

狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

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)

山本 卓明、岩本 幸英

(九州大学大学院医学研究院 整形外科学)

本研究班が明らかにしてきた特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の記述疫学は、背景因子として「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」あるいは「アルコール愛飲歴あり(アルコール性)」を含む ION、すなわち「広義の」ION に関するものである。今回、「ステロイド全身投与歴」と「アルコール愛飲歴」をともに有さない、「狭義の」ION について記述疫学を検討した。

使用したデータソースは、全国疫学調査(2004年の1年間に受療したION患者)、および定点モニタリングシステム(本研究班の班員所属施設におけるION患者のうち、1997～2006年の10年間に確定診断された新患)である。狭義のIONについて性、確定診断時年齢を検討した結果、データソースにかかわらず同じような傾向を得た。男女比は0.9～1.3:1であった。確定診断時年齢のピークは、対象者全員についてみると不明瞭であった。男女別にみると、男性では40歳未満の若年者の割合が有意に高く、女性では65歳以上の高齢者の割合が有意に高かった。

今回検討した狭義のIONの特性を、従来報告されてきた広義のIONの特性と比較すると、確定診断時年齢の分布が特徴的であった。男性ではアルコール性IONが誤分類されている可能性、女性では鑑別すべき疾患(変形性股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など)が除外されていない可能性があるかもしれない。一方、狭義のIONについて、年齢分布の男女差を説明し得るリスク因子が存在する可能性も否定できず、今後のさらなる検討が望まれる。

1. 研究目的

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査、定点モニタリングシステム、臨床調査個人票データベースの各手法により、ION の記述疫学を明らかにしてきた¹⁻³⁾。これらの結果は、背景因子として「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」あるいは「アルコール愛飲歴あり(アルコール性)」を含むION、すなわち「広義の」ION に関する記述疫学である。一方、背景因子として「ステロイド全身投与歴」と「アルコール愛飲歴」をともに有さない、「狭義の」ION に関する記述疫学の知見はほとんどない。また、全国疫学調査の結果によると、ION患者のうち、40歳未満の者ではステロイド性IONが多く、65歳以上の者では狭義のIONが多いことが報告されている¹⁾。従って、狭義のIONの特性は、これまで本研究班が示してきた広義のIONの特性とは異なる可能性がある。

今回、狭義のIONに着目し、基本的な記述疫学特性として性、確定診断時年齢を検討したので報告する。

2. 研究方法

使用したデータソースは以下の通りである。なお、各データソースの詳細については、参考文献を参照いただきたい。

1) 全国疫学調査

本研究班と「特定疾患の疫学に関する研究班」が共同で、2004年の1年間にIONで受療した患者について調査したデータを使用した¹⁾。調査対象は、全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定している。また、一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握している。今回の検討では、二次調査で情報を得たION患者1,502人から、狭義のION患者225人を抽出した(対象①)¹⁾。さらに、2004年の1年間に確定診断を受けた45人に限定した検討も行った(対象②)⁴⁾。

2) 定点モニタリングシステム

本研究班の班員所属施設を定点とし、IONの新患症例・手術症例について情報を収集する手法である。

1997年6月にシステムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている⁵⁾。今回の検討では、1997～2006年の10年間に確定診断された新患症例1,754人から、狭義のION患者193人を抽出した(対象③)²⁾。さらに、システム開始時からほぼ継続して参加している施設からの報告症例155人に限定した検討も行った(対象④)²⁾。

各対象から確定診断時年齢が不明の者を除外し、①:206人、②:45人、③:193人、④:155人をそれぞれの解析対象とした。基本特性として性、確定診断時年齢の分布を検討した。

3. 研究結果

1) 対象①(N=206): 全国疫学調査、2004年の受療者(図1-(a))

男女比は1.2:1であった。確定診断時年齢を対象者全員で見ると、ピークは不明瞭であった。男女別にみる

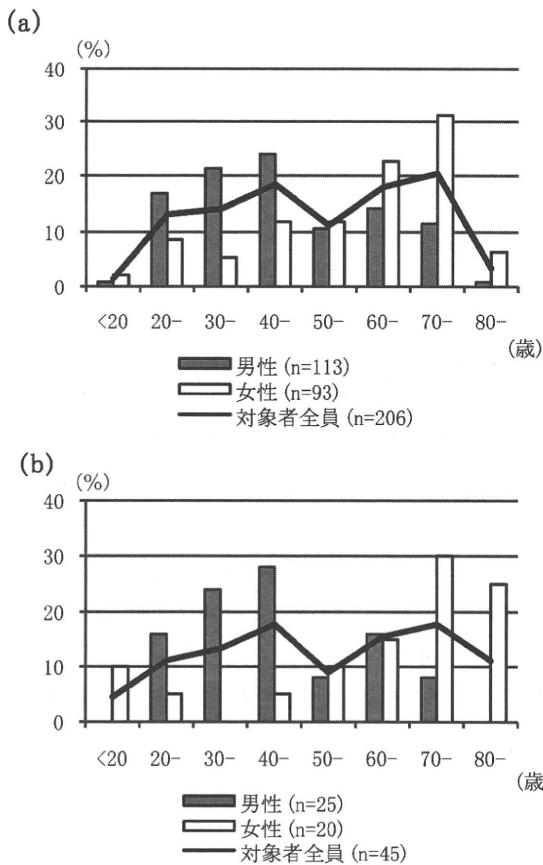


図1. 全国疫学調査による、狭義のIONの確定診断時の年齢分布。(a) 2004年の受療者(N=206)、(b) 2004年の確定診断例(N=45)。

と、男性では40歳代、女性では70歳代にピークを認めたと。40歳未満、40～64歳、65歳以上の者が占める割合は、男性についてみると39%、45%、16%、女性についてみると16%、37%、47%であった(Mantel-extension法による傾向性の $P<0.0001$)。

2) 対象②(N=45): 全国疫学調査、2004年の確定診断例(図1-(b))

男女比は1.3:1であった。確定診断時年齢の分布やピークは、対象①と同じ傾向であったが、女性で80歳以上の割合がより高かった。40歳未満、40～64歳、65歳以上の者が占める割合は、男性についてみると40%、48%、12%、女性についてみると15%、25%、60%であった(Mantel-extension法による傾向性の $P=0.002$)。

3) 対象③(N=193): 定点モニタリング、1997～2006年の確定診断例(図2-(a))

