

表 11. 手術症例の性および誘因

N=124(%)	
性	
男性	68 (55)
女性	56 (45)
誘因	
ステロイド全身投与歴あり	60 (48)
アルコール愛飲歴あり	39 (31)
両方あり	5 (4)
両方なし	20 (16)
不明・記入なし	

表 12. 術直前の病型・病期分類

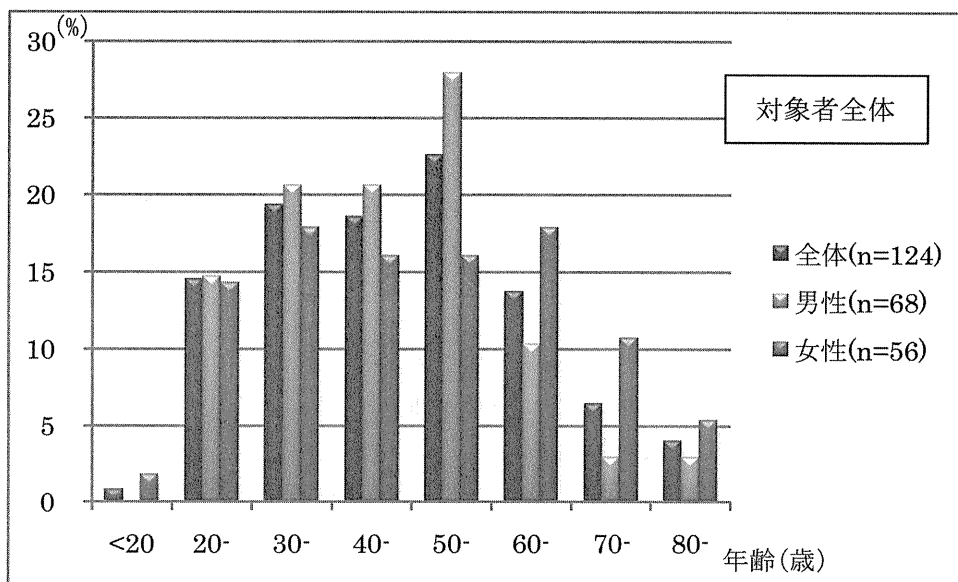
N=138 関節(%)	
病型分類	
Type A	0
Type B	3 (2)
Type C-1	26 (19)
Type C-2	101 (73)
判定不能・不明・未記入	8 (6)
病期分類	
Stage 1	1 (1)
Stage 2	1 (1)
Stage 3A	46 (33)
Stage 3B	36 (26)
Stage 4	52 (38)
判定不能・不明・未記入	2 (1)

表 13. 術式

N=138 関節(%)	
骨切り術	25 (18)
前方回転	12 (48)*
後方回転	4 (16)*
内反	9 (36)*
その他	0
骨移植術	1 (1)
人工骨頭置換	19 (14)
人工関節置換	85 (62)
人工骨頭再置換	0
人工関節再置換	5 (4)
抜釘	2 (1)
その他	1 (1)

*は骨切り術内の%を示している。

図 2. 手術施行時の年齢分布



特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム

調査票書式の改訂

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)
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)
進藤 裕幸、尾崎 誠	(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)
松野 丈夫	(旭川医科大学整形外科)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学運動機能病態学)
渥美 敬	(昭和大学藤が丘病院整形外科)
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)
佛淵 孝夫、馬渡 正明	(佐賀大学医学部整形外科)
中村 博亮、岩城 啓好	(大阪市立大学大学院医学研究科整形外科)
安永 裕司	(広島大学医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学講座)
大園 健二	(関西労災病院整形外科)
長谷川 幸治	(名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学)
菅野 伸彦、西井 孝	(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)
小林 千益	(諏訪赤十字病院整形外科)
田中 栄	(東京大学大学院医学系研究科整形外科学)
樋口 富士男	(久留米大学医学部附属医療センター整形外科)
山本 謙吾	(東京医科大学整形外科学)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部整形外科)
眞島 任史	(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	(三重大学大学院医学系研究科整形外科学)
名越 智	(札幌医科大学整形外科学)
高木 理彰	(山形大学医学部整形外科学)
稲葉 裕	(横浜市立大学医学部整形外科)
神野 哲也	(東京医科歯科大学医学部付属病院整形外科)
西山 隆之	(神戸大学大学院医学系研究科整形外科学)
加畑 多文	(金沢大学医学部医学系研究科機能再建学)
有島 善也	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科整形外科学)
三木 秀宣	(国立病院機構大阪医療センター整形外科)
小平 博之	(信州大学医学部運動機能学)

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、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。今回、モニタリングとしての意義をさらに高めるため、特に臨床情報項目について調査票書式を改訂した。

新患調査票については、確定診断時の画像所見に関する項目を現行のION診断基準に沿って改訂し、どのような所見の組み合わせで確定診断に至ったかを検討できる形式とした。また、ステロイド全身投与、アルコール愛飲については、期間・量の情報も収集することとした。手術調査票は、骨切り術あるいは骨移植術施行の

場合に術式の詳細を記載する形式としたことにより、特に骨切り術については本システムの情報だけで十分なモニタリングが可能と考えられる。

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¹⁾、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²⁻⁷⁾のような多大な労力を要することなく、IONの臨床疫学特性を継続的に調査可能なところにある。本システムで使用している調査票の項目は、新たな病型・病期分類の導入などに伴う軽微な変更を数回行ったものの、基本的には1997年のシステム開始当時の書式を維持してきた。

今回、モニタリングとしての意義をさらに高めるため、特に臨床情報項目について書式を改訂したので報告する。

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28施設の整形外科が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

3. 結果

新患用調査票の新書式を資料1に示す。確定診断時の画像所見は、旧書式では「X線、骨シンチグラム、MRI、骨生検」の各項目について「正常、境界、異常、検査なし、判定不能、不明」のいずれかを選択する形式であった。しかし、実際は、本研究班が提唱した診断基準に基づき、主要所見5項目のうち2項目以上を満たす場合にIONと確定診断されている⁸⁾。そのため、新書式では、確定診断時に有した画像所見を列挙する形式とした。また、ステロイド全身投与歴「あり」の場合はステロイドの投与期間、最高投与量、パルス療法の有無を記載し、アルコール愛飲歴「あり」の場合はアルコールの種類、量、飲酒年数を記載することとした。

手術用調査票の新書式を資料2に示す。今回、骨切り術の場合は大腿骨頭前方回転骨切り術(ARO)、大腿骨頭後方回転骨切り術(PRO)などの詳細を、骨移植術

についても血管柄付き骨移植、遊離骨移植などの詳細を記載する形式とした。

4. 考察および結論

新患調査票については、確定診断時の画像所見項目の改訂により、実際の臨床現場で「どのような項目の組み合わせで確定診断に至ったか」を検討することができる。また、ステロイド投与とアルコール愛飲について期間、量などの情報も収集することにより、特定疾患治療研究事業の医療受給者証申請のために提出された臨床調査個人票の情報との比較が可能になる。

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⁹⁾。また、本システムは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いるため、全国疫学調査結果と比較すると、報告手術症例における骨切り術施行の割合が高い⁹⁾。今回の手術用調査票の改訂により、特に骨切り術については本システムの情報だけで十分なモニタリングが可能になると考えられる。

5. 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) 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) 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 (in press)
 - 8) 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;7:601-605.
 - 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.

