

							(0.6-13.8)			
							エリスロマイシンアレルギー	対照(友人)	症例	↑
							1	1	5	
									(1.1-22.7)	
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照A86	女	10-59	喘息	無 1	有 0.39 (0.04-3.78)	—
							薬剤アレルギー	無 1	有 1.36 (0.58-3.20)	—
							アレルギー性皮膚炎	無 1	有 0.68 (0.27-1.74)	—
							アトピー性皮膚炎	無 1	有 0.77 (0.18-3.26)	—
							化粧品性皮膚炎	無 1	有 2.52 (0.86-7.40)	—
							食物性じんま疹	無 1	有 3.24 (1.03-10.22)	—
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照B145	女	10-59	喘息	無 1	有 0.38 (0.10-1.41)	—
							薬剤アレルギー	無 1	有 2 (0.86-4.67)	—
							アレルギー性皮膚炎	無 1	有 0.53 (0.29-0.98)	↓
							アトピー性皮膚炎	無 1	有 0.6 (0.14-2.51)	—
							化粧品性皮膚炎	無 1	有 0.89	—
							食物性じんま疹	無 1	有 1.46 (0.72-2.96)	—

表6 免疫反応との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー オッズ比 95%信頼区間		傾向性 P値	関連	
				人数	性別	年齢(歳)		無	有			
24	2000	アメリカ	症例対照研究	症例196	男(6%)	44.7 (平均)	EBウイルス抗体	無	有	↑		
					女(94%)			1	9.35 (1.45-∞)			
				対照392	男(6%)	45.9 (平均)	CMV抗体	無	有		-	
					女(94%)			1	0.97 (0.56-1.70)			
							HSV-1抗体	無	有			↑
								1	1.32 (1.02-1.86)			
			HSV-2抗体	無	有	-						
				1	1.11 (0.68-1.84)							
			VZV抗体	無	有		-					
				1	-							
26	1997	アメリカ	症例対照研究	症例117	4-19			4-19	抗EBV抗体	陰性	陽性	↑
					対照153					4-19	1	
						抗CMV抗体		陰性	陽性	-		
								1	1.57 (0.93-2.65)			
						抗HSV-1抗体	陰性	陽性	↑			
		1	1.71 (1.05-2.79)									
		抗HSV-2抗体	陰性	陽性	↑							
			1	2.03 (1.24-3.34)								
27	1997	アメリカ	症例対照研究	症例97		女(89.7%)	19-80	HCMV		陰性	陽性	↑
						対照97			女(89.7%)	22-74	1	
								HSV-1	陰性	陽性	↑	
				1	2.98 (1.55-5.74)							

表7 薬剤との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー オッズ比 95%信頼区間					傾向 性P値	関連	
				人数	性別	年齢(歳)		<1年	1-5年	>5年	低度曝露	中等度曝露			高度曝露
3	2006	アメリカ	症例対照研究	症例95 対照191	女	44 (平均) 47 (平均)	有機溶媒	<1年 1	1-5年 1.04 (0.34-3.2)	>5年 2.1 (0.88-5.1)				0.17	—
6	2004	アメリカ	症例対照研究	症例265 対照355		診断時39	水銀	非曝露 1	曝露 3.6 (1.3-10.0)						↑
							溶剤	非曝露 1	2次的曝露 1 (0.47-2.3)	低度曝露 0.94 (0.50-2.3)	中等度曝露 1 (0.57-1.9)	高度曝露 1 (0.60-1.6)			—
							殺虫剤	無 1	有 0.77 (0.34-1.8)	混合殺虫剤 7.4 (1.4-40.0)					↑
14	2001	アメリカ	症例対照研究	症例240 対照321	女		パーマ用染料の 使用経験	無 1	有 1.5 (1.0-2.2)						↑
							パーマ用染料使 用期間	0年 1	1-5年 1.2 (0.7-2.1)	≥6年 1.7 (1.0-2.7)					↑
							カラーリング	無 1.8 (0.9-3.8)	それ以外 1.4 (0.9-2.1)						—
							1次的な染料の使 用経験	無 1.00	有 0.9 (0.5-1.3)						—
							1次的な染料使用 期間	0年 1	1-5年 0.7 (0.4-1.2)	≥6年 1.1 (0.6-2.2)					—
							パーマ・スト レートパーマの 経験	無 1	有 1 (0.6-1.5)						—
							パーマ・スト レートパーマ使 用期間	0年 1	1-10年 0.8 (0.5-1.3)	≤11年 1.2 (0.7-2.0)					—
16	1999	イギリス	症例対照研究	症例150 対照300			ヘアカラー(永 久的)	無 1	有 1.24 (0.78-1.98)						—
							ヘアカラー(一時 的)	無 1	有 1.31 (0.81-2.14)						—
							髪の毛の脱色	無 1	有 1.28 (0.77-2.13)						—
							明るく染めた	無 1	有 0.55 (0.32-0.95)						↓
							暗く染めた	無 1	有 0.67 (0.14-3.30)						—
							ヘアカラー(永久 的)(継続)	無 1	有 1.02 (0.99-1.05)						—
							ヘアカラー(一時 的)(継続)	無 1	有 1.01 (0.97-1.06)						—
							髪の毛の脱色(継 続)	無 1	有 1 (0.96-1.04)						—
							明るく染めた(継 続)	無 1	有 0.96 (0.90-1.02)						—
							暗く染めた(継続)	無 1	有 1.14 (0.84-1.49)						—
20	1996	アメリカ	コホート研究	106391 発症85	女	30-55	髪染料	無 1	有 0.96 (0.63-1.47)						—

