

**Table 2. Previous studies in relation to associated factors for 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)	Mean (or median) age	Main result
18	Wang, et al 2005 China	Retrospective review 1994-2001	Case: 4 (M: 1/F:3)	26 (21-31)	Time to onset from steroid therapy: mean 14.5 months (4-27 months) steroid dose: mean 102mg (59-150 mg) steroid duration: mean 20 days (15-27 days)
19	Horiuchi, et al 2004 Japan	Surveillance 1990-2001			ONFH after liver transplantation has not been a clinical problem for study patients.
20	Marston, et al 2002 US	Cohort (one arm) 1997-2000	52 (M:29/F:23) after a solid organ transplantation	43 (24-65)	Prevalence: 20% one year after transplantation <40 year-old is a risk (p=0.011)
21	Koo, et al 2002 South Korea, US	Case series 1993-1997	Case: 22 (M:8/F:14)	33 (17-60)	Twenty-one of 22 patients were diagnosed within 12 months of the initiation of steroid treatment.
22	Pritchett 2001 US	Cohort (one arm) -	284 (M:153/F:131) with statin during steroid exposure	51 (27-71)	Three patient (1%) developed osteonecrosis after an average of 7.5 years follow-up. Statins may offer some protection against having osteonecrosis develop when steroid treatment is necessary.
23	Bizot, et al 1998 France	Case series 1980-1997	Case: 35 (M:19/F:16) after bone marrow transplantation	26 (14-45)	Recommendation of primary total hip arthroplasty after failure of the demical treatment, according to the result from survival curve.
24	Kubo, et al 1998 Japan	Prospective study -	45 subjects (M:30/F:15) after renal transplantation	33.5 (18-62)	26.7% (12/45, average 4.5 months after transplantation) Large dose steroid in pulse therapy might relate to the occurrence of ONFH.

Table 2 continues

**Table 2. (continued)**

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female)	Mean (or median) age	Main result
25	Hardy, et al 1998 France	Prospective study 1971-1983	45 subjects (M:23/F:22) after renal transplantation	31.7 (12-69)	55.6% (25/45, average 18 months before femoral condyle necrosis) Aseptic avascular necrosis of the femoral condyles in renal transplant patients is not rare.
26	Vaidya, et al 1998 India	Case series 1986-1994	Case: 5 (M:3/F:2) with steroid therapy for ALL ALL: acute lymphoblastic leukemia	14-41	The median period from diagnosis of ALL to development of ONFH was 29 months.
27	Sakamoto, et al 1997 Japan	Prospective study Case series -	48 patients with high-dose steroid for various autoimmune-related disorders (M:6/F:42) Case: 17 (M:1/F:16)	38 (15-69)	No correlation between pulse therapy and ION (Case:29%, non-Case:32%) No significant correlation between cumulative dose of steroid and ION.
28	Fink, et al 1997 Germany	Prospective study Case series 1992-1994	43 patients undergoing renal transplantations (M:23/F:20) Case: 4	42.8±11.8	9.3% patients developed femoral head necroses just 3 months after renal transplantation. The MRI taken 12 months after transplantation revealed no additional femoral head necrosis.
29	Mulliken, et al 1994 US	Prospective study -	132 patients with renal transplantations Case: 10	-	Prevalence: 7.6% (follow-up of 22 months) bilateral in 50% of patients The patient's age, weight, cause of renal failure, time since transplant, creatinine level, current and estimated cumulative steroid dose were not significant predictors of ION, individually or in combination.
30	Precious, et al 1992 Canada	Retrospective 1985-1989	Orthognathic surgery: 1276 (M:28%/F:72%) Total hip replacement: 1497 (M:39%/F:61%)	>= 50 yrs: 6% <= 50 yrs: 7.5%	Incidence of hip replacement: 0 (95%CI: 0-0.0374) History of orthognathic surgery: 0 (95% CI: 0-0.0375)

Table 2 continues

**Table 2. (continued)**

Ref. No.	Authors/Year/Country	Study Design/Study year/follow-up period	Subjects (M:male, F:female)	Mean (or median) age	Main result
31	Ono, et al 1992 Japan	Cohort 5-year	62 patients with SLE who received more than 30mg/day steroid at least 30 days (M:4/F:58) Case: 9	30.7	<p>Risk factors</p> <p>Rash introduction of high-dose steroid therapy      Chi-square=5.934</p> <p>Principal symptoms of SLE correlated with ONFH      Correlation Coefficient</p> <p>Nail bet, palmar erythema      0.142</p> <p>Alopecia      0.297</p> <p>Pigmentation      0.093</p> <p>Papulo-macular eruption      0.28</p> <p>Stomatitis      -0.189</p> <p>Acronecrosis      -0.063</p> <p>Butterfly rash      -0.069</p> <p>Discoid lupus      -0.015</p> <p>Photosensitivity      0.016</p> <p>Raynaud's phenomenon      -0.021</p> <p>Disease subsets</p> <p>Mixed connective tissue disease (MCTD)      -0.083</p> <p>Pre-SLE      -0.054</p> <p>Lupoid hepatitis      0.063</p> <p>Drug-induced lupus      -0.187</p> <p>Rheumtoid arthritis with LE cell (+)      -0.158</p> <p>Disease severity</p> <p>Mild form</p> <p>Erythema      0.012</p> <p>Serositis      0.165</p> <p>Arthritis      -0.021</p> <p>Raynaud's phenomenon      -0.086</p> <p>Fever      0.054</p> <p>Severe form</p> <p>Lupus nephritis      0.058</p> <p>Pneumonitis      -0.269</p> <p>Thrombocytopenic purpura      -0.233</p> <p>Psycho-neural symptom      0.042</p> <p>Laboratory data</p> <p>Increase in BUN      -</p> <p>Increase in creatinine      -</p> <p>Increase in total cholesterol      -</p>
32	Gottlieb, et al 1978 US	Cohort 4 years	100 patients with renal transplantations (M:63/F:37)	36.5	<p>14% of the patients developed osteonecrosis.</p> <p>The mean time to onset was 12.2 months (6-21 months)</p>

