

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

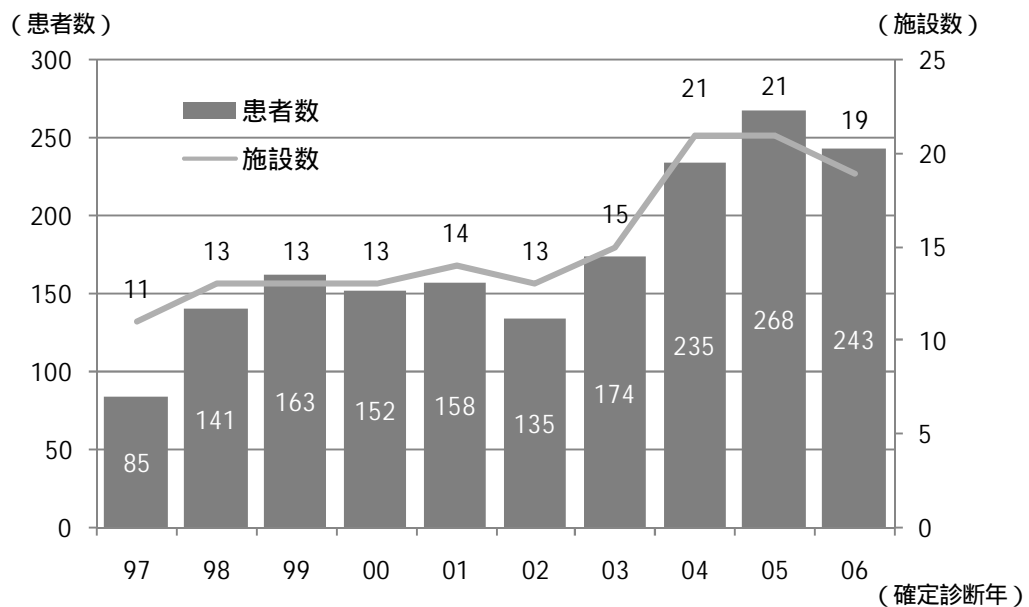


表 2. 性・誘因

【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。

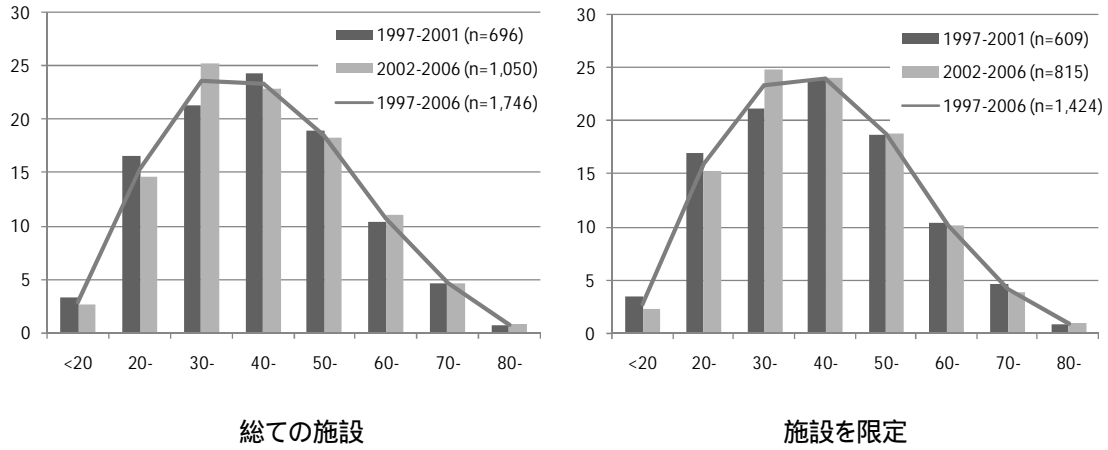
【女性】

	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	

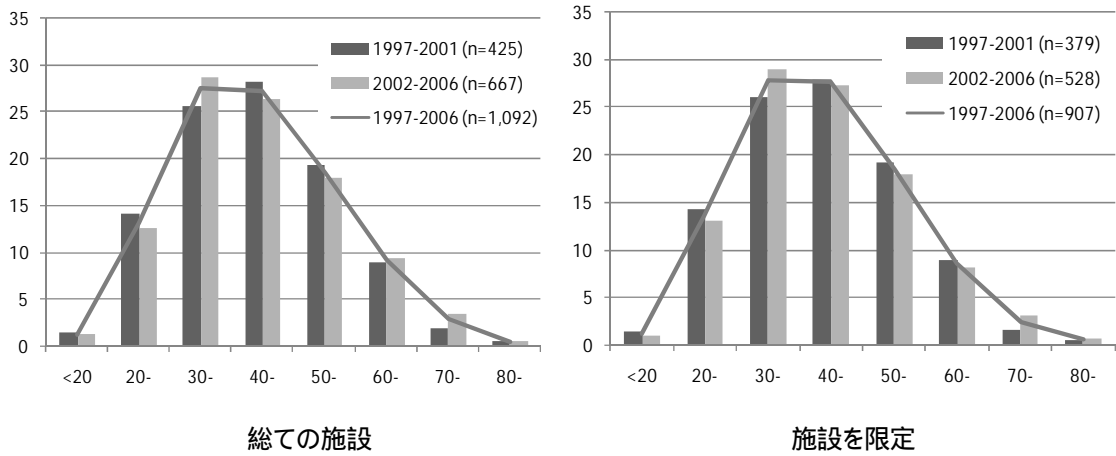
* カイ二乗検定。

図2. 確定診断時年齢の分布 *

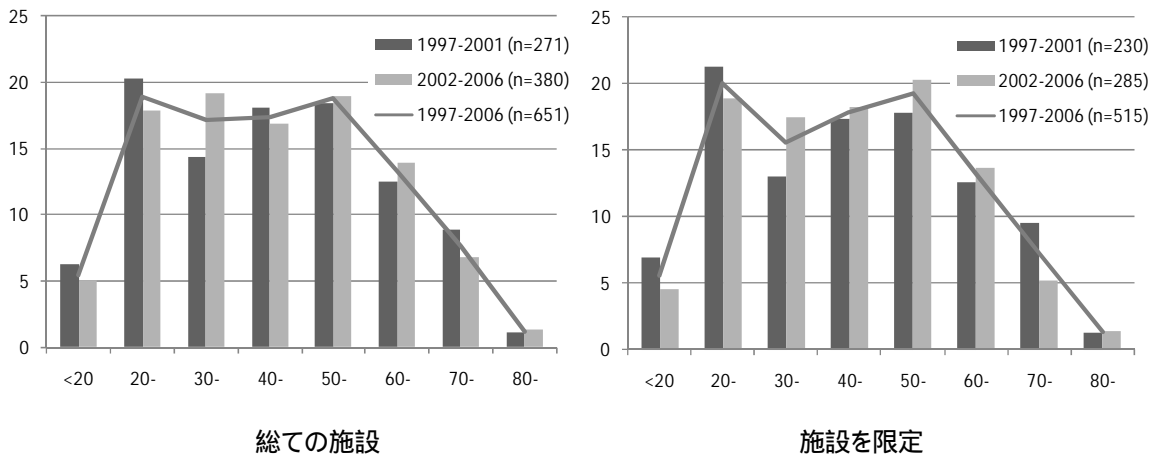
【対象者全員】



【男性】

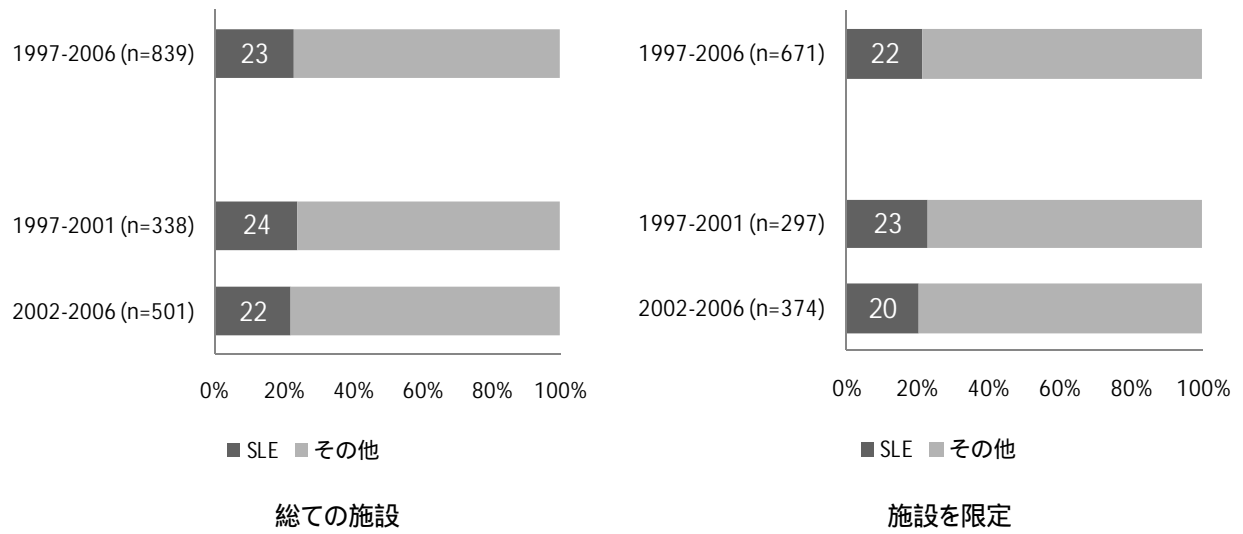