					髪染料を最初に使用した年齢	≤30 1.28 (0.69-2.38)	30-39 0.81 (0.42-1.55)	40-49 0.68 (0.30-1.54)	≥50 1.93 (0.59-6.28)	0.76	—	
					髪染料の使用期間	≤5年 1.23 (0.52-2.87)	5-14年 0.96 (0.56-1.65)	≥15年 0.92 (0.46-1.83)		0.82	—	
					髪染料の使用頻度	1-4週 0.86 (0.37-2.00)	5-7週 0.85 (0.45-1.61)	8-12週 1.27 (0.68-3.38)	≥13週 0.97 (0.44-2.15)	0.83	—	
					髪染料を最初に使ったときからの期間	1-5年 1.18 (0.51-2.74)	6-10年 0.97 (0.44-2.15)	11-15年 0.77 (0.33-1.80)	16-20年 1.25 (0.57-2.73)	≥20年 0.93 (0.47-1.87)	0.91	—
30	1993	アメリカ	症例対照研究	症例174 対照(友人)126	女	ヘアカラーの使用	無 1	有(0-3年) 1.1 (0.6-2.0)	有(3-6年) 1.3 (0.7-2.5)		—	
				症例174 対照(病院)174			無 1	有(0-3年) 1.04 (0.6-1.8)	有(3-6年) 0.95 (0.6-1.6)		—	
33	1992	アメリカ	症例対照研究	症例218 対照186	男(8.3%) 女(91.7%) 男(8.3%) 女(91.7%)	37.7±11.8 37.7±11.8	髪染色(診断前5年間) パーマ(診断前5年間) ストレートパーマ(診断前5年間) 髪染色(継続) パーマ(継続) ストレートパーマ(継続)	無 1 1 1 1 1	有 0.92 (0.59-1.45) 有 0.98 (0.66-1.47) 有 2.09 (0.79-5.51) 有 0.88 (0.59-1.32) 有 0.77 (0.42-1.30) 有 1.14 (0.64-2.04)		—	
				症例218	男(8.3%)	37.7±11.8	髪染色(診断前5年間)	無 1	有 1.33 (0.83-2.12)		—	
				対照178	女(91.7%) 男(8.3%) 女(91.7%)	37.7±11.8	パーマ(診断前5年間) ストレートパーマ(診断前5年間) 髪染色(継続) パーマ(継続) ストレートパーマ(継続)	無 1 1 1 1	有 1.37 (0.93-2.03) 有 6.72 (1.52-29.80) 有 0.86 (0.58-1.27) 有 0.82 (0.50-1.37) 有 1.94 (1.01-3.70)		—	
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照A86	女	10-59	高血圧薬投与 抗結核薬 経口避妊薬 緩下薬の使用 鎮痛薬の使用 精神安定薬の使用 ビタミン摂取	無 1 1 1 1 1 1	有 6.8 (1.39-33.12) 有 2.56 (0.23-29.12) 有 1.19 (0.16-8.61) 有 2.16 (0.64-7.28) 有 1.74 (0.63-4.82) 有 2 (0.65-6.20) 有 2.06 (0.81-5.21)		—	

31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照B145	女	10-59	高血圧薬投与	無	有	—
								1	2.00 (0.75-5.33)	
							抗結核薬	無	有	
								1	—	
							経口避妊薬	無	有	
								1	1 (0.20-4.95)	
							緩下薬の使用	無	有	
								1	1.5 (0.67-3.34)	
							鎮痛薬の使用	無	有	
	1	7.33 (2.19-24.50)								
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照A75	女	10-59	高血圧薬投与	無	有	↑
								1	6.18 (1.17-32.66)	
							ビタミン摂取	無	有	
	1	1.11 (0.56-2.10)								
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照A83	女	10-59	高血圧薬投与	無	有	↑
								1	6.64 (1.27-34.83)	