**Table 3. Previous studies in relation to associated factors for 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
33	Kosaka, et al 2006 Japan	1	receiving steroid pulse administration with oral steroid medication for radiation pneumonitis after tangential irradiation of the breast		F	50	53	bilateral	In the 19 months after spoiled the steroid administration, she developed avascular necrosis of the bilateral femoral head. The period of medication was 423 days and the cumulative amount of steroids was 7365mg before complete resolution occurred.
34	Van den Berkmortel, et al 2004 Netherlands	3	chemotherapy for testicular tumors. For prevention of acute emesis, serotonin receptor antagonist plus dexamethasone.	Case 1 Case 2 Case 3	M M M	29 28 29	35 30 31	bilateral bilateral bilateral	Total dose of steroids: 2.21g of prednisolone. Total dose of steroids: 1.61g of prednisolone. Total dose of steroids: 1.16g of prednisolone.
35	Kubo, et al 2001 Japan	1	following long-term application of topical steroid for facial eczema		M	-	52	bilateral	0.05% clobetasol propionate (2 years and 10 months). There were no other risk factors.

# 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

## 新患者についての 10 年間の集計

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)

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、1997 年のシステム開始以降 10 年間の集計を行うとともに、経年変化を検討した。

2008 年 9 月 30 日現在、データベースに蓄積された新患症例のうち、1,754 人を解析対象とした。経年変化は前半 5 年間 (1997 ~ 2001 年) と後半 5 年間 (2002 ~ 2006 年) で評価した。また、総ての施設からの報告症例を対象とした検討に加え、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設からの報告症例に限定した集計も行った。

解析対象のうち、1997 ~ 2001 年に確定診断された者は 699 人、2002 ~ 2006 年に確定診断された者は 1,055 人であった。

男性の割合は約 60% であり、経年変化は認めなかった。誘因についてみると、10 年間全体ではステロイド全身投与歴あり (ステロイド性) : 50%、アルコール多飲歴あり (アルコール性) : 34%、両方あり : 5%、両方なし : 11% であった。前半 5 年間と比較すると、後半 5 年間ではアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた。このような傾向は女性でより顕著であり ( $P=0.013$ )、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも認められた。

確定診断時年齢は、10 年間全体でみると 30 ~ 40 代にピークを認めた。前半 5 年間では 40 代、後半 5 年間では 30 代にピークを認めたが、統計学的に有意差を認めなかった。男性ではほぼ同様の分布であったが、女性では 20 ~ 50 代にかけて幅広いピークを認めた。これらの傾向は、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも変わらなかった。

ステロイド全身投与の対象疾患は SLE が 23% と最も多く、経年変化を認めなかった。

### 1. 研究目的

本研究班では班員の所属施設を対象とした定点モニタリングシステムを 1997 年に開始し<sup>1)</sup>、本邦における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の基本特性を明らかにしてきた。本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<sup>2-7)</sup> 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。

2008 年 9 月 30 日現在、本システムのデータベースに新患 2,237 症例、手術 1,658 症例の情報を蓄積している。今回、新患症例の情報に基づき、10 年間の集計を行うとともに、5 年毎の経年変化を検討したので報告する。

### 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<sup>1)</sup>。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。

今回の検討では、2008年9月30日現在でデータベースに蓄積された新患2,237症例のうち、症候性(二次性)IONと考えられるもの(n=37)、IONの確定診断日から報告日までが3年を超えるもの(n=158)を除外した。さらにIONの確定診断日が1997~2006年の者を抽出し、1,754人を解析対象とした。なお、確定診断日から報告日までが3年を超えるものを除外した理由は、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。

経年変化は前半5年間(1997~2001年)と後半5年間(2002~2006年)で評価した。また、総ての施設からの報告症例を対象とした検討に加え、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設からの報告症例に限定した集計も行った。

#### (倫理面への配慮)

本システムの運営およびデータの活用に関しては、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

図1に、確定診断年別の患者数と施設数の推移を示す。解析対象1,754人のうち、前半5年間に確定診断された者は699人、後半5年間に確定診断された者は1,055人であった。なお、システム開始時からほぼ一貫して参加している施設は12施設であった。

性および誘因の集計結果を表2に示す。男性の割合は約60%であり、経年変化は認めなかった。誘因についてみると、10年間ではステロイド全身投与歴あり(ステロイド性):50%、アルコール多飲歴あり(アルコール性):34%、両方あり:5%、両方なし:11%であった。前半5年間と比較すると、後半5年間ではアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた(P=0.047)。男女別に検討した結果、このような傾向は女性でより顕著であり(P=0.013)、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも認められた(P=0.019)。

図2に確定診断時年齢の分布を示す。対象者全員についてみると、10年間では30~40代にピークを認めた。経年変化をみると、前半5年間では40代、後半5年間では30代にピークを認めたが、統計学的に有意差を認めなかった。男女別に検討した結果、男性では対象者全員とほぼ同様の分布であったが、女性では20~50代にかけて幅広いピークを認めた。これらの傾向は、システム開始時から参加している施設に限定した集計でも変わらなかった。

ステロイド全身投与の対象疾患はSLEが23%と最も多く、経年変化を認めなかった(図3)。

### 4. 考察および結論

ION 定点モニタリングシステムに蓄積された新患症例のデータに基づき、10年間の集計を行うとともに経年変化を検討した。性、確定診断時の年齢、ステロイド全身投与の対象疾患については、前半5年間と後半5年間で統計学的に有意な変化を認めなかった。

誘因の分布に関する経年変化では、特に女性でアルコール性の割合が増加するとともに、「両方なし」の割合が減少していた。この結果は、従来は「両方なし」と判断されていた症例のうち、アルコール性と判断しうる症例が増えただけの可能性もあり、直ちに「アルコール性IONが女性で増加している」と解釈できるものではない。今後も本システムを継続し、これらの変化を評価することが肝要である。

今回の検討により、稀な疾患であっても、データベース構築システムを継続することにより、基本的特性の把握のみならず経年変化の検討も可能と考えられた。なお、ION 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<sup>8)</sup>。

### 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

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.

