

節疾患を例に. 徳島大学「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」. 徳島大学医学部. 2011年8月26日.

with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet* 2011;43:1237-1240.

- 3) 池川志郎. ゲノム時代の骨系統疾患の臨床と研究. 第23回 日本整形外科学会 骨系統疾患研究会. 京都. 2011年12月9日.
- 4) Ikegawa S. Next steps for genetic study of skeletal diseases- problems and solutions from 10 years' experience. Symposium on Developmental Genomics and Genetics Disorders. Hong Kong. Jan 17, 2012.

## 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) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calvé-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet* 2007;121:625-629.
- 2) Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 2005; 352:2294-2301.
- 3) Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, Johnson TA, Kono K, Kawakami N, Uno K, Ito M, Minami S, Yanagida H, Taneichi H, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Kotani T, Watanabe K, Chiba K, Hosono N, Kamatani N, Tsunoda T, Toyama Y, Kubo M, Matsumoto M, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated

# ゲノム解析用の臨床情報調査票による特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学調査

坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英  
(九州大学 整形外科)

平成 23 年 2 月末から平成 24 年 2 月末までの 1 年間に当科外来を受診した特発性大腿骨頭壊死症患者 306 人について、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究のために、新たに作成したヒトゲノム解析用の臨床情報調査票を用いて疫学的調査を行った。男女比は約 6:4 であった。調査時平均年齢は 53.0 歳で、発症時平均年齢は 41.4 歳であった。男性は 30 代、女性は 40 代に発症のピークを認めた。誘因は、「ステロイド投与歴のみあり」23.9%、「アルコール愛飲歴のみあり」33.3%、「両方あり」39.2%、「両方なし」3.6%であった。治療では保存療法が右股 26%、左股 21%に選択されており、他では手術療法が行われていた。ステロイド投与対象疾患の内訳では SLE が 29.5%と最も多く、全体でも 18.6%を占めていた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は、難治性疾患罹患患者への医療費助成制度である特定疾患治療研究事業において特定疾患に指定されており、病歴、所見、治療について医師により記載された臨床調査個人票をもとに各道府県で認定が行われている。

我々は理化学研究所ゲノム医科学研究センター(骨関節疾患研究チーム・責任者・池川志郎)との共同で、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究に着手している。実際には、当科外来を受診した ION 患者を対象に研究の趣旨を説明し、同意を得られた患者より遺伝子解析用の血液を採取しているが、その際にヒトゲノム解析用に新たに作成した臨床情報調査表を用いた疫学データ収集も行っている。

本調査の目的は、今回ゲノム解析用に作成した臨床情報調査票を用いて、当科における ION 患者の疫学調査を行うことである。

## 2. 研究方法

平成 23 年 2 月末から平成 24 年 2 月末の 1 年間に九州大学病院整形外科外来を受診した ION 患者合計 306 人を調査対象とした。臨床情報調査票から、性別、年齢分布、社会活動、家族歴などの基本情報に加え、診断時所見、病期、病型などの画像所見、治療法や誘因、ステロイド対象疾患や大腿骨頭以外の壊死部位の有無について調査を行った。

## 3. 研究結果

男性 191 人 (62%)、女性 115 人 (38%) で、受診時平均年齢は 53.0 歳、発症時平均年齢は 41.4 歳であった (表 1a,b)。なお、本研究での発症時とは、疼痛出現時とした。調査時および発症時の年齢分布を示す (図 1a,b)。男性は 30 代、女性は 40 代に発症のピークを認めた。ION 患者全体での発症時平均身長は 163.3 cm、平均体重は 61.7 kg、平均 BMI は 23.0 であった (表 2)。

基本情報では、発症時は就労や就学などの社会活動を行っている割合が高かったが、調査時はその割合また活動程度が低下していた。(図 2)。ほとんどの患者では家族歴は認められなかったが、7 人が家族歴ありと答えた。2 親等内に家族歴を有したものは 4 人で、内訳は母 1 人、娘 1 人、兄 2 人であった。ただし、実際に家族の ION の有無を確認できたのは 1 人のみである。また、この 7 人を誘因別にわけてみると、アルコール愛飲歴を 5 人に認め、狭義の ION 患者は認められなかった (表 3)。喫煙歴は 182 人 (59%) に認めた (表 4)。発症時に何らかの運動歴を有していたものは 106 人 (35%) であった (表 5)。

罹患側は両側例 193 人 (63%)、右側のみ 63 人 (21%)、左側のみ 49 人 (16%) と若干右側に多かった (図 3)。

全体での誘因は、「ステロイド全身投与歴(のみ)あり」73 人 (23.9%)、「アルコール愛飲歴(のみ)あり」102 人 (33.3%)、「両方あり」120 人 (39.2%)、「両方なし」11 人

(3.6%)であり(図 4)、狭義の特発性 ION の率が極端に低かった。「アルコール愛飲歴(のみ)あり」は多くが男性で、「ステロイド全身投与歴(のみ)あり」は多くが女性であった。

また、両側罹患例、片側罹患例をそれぞれ誘因別に分類してみると、両側罹患例ではアルコール愛飲歴とステロイド投与歴の「両方あり」の割合が高く、「両方なし」の割合が低かった(図 5a-c)。