特発性大腿骨頭壊死症(ION) 定点モニタリング(新患用)

施設名： _____

--	--	--	--	--	--

記入者氏名： _____

記入年月日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

IDもしくはカルテ番号		性別	1. 男 2. 女
生年月		(1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月	推定発症年月 (1.昭 2.平) 年 月・不明・未発症
診断した医療機関		1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明	確定診断年月 (1.昭 2.平) 年 月・不明
		右	左
IONの有無		1. なし(正常) 2. あり → (1. 今回、新たに確認 2. 過去に確認)	1. なし(正常) 2. あり → (1. 今回、新たに確認 2. 過去に確認)
今回の確定診断時所見	画像所見(有する項目に○)	1. X線所見(※): 骨頭圧潰または crescent sign(骨頭軟骨下骨折線)	1. X線所見(※): 骨頭圧潰または crescent sign(骨頭軟骨下骨折線)
		2. X線所見(※): 骨頭内の帯状硬化像の形成	2. X線所見(※): 骨頭内の帯状硬化像の形成
		3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像	3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像
		4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)	4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)
		5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像	5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像
(※)1.2 については、① 関節裂隙が狭小化していないこと、② 臼蓋には異常所見がないこと、を要する			
病型分類(Type)	A・B・C-1・C-2・不明 判定不能(理由: _____)	A・B・C-1・C-2・不明 判定不能(理由: _____)	
病期分類(Stage)	1・2・3A・3B・4・不明 判定不能(理由: _____)	1・2・3A・3B・4・不明 判定不能(理由: _____)	
画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死	1. あり[部位: ① 肩関節 ② 膝関節 ③ 足関節 ④ その他(_____)] 2. なし 3. 検査なし 4. 不明		
誘因	1. ステロイド全身投与歴あり 2. アルコール愛飲歴あり(種類: _____ 量: _____ 年数: _____)・不明 3. 両方あり 4. 両方なし		
ステロイド全身投与歴がある場合: その対象疾患(複数回答可)	1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. MCTD 5. シェーグレン症候群 6. その他の膠原病(_____) 7. ネフローゼ症候群 8. 腎炎 9. 腎移植 10. その他の臓器移植(_____) 11. 血小板減少性紫斑病 12. 再生不良性貧血 13. 肝炎 14. 喘息 15. 皮膚疾患 16. 眼疾患 17. 耳疾患 18. その他(_____) 19. 不明		
	疾患番号	: 上記より選択 (_____)	
	確定診断年	: (1.昭 2.平) _____ 年・不明	
	ステロイド	投与期間	: (_____)年(_____)か月・不明
		最高投与量	: (_____)mg/日・不明
		パルス投与	: なし・あり・不明

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 廣田良夫

TEL : 06-6645-3756

特発性大腿骨頭壊死症(ION) 定点モニタリング(手術用)

--	--	--	--	--	--

施設名： _____

記入者氏名： _____

記入年月日： 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

IDもしくはカルテ番号		性別	1. 男	2. 女
生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月	確定診断年月	(1.昭 2.平) 年 月	・不明
誘因	1. ステロイド全身投与歴あり → 2. アルコール愛飲歴あり 3. 両方あり → 4. 両方なし (ステロイド全身投与の対象疾患)			
		右	左	
今回の手術	1. なし 2. あり (平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)		1. なし 2. あり (平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日)	
術直前	病型分類 (Type)	A ・ B ・ C-1 ・ C-2 ・ 不明		A ・ B ・ C-1 ・ C-2 ・ 不明
	病期分類 (Stage)	1 ・ 2 ・ 3A ・ 3B ・ 4 ・ 不明		1 ・ 2 ・ 3A ・ 3B ・ 4 ・ 不明
今回の術式*	1. 骨切り術 ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 ()		2. 骨移植術 ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 ()	
	3. 人工骨頭置換 5. 人工骨頭再置換 ↓ 再置換の理由 ()		4. 人工関節置換 6. 人工関節再置換 ↓ 再置換の理由 ()	
以前の手術 (*上記が3-6の場合:複数回答可)	7. 抜釘 8. その他 ()		7. 抜釘 8. その他 ()	
	1. なし 2. あり (1. 骨切り術 : ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 () →(1. 昭 2. 平) 年 月 2. 骨移植術 : ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 () →(1. 昭 2. 平) 年 月 3. 人工骨頭置換 →(1. 昭 2. 平) 年 月 4. 人工関節置換 →(1. 昭 2. 平) 年 月)		1. なし 2. あり (1. 骨切り術 : ①ARO ②PRO ③VARUS ④その他 () →(1. 昭 2. 平) 年 月 2. 骨移植術 : ①血管柄付き骨移植 ②遊離骨移植 ③その他 () →(1. 昭 2. 平) 年 月 3. 人工骨頭置換 →(1. 昭 2. 平) 年 月 4. 人工関節置換 →(1. 昭 2. 平) 年 月)	

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 廣田良夫

TEL : 06-6645-3756

特発性大腿骨頭壊死症における飲酒と経口ステロイド内服の交互作用

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)

【※以下、所属は2002～2003年当時】

山本 卓明、神宮司 誠也、岩本 幸英	(九州大学医学部整形外科)
西井 孝、菅野 伸彦	(大阪大学医学部整形外科)
坂井 孝司、大園 健二	(大阪医療センター整形外科)
兼氏 歩、松本 忠美	(金沢医科大学整形外科)
堀内 博志、小林 千益	(信州大学医学部整形外科)
川崎 雅史、長谷川 幸治	(名古屋大学医学部整形外科)
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	(京都府立医科大学整形外科)

誘因にかかわらず「総ての」ION患者を症例とした多施設共同症例・対照研究(本研究班が2002～2003年に実施、班員が所属する8施設が参加)のデータを使用し、飲酒とIONの関連、およびIONに対する飲酒と経口ステロイド内服の交互作用を検討した。