## 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, 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, Illinois, 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, 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

表1. ION 定点モニタリングシステム参加施設(平成 20 年 9 月 30 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	

図1. 確定診断年別の患者数と施設数

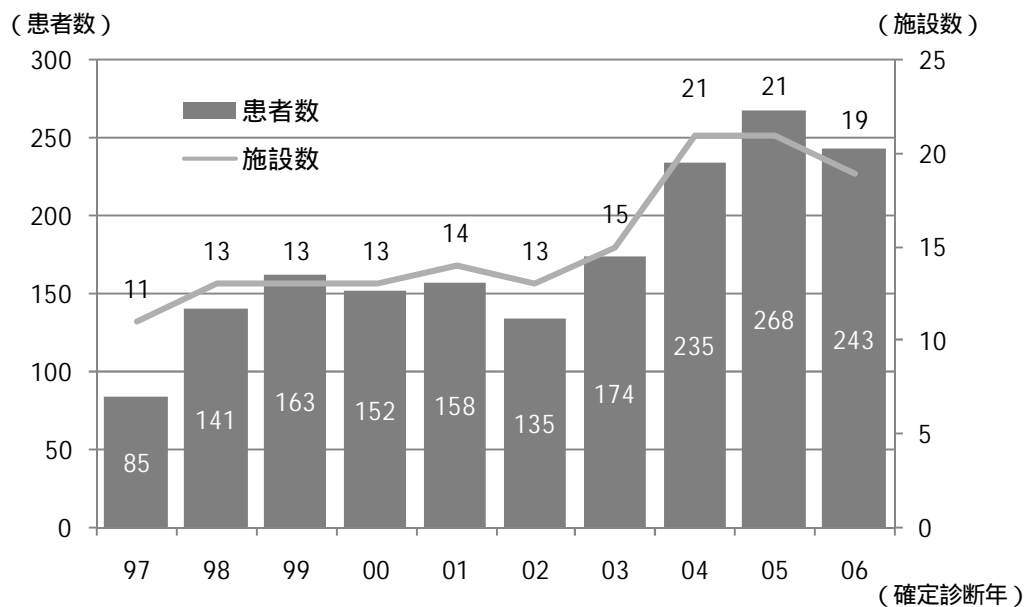




表 2. 性・誘因

【対象者全員】

	1997-2006	経年変化		P値*
		1997-2001	2002-2006	
総ての施設	[N=1,754]	[N=699]	[N=1,055]	
男性	1,099 (63)	427 (61)	672 (64)	0.237
女性	652 (37)	272 (39)	380 (36)	
記入なし	3	0	3	
ステロイド全身投与歴あり	866 (50)	352 (50)	514 (49)	0.047
アルコール多飲歴あり	600 (34)	219 (31)	381 (36)	
両方あり	88 ( 5)	35 ( 5)	53 ( 5)	
両方なし	193 (11)	92 (13)	101 (10)	
記入なし	7	1	6	
施設を限定	[N=1,432]	[N=612]	[N=820]	
男性	914 (64)	381 (62)	533 (65)	0.258
女性	516 (36)	231 (38)	285 (35)	
記入なし	2	0	2	
ステロイド全身投与歴あり	691 (48)	309 (51)	382 (47)	0.124
アルコール多飲歴あり	509 (36)	197 (32)	312 (38)	
両方あり	71 ( 5)	33 ( 5)	38 ( 5)	
両方なし	155 (11)	72 (12)	83 (10)	
記入なし	6	1	5	

\* カイ二乗検定。

(表 2.続き)

## 【男性】

	1997-2006	経年変化		P値*
		1997-2001	2002-2006	
総ての施設	[N=1,099]	[N=427]	[N=672]	
ステロイド全身投与歴あり	396 (36)	156 (37)	240 (36)	0.566
アルコール多飲歴あり	529 (48)	197 (46)	332 (50)	
両方あり	76 (7)	33 (8)	43 (6)	
両方なし	95 (9)	41 (10)	54 (8)	
記入なし	3	0	3	
施設を限定	[N=914]	[N=381]	[N=533]	
ステロイド全身投与歴あり	320 (35)	139 (36)	181 (34)	0.279
アルコール多飲歴あり	455 (50)	180 (47)	275 (52)	
両方あり	62 (7)	32 (8)	30 (6)	
両方なし	75 (8)	30 (8)	45 (8)	
記入なし	2	0	2	