画像所見としては、「帯状硬化像」、「圧潰」、「MRI」の順に認められる所見が多く、過去の我々の報告<sup>2)</sup>とは一致していなかった(図 6)。病期は「stage 3a」が最も多く、病型では「type C2」が最も多かった(図 7, 8)。

治療では保存療法が右股 26%、左股 21%に選択されており、残りの股関節には手術が行われていた。初回手術法としては、「骨切り術」が最も多かった(図 9)。

大腿骨頭以外の部位に壊死を生じていた症例は 25 人であった(図 10a)。壊死部位の頻度は膝関節・肩関節・足関節の順に高かった(図 10b)。また、この 25 人の ION 誘因を検討したところ、「両方あり」または「ステロイド全身投与歴(のみ)あり」のどちらかであり、(図 10c)、「アルコール愛飲歴(のみ)あり」は認めなかった。

ステロイド投与疾患の内訳(計 193 人)としては、「SLE」が 57 人(29.5%)と最も多く、ついで白血病(骨髄移植含む)や悪性リンパ腫などの「血液疾患」が 19 人(9.8%)、乾癬や天疱瘡などの「皮膚疾患」が 18 人(9.3%)と多かった。(図 11)。また、本研究の ION 患者 306 人全体で見ると SLE 罹患者の割合は 18.6%であった。腎移植・骨髄移植・角膜移植等の移植医療を受けた患者は 16 人(8.3%)であった。

また、ステロイドパルス治療歴の有無に関しては、「有」56 人、「無」101 人、「不明」36 人であった。

表 1a 性別人数と調査時平均年齢

	男性	女性	全体
人数	191 人	115 人	306 人
比	62.4%	37.6%	100%
受診時平均年齢	53.5 歳	52.3 歳	53.0 歳
年齢幅	26-85 歳	20-84 歳	20-85 歳

表 1b 性別人数と発症時平均年齢

	男性	女性	全体
人数	191 人	113 人	304 人
比	62.8%	37.2%	100%
受診時平均年齢	41.7 歳	41.1 歳	41.4 歳
年齢幅	15-69 歳	15-73 歳	15-73 歳

※2 人の女性が未発症(疼痛無し)であり、除外した。

図 1a 調査時年齢分布(%表示)

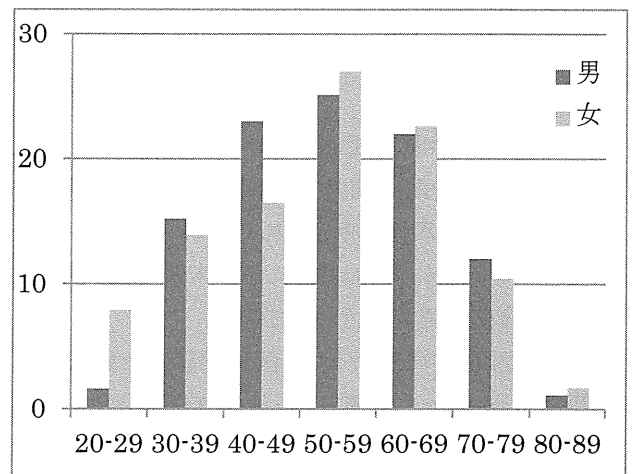


図 1b 発症時年齢分布(%表示)

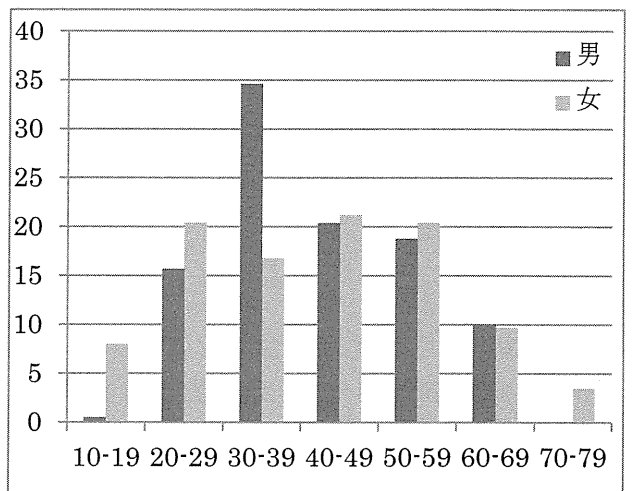


表 2 発症時の平均身長と平均体重

	男性	女性	全体
--	----	----	----

平均身長	168.4 cm	154.8 cm	163.3 cm
身長幅	152-186 cm	137-169 cm	137-186 cm
平均体重	66.6 kg	53.5 kg	61.7 kg
体重幅	42-101 kg	35-90 kg	35-101 kg
平均BMI	23.4	22.3	23.0

図2 発症時と調査時の社会活動の比較(%表示)

