6 (10)</td> <td>2 (2)</td> <td>5 (6)</td> <td>13 (18)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>20 (29)</td> <td>4 (6)</td> <td>13 (18)</td> <td>37 (53)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>19 (25)</td> <td>12 (15)</td> <td>22 (30)</td> <td>53 (70)</td> </tr> <tr> <td>IV-V</td> <td>24 (39)</td> <td>45 (65)</td> <td>0 (0)</td> <td>69 (104)</td> </tr> </tbody> </table>	Distribution of Patients and Hips by Causes, Steinberg Stage						Steroid	Alcohol	Idiopathic	Total	Patients (hips)	69 (103)	63 (88)	40 (54)	172 (245)	Male	32	61	29	122	Female	37	2	11	50	Age (SE)	39 (2)	49 (1)	42 (2)	44 (1)	Steinberg stage (patients [hips])					I	6 (10)	2 (2)	5 (6)	13 (18)	II	20 (29)	4 (6)	13 (18)	37 (53)	III	19 (25)	12 (15)	22 (30)	53 (70)	IV-V	24 (39)	45 (65)	0 (0)	69 (104)
Distribution of Patients and Hips by Causes, Steinberg Stage																																																												
	Steroid	Alcohol	Idiopathic	Total																																																								
Patients (hips)	69 (103)	63 (88)	40 (54)	172 (245)																																																								
Male	32	61	29	122																																																								
Female	37	2	11	50																																																								
Age (SE)	39 (2)	49 (1)	42 (2)	44 (1)																																																								
Steinberg stage (patients [hips])																																																												
I	6 (10)	2 (2)	5 (6)	13 (18)																																																								
II	20 (29)	4 (6)	13 (18)	37 (53)																																																								
III	19 (25)	12 (15)	22 (30)	53 (70)																																																								
IV-V	24 (39)	45 (65)	0 (0)	69 (104)																																																								

Table continues.

Table 2. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female, I:idiopathic, A:alcohol-induced, S:steroid-induced, O:others)	Mean (or median) age (M:male, F:female)	Main result
37	Collaborative Osteonecrosis Group 1999 US	case series 1980-1996	101 patients with multifocal osteonecrosis (defined as disease involving three or more separate anatomic site) (M:26/F:75)	36	Ninety-two of the 101 (91%) patients had a history of corticosteroid therapy. Twenty (20%) patients had a history of smoking at least one pack per day of tobacco or had a greater than 10 pack year smoking history. Ten (10%) patients consumed more than 400mL per week of alcohol. Twelve patients (of 14 tested) were found to have a coagulation disorder. All 101 patients had femoral head involvement. Bilaterality was common (98%).
38	Montella BJ, et al 1999 US	case series	13 pregnant women	31.5	Eleven of the thirteen women were primigravid, and the patients typically first had the pain late in the second or third trimester of pregnancy. The women tended to have a small body frame and a relatively large weight gain during the pregnancy.
39	LaPorte DM, et al 1998 US	case series 1976-1996	32 patients with multifocal osteonecrosis (defined as involvement of 3 separate anatomic sites) (M:8/F:24)	34	Associated factors included systemic lupus erythematosus (13 patients), inflammatory bowel disease (5 patients), malignancy (4 patients), and renal transplantation (3 patients). Thirty of the 32 patients (94%) had a history of corticosteroid therapy, with the other 2 patients found to have a coagulopathy. All 32 patients had bilateral femoral head involvement.