\* カイ二乗検定。

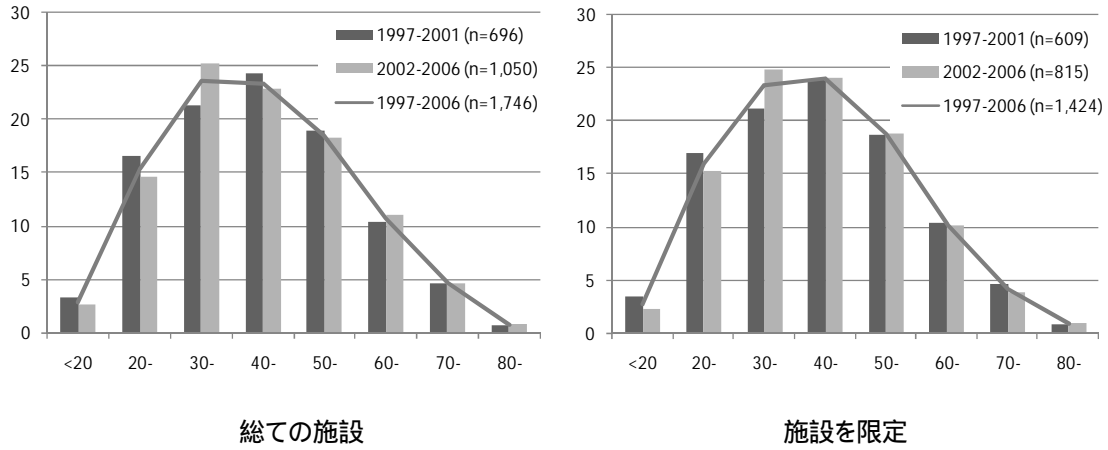
## 【女性】

	1997-2006	経年変化		P値*
		1997-2001	2002-2006	
総ての施設	[N=652]	[N=272]	[N=380]	
ステロイド全身投与歴あり	469 (72)	196 (72)	273 (72)	0.013
アルコール多飲歴あり	70 (11)	22 (8)	48 (13)	
両方あり	12 (2)	2 (1)	10 (3)	
両方なし	97 (15)	51 (19)	46 (12)	
記入なし	4	1	3	
施設を限定	[N=516]	[N=231]	[N=285]	
ステロイド全身投与歴あり	371 (72)	170 (74)	201 (71)	0.019
アルコール多飲歴あり	53 (10)	17 (7)	36 (13)	
両方あり	9 (2)	1 (0.4)	8 (3)	
両方なし	79 (15)	42 (18)	37 (13)	
記入なし	4	1	3	