男女比は1:1であった。確定診断時年齢を対象者全員で見ると、ピークは不明瞭であった。男性では30歳代

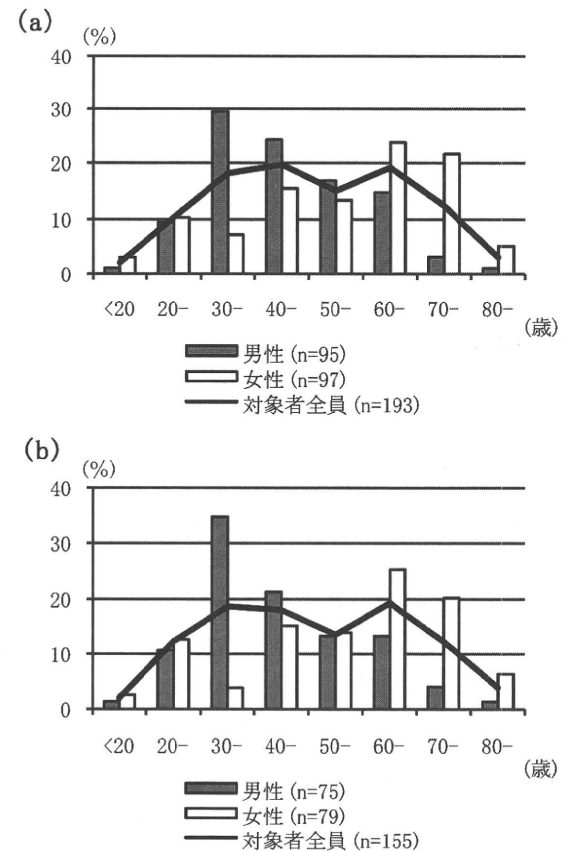


図2. 定点モニタリングシステムによる、狭義のIONの確定診断時の年齢分布。(a) 1997～2006年の確定診断例(N=193)、(b) 1997～2006年の確定診断例かつ継続参加施設からの報告例(N=155)。(a)、(b)ともに、1人は性別不明。

女性では60歳代にピークを認めた。40歳未満、40～64歳、65歳以上の者が占める割合は、男性についてみると40%、49%、11%、女性についてみると21%、40%、39%であった(Mantel-extension法による傾向性の $P<0.0001$)。

4) 対象④(N=155): 定点モニタリング、1997～2006年の確定診断例かつ継続参加施設からの報告例(図2-(b))

男女比は0.9:1であった。確定診断時年齢の分布やピークは、対象③と同じ傾向であった。40歳未満、40～64歳、65歳以上の者が占める割合は、男性についてみると47%、44%、9%、女性についてみると19%、42%、39%であった(Mantel-extension法による傾向性の $P<0.0001$)。

4. 考察

全国疫学調査、定点モニタリングシステムの各データソースを使用し、狭義のIONについて性、確定診断時年齢の分布を検討した。いずれのデータソースで見ても、結果が大きく変わることはなかった。男女比は0.9～1.3:1であった。確定診断時年齢のピークは、対象者全員についてみると不明瞭であった。男女別にみると、男性では40歳未満の若年者の割合が有意に高く、女性では65歳以上の高齢者の割合が有意に高かった。

広義のIONの特性を全国疫学調査結果で見ると、男女比は1.4:1、確定診断時年齢のピークは対象者全員で40歳代、男性で40歳代、女性で30歳代と報告されている¹⁾。また、定点モニタリングシステムの結果で見ると、男女比は1.7:1、確定診断時年齢のピークは対象者全員で30～40歳代、男性で30～40歳代、女性では20～50歳代と報告されている²⁾。従って、今回検討した狭義のIONの特性を、従来報告されてきた広義のIONの特性と比較すると、確定診断時年齢の分布が特徴的といえる。

狭義のIONの特性のうち、女性で高齢者の割合が高かったことについては、IONと鑑別が必要な疾患の影響が考えられるかもしれない。例えば、進行した変形性股関節症や大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折がIONと診断された可能性も否定できない^{6,7)}。なお、この2疾患については、IONの病期分類ではstage 4に分類されることが多いと考えられる。本検討の対象者をさらに65歳以上の女性に限定し、stage 4と判定された関節の割合を算出した結果、対象②(全国疫学調査、2004年の確定診断例):33%、対象③(定点モニタリング、1997～2006年の確定診断例):33%、対象④(定点モニタリング、

1997～2006年の確定診断例かつ継続参加施設からの報告例):21%であった。IONと鑑別が必要な疾患の影響は否定できないが、全てを説明できるものではないと考える。

狭義のIONの特性に、IONと鑑別が必要な疾患が影響しているとすれば、症例を報告する施設の専門性なども背景因子として考慮すべきである。ION定点モニタリングは本研究班の班員所属施設を調査対象としている。一方で、全国疫学調査は全国の整形外科から層化無作為抽出により対象を選定しているため、IONの診断に精通していない施設も調査対象となり得る。しかし、本検討では、データソースにかかわらず、狭義のIONの特性はほぼ同じ結果を示した。なお、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折については、ここ数年で広く認識されてきた病態と考える。そのため、IONと鑑別が必要な疾患の影響という観点でみた場合、より最近のデータで検討しない限りは、定点モニタリングシステムと全国疫学調査の結果に大きな差は認められないのかもしれない。

狭義のIONのうち男性についてみると、確定診断時年齢が40歳未満の割合が高かった。年齢分布のピークも30～40歳代であり、従来報告されてきた広義のIONの分布と似通っていた。広義のIONについては、男性でアルコール性IONの割合が高いことが知られている¹⁾。しかし、アルコール性IONであっても患者が飲酒習慣を過小に申告すれば狭義のIONと判断されることになる。男性の狭義のIONの一部には、アルコール性IONが含まれているのかもしれない。現時点では、アルコール性IONに限らず、ステロイド性IONについても、国際的に統一された診断基準はない(例えば、エタノール換算で毎日〇〇gの飲酒を〇〇年、など)。患者の自己申告による飲酒習慣で、アルコール性IONか否かを医師が判断せざるをえない状況にあることから、誤分類は避けられないと考える。

狭義のIONと広義のIONの確定診断時年齢の分布の違いは、以上のような理由が考えられる。しかし、狭義のIONについて、年齢分布の男女差を説明し得るリスク因子が存在する可能性も否定できない。今後のさらなる検討が望まれる。

5. 結論

狭義のIONに着目し、基本的な記述疫学特性として性、確定診断時年齢分布を検討した。データソースとして全国疫学調査、定点モニタリングシステムからの情報を使用した。従来報告されてきた広義のIONの特性と

比較すると、確定診断時の年齢分布が特徴的であり、男性では40歳未満の若年者が多く、女性では65歳以上の高齢者が多かった。男性ではアルコール性IONが誤分類されている可能性、女性では鑑別すべき疾患（変形性股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など）が除外されていない可能性があるかもしれない。狭義のIONについて、年齢分布の男女差を説明し得るリスク因子の存在も否定できず、今後のさらなる検討が望まれる。

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) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010 Oct;468(10):2715-24.
- 2) 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—. 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20年度総括・分担研究報告書, 14~21頁, 2009.
- 3) 小林真之, 武知茉莉亜, 福島若葉, 廣田良夫. 臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成20年度新規申請例の集計—. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成21年度総括・分担研究報告書, 40~46頁, 2010.