症例は、2002年1月以降に参加施設の整形外科を初診し、研究班の診断基準によりIONと確定診断された者である(n=71)。対照は、症例の初診日以降、同一施設の整形外科を初診した他疾患患者である。性・年齢(5歳階級)を対応させ、1症例に対して最大5人まで選定した(n=227)。自記式質問票により、「今回の初診日以前」の薬剤内服歴(含:経口ステロイド内服歴)、飲酒・喫煙習慣、既往歴などの情報を収集した。飲酒は、頻度およびアルコール種類別の1日あたりの量について平均的な習慣の回答を依頼し、エタノール摂取量を算出した。

対象者全員の検討では、飲酒とIONに正の関連を認めた($\geq 3,032$ drink-yearsの調整OR:3.93、95%CI:1.18-13.1)。経口ステロイド内服歴で層化した場合、内服歴「なし」群ではより鮮明な正の関連を得たが、内服歴「あり」群では飲酒とIONに関連を認めなかった。飲酒と経口ステロイド内服の組み合わせの検討では、2変数の相加・相乗作用を検出できなかった(Synergy index:0.95、Pfor multiplicative interaction:0.19)。また、飲酒の効果が無いと考えられる組み合わせにおいて、IONと経口ステロイド内服歴の関連は非常に強かった(OR:31.5)。

本研究では、IONに対する経口ステロイド内服の影響が圧倒的に大きく、飲酒によるさらなるリスク増加を検出できなかった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の主たる誘因は、ステロイド全身投与歴とアルコール愛飲歴である。ステロイド全身投与とIONの関連については、主に全身性エリテマトーデス患者や腎移植患者を対象とした多くの研究が報告されている¹⁻⁸⁾。これらの研究では、対象者全員がステロイド投与を受けているため、ステロイド低用量と高用量の比較、あるいはステロイド投与下でのパルス療法の影響という視点で、IONのリスクを評価することしかできないという限界点がある。飲

酒とIONの関連については、「ステロイド全身投与歴を有さない(非ステロイド性)」ION患者を症例とした症例・対照研究が数編報告されている⁹⁻¹²⁾。いずれの研究も、現在の飲酒量、あるいは積算飲酒量について鮮明な量反応関係を検出しているものの、ステロイド全身投与歴を有さない症例に限って登録しているため、IONに対するステロイドの影響を検討することはできなかった。

上記の経緯を踏まえ、本研究班は、2002～2003年に、誘因にかかわらず「総ての」ION患者を症例とし

た多施設共同症例・対照研究を実施した。この研究の主たる目的は、「ステロイド非投与」に対する「投与」のインパクトを推定することであり、「経口ステロイド内服歴なし」に比べて「内服歴あり」ではIONのリスクが約20倍上昇することを報告している¹³⁾。今回、当該研究のデータを使用して、飲酒とIONの関連、およびIONに対する飲酒と経口ステロイド内服の交互作用を検討した。

2. 研究方法

デザインは症例・対照研究である。ION調査研究班の班員(2002～2003年当時)が所属する8施設が本研究に参加した(表1)。

表1. 参加施設一覧(所属は2002～2003年当時、順不同)

九州大学	山本 卓明、神宮司 誠也
大阪大学	西井 孝、菅野 伸彦
大阪医療センター	坂井 孝司、大園 健二
金沢医科大学	兼氏 歩、松本 忠美
信州大学	堀内 博志、小林 千益
名古屋大学	川崎 雅史、長谷川 幸治
旭川医科大学	寺西 正、松野 丈夫
京都府立医科大学	藤岡 幹浩、久保 俊一

症例の採用基準は、2002年1月以降に参加施設の整形外科を初診し、研究班の診断基準によりIONと確定診断された日本人である。除外基準は、症候性大腿骨頭壊死症、アルコール精神病で入院歴を有する者(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)である。

対照は、1症例に対して最大5人まで選定した。採用基準は、症例の初診日以降、同一施設の整形外科を初診した他疾患患者のうち、IONでない者である。性、年齢(5歳階級)、人種(日本人のみ)でマッチングを行った。症例の除外基準に加え、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)を除外した。

対象者の薬剤内服歴(含:経口ステロイド内服歴)、飲酒・喫煙習慣、既往歴などは、自記式質問票により収集し、「今回の初診日」以前の情報について記入を依頼した。臨床情報は既存の情報を収集し、症例の確定診断日、誘因、病型・病期分類などについて担

当医が診療録から転記した。

飲酒については、頻度およびアルコール種類別の1日あたりの量について、平均的な習慣の回答を依頼した。飲酒量は、アルコール濃度や比重を考慮してエタノール摂取量(g)に換算した。解析では、①飲酒状況、②週当たりのエタノール摂取量(現在飲酒者について以下の式で算出:1日あたりのエタノール摂取量×週当たりの飲酒頻度)、③積算飲酒量(単位:drink-years、former drinker および current drinker について以下の式で算出:週当たりのエタノール摂取量×飲酒年数)、の3項目を曝露要因として検討した。②、③については、基準となるカテゴリー(never drinker、あるいは never drinker + former drinker)以外について、対照の2分位で分類し、合計3カテゴリーで検討した。

対象者全員の解析は、マッチングを考慮した conditional logistic model により行った。経口ステロイド内服歴の有無で層化した解析、および飲酒と経口ステロイド内服の組み合わせや相加・相乗作用の検討では、マッチングをはずした状態で解析するため、unconditional logistic model を使用し、性・年齢を調整変数に加えた。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

解析対象は、71症例、227対照であった。

表2に、症例と対照の特性比較を示す。マッチング変数である性と年齢、および肝疾患の既往については、群間で有意差を認めなかった。症例では、経口ステロイド内服歴を有する者、脂質異常症の既往を有する者、痛風の既往を有する者、喫煙者、の各割合が有意に高かった。

表3に、対象者全員における飲酒とIONの関連を示す。単変量解析では、積算飲酒量について有意な正の関連を認めた($\geq 3,032$ drink-years の OR: 2.53、95%CI: 1.13-5.63)。多変量解析の結果、飲酒とIONの関連はより強くなった(OR: 3.93、95%CI: 1.18-13.1)。交絡は、主に経口ステロイド内服歴によるものであった。

表 2. 特性比較

Characteristics	n (%) or median (range)		P-value ^b
	Cases (N=71)	Controls (N=227)	
Male sex ^a	44 (62)	132 (58)	0.57
Age (years) ^a	44 (20-79)	47 (18-79)	0.34
Past history			
Oral corticosteroid use (yes)	44 (62)	26 (11)	<0.0001
Liver disease (yes)	6 (8)	11 (5)	0.25
Hyperlipidemia (yes)	30 (42)	66 (29)	0.04
Gout (yes)	13 (18)	22 (10)	0.04
Cumulative smoking amount (pack-years)			
Never smoked	22 (31)	117 (52)	
<25	30 (42)	55 (24)	
≥25	19 (27)	55 (24)	0.04

^a Matching condition.