Table 3. Previous studies in relation to associated factors for All ONFH or non-steroidal ONFH (ONFH: osteonecrosis of the femoral head)

Study design: Case report

Ref. No.	Authors/Year/ Country	number of reported cases	underlying disease or condition	case ID	sex (M:male, F:female)	age at diagnosis with underlying disease	age at diagnosis with ONFH	site of ONFH	status of other risk factors for ONFH
40	Lima GA, et al. 2005 Brazil	2	AIDS	Case 1	F	43	52	left	megestrol acetate use (synthetic progestational steroid), 800mg/day for wasting syndrome systemic corticosteroid use for eight months due to a neurological condition
				Case 2	F	41	43	left	
41	Lien YH, et al 2005 US	1	Fabry disease		M	8	32	bilateral	none
42	Rollot F, et al 2005 France	3	Hemochromatosis with homozygous for the C282Y mutation on HFE gene	Case 1	M	55	46	bilateral	none
				Case 2	F	37	46	bilateral	none
				Case 3	M	46	46	right	none
43	Siddiqui SA, et al 2004 US	4	HIV infection	Case 1	M	30	34	bilateral	none
				Case 2	F	23	33	bilateral	none
				Case 3	M	36	47	bilateral	"social drinker" taking 1 to 2 drinks daily
				Case 4	M	39	39	bilateral	cigarettes: 1 pack daily; alcohol: 1 to 2 drinks daily
44	Kisielinski K, et al 2004 Germany	1	daily inhaled glucocorticoid therapy for chronic bronchitis		F	49	69	left	At aged 54, she had had an intracapsular fracture of the femoral neck that had been treated immediately by screw-plate fixation. The fixation device was left in place and the femoral head remained viable. She experienced no hip pain until the onset of the current episode.
45	Smida M, et al 2003 Tunisia	2	GH (growth hormone) deficiency treated by GH	Case 1	M	12	15	left	none
				Case 2	M	11	17	right	none
46	Orpen N, et al 2003 England	3	surgery for lumbar spinal stenosis under prolonged hypotensive anesthesia in the prone position	Case 1	F	68	68 (4 month after surgery)	bilateral	none
				Case 2	F	72	73 (5 month after surgery)	bilateral	none
				Case 3	M	73	73 (6 month after surgery)	left	none

Table continues.

Table 3. (continued)

Ref. No.	Authors/Year/ Country	number of reported cases	underlying disease or condition	case ID	sex (M: male, F: female)	age at diagnosis with underlying disease	age at diagnosis with ONFH	site of ONFH	status of other risk factors for ONFH
47	Bojko P, et al 2003 Germany	3	relapsed ovarian cancer receiving high-dose chemotherapy with excessive single-dose treosulfan followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation	Case 1	F	49	53	bilateral	none
				Case 2	F	40	47	right	none
				Case 3	F	39	43	bilateral	none
48	Aguiar De Aragão P, et al 2002 Brazil	1	hyperlipidemia in AIDS with protease inhibitors		M	7	10 (7 month after the plasma triglyceride levels reached 460 mg/dl)	bilateral	none
49	Kubo T, et al 2000 Japan	1	congenital antithrombin III deficiency		M	34	35	bilateral	none
50	Koller E, et al 2000 US	3	HIV seropositive patients receiving megestrol acetate	Case 1	M	-	55	bilateral	none undisclosed dose and duration of corticosteroids concurrent with pentamidine administration none
				Case 2	M	-	36	unilateral	
				Case 3	M	-	34	bilateral	
51	Caniggia M, et al 1994 Italy	2	pregnancy	Case 1	F	-	26 (at the end of the seventh month of her first pregnancy)	left	taking oral contraceptives for four years discontinuing the treatment five months prior to conception
				Case 2	F	-	36 (during the last weeks of uncomplicated second pregnancy)	left	taking oral contraceptives intermittently in the previous eight years discontinuing contraceptives four months before conception

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

平成 17 年～19 年の集計結果

福島若葉、廣田良夫
藤岡幹浩、久保俊一

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
(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・手術症例について、平成 17 年～19 年の集計を行い、臨床疫学特性を検討した。解析対象となった新患症例は、平成 17 年:187 人(310 関節)、平成 18 年:246 人(398 関節)、平成 19 年:181 人(296 関節)である。手術症例は、平成 17 年:121 人(126 関節)、平成 18 年:214 人(224 関節)、平成 19 年:153 人(161 関節)である。