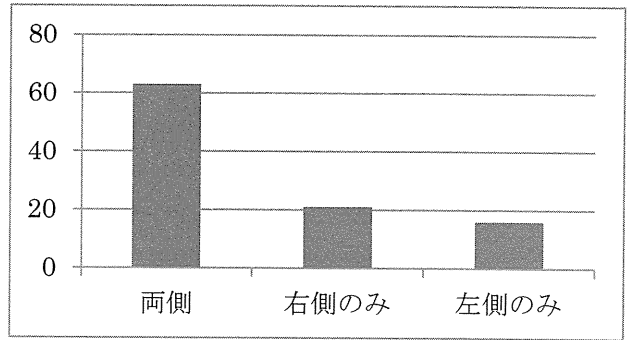
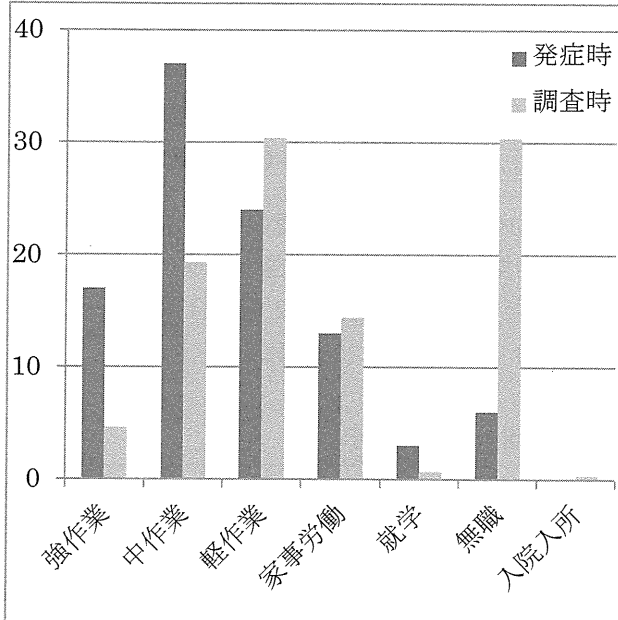
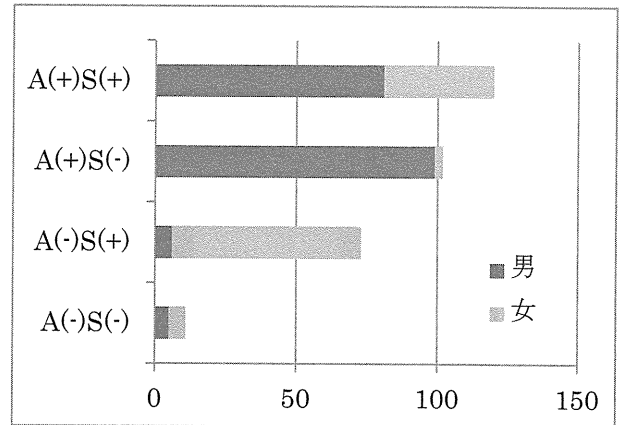


図4 全体での誘因(単位:人)



※A:アルコール愛飲歴, S:ステロイド全身投与歴あり

図5a 両側罹患例 193 人の誘因(%表示)

表3 家族歴ありと答えた7人の誘因

	アルコール 愛飲歴(+)	アルコール 愛飲歴(-)
ステロイド 投与歴(+)	1人	2人
ステロイド 投与歴(-)	4人	0人

表4 喫煙歴の有無

	あり	なし
喫煙歴	182人	124人
比	59%	41%

表5 発症時運動歴の有無

	あり	なし	不明
発症時運動歴	106人	198人	2人
比	34.6%	64.7%	0.7%

図3 罹患側(%表示)

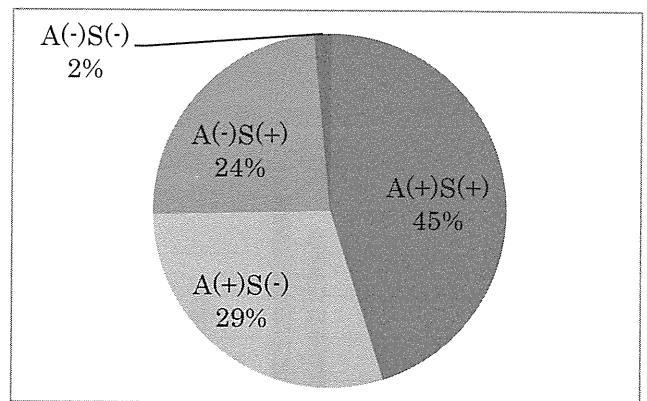


図5b 右側のみ罹患例 63 人の誘因(%表示)

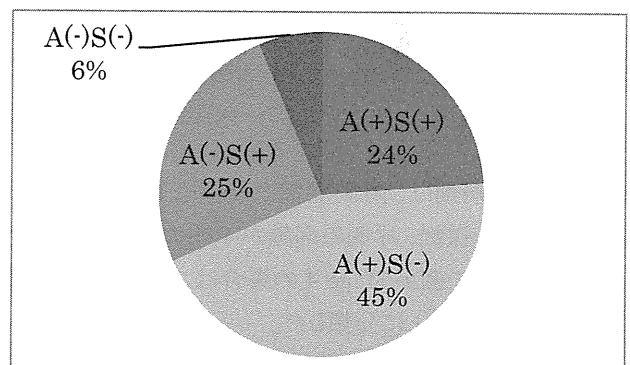


図5c 左側のみ罹患例 49 人の誘因(%表示)