^b Wilcoxon rank sum test for continuous variables and chi-squared test or Mantel-extension test for categorical variables.

表 3. 飲酒と ION の関連

Variables	Crude OR	Adjusted OR ^a
	(95% CI)	(95% CI)
Drinking status		
Never drinker	1	1
Former drinker	2.30 (0.74-7.17)	3.95 (0.65-24.1)
Current drinker	1.43 (0.75-2.74)	1.93 (0.72-5.13)
Amount per week (ethanol, g)		
Non-drinker	1	1
<159.6	0.93 (0.45-1.90)	1.00 (0.36-2.77)
≥159.6	1.63 (0.80-3.34)	2.03 (0.76-5.48)
Cumulative amount (drink-years)		
Never drinker	1	1
<3,032	1.05 (0.50-2.22)	1.28 (0.43-3.83)
≥3,032	2.53 (1.13-5.63)	3.93 (1.18-13.1)

^a Adjusted for past history of oral corticosteroid use, smoking, previous history of liver disease, hyperlipidemia and gout.

表 4 に、経口ステロイド内服歴の有無で層化した結果を示す。「経口ステロイド内服歴なし」の者 (N=228) に限った場合、飲酒と ION の関連は、対象者全員で得られた関連よりも鮮明となった。多変量解析の結

果、積算飲酒量の最大カテゴリー (≥3,032 drink-years) の OR は 11.1 と有意に上昇した。一方、「経口ステロイド内服歴なし」の者 (n=70) に限った場合、飲酒と ION に関連を認めなかった。

表 4. 飲酒と ION の関連 (経口ステロイド内服歴で層化)

Variables	Past history of oral corticosteroid use	
	No (N=228) Adjusted OR ^a (95%CI)	Yes (N=70) Adjusted OR ^a (95%CI)
Drinking status		
Never drinker	1	1
Former drinker	8.57 (0.71-103)	2.34 (0.16-35.4)
Current drinker	5.72 (0.72-45.5)	1.53 (0.43-5.43)
Amount per week (ethanol, g)		
Non-drinker	1	1
<159.6	1.02 (0.23-4.53)	2.48 (0.51-12.0)
≥159.6	3.24 (0.88-11.9)	0.78 (0.19-3.17)
Cumulative amount (drink-years)		
Never drinker	1	1
<3,032	2.39 (0.25-23.0)	2.29 (0.51-10.3)
≥3,032	11.1 (1.30-95.5)	1.10 (0.21-4.79)

^aAdjusted for age, sex, smoking, previous history of liver disease, hyperlipidemia and gout.

表 5 に、飲酒と経口ステロイド内服歴の組み合わせによる検討結果を示す。いずれも、「never drinker / never drinker + former drinker」かつ「経口ステロイド内服歴なし」の者を基準としている。「経口ステロイド内服歴なし」の場合、飲酒に関する総ての変数について、最大カテゴリーにおける OR は有意に上昇した (OR: 5.12~21.2)。一方、「経口ステロイド内服歴あり」の場合、飲酒の効果がないと考えられる組み合わせ (never drinker、あるいは never drinker + former drinker) においても OR は有意かつ非常に大きく上昇し (OR: 30.0~98.5)、ION に対する経口ステロイド内服の効果は圧倒的に大であった。また、飲酒の効果が加わっても、OR がさらに上昇することはなかった (「経口ステロイド内服歴あり」と「飲酒に関する各変数の最大カテゴリー」の組み合わせによる OR: 19.1~99.9)。

表 5. 飲酒と経口ステロイド内服:組み合わせの効果

Variables	Past history of oral corticosteroid use	
	No	Yes
Drinking status		
Never drinker	1	98.5 (11.8-823)
Former drinker	13.1 (1.18-146)	106 (5.04-infinity)
Current drinker	9.07 (1.16-70.7)	99.9 (11.8-843)
Amount per week (ethanol, g)		
Non-drinker	1	30.0 (8.69-103)
<159.6	1.05 (0.25-4.49)	61.7 (11.8-321)
≥159.6	5.12 (1.50-17.5)	19.1 (4.34-84.4)
Cumulative amount (drink-years)		
Never drinker	1	98.1 (11.7-819)
<3,032	2.99 (0.32-28.0)	197 (19.9-infinity)
≥3,032	21.2 (2.54-176)	63.2 (6.39-625)

Values in the tables are adjusted OR (95%CI), adjusted for sex, age, smoking and past history of liver disease, hyperlipidemia and gout.

表 6 に、ION に対する飲酒と経口ステロイド内服の相加・相乗作用を示す。Synergy index は 0.95 (95%CI: 0.32-2.80)、*P* for multiplicative interaction は 0.19 であり、相加作用、相乗作用ともに有意性を検出できなかった。また、飲酒の効果がないと考えられる組み合わせ(「never drinker/never drinker+former drinker」かつ「経口ステロイド内服歴あり」において、ION と経口ステロイド内服歴の関連は非常に強かった(OR: 31.5)。

表 6. 飲酒と経口ステロイド内服の相加・相乗作用

Variables	Past history of oral corticosteroid use	
	No	Yes
	Adjusted OR ^a (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
Drinking status		
Never/former drinker	1	31.5 (9.05-109)
Current drinker	2.79 (0.89-8.77)	31.6 (8.67-115)

Values in the tables are adjusted OR (95%CI), adjusted for sex, age, smoking and past history of liver disease, hyperlipidemia and gout.

4. 考察

誘因にかかわらず「総ての」ION 患者を症例とした多施設共同症例・対照研究(2002~2003 年実施)の

データを使用し、飲酒とION の関連、およびION に対する飲酒と経口ステロイド内服の交互作用について検討した。飲酒とION の正の関連は、「経口ステロイド内服歴あり」の者に限った場合は鮮明であったが、「経口ステロイド内服歴なし」の者に限った場合は関連を認めなかった。ION に対する飲酒と経口ステロイド内服の相加・相乗作用は検出できなかった。また、経口ステロイド内服とION の正の関連は圧倒的に大であり、飲酒によりさらに強まることはなかった。

過去に報告された症例・対照研究では、「ステロイド全身投与歴を有さない」ION 患者を症例として選定し、飲酒とION に鮮明な正の関連を認めている⁹⁻¹²⁾。一方、本研究の対象者全員における飲酒とION の関連は、過去の報告と比べて不明瞭であった(≥3,032 drink-years の OR: 3.93)。この理由は、本研究では誘因にかかわらず「総ての」ION 患者を症例として選定しているためと考えられる。本研究と同じデータを使用した過去の報告では、経口ステロイド内服によりION のリスクが約 20 倍上昇すると推定されている¹³⁾。本研究の対象集団では「経口ステロイド内服歴あり」の効果が圧倒的に大であるため、飲酒の効果が検出できなかったと解釈できる。これは、本研究で経口ステロイド内服歴「あり」の者に限った場合、≥3,032 drink-years の OR が 11.1 と有意に上昇し、過去の報告と同程度の強い関連を認めたこととも合致する¹¹⁾。