新患症例の集計結果の概要を以下に示す。男女比は約 6:4 であった。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」が 48～55%と最多であり、「アルコール愛飲歴あり」が 28～35%であった。「両方あり」を含めると、ステロイド関連 ION は 53～59%であった。確定診断時年齢は 30～50 代の割合が多く、30 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 が最多であり、21～28%を占めていた。確定診断時の病型は Type C-2 が最も多く、病期は Stage 2～3B の割合が多かった。

手術症例の集計結果の概要を以下に示す。男性の割合は 54～69%であり、報告年によるばらつきを認めた。誘因の分布は新患と同様であったが、平成 19 年の報告症例はステロイド性の割合が 62%とやや高かった。手術施行時の年齢分布は、30～50 代の割合が多かったが、平成 19 年は 50 代に明瞭なピークを認めた。術直前の病型は Type C-2 が約 80%を占めていた。病期については Stage 3A～4 の割合が多かった。術式の内訳は、骨切り術が 25～29%、人工骨頭・人工関節置換術は約 60%であった。

1. 研究目的

本研究班では 1997 年に特定大規模医療施設を対象とした定点モニタリングシステムを開始し¹⁾、本邦における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の基本的特性を明らかにしてきた。当該システムの最大の長所は、過去 5 回にわたり実施されてきた全国調査²⁻⁷⁾ のような多大な労力を要することなく、ION の臨床疫学特性を継続的に調査可能なところにある。

平成 16 年度の報告書では、本システム開始以降に報告された症例について 8 年間の集計を行なうとともに、新患症例について確定診断年毎の経年変化を検討した⁸⁾。今回、その後の症例、すなわち平成 17 年～19 年の報告症例について集計を行った。

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¹⁾。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 25 施設(表 1)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確定診断時年齢、診断時所見、誘因であり、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。

平成 20 年 2 月 10 日現在、新患データベースに 1,990 症例、手術データベースに 1,442 症例を登録している。今回の検討では、平成 17 年 1 月 1 日～平成 19 年 12

月 31 日に報告された症例のうち、新患症例については確定診断日から調査票記入日までの期間が3年以内の者、手術症例については手術日から調査票記入日までの期間が1年以内である者を抽出し、解析対象とした。

このような基準を設定した理由は、記入日の10年以上前に確定診断を受けた症例なども報告されているためである。この背景として、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、などの状況が考えられる。なお、手術については参加施設において施行された症例を報告するものであるため、手術日から記入日までの期間は1年以内に設定した。

(倫理面への配慮)

本システムの運営に関しては、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

平成17年1月1日～平成19年12月31日に報告された新患症例は673人、手術症例は488人であった。

新患症例のうち、確定診断日から記入日までの期間が3年以内の者は614人(1,004関節)であった。各報告年毎の内訳は、平成17年:187人(310関節)、平成18年:246人(398関節)、平成19年:181人(296関節)であった。

手術症例は、488人総てが施行後1年以内に報告されていた。各報告年毎の内訳は、平成17年:121人(126関節)、平成18年:214人(224関節)、平成19年:153人(161関節)であった。

A. 新患症例の集計

1) 男女比および誘因(表2)

各報告年ともに男女比は約6:4であった。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」が48～55%と最多であり、「アルコール愛飲歴あり(アルコール性)」が28～35%、「両方あり」が3～6%、「両方なし」が6～13%であった。「両方あり」の者を含めると、ステロイド関連IONは53～59%となった。誘因別に男女比をみると、ステロイド性では50～60%が女性であるのに対し、アルコール性では80～90%が男性であった。

2) ION 確定診断時の年齢分布(図1)

確定診断時の平均年齢(中央値)は、平成17年:46歳(43歳)、平成18年:43歳(41歳)、平成19年:44歳

(44歳)であった。対象者全員でみると、確定診断時年齢は各報告年ともに30～50代の割合が多く、30代にピークを認めた。この傾向は、男性に限った集計でも認められた。女性に限ってみると、報告年によって分布に差を認めた。平成17年は2峰性のピークを認め、他の報告年と比較すると高齢者の割合が多い傾向であった。また、20歳未満の若年発症例は女性で多かった。