- 4) 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 2007; 7-11.
- 5) 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・関節系疾患調査研究班 平成10年度報告書 1999; 175-177.
- 6) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci. 2002;7(5):601-5.
- 7) 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 Dec;42(12):2719-23.

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(進捗状況)

福島 若葉、高橋 真治、廣田 良夫	(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
岩本 幸英、山本 卓明、本村 悟朗	(九州大学大学院医学研究院整形外科学)
松野 丈夫、伊藤 浩	(旭川医科大学整形外科)
加来 信広	(大分大学医学部整形外科学)
菅野 伸彦	(大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学)
西井 孝、高尾 正樹	(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)
中村 博亮、岩城 啓好、高橋 真治	(大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学)
有島 善也、石堂 康弘	(鹿児島大学大学院運動機能修復学整形外科学)
加畑 多文	(金沢大学医学部医学系研究科機能再建学)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学運動機能病態学)
大園 健二、花之内 健仁	(関西労災病院整形外科)
久保 俊一、藤岡 幹浩	(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)
樋口 富士男、大川 孝浩	(久留米大学医学部附属医療センター整形外科)
西山 隆之	(神戸大学大学院医学系研究科整形外科学)
馬渡 正明、北島 将、河野 俊介	(佐賀大学医学部 整形外科)
名越 智、岡崎 俊一郎	(札幌医科大学整形外科学)
渥美 敬、中西 亮介	(昭和大学藤が丘病院整形外科)
小平 博之	(信州大学医学部運動機能学)
小林 千益	(諏訪赤十字病院整形外科)
岸田 俊二、中村 順一	(千葉大学大学院医学研究院整形外科学)
田中 栄、伊藤 英也	(東京大学大学院医学系研究科整形外科学)
山本 謙吾	(東京医科大学整形外科学)
神野 哲也、古賀 大介	(東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科)
進藤 裕幸、尾崎 誠、穂積 晃	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学)
長谷川 幸治	(名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学)
安永 裕司、山崎 琢磨	(広島大学医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学講座)
眞島 任史、高橋 大介	(北海道大学大学院医学研究科人工関節・再生医学)
須藤 啓広、新美 塁	(三重大学大学院医学系研究科整形外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部整形外科)
高木 理彰、佐々木 幹	(山形大学医学部整形外科学)
稲葉 裕、小林 直美	(横浜市立大学医学部整形外科)

ステロイド・アルコール以外の要因も含めて特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生関連要因を幅広く調査するため、本研究班の班員が所属する29施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施している。

症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めてIONと確定診断された20～74歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢(5歳階級)が対応す

る患者2例である(1例は整形外科、もう1例は他科)。自記式質問票により生活習慣・既往歴等の情報を収集し、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(DHQ)」により食習慣の情報を収集する。また、臨床情報(血液検査所見、ステロイド全身投与、IONの疾病特性に関する既存情報)を収集する。

平成22年7月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次登録を開始している。平成23年1月14日現在の対象者数は25症例、19対照(整形外科15人、他科4人)である。症例の特性は、男性68%、平均年齢47歳、誘因は「ステロイド全身投与歴あり」36%、「アルコール愛飲歴あり」50%であった。他科で登録された対照は、内科が3人、形成外科が1人であった。

本研究の症例の特性のうち、男性の割合と平均年齢については、ION定点モニタリングシステムに報告された新患症例の特性とほぼ同じであった。また、現時点では特に大きな問題なく登録作業を進めている。今後も、1施設あたり年間2セットの登録を前向きかつ継続的に実施する。次年度は、予備的解析を予定している。

1. 研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生関連要因は、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^{1,2)}。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・投与方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、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、「過去〇〇年以内(あるいは〇〇年以降、現在まで)に診断されたION患者」のように、診断された期間を限って定義していた。

今回の症例・対照研究では、対象者の登録を前向き

に継続するデザイン(prospective case-control study)を採用し、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. 佐々木らの「自記式食事歴法質問票 (Self-administered diet history questionnaire, DHQ)」の使用

ION発生の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、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・対照研究では、食習慣について詳細な検討が行われていない。また、過去の文献を系統的レビューした結果をみても、IONと食習慣の関連についての報告はない^{8,9)}。

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。

2. 研究方法

1. デザイン

多施設共同症例・対照研究

2. 参加施設

本研究班の班員が所属し、本研究への参加に同意した施設

3. 対象者

1) 症例設定

① 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 ヶ月以内であるもの。

② 除外基準

- 二次性(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)。

2) 対照設定

① 対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。

② 採用基準

- 症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者。
- 各症例に対し、性、年齢(5 歳階級:20～24、25～29、…、70～74)が対応する患者 2 例。
- 1 例は整形外科の患者、もう 1 例は他科(総合診療科、眼科、耳鼻科、皮膚科など)の患者から選出。

③ 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)。
- 二次性(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)。

3) 症例・対照の登録期間および目標登録数

- 参加施設における倫理審査承認後より登録を開始する。
- 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(自記式質問票)

系統的レビュー結果に基づき、過去に報告されている主要な関連要因を網羅。

2) 食習慣(佐々木らの「自記式食事歴法質問票

(DHQ)」)。

3) 臨床情報

- 初診時の血液検査所見:通常の保険診療の範囲内で測定された、既存情報を利用。
- ステロイド全身投与に関する情報:投与歴、対象疾患、投与期間、最高投与量、パルス有無、その後の ION 有無。
- ION 定点モニタリング新患調査票の記載内容(症例のみ)。

5. 統計解析

条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより多因子の影響を補正し、ION に対する各要因の調整オッズ比を算出する。

(倫理面への配慮)

本研究計画については、調査事務局を置く大阪市立大学大学院医学研究科において倫理委員会の承認を得た。また、参加施設においても倫理委員会の承認を得る。

3. 研究結果

表 1 に参加施設一覧を示す。

表 1. 参加施設一覧(平成 23 年 1 月 14 日現在、五十音順)

旭川医科大学	久留米大学	東京医科歯科大学
大分大学	神戸大学	長崎大学
大阪大学	佐賀大学	名古屋大学
大阪市立大学	札幌医科大学	広島大学
鹿児島大学	昭和大学藤が丘病院	北海道大学
金沢大学	信州大学	三重大学
金沢医科大学	諏訪赤十字病院	宮崎大学
関西労災病院	千葉大学	山形大学
九州大学	東京大学	横浜市立大学
京都府立医科大学	東京医科大学	

平成 22 年 7 月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次登録を開始している。平成 23 年 1 月 14 日現在の対象者数は、25 症例、19 対照(整形外科 15 人、他科 4 人)である。