ION の記述疫学研究によると、誘因としてステロイド全身投与が約 50%、アルコール愛飲が約 30%を占めることが報告されている¹⁴⁾。本研究では、ION に対する飲酒と経口ステロイド内服の相加・相乗作用を検討するため、両変数を組み合わせた解析を行った。ION に対する「経口ステロイド内服歴あり」の効果が圧倒的に大であったため、飲酒の効果が加わることでさらにリスクが上昇することはなかった。検索した限りでは、飲酒とステロイドの相加・相乗作用の検討は本研究が初めてと考えられる。

本研究の最大の限界点は、経口ステロイド内服歴の情報が対象者の自己申告によることである。なお、本研究では、臨床情報の一環として、ステロイド全身投与歴の情報を診療録から転記することを担当医に依頼していた。しかし、対照では 227 人中 113 人(50%)で「投与歴不明」であったため、当該情報をもって解析に付すことができなかった。対照にはルーチンの問診として経口ステロイド内服歴を尋ねることはないと考えられること、長期にわたるステロイド投与歴につ

いて診療録を遡って調査することは大きな困難を伴うことから、既存情報のみでは大部分の対照で情報が欠損になったと考えられる。一方で、経口ステロイド内服歴について本研究の対象者に担当医が問診を行ったとしても、ある対象者が症例と対照のどちらに該当するか(case/control status)を担当医が知っていることになるため、症例についてより詳細な情報を聞き取ろうとする情報バイアス(information bias)が生じる懸念がある。自記式質問票による「経口ステロイド内服あり・なし」の情報は、誤分類が避けられないとはいえ、症例・対照間で比較可能な情報を収集するという観点からは妥当であるかもしれない。

5. 結論

本研究班が2002～2003年に実施した、誘因にかかわらず「総ての」ION患者を症例とした多施設共同症例・対照研究のデータを使用し、飲酒とIONの関連およびIONに対する飲酒と経口ステロイド内服の交互作用を検討した。本研究では、飲酒と経口ステロイド内服の相加・相乗作用を検出できなかった。また、IONに対する経口ステロイド内服の影響が圧倒的に大きく、飲酒によるさらなるリスク増加を検出できなかった。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

福島若葉、山本卓明、岩本幸英、廣田良夫、特発性大腿骨頭壊死症における飲酒と経口ステロイド内服の交互作用、第22回日本疫学会学術総会、2012年1月28日、東京。

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, 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.

- 2) Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, Yoshimura N, Hirota Y, Fukushima W, Kubo T. Degree of corticosteroid treatment within the first 2 months of renal transplantation has a strong influence on the incidence of osteonecrosis of the femoral head. Acta Orthop. 2008 Oct;79(5):631-6.
- 3) Jaovisidha S, Denprechawong R, Suwannalai P, Janwityanujit S. Asymptomatic avascular osteonecrosis of the hip in new patients diagnosed as systemic lupus erythematosus in Ramathibodi Hospital. J Med Assoc Thai. 2007 Jul;90(7):1382-90.
- 4) Hedri H, Cherif M, Zouaghi K, Abderrahim E, Goucha R, Ben Hamida F, Ben Abdallah T, Elyounsi F, Ben Moussa F, Ben Maiz H, Kheder A. Avascular osteonecrosis after renal transplantation. Transplant Proc. 2007 May;39(4):1036-8.
- 5) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y, Ohta A. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. Lupus. 2006;15(6):354-7.
- 6) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, Ueda A, Yoshizawa S, Ohta A. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. Lupus. 2005;14(5):385-90.
- 7) Inoue S, Horii M, Asano T, Fujioka M, Ogura T, Shibatani M, Kim WC, Nakagawa M, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral

- head after renal transplantation. *J Orthop Sci.* 2003;8(6):751-6.
- 8) Lausten GS, Lemser T, Jensen PK, Egfjord M. Necrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 1998 Dec;12(6):572-4.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. 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.
- 13) 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.
- 14) 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

特発性大腿骨頭壊死症における喫煙の影響

—多施設症例対照研究—

高橋 真治、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)
松野 丈夫、寺西 正	(旭川医科大学整形外科)
菅野 伸彦、西井 孝	(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学運動機能病態学)
岩本 幸英、神宮寺 誠也、山本 卓明	(九州大学大学院医学研究院整形外科学)
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)
大園 健二、坂井 孝司	(国立病院機構大阪医療センター整形外科)
小林 千益、堀内 博志	(信州大学医学部運動機能学)
長谷川 幸治、川崎 雅史	(名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学)

喫煙は特発性大腿骨頭壊死(以下ION)発生の危険因子と報告されてきた。しかし、喫煙の一日量、期間、累積量や禁煙の影響などは十分調査されていない。さらに、喫煙と他の危険因子との交互作用は検討されることがない。我々は、2002-2004年に症例対照研究を行った。解析対象は症例72例、対照244例であった。喫煙者のオッズ比(以下OR)は3.89 (95%信頼区間1.46-10.4)、一日量20本以上の喫煙者では3.89 (1.22-12.4)、喫煙期間29年以上では3.11 (0.92-11.5)、累積喫煙量26 pack-years以上では 4.26 (1.32-13.7)であった。また、それらの容量反応関係を示すP値も有意あるいは境界域の結果を示していた(P for trend 0.014-0.072)。経口ステロイド使用歴で層化したモデルでは、ステロイド使用歴無群で喫煙者のORは10.3 (2.04-52.2)で、ステロイド使用歴有群では1.56 (0.42-5.84)であり、統計学的交互作用を認めた(P for interaction 0.01)。結論としては、IONと喫煙には明らかな関連を認めたが、経口ステロイド使用歴で層化した結果では、ステロイド使用歴無群でより強い関連性を示した。

1. 背景・目的

特発性大腿骨頭壊死(以下 ION)の半数以上で骨頭の圧潰が進行し、股関節の破壊が生じるといわれている⁽¹⁾。日本での、2004年の新規患者は2200人と推定されている⁽²⁾。その主な危険因子としては、ステロイドとアルコールが挙げられるが、その他にも様々な危険因子が報告されている。今回我々は、その一つである喫煙に焦点を当てた。喫煙に関する過去の報告もいくつか存在するが、喫煙の影響を詳細に調査した報告は少ない。Hirotaらは、喫煙者のオッズ比(以下OR)が4.7(95%信頼区間[CI]1.5-14.5)と報告し、Matsuoらもまた喫煙者のORは3.9(1.3-11.7)であったと報告しているが^(3,4)、その関連を発見できなかった論文もある^(5,6)。また、主な危険因子であるステロイドやアルコールとの関連を検