表8 女性に關係する要因との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	頻度/カテゴリー オッズ比 95%信頼区間					傾向性 P値	関連
				人数	性別	年齢(歳)								
2	2007	アメリカ	コホート研究 (NHS+NHS II)	23830 (発 症262)	女	30-55 25-42	初経年齢	≤10	11	12	13	≥14	0.02	↑
								2.1 (1.4-3.2)	1.2 (0.8-1.7)	1	1.1 (0.8-1.6)	1.0 0.7-1.5		
							18-22歳における月 経の周期性	規則的	不規則的					
								1	1.1 (0.8-1.5)					
							出産経験	無	有					
								1	0.9 (0.6-1.3)					
							子供の数	0	1	2	3	≥4	0.7	—
								1	0.8 (0.4-1.3)	0.8 (0.6-1.3)	0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.5-1.4)		
							初産時の年齢	<22	22-<25	25-<29	≥29		0.7	—
								0.8 (0.5-1.3)	1	0.9 (0.6-1.2)	0.9 (0.6-1.4)			
							授乳期間	無	≤3ヶ月	4-11ヶ月	12-23ヶ月	≥24ヶ月	0.5	—
								1	1.2 (0.8-1.8)	1	0.9 (0.6-1.5)	1 (0.6-1.8)		
							経口避妊薬の使用	無	有					↑
								1	1.5 (1.1-2.1)					
							経口避妊薬の使用	無	過去	現在	NC			↑
								1	1.7 (1.2-2.3)					
							経口避妊薬の使用期 間	無	<2年	2-<5年	≥5年		0.3	↑
	1	1.9 (1.3-2.8)	1.6 (1.1-2.5)	1.3 (0.8-2.0)										
最後に経口避妊薬を 使用してからの期間	使用無	≥10年	5-<10年	<5年	現在も使用	0.5	↑							
	1	1.7 (1.2-2.4)	1.6 (1.0-2.4)	1.6 (1.0-2.9)	NC									
2	2007	アメリカ	コホート研究 (NHS)	121700	女	30-55	更年期における状態	閉経前	閉経後					↑
								1	1.8 (1.0-3.4)					
							更年期における状態	閉経前	自然閉経	外科的閉経	その他閉経			—
								1	1.5 (0.8-2.9)	2.3 (1.2-4.5)	1.3 (0.5-3.3)			
							閉経後のホルモン使 用	無	有					↑
								1	1.9 (1.2-3.1)					
							閉経後のホルモン使 用	無	過去	現在				↑
								1	2.2 (1.3-3.9)	1.7 (0.9-2.9)				
							閉経後のホルモン使 用期間	無	<5年	≥5年			0.7	↑
								1	1.8 (1.0-3.0)	2 (1.1-3.6)				
							最後に閉経後のホル モン使用してからの 期間	無	≥5年	<5年	現在使用中		0.3	↑
								1	2.3 (1.1-5.0)	2.8 (1.5-5.4)	1.7 (1.0-2.9)			
							閉経時の年齢	<47	47-49	50-52	≥53		<0.05	↑
								2.2 (0.9-5.4)	1.8 (0.9-3.6)	1.4 (0.8-2.5)	1 (0.7-2.7)			
							総排卵期間	<24年	24-29年	30-34年	>34年		0.9	—
								1.2 (0.4-3.4)	1.6 (0.6-4.2)	1.1 (0.4-2.8)	1			
							12	2002	アメリカ	症例対照研究	症例240 対照321	女	15-81 38 (平均)	妊娠回数
	1	1.1 (0.6-2.1)	1.2 (0.7-2.0)	1.1 (0.6-2.1)	0.8 (0.4-1.7)									
	≥5 0.9 (0.4-2.0)													
生存出産回数	0	1	2	3	4									—
	1	1 (0.6-1.8)	1.3 (0.7-2.3)	1.3 (0.7-2.7)	1.1 (0.5-2.6)									
母乳育児数	0	1	2	≥3										—
	1.00 (0.5-1.4)	0.9 (0.2-0.9)	0.4 (0.1-0.8)	0.3 (0.1-0.8)										
母乳を与えた週数	0	2-12	13-51	≥52										—
	1	0.7 (0.4-1.3)	0.7 (0.4-1.3)	0.4 (0.2-0.9)										
子癩歴	無	有												↑
	3.7 (1.2-11.2)	1												
18	1998	イギリス	症例対照研究	症例41 対照159	女	57.9 (平 均)	エストロゲン 暴 無もしくは過 去	現在					—	
								1	1.5 (0.7-3.7)					
	58.0 (平 均)	女	エストロゲン 暴	0ヶ月	1-24ヶ月	≥25ヶ月		—						