症例の特性についてみると、男性 68%、平均年齢 47 歳(中央値:46 歳、範囲:23～63 歳)であった。誘因は、

「ステロイド全身投与歴あり」36%、「アルコール愛飲歴あり」50%、「両方あり」9%、「両方なし」5%であった。参加施設初診から協力依頼までは平均 47 日(範囲:0~239 日)であった。他施設で確定診断後に参加施設を初診した者は、55%を占めていた。

整形外科で登録された対照の疾患名を表 2 に示す。参加施設初診から協力依頼までは平均 49 日(範囲:0~181 日)であった。

他科からの対照は、内科で 3 人(診断名:上気道炎、脂質異常症、2 型糖尿病)、形成外科で 1 人(診断名:耳下腺腫瘍)が登録されていた。参加施設初診から協力依頼までは平均 47 日(範囲:0~99 日)であった。

表 2. 整形外科で登録された対照の疾患名

椎間板ヘルニア(腰椎、頸椎)	挫傷
骨折(大腿骨、脛骨)	顎変形症
骨折の術後感染	腰痛症
肩鎖関節脱臼	大腿骨軟部腫瘍
頸椎症	左肩関節周囲炎
関節症(脊椎、膝)	

4. 考察

本研究班の班員が所属する 29 施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施している。なお、本研究の参加施設は、ION 定点モニタリングシステムの参加施設とほぼ同じである。ION 定点モニタリングシステムに報告された新患症例の特性と比較すると⁷⁾、本研究の症例の特性のうち、男性の割合、平均年齢はほぼ同じであった。誘因については、ION 定点モニタリングシステムによると「ステロイド全身投与歴あり」50%、「アルコール愛飲歴あり」34%と報告されているため、本研究の症例では各々の割合が逆転しているようである。

対象者の登録後に生じた問題として、対照の採用基準のうち「症例の初診日以降、同一施設を初診」が満たされておらず、対照の初診日が、症例の初診日より早い者があった(2 人)。また、調査への同意を得たが、質問票の返送がない者があった(2 人)。いずれの場合も、各施設において本研究の実務面の取りまとめを担当する「施設代表医師」に連絡し、対応を依頼している。なお、症例と対照のマッチングについては、「施設代表医師」が調査事務局に協力依頼結果を報告する書式に、性・年齢のマッチング状況を再確認するための記入欄を設けているため、現時点では間違えることなく登録さ

れている。

5. 結論

ステロイド・アルコール以外の要因も含めて ION の発生関連要因を幅広く調査するため、本研究班の班員が所属する 29 施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施している。現時点の対象者数は 25 症例、19 対照であり、特に大きな問題なく登録作業が進んでいる。

今後も、1 施設あたり年間 2 セット(2 症例・4 対照)の登録を前向きかつ継続的に実施する。次年度は、予備的解析を予定している。

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) 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方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) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. J Orthop Sci. 2010 Mar;15(2):185-91.
- 6) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2010 Oct;468(10):2715-24.
- 7) 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—. 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20年度総括・分担研究報告書, 14～21頁, 2009.
- 8) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫. 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(中間報告). 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19年度総括・分担研究報告書, 1～17頁, 2008.
- 9) 阪口元伸, 福島若葉, 廣田良夫. 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(続報). 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20年度総括・分担研究報告書, 1～13頁, 2009.

愛知県における特発性大腿骨頭壊死症

長谷川幸治、関泰輔、加納稔也、松岡篤史
(名古屋大学大学院医学系研究科整形外科)

特定疾患審査委員会からの申請用紙とレントゲンおよびMRIの画像を評価した。研究班診断基準を満たし、特発性大腿骨頭壊死症と申請されたのは46例であった。画像評価から、特発性大腿骨頭壊死症ではないと診断したのは8例であった。内訳は、脆弱性骨折2例、変形性股関節症4例、骨端異形成症1例、関節炎1例であった。38例を特発性大腿骨頭壊死症と診断した。除外例は、再申請2例とした。研究対象は、新規申請例の36例とした。平均年齢55.9歳、男性27例、女性9例、発症から申請までの期間26.2ヶ月(0-215)、両側20例、片側16例であった。病因はステロイド性21例、アルコール性8例、ステロイドとアルコール性1例、特発性6例であった。Type分類は、A:1関節、B:5関節、C1:12関節、C2:38関節であった。StageはStage1:9関節、Stage2:18関節、Stage3:11関節、Stage4:18関節であった。特発性大腿骨頭壊死症と診断された46関節で、診断基準大項目を1つ満たしたのは6関節、2つ満たしたのは12関節、3つ満たしたのは26関節、4つ満たしたのは2関節であった。愛知県での申請件数は5カ月間で36例であったことから1年間86.4例と推定される。ここから1年間に日本で発生する特発性大腿骨頭壊死症は1494例と推定された。

1. 研究目的

愛知県では特発性大腿骨頭壊死症が、1992年に特定疾患として認定されてから特定疾患の審査を行ってきた。認定作業には申請用紙とともにレントゲンとMRIの提出を義務づけてきた。認定作業は著者の一人が、1ヶ月に1回の頻度で審査資料を基に審査してきた。変形性股関節症や脆弱性骨折などと診断されたために受理されなかった症例は約5%であった。

本研究の目的は、2010年8月から12月までに愛知県で申請された特発性大腿骨頭壊死症の症例を前向きに検討することである。また申請から見た愛知県での特発性大腿骨頭壊死症の発生頻度を推計することである。

2. 研究方法

特定疾患審査委員会からの申請用紙とレントゲンおよびMRIの画像を一人の著者が評価した。愛知県特定疾患審査委員会ではSLEなどの他の疾患でも手術を必要とする症例は、特発性大腿骨頭壊死症として二重に登録することとなっている。項目は、申請用紙からのデータとして年齢、性別、申請までの期間、病型分類、病期、大項目診断基準5項目の評価、検査の有無、治療

法などについて検討した。さらにすべてのレントゲン画像とMRI画像を評価した。MRIなどの資料が不足していた5例は保留判定とし、追加資料により判定した。

3. 研究結果

申請用紙から研究班診断基準を満たし、特発性大腿骨頭壊死症と診断されたのは46例であった。全例レントゲンとMRI検査がなされていた。レントゲンとMRI評価から特発性大腿骨頭壊死症ではないと診断したのは8例であった。内訳は、脆弱性骨折2例、変形性股関節症4例、骨端異形成症1例、関節炎1例であった。38例を特発性大腿骨頭壊死症と診断した。除外例は、再申請2例(人工股関節感染再置換1例、彎曲内反骨切り後1例)とした。

研究対象は、新規申請例の36例とした。申請時の平均年齢55.9歳(27-76)、男性27例、女性9例、発症から申請までの期間26.2ヶ月(0-215)、両側20例、片側16例であった。病因はステロイド性21例、アルコール性8例、ステロイドとアルコール性1例、特発性6例であった。