3) ステロイド全身投与の対象疾患(表3)

各報告年ともにSLEが最多であり、21～28%を占めていた。ステロイド全身投与対象疾患の確定診断からION確定診断までの平均年数(中央値)は平成17年:5.6年(3.0年)、平成18年:5.4年(3.0年)、平成19年:4.7年(2.0年)であった。

4) 確定診断時の病型・病期分類(表4)

各報告年ともに、病型はType C-2が最も多く、約60%を占めていた。病期はStage 2～3Bの割合が多かった。

B. 手術症例

1) 性比および誘因(表5)

男性の割合は54～69%であり、新患と比較して報告年によるばらつきを認めた。誘因の分布は新患と同様の傾向を示していたが、平成19年の報告症例はステロイド性の割合が62%とやや高かった。

2) 手術施行時の年齢分布(図2)

手術施行時の平均年齢(中央値)は、平成17年:46歳(47歳)、平成18年:44歳(43歳)、平成19年:48歳(50歳)であった。平成17年、18年については新患症例と同様、30～50代の割合が多かったが、平成19年は50代に明瞭なピークを認めた。

3) 術直前の病型・病期分類(表6)

各報告年ともに、病型はType C-2が最も多く、約80%を占めていた。病期についてはStage 3A～4の割合が多かった。

4) 術式(表7)

骨切り術は25～29%に施行されていた。人工骨頭・人工関節置換術の頻度は約60%であった。

4. 考察および結論

ION 定点モニタリングシステムに平成17年～19年にかけて報告された新患・手術症例について、臨床疫学特性を検討した。その概要は、おおむね過去の集計結果あるいは2005年に実施の全国疫学調査結果と似通っていた。しかし、女性におけるION確定診断時の年齢分布については、平成17年の報告新患症例におい

て 2 峰性のピークが示唆され、高齢者の割合が多い傾向であった。しかし、当該年は症例数が最も少なかったこと、他の報告年ではそのような傾向を認めなかったことより、偶然による可能性がある。今後も本システムを継続し、特性を経年的に把握して評価することが肝要である。なお、本システムにより収集した情報は、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約 40%をカバーしていると考えられており、その効率の良さは過去の報告書に詳述の通りである⁹⁾。

また、1997 年のシステム開始からすでに 10 年以上経過し、データベース上も十分な症例数が蓄積されている。平成 20 年度は、1997 年以降 10 年間のまとめを行うとともに、5 年毎の経年変化を検討することを予定している。

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) 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, 175 ~ 177 頁, 1999.
- 2) 二ノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性非感染性骨壊死症調査研究班昭和 52 年度研究報告書, 19 ~ 25 頁, 1978.
- 3) 増田武志: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査.

厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 58 年度研究報告書, 63 ~ 65 頁, 1984.

- 4) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 63 年度研究報告書, 269 ~ 271 頁, 1989.
- 5) 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, 67 ~ 71 頁, 1996.
- 6) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis and Treatment, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp 51-58, 1997.
- 7) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 最終結果 . 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 18 年度総括・分担研究報告書, 1 ~ 6 頁, 2007.
- 8) 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, 6 ~ 10 頁, 2005.
- 9) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, ほか: 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 . 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 18 年度総括・分担研究報告書, 7 ~ 11 頁, 2007.

表 1. ION 定点モニタリングシステム参加施設(平成 19 年 2 月 10 日現在、順不同)