							1	1.0 (0.3-3.0)	2.8 (0.9-9.0)					
						エストロゲン 暴露積量	0	1-499	500-1199	> 1200		—		
							1	1.3 (0.4-4.2)	1.7 (0.4-7.1)	1.9 (0.5-7.6)				
19	1997	アメリカ	コホート研究	121,645	女	44-69	経口避妊薬の使用期間	無	1-4年	5-10年	11-14年	≥15年	0.43	—
							1	1.6 (1.0-2.6)	0.9 (0.5-1.7)	2.0 (0.7-5.5)	2.9 (0.5-19.3)			
							経口避妊薬を最初に 使用してからの期間	無	1-5年	6-10年	11-15年	16-20年	0.17	—
							1	2.7 (0.9-8.2)	1.0 (0.2-3.9)	0.8 (0.3-2.0)	1.5 (0.8-2.7)			
							≥20年	1.5 (0.9-2.5)						
							経口避妊薬を最後に 使用してからの期間	無	1-35ヶ月	36-59ヶ月	60-119ヶ月	120-179ヶ月	0.21	—
							1	1.8 (0.7-4.8)	1.0 (0.3-3.2)	1.6 (0.9-2.8)	0.9 (0.5-1.9)			
							180-239ヶ月	1.7 (0.9-3.3)	≥240ヶ月	1.0 (0.1-7.7)				
21	1995	日本	症例対照研究	症例282 対照292	女		初潮の年齢	<12 1.00	12 0.84 (0.44-1.61)	13 1.38 (0.72-2.67)	14 1.58 (0.79-3.15)	15 3.82 (1.66-8.81)		↑
							16+	2.90 (1.14-7.39)	無 2.37 (0.34-16.48)					
							初産の年齢	妊娠無 1.00	<24 0.80 (0.45-1.41)	25-29 0.58 (0.32-1.04)	30+	0.56 (0.19-1.64)		—
23	1993	日本	症例対照研究	症例52 対照104	女 女	10-54 10-54	初潮の年齢	≥13 1	<13 1.31 (0.54-3.17)					—
							月経周期	正常 1	不順 3.79 (1.43-10.01)					↑
							出産	有 1	無 1.88 (0.37-9.55)					—
							流産	無 1	有 1.35 (0.45-4.10)					—
							性ホルモン代替治療	無 1	有 0.98 (0.26-3.72)					—
28	1995	アメリカ	コホート研究	69435 発症45	女	30-55	閉経後のホルモン使用	無 1	有 2.1 (1.1-4.0)					↑
							閉経後のホルモン使用	無 1	過去 1.8 (0.8-4.1)	現在 2.5 (1.2-5.0)				↑
							閉経後ホルモンの使用期間	無 1	1-4年 1.8 (0.9-3.8)	5-10年 2.7 (1.2-6.4)	≥11年 3.5 (1.2-10.9)		0.1	↑
							最後に使用してからの 経過期間	無 1	<11ヶ月 3.38 (0.51-22.6)	12-35ヶ月 3.41 (1.4-8.4)	36-59ヶ月 1.8 (0.4-7.6)	60-119ヶ月 1.3 (0.3-6.4)	0.44	—
							≥120ヶ月	1.4 (0.2-10.1)						
29	1994	アメリカ	症例対照研究	症例195 対照143	男21 女174 男17 女126		経口避妊薬使用	無 1	有 0.9 (0.5-1.5)					—
							SLE診断以前に経口 避妊薬使用	無 1	有 0.8 (0.5-1.4)					—
							SLE診断後に経口避 妊薬使用	無 1	有 0.8 (0.4-1.6)					—
							過去3年に経口避妊 薬使用	無 1	有 0.6 (0.2-1.4)					—

表9 その他の要因との関連

文献 番号	年	国	研究デザイン	研究対象者			要因	程度/カテゴリー		傾向性 P値	関連	
				人数	性別	年齢(歳)		オッズ比	95%信頼区間			
4	2006	日本(九州)	症例対照研究	症例78 対照1329	女	10-69 30 (平均)	精神的ストレス	無 1	有 1.54 (0.78-3.04)		—	
4	2006	日本(北海道)	症例対照研究	症例35 対照188	女	20-69 34 (平均)	精神的ストレス	無 1	有 1.49 (0.50-4.46)		—	
13	2002	スウェーデン	症例対照研究	症例85 対照205	女 女		夫の重病	無 1	有 1.00 (0.40-2.90)		—	
							夫の死	無 1	有 1.00 (0.40-2.90)		—	
							子供の重病	無 1	有 1.30 (0.50-3.30)		—	
							子供の死	無 1	有 2.20 (0.70-6.80)		—	
							解雇	無 1	有 0.20 (0.00-2.20)		—	
							失業	無 1	有 0.60 (0.10-2.10)		—	
							深刻な経済問題	無 1	有 1.10 (0.40-2.90)		—	
							離婚	無 1	有 1.30 (0.60-2.80)		—	
							窃盗	無 1	有 0.4 (0.20-1.00)		—	
							警察、司法問題	無 1	有 NC		—	
							人との深刻な争い	無 1	有 1.80 (0.60-2.80)		—	
							人に対する憤慨	無 1	有 2.40 (0.90-2.80)		—	
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照A86	女	10-59	死別・離婚・別居	無 1	有 0.97 (0.34-2.78)		—	
							父親の病気・死亡	無 1	有 1.19 (0.16-8.61)		—	
							母親の病気・死亡	無 1	有 —		—	
							両親の死別・離婚・別居	無 1	有 2.03 (0.50-8.26)		—	
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 対照B145	女	10-59	死別・離婚・別居	無 1	有 3 (0.81-11.08)		—	
							父親の病気・死亡	無 1	有 1.12 (0.65-1.92)		—	
							母親の病気・死亡	無 1	有 1.4 (0.79-2.49)		—	
							両親の死別・離婚・別居	無 1	有 1.36 (0.81-2.28)		—	
6	2004	アメリカ	症例対照研究	症例265 対照355		診断時39	交代制の職業	経験無 1	経験有 1.6 (0.99-2.7)		—	
							教育・保育系職業	経験無 1	経験有 0.87 (0.53-1.4)	小学校勤務 0.83 (0.49-1.4)	中学校勤務 1.2 (0.42-3.3)	—
							勤務<5年	1 (0.52-1.9)	0.76 (0.39-1.5)		—	
							美容師	経験無 1	経験有 1.6 (0.74-3.3)		—	
							ヘルスケア関連職業	経験無 1	経験有 1.7 (0.77-2.9)		↑	
							ヘルスケア関連職業勤務期間	無 1	<5年 1.4 (0.64-2.9)	≥5年 2 (1.0-4.0)	↑	
							歯科系職業	経験無 1	経験有 7.1		↑	