研究班Type分類は、正常16関節、A:1関節、B:5関節、C1:12関節、C2:38関節(右は正常10関節、A:1関節、

B:3 関節、C1:6 関節、C2:16 関節、左は正常 6 関節、A:0 関節、B:2 関節、C1:6 関節、C2:22 関節)であった。Stage は正常 16 関節、Stage1: 9 関節、Stage2: 18 関節、Stage3: 11 関節、Stage4: 18 関節(右は正常 10 関節、Stage1:6 関節、Stage2: 9 関節、Stage3:4 関節、Stage4: 7 関節、左は正常 6 関節、Stage1:3 関節、Stage2: 9 関節、Stage3:7 関節、Stage4: 11 関節)であった。

シンチグラムの検査は 36 例中 4 例で行われ、2 例 2 関節が陽性所見(cold in hot の所見)であった。ただし記載は集積増多も陽性と記載されていた。

特発性大腿骨頭壊死症と診断された 46 関節で、診断基準大項目を 1 つ満たしたのは 6 関節、2 つ満たしたのは 12 関節、3 つ満たしたのは 26 関節、4 つ満たしたのは 2 関節であった。MRI の 1 項目で壊死と判定したのは反対側が大項目 2 項目以上を満たして壊死と判定されていた。

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準を満たさなかった症例(変形性股関節症 4 例、骨端異形成症による変形性股関節症 1 例、脆弱性骨折 2 例、原因不明の関節炎 1 例)のうち、5 例ではレントゲンで関節症変化があることの除外ができていなかった。1 例は明らかに関節の消失があるので何らかの関節炎、関節症と診断できた。脆弱性骨折は MRI で鑑別が可能であった。

愛知県(人口 2008 年推計 740 万人)での申請件数は 5 カ月間で 36 例であったことから 1 年間 86.4 例と推定される。ここから 1 年間に日本(2008 年推計 1 億 2793 万人)で発生する特発性大腿骨頭壊死症は 1494 例と推定された。

治療法は正常 16 関節を除いた 56 関節中、BHP3 関節、THA10 関節、CVO1 関節、保存療法 42 関節であった。

4. 考察

申請書類の審査による検討であるので、申請をしないで治療を行っているために過小評価されている可能性は高い。本研究では 46 例中 8 例が実際は認定基準を満たしていなかった。特に SLE などのステロイド性の大腿骨頭壊死症では申請しないで治療している症例が多いと推定されるが、その頻度は不明である。実際にステロイド使用例で股関節の治療を受けているかの調査が今後は必要である。

変形性関節症などのように誤って申請された場合は、発生頻度は過大となる。高齢者が多いので、脆弱性骨折が多く申請されていると推定された。しかし本研究で

は、変形性股関節症で骨頭骨嚢腫を帯状硬化像と診断されていることが最も多かった。今後も前向きに検討して、実際の頻度を推定する予定である。

5. 結論

愛知県での申請件数は 5 カ月間で 36 例であったことから 1 年間 86.4 例と推定される。ここから 1 年間に日本で発生する特発性大腿骨頭壊死症は 1494 例と推定された。

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
骨切りガイド 特許第 4417303 号
平成 21 年 12 月 4 日
特許権者 長谷川幸治、他 1 名
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

なし

ステロイド性骨壊死の発生頻度と予測因子

—MRI prospective study—

重村 知徳、中村 順一、岸田 俊二、高橋 和久
(千葉大学大学院医学研究院 整形外科)

ステロイド性骨壊死の発生頻度をMRI prospective studyにより原疾患ごとに評価した。骨壊死発生頻度は、血液腫瘍 64%、SLE 38%、天疱瘡 29%、皮膚筋炎/多発筋炎 26%、その他の疾患 25%、血管炎症候群 16%、ぶどう膜炎 5%の順に高かった。ロジスティック回帰分析により、骨壊死発生の予測因子とオッズ比はそれぞれ、血液腫瘍 5.6 倍、SLE2.4 倍、男性 1.7 倍、PSL40mg/日以上 9.3 倍、ステロイド投与時年齢 15 歳以上 13.7 倍であることが明らかとなった。

1. 研究目的

副腎皮質ステロイドは様々な疾患の治療に適応があるが、原疾患ごとにステロイド性骨壊死の発生頻度を検討した報告は少ない。本研究の目的はMRI prospective studyにより疾患ごとのステロイド性骨壊死の発生頻度と骨壊死発生の予測因子を明らかにすることである。

2. 研究方法

1986年から2008年の間にステロイド性骨壊死のスクリーニングのために千葉大学医学部附属病院整形外科を初診した症例は712例であった。このうち、ステロイド投与後1年以内に両股・両膝のMRIを施行したのは350例であり、さらに1年以上MRIで前向きに経過観察しえた298例1186関節を対象とした。原疾患の内訳は全身性エリテマトーデス(SLE)667関節、皮膚筋炎/多発筋炎108関節、天疱瘡70関節、血液腫瘍64関節、血管炎症候群50関節、ぶどう膜炎44関節、その他の疾患183関節であった。経過観察率は85%であった。

検討項目はMRIでの骨壊死発生頻度及び骨壊死発生の予測因子であり、原疾患の違い、性別、ステロイド投与時年齢、一日最大ステロイド投与量について、 χ^2 検定及びMann-WhitneyのU検定、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。

3. 研究結果

骨壊死の発生頻度は、血液腫瘍 64%、SLE 38%、天疱

瘡 29%、皮膚筋炎/多発筋炎 26%、その他の疾患 25%、血管炎症候群 16%、ぶどう膜炎 5%の順に高かった。一日最大ステロイド投与量は血液腫瘍が他群より有意に多かったが(85.9 mg/日 対 55.7mg/日、 $p=0.0001$)、残りの群間では有意差はなかった。男性のほうが女性より骨壊死発生率は有意に高かった(42% 対 32%、 $p=0.004$)。ステロイド投与時年齢が15歳以上のほうが15歳未満より骨壊死発生率は有意に高かった(37% 対 4%、 $p=0.0001$)。

ロジスティック回帰分析の結果、骨壊死発生の予測因子とオッズ比はそれぞれ、血液腫瘍 5.6 倍、SLE2.4 倍、男性 1.7 倍、PSL40mg/日以上 9.3 倍、ステロイド投与時年齢 15 歳以上 13.7 倍であった。

4. 考察

Klippelらは原疾患ごとのステロイド性骨壊死症の発生頻度を報告しているが、症候性の骨壊死症を対象として単純X線像で診断しているため、発生頻度を過小評価している可能性がある¹⁾。本研究はMRI prospective studyにより²⁾、無症候性の骨壊死まで含めて評価しているため、より信頼性が高いと考えている。また、ステロイド骨壊死のスクリーニングは発生頻度の高い部位である、股関節と膝関節を評価すべきであり、原則として1症例につき両股・両膝の4関節のMRIを撮像してきた³⁾。