討した論文はない。

そこで、我々は以前の症例対照研究のデータを用いて、解析を行った。まず初めに、詳細な喫煙に関する解析をした。次に、ステロイド歴、アルコール摂取歴で層化解析を行い、喫煙の影響を検討した。

2. 方法

研究デザイン、対象、情報収集

詳細な方法に関しては、Sakaguchiらが報告している⁽⁷⁾。この研究は、2002年から2004年に行われた、本研究班のメンバーにおける多施設症例対照研究である。症例は初診日以降に確定診断されたか、他院からの紹介の場合は初診日から1年以内に確定診断された症例に限定している。診断は、本研究班の診断基準を採用している。股関節の外傷や潜函病の既往を有する者は

除外された。

1症例に対して、性・年齢(5歳毎)・人種をマッチさせた5対照を整形外科外来患者から選出している。アルコール中毒例や変形性股関節症例は対照から除外している。合計、103症例と365対照が選出された。

情報収集は、自記式質問票で行われ、人口統計学的データ、生活習慣(アルコール、喫煙)、既往歴、薬物使用歴(経口ステロイドなど)が調査された。臨床情報は、担当医師が要約している。

解析方法

比較は、カテゴリー変数に対してはカイ二乗テスト、連続変数に対してはウィルコクソンの順位和テストを用いた。解析は2種類の方法で行った。まず初めに、マッチされた症例と対照を比較するために、条件付きロジスティック回帰モデルを使用した。次に層化解析では無条件ロジスティック回帰モデルを用いた。交互作用は、調整変数とその積項をモデルに含めることにより算出した。

喫煙に関しては次に示す5つの変数を評価した。喫煙状況(current/ former/ never); 1日喫煙量(never and former smoker/ ≤ 20 / > 20 cigarettes per day); 喫煙期間(never/ ≤ 29 / > 29 years for smoking duration); 累積喫煙量(never/ < 26 / ≥ 26 pack-years); 禁煙期間(current smoker/ < 20 / ≥ 20 years)。連続変数に関しては、対照群で二分位になるようにカテゴリー化した。

過去の報告を基に、下記の調整変数を選択した。経口ステロイド使用歴; 肝疾患の既往; アルコール消費量(never/ < 3000 / ≥ 3000 drink-years)。さらに、無条件ロジスティック回帰モデルでは性、年齢を調整変数に加えた。解析はSAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した。

3. 結果

解析対象は72症例と244対照であった。性や年齢に関しては同等であった(Table 1)。経口ステロイド投与歴はION症例が対照の約5倍であった(62% vs. 12%)。高脂血症や痛風の既往や肝障害も症例の方が高頻度であった。アルコール摂取(≥ 3000 drink-years)は、症例の方がやや多かった。

条件付きロジスティック回帰分析の結果を示す(Table 2)。高脂血症や痛風では有意な結果は認めなかった。アルコール摂取(≥ 3000 drink-years)や肝障害群

でORの有意な上昇を認めた。経口ステロイドのORは極めて高かった。

喫煙

喫煙率は症例では50%、対照では34%であった(Table 3)。喫煙者の調整ORは 3.89(1.46-10.4)で有意な上昇を認めたが、禁煙者では有意なORの上昇は認めなかった(調整OR=1.82, 95% CI: 0.54-6.16)。一日喫煙量では、20本/日以上で、ORの有意な上昇を認めていた(調整OR=4.26, 95%CI: 1.32-13.7)。喫煙期間では、より短期間であるカテゴリーでORが有意に上昇していた(調整OR=3.28, 95%CI: 1.13, 8.71)。累積喫煙本数では、累積本数がより多いカテゴリーでよりORが高かった。容量反応傾向を示すp値は、有意あるいは境界域の結果を示していた(P for trend 0.014 to 0.072)。禁煙によるORの有意な減少はみられなかった。

層化解析

ステロイドで層化した結果を示している(Table 4)。層化した結果、ORの信頼区間は広がっているが、ステロイド非使用群でORの上昇を認めている。最初の解析と比べ、ORは全体的に約2倍上昇している。一方、ステロイド使用群ではORの有意な上昇は認めなかった。禁煙期間を除く、それぞれの喫煙変数において、交互作用を示すp値は有意であった。

アルコールでも層化し、喫煙による影響を評価したが、有意な交互作用は認めず、ORも最初の解析と同等であった(data not shown)。

4. 考察

整形外科外来患者から登録した対照の喫煙割合は男性で47%、女性で15%であり、日本たばこ協会発表している2002年の喫煙割合(男性49%、女性14%)と同等であったことから、対照として妥当であったと考える。本研究の対象の、Response rateは70%であった。レスポンスの有無による特性を過去に比較したが、差は認めなかった⁽⁷⁾。

我々が、渉猟しえた範囲では、本研究は最も詳細にIONにおける喫煙の影響を調査した報告である。本研究では、喫煙の強い影響を示した。容量反応関係に関しては、一日量の方が、期間に比べてより明確な傾向性を示している。これは、喫煙においては短期間の効果の方が強いことを示唆しているのかもしれない。

喫煙と経口ステロイド歴との間に、強い統計学的交互

作用を認めた。ステロイド歴無群でより強い効果を認め、経口ステロイド歴有群では喫煙の効果を全く認めなかったが、その生物学的な交互作用は不明である。

5. 謝辞

日常診療、教育、研究生活とご多忙な中、本調査にご協力いただきました諸先生方に深く感謝いたします。

6. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
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) Mont MA, Zywił MG, Marker DR, et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(12): 2165-70.
- 2) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(10): 2715-2724.
- 3) 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.* 1993;137(5):530-8.
- 4) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(234):115-23.
- 5) Shibata A, Fukuda K, Inoue A, et al. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol.* 1996;6(1):37-43.
- 6) 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.
- 7) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, et al. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2010;15:185-191.

Table 1. Baseline characteristics of non-traumatic osteonecrosis of femoral head cases and controls in Japan, 2002-2004

Characteristic	Cases (n=72)		Controls (n=244)		<i>P</i> ^b
	n(%) or median(range)		n(%) or median(range)		
Male ^a	45	(63)	144	(59)	0.600
Age(years) ^a	44.5	(20-79)	48	(18-79)	0.223
Past history					
use of oral corticosteroid	44/71	(62)	28/234	(12)	<0.001
Liver disease	6	(8)	13/243	(5)	0.350
Hyperlipidemia	30	(42)	72/242	(30)	0.058
Gout	14	(19)	27/243	(11)	0.065
Cumulative alcohol consumption (drink-years)					
Never drank	18	(25)	72	(29)	
<3000	21	(29)	87	(36)	
≥3000	33	(46)	85	(35)	0.237

^a Matching condition.