						1	1.14		
						無	(0.57-2.26)		
						1	有		
						1	1.38		
						無	(0.63-3.02)		
						1	有		
						1	2.57		
						無	(0.84-7.85)		
						1	有		
						1	0.55		
						無	(0.23-1.33)		
						1	有		
						1	0.86		
						無	(0.40-1.84)		
31	1993	日本	症例対照研究	症例151 症例B145	女	10-59	日焼け	無	有
							1	0.82	
							1	(0.51-1.31)	
							アウトドア	無	有
							1	0.81	
							1	(0.49-1.31)	
							冬の寒さ	無	有
							1	1.17	
							1	(0.72-1.90)	
							冬の薄着	無	有
							1	1.26	
							1	(0.81-1.96)	
							身体的活動	無	有
							1	1.03	
							1	(0.63-1.69)	
							犬を飼ってる人	無	有
							1	1.26	
							1	(0.79-2.02)	
							猫を飼ってる人	無	有
							1	1.36	
							1	(0.83-2.21)	
							鳥を飼ってる人	無	有
							1	1.24	
							1	(0.79-1.96)	
							魚を飼ってる人	無	有
							1	1.22	
							1	(0.76-1.95)	

特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー

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）

藤岡 幹浩、久保 俊一（京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学）

研究要旨

新たな多施設共同症例・対照研究の実施に向けて、検討すべき要因を明確化するため、特発性大腿骨頭壊死症（ION）の関連要因に関する過去の報告 86 編について系統的レビューを行った。

1) 総ての ION、あるいは非ステロイド性 ION の関連要因を検討したもの（51 編）

環境要因として、飲酒、喫煙、職業上のエネルギー消費量あるいは活動強度について、ION 発生と正の関連が報告されていた。肝疾患の既往については正の関連、肥満については負の関連を示唆するものが散見された。バイオマーカーでは、ION 患者で apolipoprotein B/A1 比が高値の者が多いという報告や、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群、HIV 抗体陽性と ION の関連を示唆する報告があった。遺伝子では、PON1、HIF1 α 、eNOS、factor V Leiden、Prothrombin 20210A の多型との関連が散見された。症例報告では、慢性気管支炎に対し長期にわたりステロイド吸入を行っていた患者に合併した大腿骨頭壊死症が 1 例報告されていた。

2) ステロイド性 ION に限定して関連要因を検討したもの（38 編）

報告の多くは、膠原病（SLE など）や腎移植患者を対象としていた。臨床情報として、ステロイド剤の投与量・投与法に着目した研究が多く、1 日投与量、累積投与量、パルス療法有りについて正の関連が報告されていた。遺伝子関連では、ABCB1 及び apolipoprotein B の多型との関連が示唆されていた。また、ステロイドにスタチンを併用投与することにより ION の発生が低下することを示唆する報告もあった。症例報告のうち、慢性の顔面湿疹に関する論文では、2 年 10 ヶ月の長期にわたり局所ステロイドを使用した患者に大腿骨頭壊死が発生していた。当該患者はその他の明らかなリスク要因を有していなかったため、局所ステロイドに関連した大腿骨頭壊死症例と考えられると報告されていた。

今後、これらの結果をもとに、研究計画の立案および疫学情報・臨床情報の収集フォームの作成を進める。

A. 研究目的

本研究班では、臨床班と共同で、特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生要因解明を目的とした多施設共同症例・対照研究を過去3回にわたり実施してきた。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り、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)}。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、ION臨床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愛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、研究班として実施する第4回目の多施設共同症例・対照研究を計画している。新たな研究ではステロイド・アルコール以外の要因も幅広く調査することを予定しているため、検討すべき要因を明確化する必要がある。

今回、研究計画の立案に先立ち、IONの関連要因に関する過去の報告を網羅的に評価するための系統的レビューを実施したので報告する。

B. 研究方法

2007年6月29日時点でPubMedに登録されていた論文から検索を行った。Keywordは、[osteonecrosis AND femoral head AND (epidemiology OR risk OR characteristic)]とし、Englishで制限した。期間の制限は行わなかった。