MRIによるステロイド性骨壊死の発生頻度については

臓器移植患者における報告が散見される。Kuboら⁴⁾は腎移植患者 51 例中 25%に大腿骨頭壊死を認めたと報告している。Toriiら⁵⁾は血液疾患に対する骨髄移植患者 100 例中 16.5%に大腿骨頭壊死を認めたと報告している。しかし、これまで原疾患ごとの骨壊死発生頻度の報告はなかった。本研究では、ステロイド性骨壊死の発生頻度は原疾患により異なることを示唆していた。

Duboisら⁶⁾はステロイド投与歴のない SLE 患者にも骨壊死症を認めたと報告しており、Oinumaら⁷⁾は SLE 患者では骨壊死発生頻度が高いことを述べている。これらのことから SLE 自体が骨壊死発生に関与している可能性が示唆された。

骨壊死発生の予測因子として、男性患者に多いことが挙げられた。喫煙や飲酒などの環境因子の関与も否定できないが、本研究では証明できなかった。Ikemuraら⁸⁾は家兎においても骨壊死発生頻度に性差がみられたと述べており(雄 67% 対 雌 22%)、性別が骨壊死発生に関与している可能性が示唆された。一日最大ステロイド投与量も予測因子に挙げられたが、長期ステロイド投与患者において新たに骨壊死が発生したのは 30mg/日以上ステロイド増量があった場合のみであったとの報告もあり⁹⁾、本研究はステロイドの一日投与量が多いほど骨壊死が発生しやすいという説を支持する結果であった。年齢による骨壊死発生頻度の違いについては、15 歳前後で骨成熟を迎えることが知られており、これより前では成長軟骨への血流が豊富であることが骨壊死発生頻度の低い要因ではないかと考えている¹⁰⁾。

5. 結論

ステロイド性骨壊死の発生頻度は原疾患により異なることが示唆された。骨壊死発生の危険因子として血液疾患、SLE、男性、PSL40mg 以上、15 歳以上が挙げられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 重村知徳、中村順一、岸田俊二、竹下宗徳、高澤誠、山下桂志、清水耕、坂本雅昭、飯田哲、老沼和弘、阿部功、山本晋士、中嶋隆行、中馬敦、原田義忠. SLE におけるステロイド性骨壊死の発生頻度はその他の膠原病に比べ有意に高い. *Hip Joint* 2010; 36: 516-520.

2. 学会発表

- 1) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Iida S, Miura

Y, Kamegaya M, Saisu T, Takahashi K: Incidence of steroid-induced osteonecrosis among different underlying diseases in pediatric patients -prospective MRI study-. 第 20 回日本小児整形外科学会学術集会. 愛媛、2009.12.4

- 2) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Yamashita K, Takeshita M, Miura Y, Miyasaka T, Harada Y, Takahashi K: Comparison of incidence of osteonecrosis among different collagen diseases - prospective MRI study-. 77th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons. New Orleans, LA, 2010.3.9-13
- 3) 重村知徳、中村順一、岸田俊二、山下桂志、竹下宗徳、三浦陽子、高澤誠、山本晋士、中嶋隆行、原田義忠、高橋和久:ステロイド性骨壊死症の発生頻度は原疾患により異なる—MRI prospective study—、第 83 回日本整形外科学会学術総会.東京、2010.5.30

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) Klippel JH, Gerber LH, Pollak L, Decker JL. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: silent symmetric osteonecrosis. *Am J Med* 1979; 67: 83-87.
- 2) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 213-219.
- 3) 坂本雅昭.MRI スクリーニングによるステロイド性骨壊死の Prospective Study. *日整会誌* 1994; 68: 367-378.
- 4) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-1023.
- 5) Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, et al. Osteonecrosis

of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 382: 124-32.

- 6) Dubois EL, Cozen L. Avascular(aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1960; 22: 966-971.
- 7) Oinuma K, Harada Y, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1145-1148.
- 8) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1128-1132.
- 9) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheum*. 2010; 28: 13-18.
- 10) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 609-615.

生化学的肝機能検査値はステロイド誘発大腿骨頭壊死症の 発生予測因子となりうるか

岡崎俊一郎^{1),2)}、名越 智²⁾、館田健児^{1),2)}、山下敏彦²⁾、松本博志¹⁾
(札幌医科大学 法医学講座¹⁾)
(札幌医科大学 整形外科講座²⁾)

特発性大腿骨頭壊死症の発生機序は諸説提唱されている。その一つである脂質代謝異常は肝臓を中心に起こることから、肝臓が発生に重要な役割を果たす可能性がある。そこで、大腿骨頭壊死症発生と肝機能との関係について検討した。ステロイド大量療法後の肝機能の推移を検討した結果、GOT、GPTは投与1週後に壊死群で有意に低値を示すことを見いだした。仮に肝臓大腿骨頭壊死症発生に関与しているとする、ステロイド投与後1週間がその予防を考える上で重要な時期であることが示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症はステロイド性、アルコール性、狭義の特発性に分類される。現在、ステロイド性大腿骨頭壊死症発生の要因として考えられているものには脂質代謝異常¹⁾、酸化ストレス²⁾、ステロイド代謝能の個体差³⁾などがある。特にステロイドは肝臓の薬物代謝酵素によって代謝され、その代謝活性の違いが発生要因の一つと考えられている³⁾。一方、アルコール性大腿骨頭壊死症の発生要因についての報告は多くなされていないが、長期間の大量飲酒が発生危険因子とされている^{4,5)}。アルコールは肝臓で代謝されること、さらに我々が報告したlipopolysaccharideおよびメチルプレドニゾン投与によるラットステロイド性大腿骨頭壊死モデルにおいても、肝臓での炎症性サイトカインの発現異常を認めることから⁶⁾、ステロイド性、アルコール性のいずれも大腿骨頭壊死症の発生機序に肝臓が関与している可能性がある。

一方、ステロイド性大腿骨頭壊死症の最も早い発生時期は、ステロイド大量療法後1カ月と報告されている⁷⁾。また、我々のラットモデルにおいては、ステロイド投与後1週間で大腿骨頭壊死の発生を認めている⁶⁾。以上のことから、ステロイド投与後早期に大腿骨頭壊死が発生していると考えられる。

そこで、今回、生化学的肝機能検査値の推移を検討することで、特発性大腿骨頭壊死の発生時期を同定で

きるのではと考え、ステロイド全身投与前からの肝機能の生化学的検査値の経時的推移を検討したので報告する。

2. 対象

2005年1月から2010年1月にかけて、当院第一内科において自己免疫疾患に対しステロイドが全身投与され、施行後約3カ月において両股関節MRIを施行し、追跡調査しえた58例を対象とした。男性14例、女性44例、平均45.2歳であった。MRI画像により、大腿骨頭壊死の有無を評価し、壊死発生群および壊死非発生群に分け、年齢、BMI、原疾患、一日最大ステロイド投与量、ステロイド大量療法施行後の3カ月間の血液生化学検査(GOT、GPT、LDH、ALP、 γ -GTP、中性脂肪、総コレステロール)の推移について比較検討した。