^b Wilcoxon rank sum test for continuous variables and chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables.

Table 2: Odds ratios, from conditional logistic regression analysis, for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head associated with past history, cumulative alcohol consumption and cumulative cigarette consumption in Japan, 2002-2004

Valuable	Crude			Multivariate-Adjusted ^a				
	OR	95%CI		<i>P</i>	OR	95%CI		<i>P</i>
Past history								
Oral corticosteroid use	14.3	6.36,	32.2	<0.001	19.9	7.70,	51.2	<0.001
Liver disease	2.03	0.74,	5.59	0.170	4.03	1.10,	14.7	0.035
Hyperlipidemia	1.79	1.00,	3.20	0.051	1.79	0.78,	4.12	0.168
Gout	2.01	0.96,	4.20	0.065	2.06	0.70,	6.01	0.191
Cumulative alcohol consumption (drink-years)								
Never drank	1.00	reference			1.00	reference		
<3000	1.02	0.49,	2.14	0.958	1.32	0.44,	3.95	0.614
≥3000	2.10	0.92,	4.80	0.080	3.78	1.09,	13.1	0.036

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio

^a Adjusted for past history of oral corticosteroid use, liver disease, hyperlipidemia and gout, alcohol (never/ <3000 drink-years/ ≥3000 drink-years) and smoking (never/ <26 pack-years, ≥26 pack-years).

Table 3: Odds ratios, from conditional logistic regression analysis, for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head associated with cigarette smoking in Japan, 2002-2004

Valuable	Case (N=72)	Control (N=244)	Crude			Multivariate-Adjusted ^b			
			OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	
Smoking status									
Never	23(32)	122(50)	1.00	reference			1.00	reference	
Former smoker	13(18)	39(16)	2.08	0.87,	4.96	0.099	1.82	0.54, 6.16	0.335
Current smoker	36(50)	83(34)	2.61	1.37,	5.00	0.004	3.89	1.46, 10.4	0.007
Amount (cigarettes/day)									
never+former smoker	36(50)	161(66)	1.00	reference			1.00	reference	
≤20	24(33)	61(25)	1.80	0.99,	3.28	0.056	1.98	0.88, 4.44	0.097
>20	12(17)	22(9)	2.82	1.17,	6.80	0.021	3.89	1.22, 12.4	0.022
P for trend ^c				0.009				0.014	
Duration of smoking									
never	23(32)	122(50)	1.00	reference			1.00	reference	
<29	31(43)	61(25)	2.94	1.46,	6.07	0.003	3.28	1.13, 8.71	0.028
≥29	18(25)	61(25)	1.73	0.69,	4.35	0.240	3.11	0.92, 11.5	0.066
P for trend ^c				0.029				0.028	
Pack-years of smoking									
never	23(32)	122(50)	1.00	reference			1.00	reference	
<26	30(42)	61(25)	2.65	1.36,	5.15	0.004	2.85	1.09, 7.48	0.033
≥26	19(26)	61(25)	2.15	0.95,	4.83	0.065	4.26	1.32, 13.7	0.015
P for trend ^c				0.130				0.072	
Quitting smoking, years									
Current smoker	36(50)	83(34)	1.00	reference			1.00	reference	
<20	8(11)	20(8)	1.21	0.45,	3.27	0.703	0.95	0.22, 4.02	0.940
≥20	5(7)	19(8)	1.06	0.33,	3.41	0.926	0.35	0.06, 1.92	0.225
P for trend ^c				0.857				0.494	

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio

^a Chi-squared test or Fisher's exact tests.

^b Adjusted for alcohol (never/ <3000 drink-years/ ≥3000 drink-years), past history of oral corticosteroid use and liver disease.

^c Tests for trend were conducted by fitting models using a quantitative variable equal to the median value of the exposure classes.

Table 4: Odds ratios, from unconditional logistic regression analysis, for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head associated with cigarette smoking, according to the history of oral corticosteroid use in Japan, 2002-2004

	Case (N=27)	Control (N=206)	Multivariate-adjusted ^a			Case (N=44)	Control (N=28)	Multivariate-adjusted ^a			P for interaction ^b
			OR	95%CI	P			OR	95%CI	P	
	never use of oral corticosteroid					past or current use of oral corticosteroid					
Smoking status											
Never	2(7)	106(51)	1.00	reference		20(45)	13(46)	1.00	reference		
Former smoker	5(19)	31(15)	5.10	0.83, 31.4	0.079	8(18)	6(21)	1.83	0.36, 9.27	0.467	0.022
Current smoker	20(74)	69(34)	10.3	2.04, 52.2	0.005	16(36)	9(32)	1.56	0.42, 5.84	0.512	0.010
Amount (cigarettes/day)											
never+former smoker	7(26)	137(67)	1.00	reference		28(64)	19(68)	1.00	reference		
≤20	11(41)	51(25)	3.42	1.15, 10.2	0.027	13(30)	7(25)	1.21	0.36, 4.1	0.754	0.061
>20	9(33)	18(9)	5.98	1.70, 21.1	0.005	3(7)	2(7)	1.26	0.16, 9.76	0.825	0.031
P for trend ^c				0.004					0.738		
Duration of smoking (years)											
never	2(7)	106(51)	1.00	reference		20(45)	13(46)	1.00	reference		
<29	14(52)	54(26)	11.6	2.04, 66.5	0.006	18(41)	5(18)	3.10	0.70, 13.7	0.135	0.104
≥29	11(41)	46(22)	6.06	1.07, 34.4	0.042	6(14)	10(36)	0.77	0.17, 3.53	0.737	<0.001
P for trend ^c				0.027					0.923		
Pack-years of smoking											
never	2(7)	106(51)	1.00	reference		20(45)	13(46)	1.00	reference		
<26	10(37)	53(26)	7.32	1.40, 38.3	0.018	20(45)	7(25)	2.75	0.69, 10.9	0.151	0.031
≥26	15(56)	47(23)	10.6	1.93, 58.7	0.007	4(9)	8(29)	0.56	0.11, 2.86	0.485	0.006
P for trend ^c				0.016					0.723		
Duration after quitting smoking, years											
Current smoker	20(74)	69(33)	1.00	reference		16(36)	9(32)	1.00	reference		
<20	3(11)	18(9)	0.39	0.09, 1.68	0.208	5(11)	1(4)	5.31	0.06, 491	0.470	0.959
≥20	2(7)	13(6)	0.47	0.09, 2.63	0.394	3(7)	5(18)	2.48	0.04, 174	0.675	0.846
P for trend ^c				0.265					0.473		

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio

^a Adjusted for the same factors indicated in table 3 and for age(years; continuous) and sex.