【女性】



* 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。

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

(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・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、「アルコール多飲歴あり」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どところにある。

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) 性および誘因(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、「アルコール多飲歴あり(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ついて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 20 年 2 月 10 日現在、順不同)

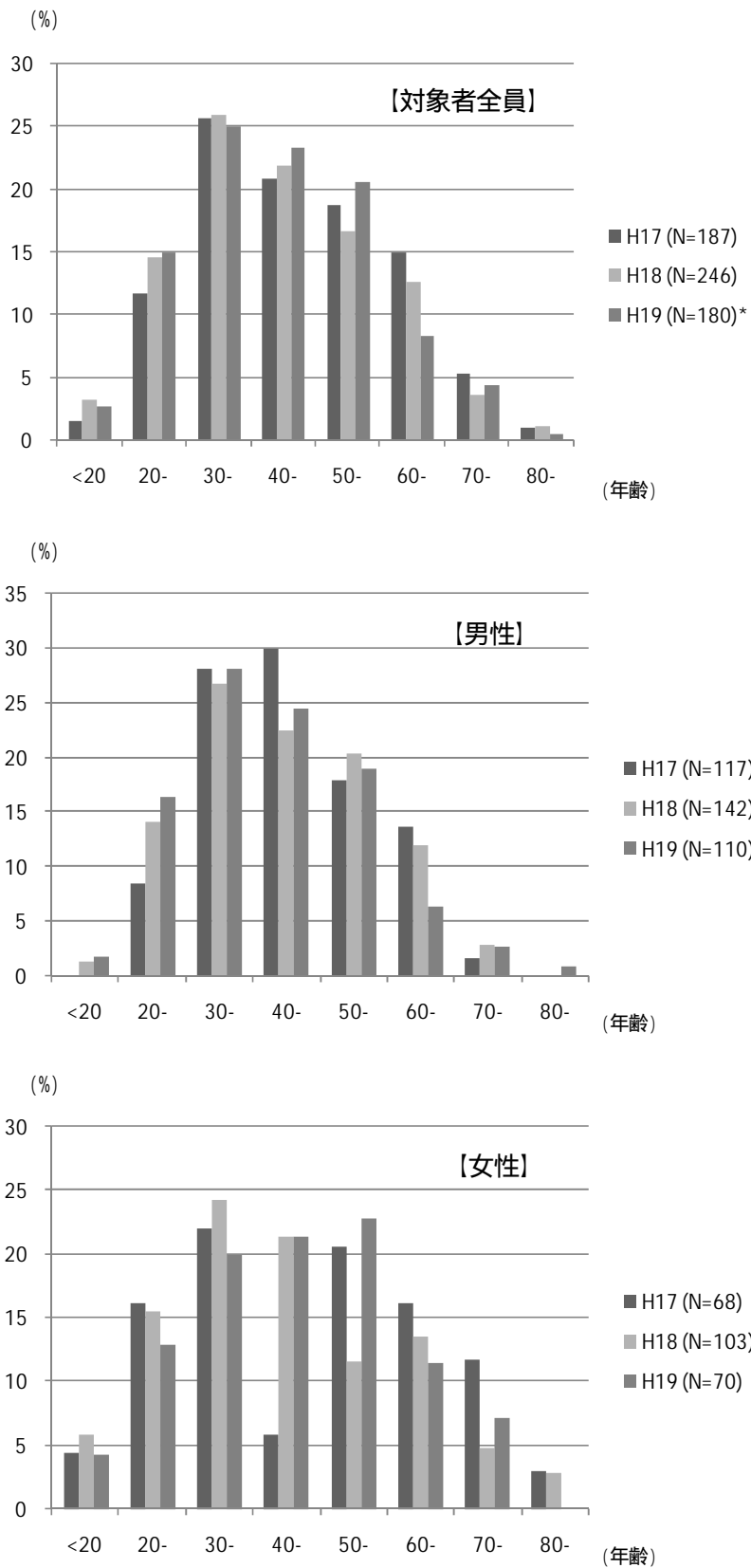
旭川医科大学	信州大学	大阪市立大学
昭和大学 藤が丘病院	佐賀大学	北海道大学
金沢医科大学	長崎大学	東京大学
名古屋大学	横浜市立大学	神戸大学
大阪大学	鹿児島大学	東京医科歯科大学
独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター	宮崎大学	東京医科大学
九州大学	広島大学	関西労災病院
久留米大学医学部附属医療センター	新潟大学	
京都府立医科大学	札幌医科大学	