大腿骨頭壊死発生群および非発生群の症例数、男女比、平均年齢、平均BMI、平均一日最大ステロイド投与量については表に示す。両群間にはいずれも統計学的な有意差を認めなかった。原疾患は発生群ではSLE 10例、ミクリツ病7例、顕微鏡的多発血管炎 4例、その他11例であった。一方、非発生群では成人スティル病9例、SLE6例、ミクリツ病5例、その他7例であった。

統計はMann-Whitney's U test、two-way ANOVAおよびBonferroni posttestsを用い、P値は0.05以下を統計学的な有意差とした。

3. 研究結果

肝機能の指標となる、GOT および GPT は壊死非発生群においてステロイド投与直後に上昇を示したが、壊死発生群では投与直後には上昇を認めなかった。GOT では壊死発生群、非発生群の間に統計学的に有意差を認め($F_{1,359}=11.90$ $p=0.0006$)、posttest ではステロイド投与直後において、壊死発生群で有意に低値を示した(図 A)。GPT においても両群間に統計学的に有意差を認め($F_{1,357}=21.91$ $p<0.0001$)、posttest ではステロイド投与直後および投与後1週において、壊死発生群で有意に低値を示した(図 B)。LDH は投与前から壊死非発生群において高値を示し、両群ともステロイド投与後から減少を示し、投与後4週において上昇に転じた。壊死発生群、非発生群の間に統計学的に有意差を認めた($F_{1,357}=4.90$ $p=0.0274$)。中性脂肪は投与前から壊死発生群が高値を示し、両群とも2週まで上昇を示したが、4週以降減少に転じ、両群間に統計学的な有意差を認めた($F_{1,346}=7.26$ $p=0.0074$)。γ-GTP、ALP および総コレステロールは両群間に統計学的な有意差を認めなかった。

表 壊死発生群と非発生群の詳細

	発生群	非発生群	P値
性別(男:女)	6:25	8:19	0.61
平均年齢(歳)	51.4	42.5	0.06
平均BMI(kg/m ²)	21.0	20.2	0.62
1日最大ステロイド投与量(mg/day)	199.2	230.4	0.31
1日最大ステロイド投与量(パルス除く)(mg/day)	45.2	47.1	0.19

Mann-Whitney's U test

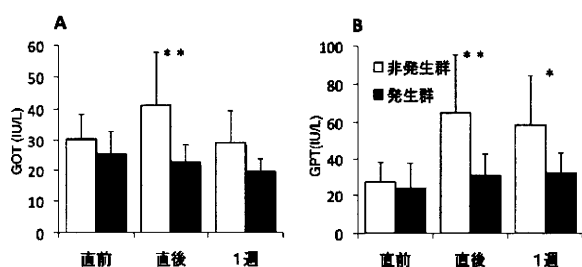


図 ステロイド投与直前から投与後1週までの検査値の推移。GOT(A)、GPT(B)。

4. 考察

本研究では、ステロイド全身投与を受けた58例を壊死発生群と壊死非発生群に分類し、肝機能の生化学的値の推移を比較、検討した。その結果、GOT、GPT、LDH

および中性脂肪値に関して両群間に統計学的な有意差を認めた。いずれの値も壊死非発生群では上昇したものの、壊死発生群では上昇を認めなかった。さらに、GOT、GPT値はステロイド投与直後から1週において両群間に統計学的な有意差を認めた。すなわち、ステロイドに対する肝機能が反応しないことは、ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生のメルクマールとなることが示唆された。過去に特発性大腿骨頭壊死症と肝機能について分析した報告はなく、本研究における知見は特発性大腿骨頭壊死の発生機序を解明する上で有用と考えられる。

また、ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生時期はステロイド投与後早期と考えられ^{6,7)}、本研究の結果においても、生化学的な肝機能値は、いずれも1週以内での統計学的な有意差を認めた。このことから、ステロイド投与後1週間が特発性大腿骨頭壊死症の発生に重要な時期であると考えられる。本研究の限界は対象症例が少ないことが挙げられるものの、今回の解析により肝臓が特発性大腿骨頭壊死症発生のkey organであると考えられ、今後の特発性大腿骨頭壊死症の発生機序解明には肝臓機能の解析が必要であると思われた。

5. 結論

ステロイド大量療法後の肝機能変化について検討した結果、GOTおよびGPT値は壊死発生群ではステロイド投与直後に上昇しないのに対し、壊死非発生群では有意に上昇した。ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生はステロイド投与後1週が重要であり、肝機能がそのメルクマールとなることが示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

- 岡崎俊一郎、名越智、山本元久:ステロイド誘発大腿骨頭壊死症の発生要因の検討—肝臓機能と大腿骨頭壊死—、第59回東日本整形災害外科学会
- 岡崎俊一郎、名越智、山本元久:ステロイド誘発大腿骨頭壊死症の発生要因としての肝臓機能、第47回日本股関節学会

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) Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop*,26:609-612,1997.
- 2) Ichiseki T, Ueda Y, Katsuda S et al. Oxidative stress by glutathione depletion induces osteonecrosis in rats. *Rheumatology*,45:287 - 90,2006.
- 3) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. *Clin Pharmacol Ther*, 80:396-402,2006.
- 4) 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*,137:530-8,1993.
- 5) Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am*,88:1117-1132,2006.
- 6) Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S et al., Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signalling pathway. *Rheumatology*,48:227-232,2009.
- 7) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*, 60:1145-1148,2001.

腎移植後早期における特発性大腿骨頭壊死症発生の危険因子

後藤 毅、藤岡幹浩、齊藤正純、栗林正明、上島圭一郎、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)
廣田良夫、福島若葉
(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

われわれは腎移植症例において術後 4 週間までのステロイド投与量が特発性大腿骨頭壊死症 (Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION) の発生に関連することをすでに確認している。動物モデルでは、酸化ストレス暴露後数日で骨壊死発生のイベントが生じていることが示唆されている。そこで今回は腎移植症例を対象として、以前の報告よりもさらに早期での危険因子を解析することを目的に研究を行った。術後 2 週間までのステロイド投与量、移植時の年齢、性別、急性拒絶反応に対するステロイドパルス療法の有無、移植腎の種類(死体腎/生体腎)および併用免疫抑制剤の種類(タクロリムス/シクロスポリン)の各項目と ION 発生リスクとの関連をロジスティック回帰モデルで解析した。解析項目のうち、術後 2 週間までのステロイド投与量のみが ION 発生と有意に関連し、両者の間には量・反応関係を認めた。これまでの報告よりもさらに早期でのステロイド投与量と ION 発生の関連が確認された。術後早期でのわずかな投与量の差によって ION 発生率が大きく変化していたことが明らかとなった。