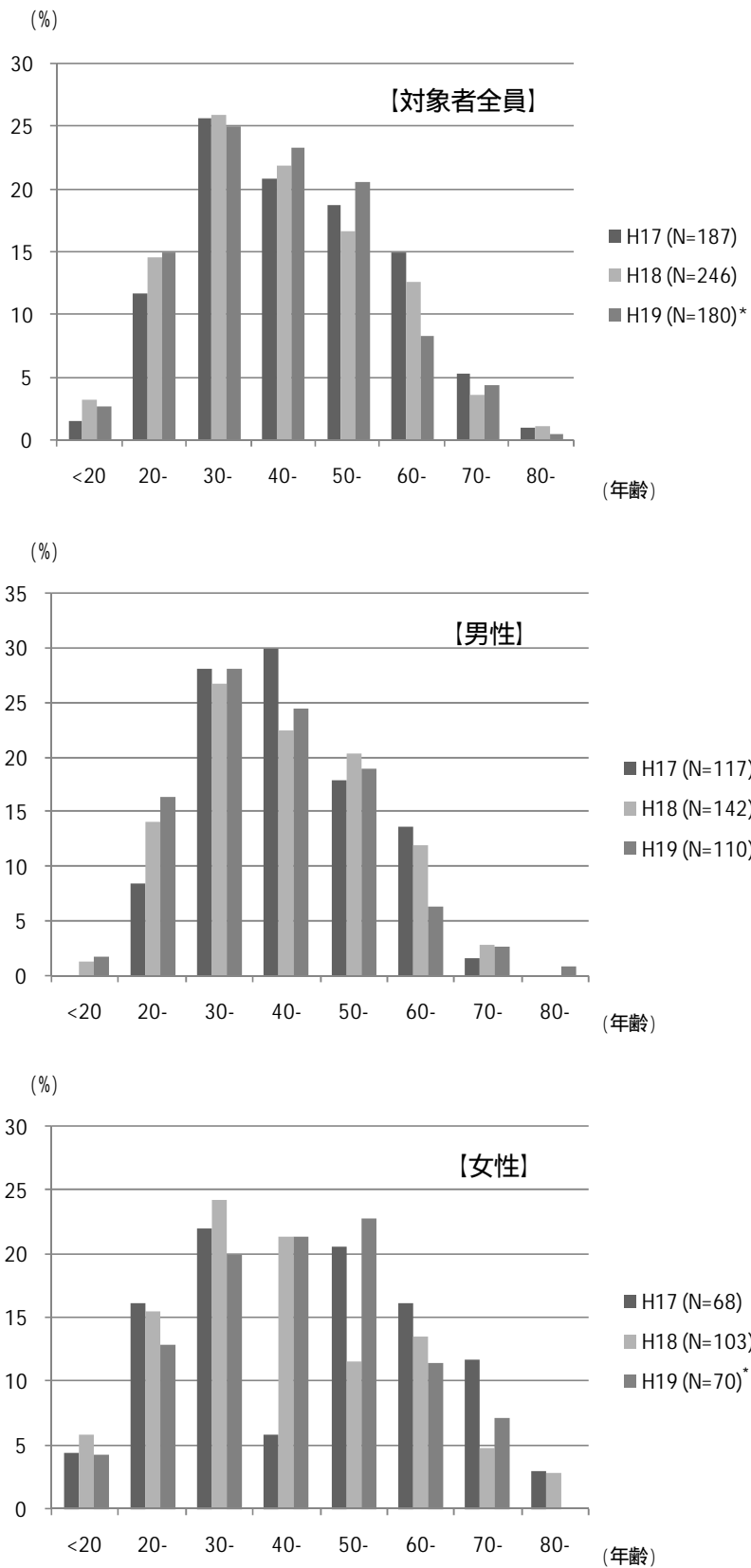
旭川医科大学	信州大学	大阪市立大学
昭和大学 藤が丘病院	佐賀大学	北海道大学
金沢医科大学	長崎大学	東京大学
名古屋大学	横浜市立大学	神戸大学
大阪大学	鹿児島大学	東京医科歯科大学
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	宮崎大学	東京医科大学
九州大学	広島大学	関西労災病院
久留米大学医学部附属医療センター	新潟大学	
京都府立医科大学	札幌医科大学	

表 2. 新患症例の性および誘因

	H17 (N=187)	H18 (N=246)	H19 (N=181)
性			
男性	117 (63)	142 (58)	110 (61)
女性	68 (37)	103 (42)	71 (39)
記入なし	2	1	
誘因			
ステロイド全身投与歴あり	89 (48)	129 (53)	100 (55)
アルコール愛飲歴あり	66 (35)	86 (35)	51 (28)
両方あり	9 (5)	15 (6)	6 (3)
両方なし	23 (12)	15 (6)	24 (13)
不明・記入なし		1	