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。

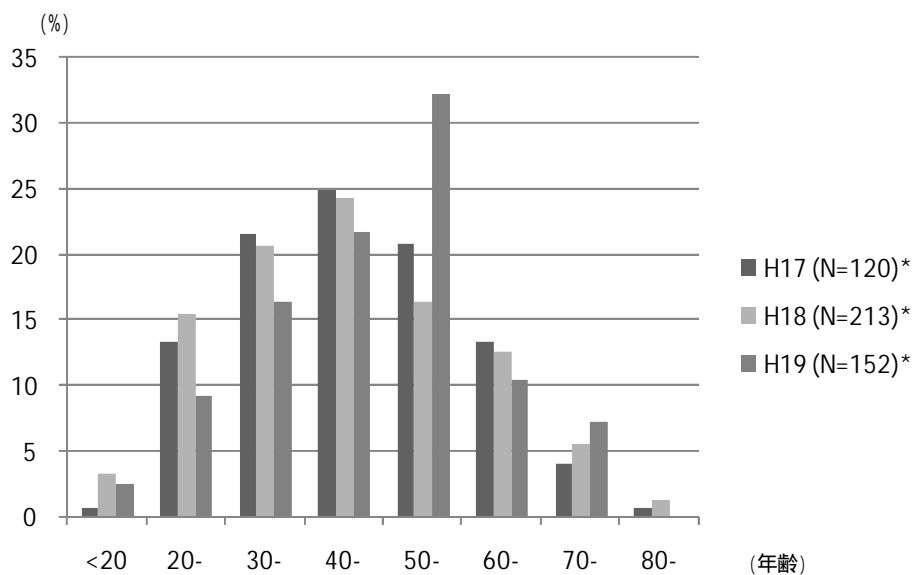
* 病型・病期のいずれかに異常所見の記載があったため、集計に含めた。

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」のカテゴリーに含めて集計。

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。¹⁾ 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。²⁻⁴⁾ 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。

⁵⁾

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。^{6,7)} 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.