1. 研究目的

われわれは腎移植症例において術後 4 週間までのステロイド投与量が特発性大腿骨頭壊死症 (Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION) の発生に関連することを報告した¹⁾。動物モデルでは、骨壊死を生じさせるイベントは酸化ストレス暴露後 3 日以内に発生し得ることが示唆されている²⁾。そこで今回は、腎移植症例を対象にこれまでの報告よりもさらに早期での ION 発生の危険因子を解析することを目的に研究を行った。

2. 研究方法

A. 対象

1988 年 1 月から 2008 年 8 月の間に京都府立医科大学移植外科で腎移植術を施行された 447 例のうち、追跡調査できた 313 例(追跡率:70.0%)を対象とした。男性が 207 例、女性が 106 例、移植時の年齢は 4~65 歳(平均 37.8 歳)であった。ION 発生の有無は全例 MRI で判断した。

B. 解析項目

術後 2 週間までのステロイド投与量、移植時の年齢、

性別、急性拒絶反応に対するステロイドパルス療法の有無、移植腎の種類(死体腎/生体腎)および併用免疫抑制剤の種類(タクロリムス/シクロスポリン)の各項目と ION 発生リスクの関連について解析した。ステロイド投与量については各群の症例が等しくなるように低用量群、中用量群および高用量群の 3 群に分けて解析した。

C. 統計解析

統計学的有意差の検討にはロジスティック回帰モデルを用い、単変量および多変量解析を行った。単変量解析では crude odds ratio (crude OR) を、多変量解析では他の検討項目で調整した adjusted odds ratio (adjusted OR) を算出し、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。統計解析は SAS software Ver.6.12 を用いて行った。

3. 解析結果

ION は 313 例のうち 48 例に発生した(発生率:15.6%)。術後 2 週間のステロイド投与量の平均は低用量群で 500.4mg、中用量群で 553.6mg、高用量群で 656.3mg であった。ION 発生率は各群でそれぞれ 5.1%、16.2%およ

び 26.8%であり、ステロイド投与量の増加にともない発生率は上昇していた。

ステロイド投与量と ION 発生リスクについては、低用量群の OR を 1 とすると、中用量群で crude OR は 3.46 (P=0.01)、adjusted OR は 3.53 (P=0.04)、高用量群で crude OR は 5.40 (P<0.01)、adjusted OR は 4.30 (P<0.01) であり、中用量群および高用量群の両者において有意に ION 発生リスクが上昇していた。さらに、Trend P も crude で <0.01 adjusted で 0.04 と統計学的に有意であり、ステロイド投与量と ION の発生には量・反応関係を認めた。移植時の年齢、性別、パルス療法の有無、移植腎の種類および併用免疫抑制剤の種類それぞれと ION 発生リスクの間には統計学的に有意な関連を認めなかった(表1)。

(表 1)

ステロイド投与量

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
低用量群	1		1	
中用量群	3.46(1.29-9.27)	0.01	3.53(1.25-9.98)	0.04
高用量群	5.40(2.12-13.79)	<0.01	4.30(1.63-11.35)	<0.01

(Trend P<0.01)

(Trend P=0.04)

移植時年齢

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
1歳毎のリスク上昇	1.02(0.99-1.04)	0.22	1.02(0.99-1.05)	0.12

性別

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR(95%CI)	P value
男性	1	0.78	1	0.85
女性	1.10(0.58-2.08)		1.07(0.53-2.15)	

移植腎の種類(死体腎/生体腎)

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
死体腎	1	0.09	1	0.76
生体腎	0.47(0.19-1.12)		1.17(0.43-3.17)	

急性拒絶反応に対するパルス療法の有無

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
なし	1	0.82	1	0.20
あり	1.10(0.49-2.43)		0.55(0.23-1.35)	

併用免疫抑制剤(タクロリムス/シクロスポリン)

	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
タクロリムス	1	0.19	1	0.29
シクロスポリン	1.75(0.79-3.36)		1.64(0.75-2.60)	

4. 考察

腎移植症例を対象として、術後早期のステロイド投与量と ION 発生との関連を報告したものは少ない。Harrington らは腎移植症例 169 例を対象に解析し、術後 3 週間のステロイド投与量が ION 発生リスクに関連していたと報告している³⁾。この調査では単純 X 線像に基づいて ION を診断しており、無症候性の症例は含まれていない可能性がある。

われわれは以前、MRIでの診断に基づいてION発生危険因子について解析した結果、術後 4 週間のステロイド投与量が発生に関連していることを確認した¹⁾。動物モデルでは酸化ストレス暴露後、きわめて早期に骨内の虚血イベントが生じていると報告されているため²⁾、今回はこれまでの報告よりもさらに早期でのION発生危険因子について検討した。検討項目のうち、術後 2 週間のステロイド投与量のみがION発生と有意に関連し、両者の間には量・反応関係を認めた。今回の解析により、これまでの報告よりもさらに早期でのステロイド投与量とION発生との関連が確認できた。

術後 2 週間までの 1 日当たりのステロイド投与量を算出すると低用量群で 35.7mg、中用量群で 39.5mg、高用量群で 46.9mg であった(表 2)。低用量群と中用量群の投与量の差は 3.8mg、低用量群と高用量群の差は 11.2mg であり、それらの差はわずかであった。一方、低用量群でのION発生率が5.1%であったのに対して中用量群では 16.2%と低用量群の 3 倍以上、高用量群では発生率が 26.8%と低用量群の 5 倍以上に増加しており、わずかな投与量の差によってION発生率が大きく変化

していることが明らかとなった。

(表 2)

各群でのステロイド投与量とION発生

	平均投与量	1日投与量	発生率
低用量群	500.4mg	35.7mg	5.1%
中用量群	553.6mg	39.5mg	16.2%
高用量群	656.3mg	46.9mg	26.8%

5. 結論

- (1) 腎移植症例を対象にこれまでよりもさらに早期でのION発生の危険因子について解析した。
- (2) 解析項目のうち、術後2週間のステロイド投与量のみがION発生と有意に関連し、両者の間には量反応関係を認めた。
- (3) 術後早期のわずかな投与量の差によってION発生率が大きく変化していることが明らかとなった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
齊藤正純、藤岡幹浩、後藤 毅、栗林正明、石田雅史、柴谷匡彦、久保俊一：腎移植後早期における特発性大腿骨頭壊死症の危険因子、第37回日本股関節学会、福岡、2010.10.1

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) 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、齊藤正純、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。2006:14-16.

- 2) 中川慎太郎、市塚 徹、兼氏 歩、杉森端三、三秋恒平、北村憲司、福井清数、上友明、松本忠美：酸化誘発剤の単回投与によるラットにおける病理組織学的検討。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19年度報告書。2008:56-58,
- 3) Harrington KD, Murray WR, Kountz SL, Belzer FO. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. J Bone Joint Surg Am. 1971; 53(2):203-15.