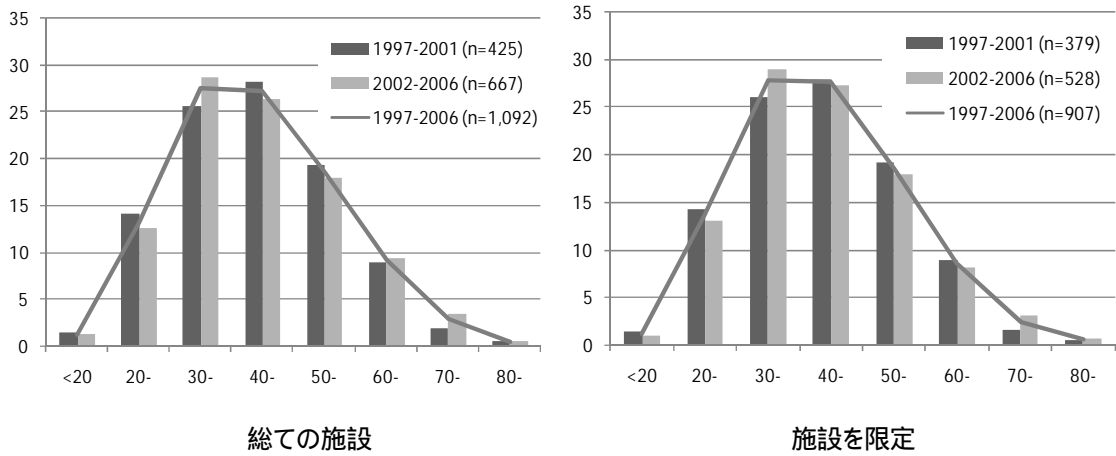
\* カイ二乗検定。

図2. 確定診断時年齢の分布 \*

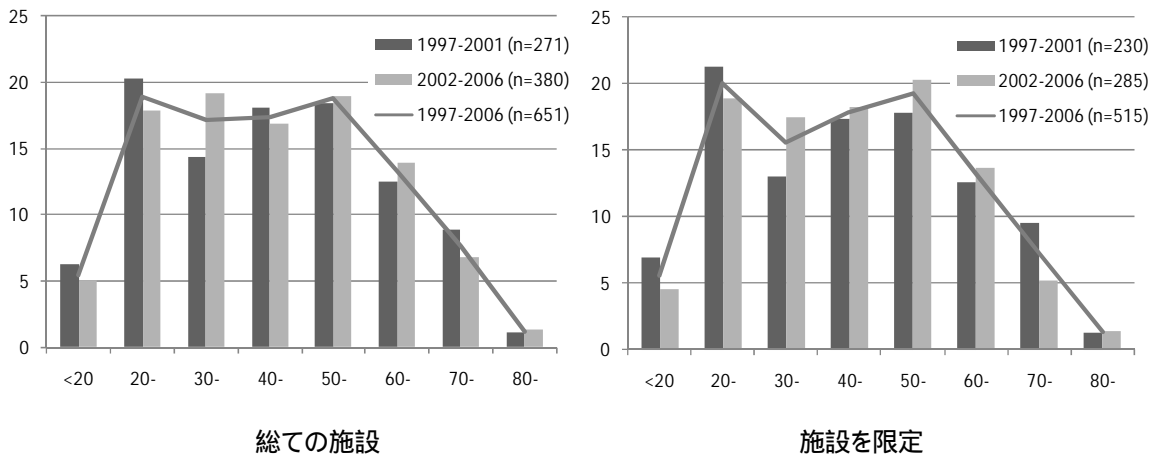
【対象者全員】



【男性】

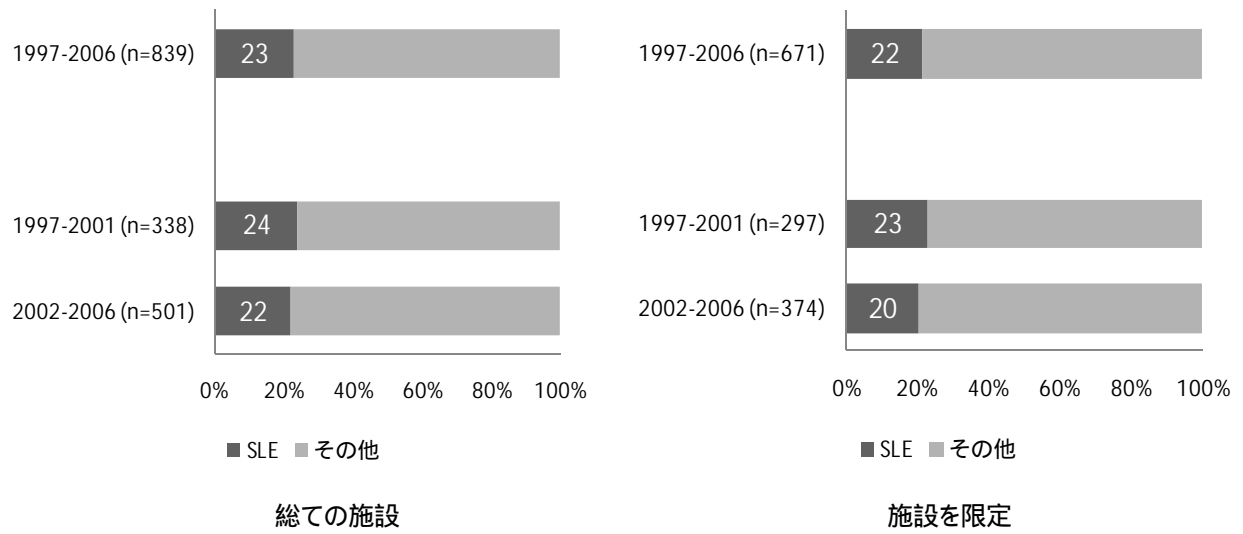


【女性】



\* 確定診断時年齢が欠損データの者は、集計対象から除外。

図 3.ステロイド全身投与の対象疾患 \*



\* 「ステロイド全身投与歴あり」の者に限って集計。

なお、ステロイド全身投与の対象疾患が欠損データの者は、集計対象から除外。

# 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する

## 多施設共同症例・対照研究(計画)

福島若葉、阪口元伸、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

わが国における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生要因は、本研究班が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により、系統的に解明されてきた。第 1 回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しない ION 患者を症例とし、飲酒および喫煙の即時効果と累積効果を明らかにした。第 2 回目は、SLE 患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1 日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した。現在データ解析中の第 3 回目の研究では、誘因にかかわらず、総ての ION 患者を症例とすることで「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出し、そのインパクトを明らかにした。

一方、本研究班で運営している定点モニタリングシステム、あるいは 2005 年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴およびアルコール多飲歴の両者を有しない症例が 10% 程度報告されている。しかし現状では、ステロイド・アルコール以外の要因の影響について、十分な論拠が蓄積されていない。

以上の背景を考慮し、本研究班として実施する新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今回の主たる目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することである。

本報告書では、現時点の研究計画(案)を提示する。今後、班員の意見を反映させた改訂を行い、年度内の完成を目指す。

### 1. 研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生要因は、本研究班が過去 3 回にわたり実施してきた多施設共同症例・対照研究により、系統的に解明されてきた。第 1 回目の研究では、ステロイド全身投与歴を有しない ION 患者を症例とし、飲酒および喫煙の即時効果と累積効果を明らかにした。<sup>1)</sup> 第 2 回目は、SLE 患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1 日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した。<sup>2-4)</sup> 現在データ解析中の第 3 回目の研究では、誘因にかかわらず、総ての ION 患者を症例とすることで「ステロイド非投与に対する投与のリスク」を算出し、そのインパクトを明らかにした。

<sup>5)</sup>

一方、本研究班で運営している定点モニタリングシステム、あるいは 2005 年実施の全国疫学調査の集計結果によると、ステロイド全身投与歴およびアルコール多飲歴の両者を有しない症例が 10% 程度報告されている。<sup>6,7)</sup> しかし現状では、ステロイド・アルコール以外の要因

の影響について、十分な論拠が蓄積されていない。

以上の背景を考慮し、本研究班として実施する新たな多施設共同症例・対照研究を計画した。今回の主たる目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて幅広く調査することである。過去の研究と比較した特色は、以下の通りである。

#### 1) 1施設あたり年間 2 セットの症例・対照を、前向きに継続して登録

従来の症例・対照研究における症例は、「過去 年以内(以降)に診断された ION 患者」のように、ある時点から一定期間さかのぼって登録していた。従って、ION との関連が示唆されるが統計学的に有意に到らなかった要因について、対象者数を増やし、検出力を高めた上で再検討することが困難であった。

今回、対象者の登録を前向きに継続するデザイン (prospective case-control study) を採用することにより、対象者数の拡大について柔軟性を持たせる。また、無理のない目標登録数の設定により、ION 患者が多い施

設に負担が集中することを回避する。

## 2) 自記式食事歴法質問票(DHQ)の使用

ION 発生メカニズムとしては、ステロイド投与に伴う酸化ストレスや脂質代謝異常の他、凝固能異常の関与が示唆されている。従って、抗酸化物質、脂質、ビタミン K 等、食習慣の観点からも検証すべき仮説は多い。一方、過去の文献の系統的レビューでは、ION と食習慣の関連についての報告はない。