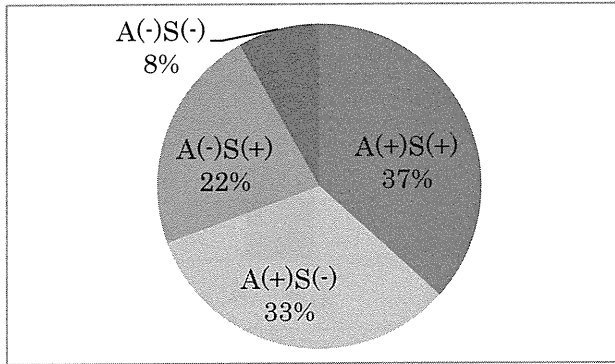


図 6 画像所見(%表示)

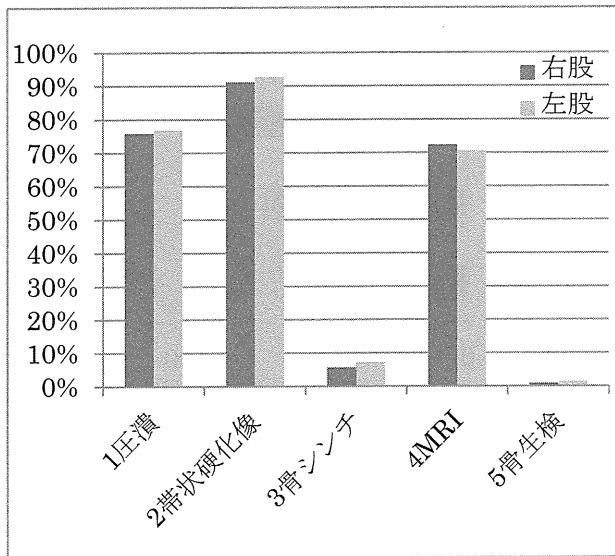
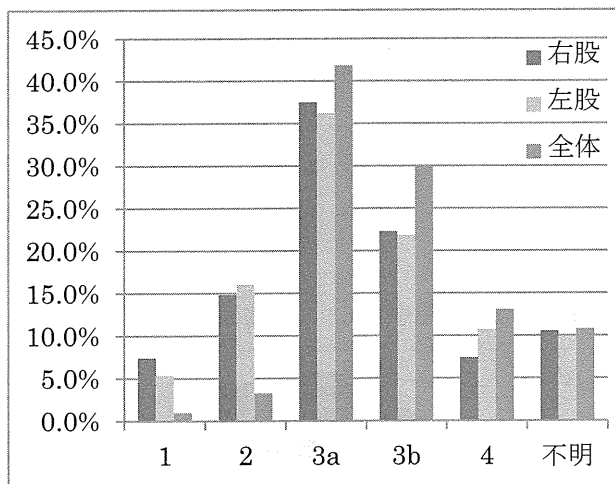
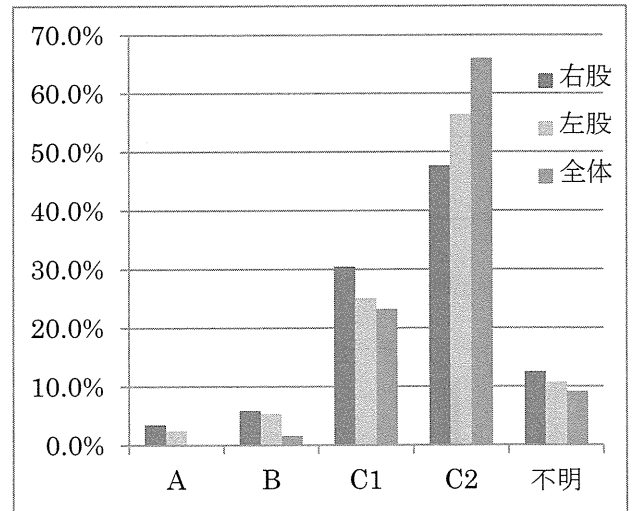


図 7 病期(%表示)



※「全体」の病期は、両側罹患の場合はより進行している側の病期を採択。片側の病期が不明の場合は不明とした。ただし、一侧が Stage 4 の場合は、もう一侧が不明な場合でも Stage 4 に分類した。

図 8 病型



※「全体」の病型は、両側罹患の場合はより進行している側の病型を採択。片側の病型が不明の場合は不明とした。ただし、一侧が Type C2 の場合は、もう一侧が不明な場合でも Type C2 に分類した。

図 9 初回手術法(%表示)

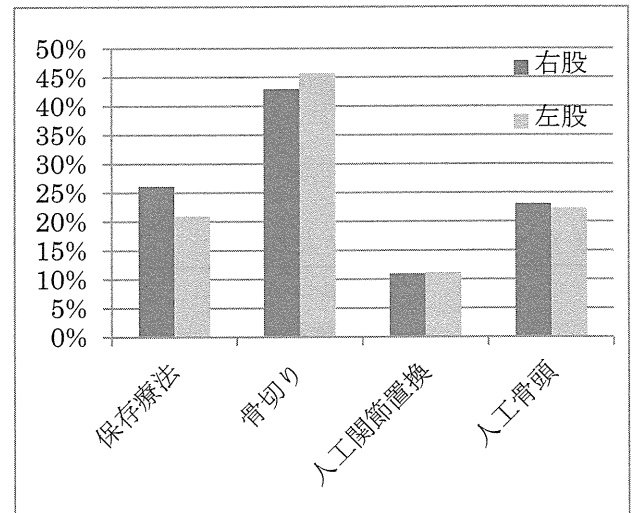


図 10a 大腿骨頭以外の骨壊死部位の有無(%表示)