注:表中の数字はn (%)を示す。

図 1. 確定診断時の年齢分布



* 1人は確定診断時の年齢不明。

表3. 新患症例におけるステロイド全身投与の対象疾患

	H17 (N=89)	H18 (N=129)	H19 (N=100)
SLE	18 (21)	35 (28)	23 (23)
RA	3 (4)	0 (0)	0 (0)
多発性筋炎・皮膚筋炎	2 (2)	7 (6)	4 (4)
MCTD	0 (0)	3 (2)	0 (0)
シェーグレン	2 (2)	0 (0)	3 (3)
その他の膠原病	5 (6)	6 (5)	11 (11)
ネフローゼ症候群	2 (2)	9 (7)	7 (7)
腎炎	5 (6)	0 (0)	2 (2)
腎移植	4 (5)	1 (1)	3 (3)
その他の臓器移植	0 (0)	3 (2)	4 (4)
血小板減少性紫斑病	3 (4)	8 (6)	3 (3)
再生不良性貧血	0 (0)	1 (1)	2 (2)
肝炎	2 (2)	2 (2)	1 (1)
喘息	3 (4)	9 (7)	8 (8)
皮膚疾患	0 (0)	3 (2)	2 (2)
眼疾患	2 (2)	5 (4)	4 (4)
その他	34 (40)	34 (27)	22 (22)
不明・記入なし	4	3	1

注1: 解析対象は、誘因に「ステロイド全身投与歴あり」と記載があった者。複数回答については、最も早く診断されたものを選定。

注2: 表中の数字はn (%)を示す。

表4. 確定診断時の病型・病期分類(新分類)

	H17 (関節数:310)	H18 (関節数:398)	H19 (関節数:296)
病型分類			
Type A	11 (3.7)	14 (3.6)	15 (5.3)
Type B	24 (8.0)	33 (8.4)	23 (8.1)
Type C-1	90 (29.9)	113 (28.9)	84 (29.6)
Type C-2	175 (58.1)	228 (58.3)	161 (56.7)
正常	1 * (0.3)	3 * (0.8)	1 * (0.4)
判定不能・不明・記入なし	9	7	12
病期分類			
Stage 1	45 (15.0)	60 (15.3)	46 (15.9)
Stage 2	77 (25.6)	99 (25.2)	74 (25.5)
Stage 3A	79 (26.3)	100 (25.5)	94 (32.4)
Stage 3B	75 (24.9)	90 (22.9)	47 (16.2)
Stage 4	25 (8.3)	43 (10.9)	27 (9.3)
正常	0 (0.0)	1 * (0.3)	2 * (0.7)
判定不能・不明・記入なし	9	5	6