検索された論文のうち、TitleおよびAbstractから考慮すべきものを選定し、内容を一定のフォームにまとめた。

C. 研究結果

検索された論文は452編であった。このうち、①大腿骨頭壊死症に関する論文ではないもの、②動物実験によるもの、③病理所見、画像所見、治療、予後に関するもの、④対象者が症候性(二次性)大腿骨頭壊死症患者であるもの、を除外した109編をレビューの対象とした。

109編の論文は、主たる研究目的に基づき、①総てのION、あるいは非ステロイド性IONの関連要因を検討したもの(70編、うち19編が総説)、②ステロイド性IONに限定して関連要因を検討したもの(39編、うち3編が総説、1編がcomment to authors)、の2種類に大別した。

今回、総説およびcomment to authorsを除く86編についてレビューを行った。

1. 総てのION、あるいは非ステロイド性IONの関連要因を検討したもの(51編)

1) 比較研究: 17編 (Table 1)

環境要因として、飲酒、喫煙、職業上のエネルギー消費量あるいは活動強度について、ION発生と正の関連が報告されていた。肝疾患の既往については正の関連、肥満に

については負の関連を示唆するものが散見された。

バイオマーカーでは、ION 患者で apolipoprotein B/A1 比が高値の者が多いという報告や、高脂血症、抗リン脂質抗体症候群、あるいは HIV 抗体陽性と ION の関連を示唆する報告があった。

遺伝子では、PON1、HIF1 α 、eNOS、factor V Leiden、Prothrombin 20210A の多型との関連が散見された。

その他、ION 患者では脳実質の white matter lesion を呈する者が多いという報告があった。小児を対象とした研究では、先天性股関節脱臼に対する各種治療法とその後の ION 発生の関連を検討していた。

2) 比較群を有しない観察研究、記述研究、および症例集積：22 編 (Table 2)

比較群を有しない観察研究および記述研究では、特徴的な対象集団において ION の有病率やその後の ION 発生頻度を調査していた。対象集団の特性は、妊娠女性、HIV 感染者、化学療法/放射線療法/温熱療法を受けたがん患者、SARS 患者、先天性股関節脱臼/臼蓋形成不全を呈する小児、腎不全/腎移植患者、Hodgkin 病患者、関節リウマチ患者と多岐に渡っていた。いくつかの研究においてはステロイドの関与が疑われていた。

症例集積の内訳は、ION 患者あるいは大腿骨頭を含む多発性骨壊死症患者において臨床疫学特性を検討したものが 4 編、妊娠女性に合併した ION に限定して検討したものが 1 編であった。

3) 症例報告：12 編 (Table 3)

AIDS/HIV 感染、Fabry 病、ヘモクロマトーシス、成長ホルモン欠損症、脊椎管狭窄症に対する手術症例、がんに対する化学療法、先天性 antithrombin III 欠損症、妊娠女性などに合併した ION が報告されていた。興味深いものでは、慢性気管支炎に対して長期にわたりステロイド吸入を行っていた患者に合併した大腿骨頭壊死症が 1 例報告されていた。当該症例は確定診断の 15 年前に外傷歴を有していたものの、稀な症例として報告されていた。

2. ステロイド性 ION に限定して関連要因を検討したもの (35 編)

報告の多くは、膠原病 (SLE など) や腎移植患者を対象としていた。

1) 比較研究：17 編 (Table 4)

基本特性として、男性、アフリカ系アメリカ人でリスク上昇が報告されていた。年齢については、一貫した関連を認めなかった。

約半数の研究がステロイド剤の投与量・投与法を評価しており、1 日投与量、累積投与量、パルス療法有りについて正の関連が報告されていた。その他の臨床情報で ION と正の関連が示唆されたものは、腎移植患者では移植後の拒絶反応や GVHD (移植片対宿主病) の出現、SLE 患者では中枢神経系症状、偏頭痛、レイノー現象の存在であった。

バイオマーカーでは、apolipoprotein(a) の低分子量、血清総コレステロール高値、白血球数高値、アルブミン高値、あるいはミダゾラムクリアランス低値で ION のリ

スク上昇が報告されていた。遺伝子関連では、ABCB1 及び apolipoprotein B の多型との関連が示唆されていた。

その他、腎移植時にステロイドと併用する免疫抑制剤に着目し、シクロスポリン A と比較してタクロリムスの使用が有意に ION の発生を減少させるという報告があった。

2) 比較群を有しない観察研究、記述研究、および症例集積：15 編 (Table 5)

腎移植、骨髄移植、急性リンパ性白血病、自己免疫性疾患等に対してステロイド治療を受けた患者を対象に、ION の発生頻度が調査されていた。また、40 歳未満で ION 発生頻度が高いとする報告や、ステロイドとスタチンの併用投与により ION の発生が低下することを示唆する報告もあった。

3) 症例報告：3 編 (Table 6)