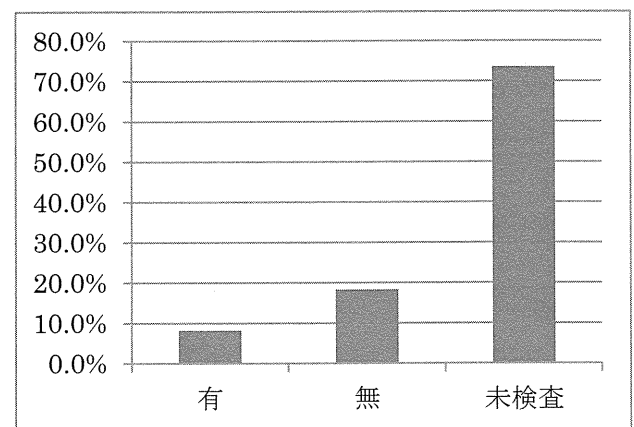


図 10b 大腿骨頭以外の壊死部の内訳(%表示)

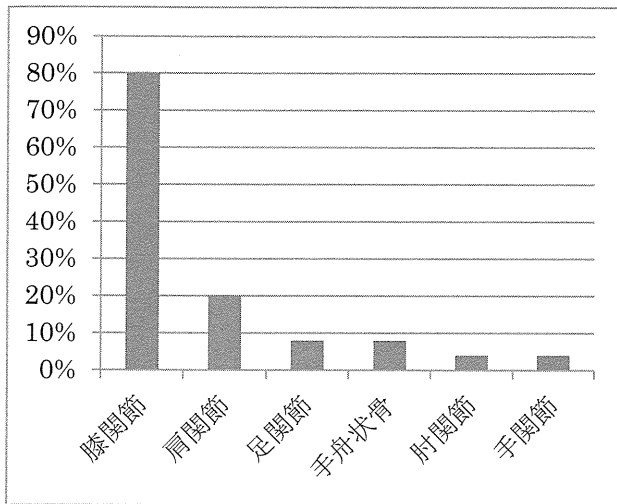
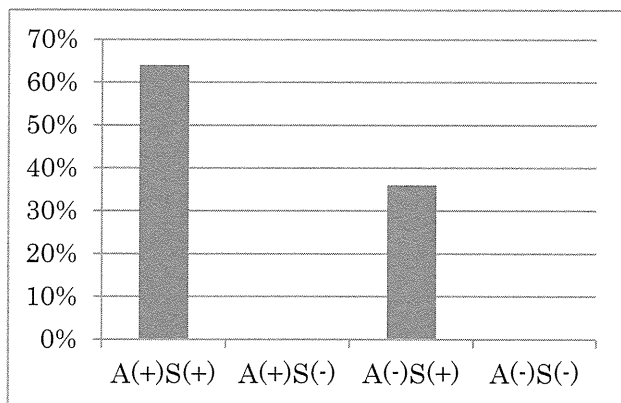


図 10c 大腿骨頭以外の部位に骨壊死を認めた症例の誘因(%表示)



#### 4. 考察

わが国におけるIONの疫学調査として、これまでに全国疫学調査、定点モニタリング調査が行われてきた<sup>2-5)</sup>。一方、IONは特定疾患治療研究事業において特定疾患に指定されており、臨床調査個人票に基づいて医療費受給のための登録認定が行われている。厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班は、この臨床調査個人票データに基づいて特定疾患全体の受給動向について経年的に報告している<sup>6, 7)</sup>。我々は過去に臨床調査個人票を用いて福岡県における新規ION認定患者の性・年齢分布を調査し、日本人口における年齢調整罹患率が年間人口10万人あたり2.51人であることを推定した<sup>1)</sup>。また、その後の調査で、IONの誘因や画像所見についても報告している<sup>2)</sup>。

本研究では、ヒトゲノム解析用に新たに作成した臨床情報調査表を用いて、患者基本情報、画像所見、治療法、誘因等についての詳細な調査結果が得られた。本調査結果を過去のION疫学調査<sup>2)</sup>と比較すると、性比

や病期、病型などの多くの点で類似した結果が得られたが、年齢分布や誘因・画像所見などはやや異なっていた。特に誘因では、「両方なし」にあたる狭義の特発性IONの割合が低下していた。その要因としては、ION患者動向の経年的な変化が考えられる。画像所見に関しては、MRIに比し単純レントゲン写真での以上所見の頻度が高かったが、他院でMRIを施行されているためと思われる。

大腿骨頭以外の部位に骨壊死を生じた症例のION誘因を検討してみると、全員にステロイド投与歴が認められた。他部位の骨壊死発生にはステロイド使用の有無がより関与しているのかもしれない。