今回、すでに妥当性が検証された佐々木らの質問票を使用することにより、食品・栄養素の両面から食習慣を調査し、発生メカニズム解明の一端に資する。

## 3) バイオマーカーの測定

血清および血漿を採取し、ION との関連が報告されているバイオマーカーを可能な限り測定する。

## 2. 研究方法

現時点の案は、以下の通りである。

### 1. 研究参加施設

本研究班の班員および研究協力者が所属し、本研究への参加に同意した施設。

### 2. 対象者

#### 1) 症例設定

##### 登録期間

参加施設における倫理審査承認後より開始し、前向きに登録する。

##### 採用基準

- ・ 参加施設の整形外科を初診した患者で、本研究班の診断基準により、初めて ION と確定診断された 20 ~ 74 歳の日本人。
- ・ 他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前 1 ヶ月以内の者。

##### 除外基準

- ・ 症候性大腿骨頭壊死症を有する者
- ・ アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)
- ・ その他、主治医が不適当と判断した者

### 2) 対照設定

#### 対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。

#### 採用基準

- ・ 症例の初診日以降、同一施設を受診した日本人患者のうち、各症例に対し、性、年齢(5 歳階級: 20 ~ 24、25 ~ 29、30 ~ 34、...) が対応する 2 例。
- ・ 1 例は整形外科の患者から、もう 1 例は他科(総合診療科、内科など)の患者から選出。

#### 除外基準

- ・ ION の既往がある者
- ・ 変形性股関節症を有する者(ION の進行例と鑑別困難な場合があるため)
- ・ 症候性大腿骨頭壊死症を有する者
- ・ アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)
- ・ その他、主治医が不適当と判断した者

### 3. 症例・対照の登録数

1 施設あたり年間 2 セット(2 症例・4 対照)を、前向きに継続して登録する。

### 4. 情報収集

- 1) 生活習慣・既往歴: 系統的レビュー結果に基づき、過去に報告されている関連要因を網羅した自記式質問票により収集
- 2) 食習慣: すでに妥当性が検証されている、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(DHQ)」により収集
- 3) 臨床情報: 初診時の血液検査所見
- 4) 保存用血清・血漿中のバイオマーカー: 脂質代謝関連項目(アポリポ蛋白など)、抗カルジオリピン抗体、AT などの測定を予定

#### 【倫理面に関する配慮】

情報収集および試料の採取にあたっては、文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保障する。

## 3. 考察

平成 20 年 10 月 4 日に開催された班会議では、対照を他科患者から登録する際に生じうる、困難性への

対処法、血清・血漿採取の必要性の明確化、測定するバイオマーカー項目の明確化、および倫理面の確保等について班員より意見が出された。

今後、指摘された点を含め、より実行可能性の高い研究計画の立案に向けて改訂を行う。予定としては、年度内の計画完成を目指すとともに、まず大阪市立大学での倫理審査申請を行う。

#### 4. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 5. 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

#### 6. 参考文献

- 1) 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 Epidemiol.* 137: 530-538, 1993.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, 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, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 3) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか:ステロイドの種々投与法と特発性大腿骨頭壊死症との関連 SLE 患者における症例・対照研究. 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 年度研究報告書, 17~22 頁, 1996.
- 4) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか:ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因 腎移植患者における症例・対照研究. 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, 169~

174 頁, 1999.

- 5) 廣田良夫, 田中隆, 福島若葉, 阪口元伸: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 . 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調査研究班 平成 16~18 年度総合研究報告書, 23~28 頁, 2007.
- 6) 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.
- 7) 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.





# 腎移植後大腿骨頭壊死症発生率の最近 20 年間の動向

後藤 毅、藤岡幹浩、高橋謙治、上島圭一郎、栗林正明、柴谷匡彦、久保俊一  
(京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

われわれは 1988 年から腎移植症例を対象に特発性大腿骨頭壊死症(以下 ION)のスクリーニングを行っている。本研究では 1988 年から 2007 年の 20 年間の ION 発生率およびステロイド投与量を調査した。ION 発生率は低下しており、ステロイド投与量も減少していた。また、最近使用されているステロイド投与プロトコールの症例では発生例はなかった。ステロイド投与量の減少が発生率の低下に反映された可能性があると考えている。

## 1. 研究目的

われわれは 1988 年から腎移植症例を対象に ION のスクリーニングを行っている。平成 12 年度の班研究において、大阪大学と京都府立医科大学の二施設で腎移植症例を対象に統計学的に解析し、ステロイド総投与量が ION 発生に影響していることを確認した<sup>1)</sup>。また、術後早期のステロイド量が ION 発生に影響していることを報告した<sup>2)</sup>。本研究の目的は調査開始時から 20 年間の ION 発生率およびステロイド投与量を調査することである。

## 2. 対象および方法

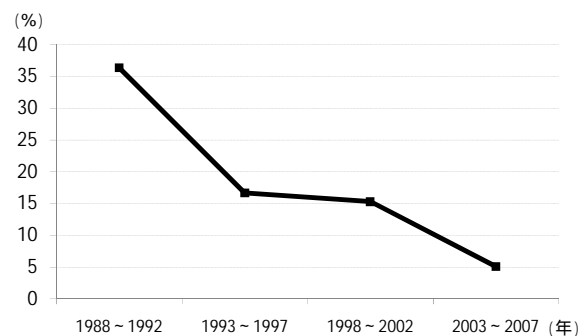
対象は 1988 年 1 月から 2007 年 12 月までに京都府立医大付属病院移植外科で腎移植を施行された 424 例のうち、追跡可能であった 297 例(追跡率 70.0%)である。男性が 189 例で女性が 98 例、移植時年齢は 4 ~ 65 (平均 37.3)歳であった。

ION 発生の有無は MRI で判断した。ION 発生率および術後 8 週間のステロイド投与量を調査した。発生率と投与量を 5 年毎の 4 期間に区切って調査した。また、現在までに使用されたステロイド投与プロトコールは 4 種類であり、プロトコール別の発生率および術後 8 週間の投与量も調査した。