^b Statistical interaction was assessed by entering main effects terms and a cross-product term for the stratification variable and the smoking variable into the model, and evaluating its statistical significance using a likelihood ratio test.

^c Tests for trend were conducted by fitting models using a quantitative variable equal to the median value of the exposure classes.

特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

—複数のデータソースから得られる疫学像の比較研究—

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)
玉腰暁子	(愛知医科大学医学部公衆衛生学)
永井正規	(埼玉医科大学医学部公衆衛生学)
山本卓明、岩本幸英	(九州大学大学院医学研究院整形外科)

複数のデータソースから得られる特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の記述疫学を比較し、各手法による疫学像の特徴を明らかにする。

使用したデータソースは以下の通りである。(1) 定点モニタリングシステム: 解析対象は、報告新患症例のうち、2004 年 1 年間に初めて ION と確定診断された 224 人。(2) 全国疫学調査: 解析対象は、2005 年実施分の二次調査報告症例 1,502 人のうち、2004 年 1 年間に初めて ION と確定診断された 275 人。(3) 臨床調査個人票データベース: 解析対象は、(A) 2004 年度新規申請例 1,138 人、(B) 2004 年度新規申請例 1,138 人のうち、発症～初診が 3 年以内、かつ初診年度が 2003～2004 年度の者に限定した 758 人、である。

「性」「年齢」「誘因」「ステロイド全身投与の対象疾患」のいずれについても、全国疫学調査が示す ION の疫学像は、定点モニタリングシステムと臨床調査個人票データベースが示す疫学像の中間にあたる特性を示していた。

難病の疫学像を把握する場合、データソースが異なると、疾病特性による偏りが生じる可能性がある。ION についてみると、定点モニタリングシステムは参加施設が大規模医療施設であることから、誘因としてステロイド全身投与歴を有する者が集積しやすいと考え、若年の ION の割合が過大評価される可能性がある。臨床調査個人票データベースでは、変形性股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折などの鑑別疾患が除外しきれていない可能性があり、高齢女性、狭義の ION の割合が過大評価される懸念がある。全国疫学調査は全国の診療科を層化無作為抽出した標本に基づくことから、少なくとも ION については、偏りが少なく平均的な特性をみることができると考えられる。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の記述疫学を把握するため、本研究班では、全国疫学調査、臨床調査個人票データベース、および定点モニタリングシステムの各手法による調査が実施されている。

全国疫学調査は、全国の診療科を層化無作為抽出した標本に基づく検討のため、確度が高い疫学情報を得ることができる。一方で、多大な労力を伴うことから繰り返し実施は困難であり、継続的な経年変化の検討には不向きである。

臨床調査個人票データベースを利用した検討は、統一的な手法で収集された既存情報を使用するため、

全国規模の検討と経年変化の把握を少ない労力で行うことが可能である。限界点として、特定疾患医療受給者証の交付を申請する者の情報に限られていること、各疾患に特有の偏りが存在する可能性が否定できないことが挙げられる。

定点モニタリングシステムは、大規模医療施設を定点として、患者発生毎に臨床疫学特性の報告を依頼するシステムである。難病患者が大規模医療施設に集積する傾向があることに着目した手法であり、前述の 2 手法の限界点を補完するものである。ION については、本研究班の班員所属施設を調査対象として 1997 年にシステムを開始し、現在も継続中である。

上記3手法により収集された情報は、いずれも全国規模のデータであるものの、調査手法が異なる。各々の疫学像の特徴を明らかにすることは、個々の調査結果を適切に解釈するためにも重要と考える。IONについては、定点モニタリングシステムに報告された症例の特徴について、全国疫学調査結果との比較検討を行ってきた¹⁾。今回、臨床調査個人票データベースからの情報も併せ、各データソースから得られるIONの記述疫学を比較したので報告する。

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は、参考文献を参照いただきたい。

1) 定点モニタリングシステム

報告新患症例のうち、2004年の1年間にIONと確定診断された者224人¹⁾。

2) 全国疫学調査(2005年実施分)

二次調査の報告症例1,502人のうち、2004年の1年間にIONと確定診断された者275人¹⁾。

3) 臨床調査個人票データベース

①2004年度新規申請例1,138人²⁾。

②2004年度新規申請例1,138人のうち、発症～初診が3年以内、かつ初診年度が2003～2004年度の者に限定した758人。

臨床調査個人票データベースでは、現時点で、確定診断日の情報が利用できない(表1)。定点モニタリングシステムおよび全国疫学調査と比較可能な対象者を設定するにあたり、まず申請年度(2004年度)を使用し、3)-①に示す対象者を設定した(臨床調査個人票データベースに「申請日」は入力されておらず、「申請年度」のみ利用可能である)。さらに、「新規申請」が「新規確定診断」とは限らない、という点を考慮する必要がある。例えば、平成20年度(2008年度)の新規申請例のうち、発病時期が平成19年(2007年)以降の者は73%であった²⁾。臨床調査個人票データベースについて、3)-②に示すように対象者をさらに絞り込むにあたり、発症日、初診日、確定診断日の3項目総てについて情報を得ている全国疫学調査を参考にした(表1)。上記2)に示した全国疫学調査の対象者275人についてみると、「発症～初診が3年以内」の者が96%、「初診～確定診断が1年以内」の者が98%を占めていた。「初診～確定診断が1年以内」については、臨床調査個人票データベースの情報か

らは厳密に定義できないが、「2004年度に特定疾患医療受給者証を申請した者は、確定診断後、すぐに申請した」と仮定すると、2003～2004年度に初診した者に限定するのが妥当であると考えた。

表1. 「発症日」「初診日」「確定診断日」:各データベースにおける情報の利用可能状況

	発症日	初診日	確定診断日
定点モニタリング	○	×	○
全国疫学調査	○	○	○
臨床調査個人票	○	○	×

○:情報あり、×:情報なし

上記3つのデータソースについて、基本特性のうち「性、年齢、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患」の4項目についてIONの疫学像を比較した。有意差検定は、「定点モニタリングシステム、全国疫学調査、臨床調査個人票データベース①(総ての対象者)」あるいは「定点モニタリングシステム、全国疫学調査、臨床調査個人票データベース②(対象者を限定)」の3群間で行った。性、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患の比較はカイ2乗検定、年齢分布の比較はMantel-extension法で行った。

3. 研究結果

1. 性(表2)

表2. 性

	定点モニタリング (n=224)	全国疫学調査 (n=275)	臨床調査個人票① (n=1,138)	臨床調査個人票② (n=758)
男性	152 (68)	177 (65)	664 (58)	440 (58)
女性	72 (32)	97 (35)	474 (42)	318 (42)
不明		1		

表中の数値はn(%)。

定点モニタリングシステムでは男性の割合が高く、臨床調査個人票データベースでは女性の割合が高