ステロイド使用疾患に関しては、過去の報告と同様、SLEの頻度が最も高かった。腎移植や骨髄移植等の移植医療後のION発症患者の割合も比較的高かった。ただし、近年の新規ION認定患者において、移植医療後のION発症は減少傾向にあり、現在の移植医療の進歩を反映していると思われる。

ステロイドの投与量やパルス治療歴の有無に関しては、患者自身が曖昧もしくは覚えていないことが多く、なかなか正確な情報を把握することは難しい。今後の疫学調査のためにも、他科もしくは他院との連携を強化することが望まれる。

#### 5. 結論

九州大学整形外科外来を受診した特発性大腿骨頭壊死症患者について、ヒトゲノム解析用に新たに作成した臨床情報調査票を用いて疫学データ収集を行った。本調査は、ION患者特性の把握に有用な調査法の一つになりうると考えられた。

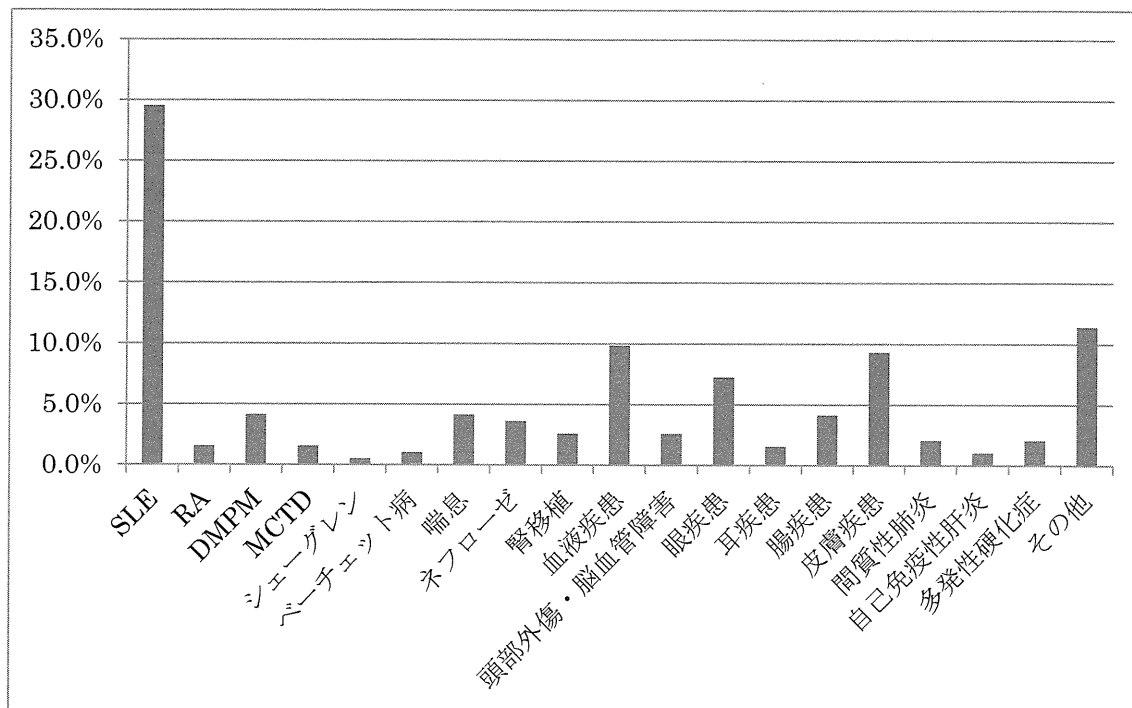
#### 8. 参考文献

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(10):3169-73.
- 2) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英: 臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学的調査. 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 H23 年度総括 分担

報告書; p68-73

- 3) 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;234:115-23.
- 4) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, 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.
- 5) 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.
- 6) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y; 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
- 7) 永井正規, 柴崎智美, 玉腰暁子編: 全国疫学調査のまとめ. 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班, 2006.
- 8) 永井正規, 太田晶子, 仁科基子, 柴崎智美編: 電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患医療受給者調査報告書. 厚生労働省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班, 2005.

図11 ステロイド使用疾患(%表示)



その他22例(11.4%)の内訳

- ARDS 1
- ヨードアレルギー 2
- Basedow 眼症 1
- 顔面神経麻痺 1
- 成人発症スティル病 4
- PMR 1
- 膀胱癌 1
- 乳癌 1



記入者氏名 : \_\_\_\_\_ 作成年月日 : 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ID	生年月日	西暦	年	月	日
氏名	匿名番号 (シール貼付)				

..... 切り取り線 .....