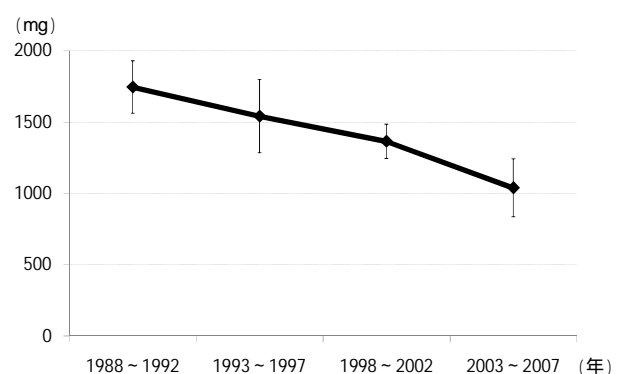
## 3. 研究結果

1988 年から 5 年毎の発生率は 36.4%、16.7%、15.3%、5.1%で最近 5 年間での減少が著明であった(図 1)。それぞれの期間における 1 例あたりの術後 8 週間の投与

量は 1747.3mg、1542.3mg、1376.3mg、1039.7mg であった(図 2)。



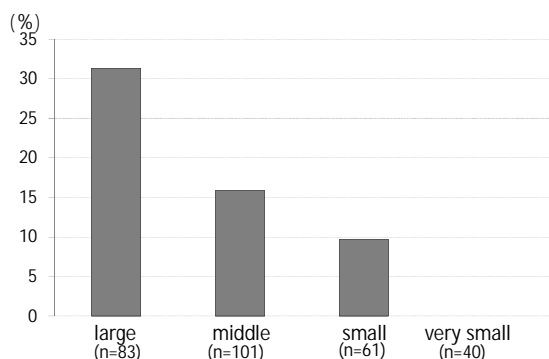
(図 1) 5 年毎の ION 発生率



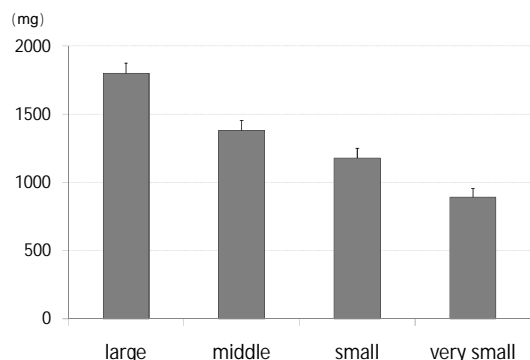
(図 2) 5 年毎のステロイド投与量

プロトコールの変更とともに投与量は減少しており、現在までに使用された 4 つのプロトコールを large、middle、small、very small とした。プロトコール別の発生率は 31.3%、15.8%、9.6%、0%で、very small での発生例

はなかった(図 3)。プロトコール別の 1 例あたりの投与量は 1800.4mg、1380.1mg、1178.7mg、891.8mg であった(図 4)。



(図 3) プロトコール別の ION 発生率



(図 4) プロトコール別のステロイド投与量

#### 4. 考察

5 年毎およびプロトコール別での ION 発生率は低下しており、ステロイド投与量も減少している。併用免疫抑制剤や症例の背景因子を含めた多変量解析が必要であるが、ステロイド投与量の減少が発生率の低下に反映された可能性があると考えている。Very small の症例数は 40 で、大きな母集団で発生例がないことを確認できた。今後も調査を継続し、多変量解析でステロイド投与量と ION 発生との関係を検討する。

#### 5. 結論

腎移植症例を対象として ION 発生率、ステロイド投与量を調査した。発生率は減少しており、very small の症例での発生例はなかった。今後、ステロイド投与量と ION 発生との関連について多変量解析を行う。

#### 6. 研究発表

##### 1. 著書

なし

##### 2. 研究発表

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

- 久保俊一, 柴谷匡彦, 藤岡幹浩, 中村文紀, 上島圭一郎, 濱口裕之, 小嶋晃義, 浅野武志, 坂井孝司, 菅野伸彦, 西井 孝, 大園健二: 2 施設間における腎移植後大腿骨頭壊死症の比較. 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 12 年度報告書: 84-86, 2001
- 柴谷匡彦, 藤岡幹浩, 新井祐志, 上島圭一郎, 高橋謙治, 浅野武志, 末原 洋, 平田哲朗, 石田雅史, 中村文紀, 濱口裕之, 小嶋晃義, 阪尾 敬, 栗林正明, 齋藤正純, 今井 寛, 久保俊一, 福島若葉, 廣田良夫: 腎移植後大腿骨頭壊死症の統計解析. 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 17 年度報告書: 14-16, 2006

# 肝移植後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の一例

岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英 (九州大学 整形外科)

53 歳女性、肝移植後 7 週から右股関節部痛のため歩行困難となった。股関節単純 X 線にて骨頭上外側に軽度の圧潰像を認めた。MRIT1 強調画像にて、骨頭軟骨下に途絶・蛇行した中枢凸のバンド像を認めた。また造影 MRI にてバンドとその中枢部に造影効果を認めた。以上より大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)と考え、保存的加療を行った。現在は症状消失し骨頭の圧潰進行も認めていない。

## 1. 研究目的

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (SIF) は、骨脆弱性を有する高齢女性や腎移植後などに発生することが報告されている<sup>1,2,3,4)</sup>。肝移植後に発生した SIF に関して詳細に検討した報告はない。今回我々は肝移植後に発生した SIF を経験したので報告する。