注1: 解析対象は、病型・病期ともに「正常」以外の所見が記載されている関節。

注2: 表中の数字は関節数 (%)を示す。

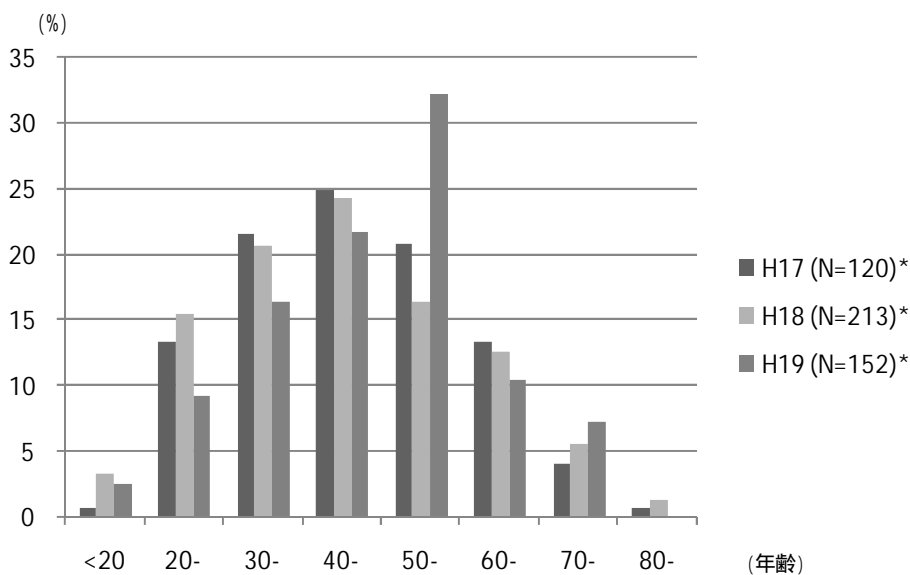
* 病型・病期のいずれかに異常所見の記載があったため、集計に含めた。

表5. 手術症例の性および誘因

	H17 (N=121)	H18 (N=214)	H19 (N=153)
性			
男性	84 (69)	124 (58)	83 (54)
女性	37 (31)	90 (42)	70 (46)
記入なし			
誘因			
ステロイド全身投与歴あり	58 (49)	117 (55)	93 (62)
アルコール愛飲歴あり	43 (36)	67 (31)	35 (23)
両方あり	5 (4)	12 (6)	6 (4)
両方なし	13 (11)	18 (8)	17 (11)
不明・記入なし	2		2

注: 表中の数字はn (%)を示す。

図2. 手術施行時の年齢分布



* 各報告年ともに、1人が手術施行時年齢不明。

表6. 術直前の病型・病期分類(新分類)

	H17 [*] (関節数:126)	H18 (関節数:224)	H19 (関節数:161)
病型分類			
Type A	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Type B	0 (0.0)	4 (1.9)	2 (1.4)
Type C-1	20 (19.2)	48 (22.4)	27 (18.8)
Type C-2	84 (80.8)	161 (75.2)	114 (79.2)
正常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
判定不能・不明・記入なし	22	10	17
病期分類			
Stage 1	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (2.0)
Stage 2	17 (16.4)	16 (7.3)	15 (9.8)
Stage 3A	36 (34.6)	62 (28.3)	55 (36.0)
Stage 3B	34 (32.7)	79 (36.1)	38 (24.8)
Stage 4	17 (16.4)	59 (26.9)	42 (27.5)
正常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
判定不能・不明・記入なし	22	5	8

注1: 解析対象は、「今回の手術あり」と記載があった関節。

注2: 表中の数字は関節数 (%)を示す。

* 旧分類による報告は「判定不能・不明・記入なし」の категорияに含めて集計。

表7. 術式

	H17 (関節数:126)	H18 (関節数:224)	H19 (関節数:161)
骨切り術	37 (29)	62 (28)	40 (25)
骨移植術	0 (0)	4 (2)	0 (0)
人工骨頭・人工関節置換	72 (57)	132 (60)	100 (63)
人工骨頭・人工関節再置換	4 (3)	6 (3)	6 (4)
その他	13 (10)	17 (8)	13 (8)
記入なし		3	2

注1: 解析対象は、「今回の手術あり」と記載があった関節。

注2: 表中の数字は関節数 (%)を示す。

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。Conditional logistic regression model により、各要因のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。

症例 73 例、対照 252 例を解析対象とした多変量解析の結果は、平成 18 年度に報告済みである。しかし、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たため、平成 18 年度～19 年度にかけて欠損データを補完するための再調査を行った。

今回、欠損データの補完を終えた症例 73 例、対照 250 例を最終解析対象とし、ステロイド非投与に対する投与のリスク推定、およびステロイド・アルコール以外の発生要因について検討を行った。多変量解析の結果、ステロイド全身投与歴を有する者の OR は 31.2 (95% CI: 7.93-122.7) と有意な上昇を認めた。また、既往歴では、肝障害の既往で OR 4.03 (95% CI: 1.10-14.8) 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、飲

酒に関して flusher/non-flusher status を考慮すること、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% に認められる^{3),4)}。そこで、アルコールお