## 臨床情報調査票

匿名番号  
(シール貼付)

年齢	満 歳	性別	1. 男 2. 女	身長	cm	体重	kg	
既往歴 (1.有 2.無)	1.高血圧 2.糖尿病 3.高脂血症 4.高尿酸血症 5.骨粗鬆症 6.近視 7.網膜剥離 8.自然流産 9.血栓症( ) 10.心疾患( ) 11.神経疾患( ) 12.悪性腫瘍( ) 13.肝障害( ) 14.腎障害( ) 15.胃腸疾患( ) 16.内分泌疾患( ) 17.その他( )							
アレルギー歴	1. 有 2. 無 食物・薬剤( ) 症状・治療( )							
発症時年齢	満 歳	家族歴	1. 有( ) 2. 無	運動歴	1. 有( ) 2. 無			
発症時職業	1.強作業 2.中作業 3.軽作業 4.家事労働 5.就学 6.入院・入所 7.無 8.その他( )							
現在職業	上記より( )		喫煙歴	1. 有 2. 無 ( )歳~( )歳 ( )本/日				
アルコール歴 (1.有 2.無)	開始年齢( )歳 ~ (継続・禁酒( )歳) 頻度( )日/(週・月・年) 通常量 ビール( )ml 焼酎( )合 日本酒( )合 ウイスキー( )杯 他( )							
	Flasher	1.Flasher・2.Non-flasher		CAGE(裏面)	1.減量 2.否定 3.罪悪感 4.迎え酒			
ステロイド 全身投与歴: (1.有 2.無)	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							
	確定診断が最も早い疾患 上記より( )	診断年齢( )歳	ステロイドの種類 : ( )・不明 経口・点滴・その他( ) 投与期間 : ( )年( )月( )週( )日・不明 最高投与量 : ( )mg/日・不明 維持量 : ( )mg/日・不明 パルス投与 : なし・あり ( )mg)・不明					
IONの有無	右 (1. なし(正常) 2. あり)			左 (1. なし(正常) 2. あり)				
確定診断時 所見	画像所見	1. X線所見: 骨頭圧潰または crescent sign			1. X線所見: 骨頭圧潰または crescent sign			
		2. X線所見: 骨頭内の帯状硬化像			2. X線所見: 骨頭内の帯状硬化像			
		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			
治療	治療法	1. 保存療法 2. 骨切り術 (①ARO ②PRO ③VARUS) 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術			1. 保存療法 2. 骨切り術 (①ARO ②PRO ③VARUS) 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術			
		手術時期	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日		
Revision THA	Revision THA	1. 有(理由 _____) 2. 無			1. 有(理由 _____) 2. 無			
		西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日		
画像診断による 他の骨壊死	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							

匿名化日: \_\_\_\_\_

担当: \_\_\_\_\_

..... 切り取り線 .....

ION-424 **特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究**

## 調査票記載における注意点

**匿名番号** 匿名化シールを一枚ずつ2カ所に貼付する。**既往歴** いずれも治療歴(内服歴、入院通院歴)を有するものを既往歴とする。「糖尿の気がある」などや「検診でひっかかった」などがあっても治療していないものは含めない。

血栓症と脳疾患など、項目が重複する疾患はどちらかのみに記載する。

近視の有無をチェックする。自然流産歴は女性のみ尋ねる。

血栓症は心筋梗塞、脳梗塞などの動脈性血栓症、肺梗塞、深部静脈血栓症などの静脈血栓症をさす。

**発症時年齢** 発症(初めて症状を認めた)時期の年齢とする。**運動歴** 発症時のスポーツ歴がある場合に記載する。**発症時、現在職業** 職業において主とする作業によって分類する。

強作業 — 短時間に全身の力を用いる作業。建築業、農業、短距離運送業など。

中作業 — 多くは立位だが、定常状態で長時間続けられる作業。飲食店、営業、工場勤務、長距離運送業など

軽作業 — 多くは坐位作業で、精神的作業を含む。事務作業、タクシーなど。

家事労働 — 主婦、家事手伝い。

**喫煙歴** 喫煙開始年齢と終了年齢、平均(もしくは現在)の喫煙本数を記載。一旦中止後に再開したものは継続しているものとみなす。**アルコール歴** アルコール歴の有無を確認すること。

飲酒開始年齢と調査時までの継続もしくは禁酒時の年齢を記載する。

通常の飲酒頻度、量と最もお酒を飲んでいていた時期と期間、頻度、量を記載する。

ビール 缶 350ml か 500ml 小瓶 330ml 中瓶 500ml 大瓶 633ml。

焼酎 ロック、水割り、お湯割りともに2杯=1合で計算。ストレートは1杯=1合。

日本酒 1杯=1合で計算。

ウイスキー ロック、水割り、ストレートともに1杯で計算。20杯で1本。

Flasher(飲酒すると顔が赤くなる人)か Non-flasher(飲酒しても顔が赤くならない人)を選択する。

**CAGE** アルコール依存症に関する以下の4つの質問からなる。

- 1.減量 — 「あなたは今までに、自分の酒量を減らさなければいけないと感じたことがありますか？」
- 2.否定 — 「あなたは今までに、周囲の人に自分の飲酒について批判されて困ったことがありますか？」
- 3.罪悪感 — 「あなたは今までに、自分の飲酒についてよくないと感じたり、罪悪感をもったことがありますか？」
- 4.迎え酒 — 「あなたは今までに、神経を落ち着かせるために朝酒や迎え酒を飲んだことがありますか？」

**ステロイド全身投与歴** ステロイド歴の有無を確認すること。

該当する疾患全てに○をつけ、最も診断が早い疾患番号と年齢を記載する。

ステロイドの種類と投与方法について記載する。

投与期間は量に関係なく、全投与期間を記載する。

内服ステロイドの最高投与量と維持量について記載する。維持量には、現在の投与量もしくは既に投与終了している場合には最も投与期間が長かった量を記載する。

パルス投与は量を別に記載する。

# 日本における特発性大腿骨頭壊死症の発生率

山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英  
(九州大学 整形外科)