放射線肺炎、精巣腫瘍、慢性の顔面湿疹に対するステロイド治療に関連すると考えられた ION 症例が報告されていた。そのうち、慢性の顔面湿疹に関する論文では、2 年 10 ヶ月の長期にわたり局所ステロイドを使用した患者に大腿骨頭壊死が発生していた。当該患者はその他のリスク要因を有していなかったため、局所ステロイドに関連した大腿骨頭壊死症例と考えられると報告されていた。

D. 考察および結論

過去の報告の系統的レビューにより、新たな症例・対照研究で収集すべき要因を把握することができた。今後、これらの結果をもとに、研究計画の立案および疫学情

報・臨床情報の収集フォームの作成を進める。

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) 阪口元伸, 福島若葉, 廣田良夫, ほか: 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 特定疾患の疫学に関する研究 平

- 成 19 年度総括・分担研究報告書, 173
～177 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
—二次調査最終結果—, 厚生労働科学
研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
特定疾患の疫学に関する研究 平成 18
年度総括・分担研究報告書, 32～38 頁,
2007.
- 7) 福島若葉, 田中 隆, 廣田良夫, ほか:
特定複数施設患者における特発性大腿
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 特定疾
患の疫学に関する研究 平成 16 年度総
括・分担研究報告書, 256～265 頁,
2005.

E. 研究発表

論文発表 なし
学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を 含む)

特許取得 なし
実用新案登録 なし
その他 なし

【系統的レビューの対象となった文献】

1. Hadjigeorgiou GM, Malizos K, Dardiotis E, Aggelakis K, Dardioti M, Zibis A, Dimitroulias A, Scarmeas N, Tsezou A, Karantanas A. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in patients with osteonecrosis of the femoral head with and without cerebral white matter lesions. *J Orthop Res.* 2007 Aug;25(8):1087-93.
2. Hong JM, Kim TH, Chae SC, Koo KH, Lee YJ, Park EK, Choi JY, Ryoo HM, Kim SY. Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Jun;15(6):688-94.
3. Koo KH, Lee JS, Lee YJ, Kim KJ, Yoo JJ, Kim HJ. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res.* 2006 Aug;24(8):1722-8.
4. Björkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Rünow A, Benoni G. Factor V leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Aug;(425):168-72.
5. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res.* 2004 May;(422):251-5.
6. Hadjigeorgiou GM, Karantanas AH, Zibis A, Dardiotis E, Aggelakis K, Papadimitriou A, Malizos K. Increased frequency of white matter lesions in patients with osteonecrosis (WMLeOn) of the femoral head. *Eur J Radiol.* 2004 Jun;50(3):278-84.

7. Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Kurume Med J.* 2003;50(3-4):121-30.
8. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, Kelekis DA, Moutsopoulos HM. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipidsyndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):732-6.
9. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, Mican JM, Liu S, Gerber LH, Blackwelder WC, Falloon J, Davey RT, Polis MA, Walker RE, Lane HC, Kovacs JA. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002 Jul 2;137(1):17-25.
10. Miyanishi K, Yamamoto T, Iriya T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y. Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Aug;58(8):514-6.
11. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Dec;(345):174-80.
12. Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop.* 1997 Sep; 26(9): 609-12.
13. Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol.* 1996 Mar; 6(1): 37-43.
14. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993 Mar 1;137(5):530-8.
15. Naumann T, Zahnel K. Comparing the rate of femoral head necrosis of two different treatments of congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop.* 1990 Nov-Dec; 10(6): 780-5.
16. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988 Sep;(234):115-23.
17. Powell EN, Gerratana FJ, Gage JR. Open reduction for congenital hip

- dislocation: the risk of avascular necrosis with three different approaches. *J Pediatr Orthop*. 1986 Mar-Apr;6(2):127-32.
18. Steib-Furno S, Luc M, Pham T, Armingeat T, Porcu G, Gannerre M, Chagnaud C, Lafforgue P. Pregnancy-related hip diseases: incidence and diagnoses. *Joint Bone Spine*. 2007 Jul;74(4):373-8.
 19. Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, Kovacs JA. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):739-48.
 20. Balzer S, Schneider DT, Bernbeck MB, Jäger M, Mils O, Schaper J, Willers R, Krauspe R, Göbel U, Wessalowski R. Avascular osteonecrosis after hyperthermia in children and adolescents with pelvic malignancies: a retrospective analysis of potential risk factors. *Int J Hyperthermia*. 2006 Sep; 22(6): 451-61.
 21. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, Zhao H, Chen W. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir Res*. 2005 Jan 8;6:5.
 22. Yamada N, Maeda S, Fujii G, Kita A, Funayama K, Kokubun S. Closed reduction of developmental dislocation of the hip by prolonged traction. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Nov;85(8):1173-7.
 23. Ağuş H, Omeroğlu H, Uçar H, Biçimoğlu A, Türmer Y. Evaluation of the risk factors of avascular necrosis of the femoral head in developmental dysplasia of the hip in infants younger than 18 months of age. *J Pediatr Orthop B*. 2002 Jan; 11(1): 41-6.
 24. Dzik-Jurasz AS, Brooker S, Husband JE, Tait D. What is the prevalence of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis in patients previously treated with chemoradiation? A magnetic resonance study of anal cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(2):130-4.
 25. Bonfanti P, Grabbuti A, Carradori S, Pusterla L, Parrazini F, Landonio S, Quirino T; Italian Coordination for the Study of Allergies and HIV Infection. Osteonecrosis in protease inhibitor-treated patients. *Orthopedics*. 2001 Mar;24(3):271-2.
 26. Boechat MI, Winters WD, Hogg RJ, Fine RN, Watkins SL. Avascular necrosis of the femoral head in children with chronic renal disease. *Radiology*. 2001 Feb;218(2):411-3.
 27. Winquist EW, Bauman GS, Balogh J. Nontraumatic osteonecrosis after chemotherapy for testicular cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol*.