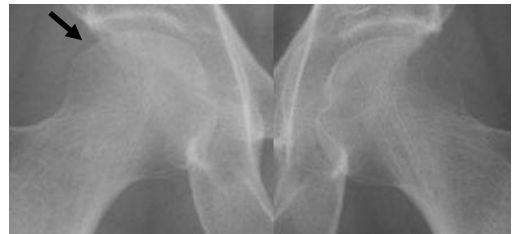


図 1

## 2. 研究方法および結果

症例は 53 歳女性、1995 年から原発性胆汁性肝硬変の加療を行っていた。2007 年 8 月に長男をドナーとした生体肝移植を行い、術後はステロイドと免疫抑制剤を使用した。移植後 7 週から特に誘因なく右股関節痛を自覚し、当科を紹介受診した。右股関節痛のため歩行困難、スカルパ三角部の圧痛あり、身長 148 cm 体重 52 kg、BMI (body mass index) 23.7kg/m<sup>2</sup>、大腿骨近位部の骨塩定量では BMD (bone mineral density) 0.788g/cm<sup>2</sup>、T-Score は 0.7 で骨量減少を認めなかった。JOA score は右 42、左 62 点。関節可動域は右の伸展・内外旋で制限を認めた。初診時股関節単純 X 線写真では、正面像にて右大腿骨頭上外側に約 1.3 mm の圧潰 (矢印) を認めた (図 1)。発症から 3 週後の股関節 MRI では、右大腿骨頭上部に T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号の領域を認める。また T1 強調画像では骨頭軟骨下にバンド像 (矢印) を認め、バンド像は上方凸、蛇行と途絶を認める (図 2A,B)。頸軸に平行な断面においても、T1 強調画像で骨頭軟骨下にバンド像 (矢印) を認め、バンド像は上方凸、蛇行と途絶を認める (図 1C)。造影 MRI においては、バンド像の中枢および末梢に造影効果を認める。(図 2D)。

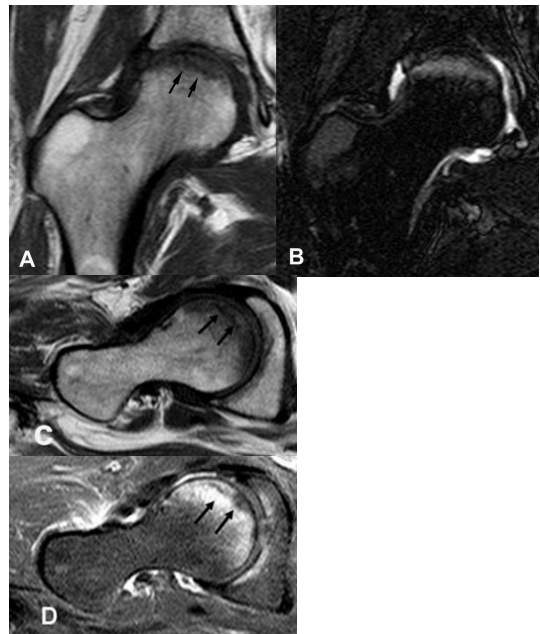


図 2

理学所見および画像所見から、SIF と診断し、発症から 6 週間の免荷による保存的治療を行い、症状は消失した。発症後 4 ヶ月の股関節単純 X 線にて、骨頭圧潰は進行していない (図 3)



図3

### 3. 考察

肝移植後の骨折の発生頻度は、Guichelaar らが肋骨・骨盤・大腿骨骨折の合計は、移植から1年以内が30%、8年以内が46%と報告している<sup>5)</sup>。慢性肝障害と肝移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性のため、骨折の頻度は高い。SIFについては報告例が少なく、発生頻度は明らかではない。一方で、肝移植後の大腿骨頭壊死症の発生頻度は2~8%と報告されている<sup>6,7)</sup>。

慢性肝障害による骨密度低下については、骨吸収増加と骨形成低下の両方が関与しているとの報告がある<sup>8)</sup>。

肝移植後患者においては、慢性肝障害と移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性があり、肝移植後の股関節痛については大腿骨頭壊死症に加えてSIFも考慮すべきと考える。両者の鑑別にはMRI T1におけるバンド像の形状と、造影MRIでの造影効果の有無が有用である<sup>2,4)</sup>。すなわち、大腿骨頭壊死ではバンド像は末梢凸で滑らかであるが、SIFでは中枢凸で途絶や蛇行を認める。また大腿骨頭壊死ではバンドの中枢に造影効果を認めないが、SIFではバンドの中枢に造影効果を認める。

### 4. 結論

生体肝移植後に発生したSIFを経験した。移植患者は骨脆弱性を有しているため、肝移植後の股関節痛では、大腿骨頭壊死症に加えて、SIFも考慮する必要があると考える。

### 5. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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) Rafii M, Mitnick H, Klug J, Firooznia H. Insufficiency fracture of the femoral head: MR imaging in three patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:159-63.
- 2) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1999;42:2719-23.
- 3) Vande Berg BC, Malghem J, Goffin EJ, Duprez TP, Maldague BE. Transient epiphyseal lesions in renal transplant recipients: presumed insufficiency stress fractures. *Radiology* 1994;191:403-7.
- 4) Ikemura S, Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jinguishi S, Iwamoto Y. Bilateral subchondral insufficiency fracture of the femoral head after renal transplantation: a case report. *Arthritis Rheum* 2005;52:1293-6.
- 5) Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198-1207.
- 6) Lieberman JR, et al. Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. *J Arthroplasty* 2000;15:767-71.
- 7) Papagelopoulos PJ, Hay JE, Galanis EC, et al. Total joint arthroplasty in orthotopic liver transplant recipients. *J Arthroplasty* 1996;11:889-92.
- 8) Maalouf NM, Sakhaee K. Treatment of Osteoporosis in Patients with Chronic Liver Disease and in Liver Transplant Recipients. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9:456-63.