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、アルコール多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・アルコール多飲歴の両方を有しない者が全体の約13%、女性の約20%に認める^{3),4)}。そこで、アルコールおよびステロイド以外の要因の解明にもつなげたい。

2. 研究方法

A. 対象

1) 症例設定

採用基準: 本研究班が運営する「定点モニタリングシステム」にて報告された新患症例のうち、初診日が2002年1月以降の者とした。すなわち、2002年1月以降に協力機関の整形外科を初診し、特発性大腿骨頭壊死症診断基準(厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成7年度報告書)により、初診日の過去1年以内に初めて診断が確定したものとした。

除外基準: 外傷性大腿骨頭壊死症、アルコール精神病による入院歴を有する者、潜水病あるいは潜函病などの減圧症が原因と推定される者、とした。

2) 対照設定

採用基準: 症例の初診日(または確定診断日)以降、同一機関整形外科を初診した他疾患患者のうち、性、年齢(5歳階級)が対応する最初の5例までとした。病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定した。

除外基準: 症例の除外基準に加え、変形性股関節症を除外した。

B. 方法

1) 情報収集

臨床情報: 「特発性大腿骨頭壊死症 患者 - 対照研究に関する調査票(医師記入)」により情報収集を行った。要約記入者は協力医師または臨床担当医師とした。

疫学情報: 「健康と生活習慣についての質問票(本人記入)」により郵送法にて情報収集を行った。flusher/non-flusherの判定はYokoyamaらの開発した2項目からなる質問⁵⁾にて行った。具体的には、少量の飲酒による顔面紅潮の有無を2つの時期(初めて飲んだ頃と現在)について質問し、「初めて飲んだ頃に顔が赤くなった」と答えた者は、現在の回答に拘らず flusher と判定、「両時期ともに顔が赤くならない」と答えた者を non-flusher と判定した。この判定法については、ALDH-2 遺伝子型を gold standard とした場合、感度 96%、特異度 80%とされている⁵⁾。

2) 倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針」⁶⁾に則り、参加拒否を可能とする必要があるため、意思表示を示す返信用ハガキ

を同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。また、収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報保護の観点より十分配慮した。なお、本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3) 統計学的解析

Conditional logistic regression model を用いて、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。

3. 研究結果および考察

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⁷⁾。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、既往歴および薬剤使用歴に焦点をあてた検討を行った。

1) 症例・対照の一般特性(表1)

症例・対照の一般特性を表1に示す。現在の身長、体重、20歳時の体重、body mass index は、症例・対照間で有意差を認めなかった。1週間あたりの飲酒量および1日あたりの喫煙本数は症例の方が有意に多かった(ともに $p=0.031$)。

2) 既往歴とIONリスク(表2)

単変量解析では、肝障害、高脂血症、痛風の既往の各ORが上昇し、境界域の有意差を認めた。多変量解析では、肝障害の既往のみがOR 4.03と有意な上昇を示した。

3) 薬剤使用歴とIONリスク(表3)

単変量解析では情報収集した5種の薬剤すべてについて有意なORの上昇を認め、特にステロイド全身投与歴のORは14.3と著明に上昇した。多変量解析の結果でも、OR 31.2は際だっており、ステロイド非投与に対する投与のリスクが初めて推定された。

4. 結論

ステロイド投与・非投与にかかわらず、すべてのIONを対象とした症例・対照研究において、ステロイド非投与に対する投与のリスクが初めて推定された。また、肝障害の既往がIONのリスクファクターであることが示唆された。

5. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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, 2007

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

7. 参考文献

- 1) Felson DT, Anderson JJ: A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet, 1987; 1: 902-906.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiology, 1993; 137: 530-538.
- 3) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング - 5 年間の集計結果 - . 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 13 年度研究報告書 . 1-3, 2002
- 4) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング - 5 年間のまとめ - . 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成 11 ~ 13 年度研究報告書 . 1-4, 2002
- 5) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 1997; 6: 1105-1107.
- 6) 疫学研究に関する倫理指針 . 文部科学省、厚生労働省 . 2002 年 6 月
- 7) 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