- 2001 Dec;24(6):603-6.
28. Williams PR, Jones DA, Bishay M. Avascular necrosis and the Aberdeen splint in developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Nov;81(6):1023-8.
 29. Enrici RM, Anselmo AP, Donato V, Santoro M, Tombolini V. Avascular osteonecrosis in patients treated for Hodgkin's disease. *Eur J Haematol.* 1998 Sep;61(3):204-9.
 30. Thomas IH, Dunin AJ, Cole WG, Menelaus MB. Avascular necrosis after open reduction for congenital dislocation of the hip: analysis of causative factors and natural history. *J Pediatr Orthop.* 1989 Sep-Oct; 9(5): 525-31.
 31. Gregosiewicz A, Wośko I. Risk factors of avascular necrosis in the treatment of congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop.* 1988 Jan-Feb;8(1):17-9.
 32. Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J, Slätis P. Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol.* 1985; 19(3): 221-6.
 33. Zabinski SJ, Sculco TP, Dicarolo EF, Rivelis M. Osteonecrosis in the rheumatoid femoral head. *J Rheumatol.* 1998 Sep;25(9):1674-80.
 34. Hanif I, Mahmoud H, Pui CH. Avascular femoral head necrosis in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(9):655-60.
 35. Ries MD, Barcohana B, Davidson A, Jergesen HE, Paiement GD. Association between human immunodeficiency virus and osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty.* 2002 Feb;17(2):135-9.
 36. Castro FP Jr, Harris MB. Differences in age, laterality, and Steinberg stage at initial presentation in patients with steroid-induced, alcohol-induced, and idiopathic femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty.* 1999 Sep;14(6):672-6.
 37. Symptomatic Multifocal Osteonecrosis: A Multicenter Study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Dec;(369):312-26.
 38. Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Jun;81(6):790-8.
 39. LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1968-74.
 40. Lima GA, Verdeal JC, Farias ML. Osteonecrosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): report of two cases and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Dec;49(6):996-9.
 41. Lien YH, Lai LW. Bilateral femoral

- head and distal tibial osteonecrosis in a patient with Fabry disease. *Am J Orthop*. 2005 Apr;34(4):192-4.
42. Rollot F, Wechsler B, du Boutin le TH, De Gennes C, Amoura Z, Hachulla E, Piette JC. Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association? *J Rheumatol*. 2005 Feb;32(2):376-8.
 43. Siddiqui SA, Smith AM, Mashoof AA, Bryk E. Osteonecrosis of the femoral head in patients infected with HIV: a report of 4 cases and literature review. *Am J Orthop*. 2004 Dec;33(12):618-22.
 44. Kisielinski K, Niedhart C, Schneider U, Niethard FU. Osteonecrosis 15 years after femoral neck fracture and long-term low-dose inhaled corticosteroid therapy. *Joint Bone Spine*. 2004 May;71(3):237-9.
 45. Smida M, Nouri H, Kandara H, Jalel C, Ben Ghachem M. Bone diseases in children receiving growth hormone. *Acta Orthop Belg*. 2003 Oct; 69(5): 458-62.
 46. Orpen N, Walker G, Fairlie N, Coghill S, Birch N. Avascular necrosis of the femoral head after surgery for lumbar spinal stenosis. *Spine*. 2003 Sep 15;28(18):E364-7.
 47. Bojko P, Hilger RA, Ruehm SG, Dirsch O, Seeber S, Scheulen ME. Femoral head necrosis in three patients with relapsed ovarian cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Mar;31(6):487-91.
 48. Aguiar De Aragão P, Lemos RB, Aquino MZ, Souza Marques HH. Hyperlipidaemia a risk factor for femoral head osteonecrosis (Legg-Calv-Perthes-like disease) in children with AIDS: case report. *Braz J Infect Dis*. 2002 Jun; 6(3): 142-5.
 49. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Sep;(378):306-11.
 50. Koller E, Mann M, Malozowski S, Bacsanyi J, Gibert C. Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: a possible etiologic role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STDS*. 2000 Aug;14(8):405-10.
 51. Caniggia M, Maniscalco P, Pagliantini L. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. Report of two cases. *Panminerva Med*. 1994 Jun; 36(2): 91-4.
 52. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. ApoB