日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生率を推定することを目的とした。福岡県で平成 11 年から 20 年に、特定疾患治療研究事業に新規に認定された ION 患者を対象とし、性別、年齢分布を調査した。各年における粗発生率および日本標準人口に調整した年齢調整発生率を推定した。福岡県では 10 年間で 1,244 人の ION 患者が新規に認定されていた。性比は 1.6 (男/女) であり、男性 758 人 (61%)、女性 486 人 (39%) であり、平均年齢は男性 48 歳、女性 56 歳であった。10 年間の粗発生率は、年間人口 10 万人あたり 2.58 人 (1.54-3.66 人) であった。年齢調整発生率の平均は、年間人口 10 万人あたり 2.51 人と推定された。

## 1. 研究目的

一般人口集団における疾患発生率は、その疾患の重要性、罹患リスク、年次傾向を知る上で有用な疫学的指標である。しかし、一般人口における特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生率に関する報告は世界的にも非常に少ない。

我が国では、ION は難治性疾患罹患患者への医療費助成制度である特定疾患治療研究事業において特定疾患に指定されており、病歴、所見、治療について医師により記載された臨床調査個人票をもとに各道府県で認定が行われている。

本研究では、臨床調査個人票を用いて、福岡県における ION の発生率を推定し、さらに日本の一般人口における年齢調整発生率を推定することを目的とした。

## 2. 研究方法

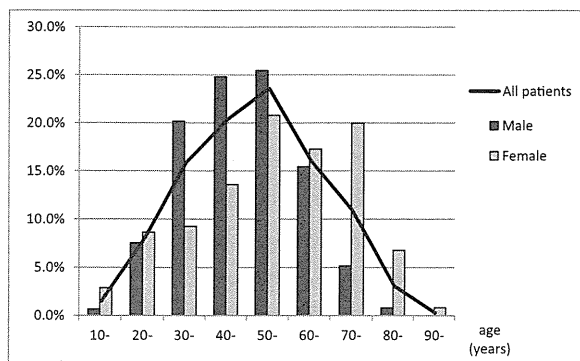
福岡県で平成 11 年から平成 20 年の 10 年間に福岡県で新規に特定疾患に認定された ION 患者を調査対象とした。当該 10 年間の福岡県の人口は約 500 万人 (5,004,276 - 5,050,216) であった。臨床調査個人票から、個人の匿名性を維持した状態で、性別、年齢分布を調査した。福岡県全体の人口を ION 罹患の可能性を有する一般人口と定義し、新規認定患者を全体の人口で除することで粗発生率 (crude incidence rate) を算出した。年齢調整発生率 (age adjusted incidence rate) は、直接法を用いて各年における福岡県の人口分布を日本の標準人口分布に調整して算出した。

## 3. 研究結果

福岡県では、10 年間で 1,244 人の ION 患者が新規に特定疾患に認定されていた。男性 758 人 (61%)、女性 486 人 (39%) であり、男女比 (男/女) は 1.6 であった。平均年齢は、男性 48 歳 (17-85 歳) であり、女性は 56 歳 (13-92 歳) であった。男性のピークは 40 代、50 代に認められたが、女性のピークは 50 代と 70 代に二峰性に認められた (Figure 1)。

10 年間における粗発生率は、年間人口 10 万人あたり 2.58 人 (1.51-3.66 人) と推定された (Table 1)。年齢調整発生率は、年間人口 10 万人あたり 1.56-3.71 人であり、平均 2.51 人であった。日本人口全体に照らし合わせると、年間約 3200 人が ION に罹患すると推定された。

40 代と 50 代における発生率は比較的高値であったが、20 歳未満の発生率は非常に低値 (0.19) であった。発生率は年次ごとに変動が認められたが、年々増加傾向であった。



**Figure 1.** Age distributions (percentage) of newly identified patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in Fukuoka Prefecture between 1999 and 2008.

#### 4. 考察

ION の発生率はこれまで、SLE 患者や臓器移植患者など、特定の疾患を持つ集団において推定されてきた (Table 2)。Nagasawa らは SLE 患者における ION の年間発生率は 31.1% であったと報告しており<sup>1)</sup>、Kubo らは、腎移植患者においては 25.5% であったと報告している<sup>2)</sup>。しかし、大規模集団では母集団全体を特定することが困難なことから、一般人口における ION 発生率は未だ報告されていなかった。本研究では、日本の医療費助成システムを利用することで日本の一般集団における ION 発生率を推定した。

疫学調査においては、発生率と有病率は異なる指標である。発生率は、一定期間にその人口集団に疾患が発生する危険度を表す指標であるのに対して、有病率は、既患者と新規患者を合わせた指標であり、その人口集団における疾患の分布を表している。したがって、疾患罹患の危険度や変動の推定には発生率がより重要となる。ION においては、日本の有病率が 11,400 人であったという報告<sup>3)</sup>や韓国では 14,103 人であったという報告<sup>4)</sup>が認められたが、これらは既患者と新規患者を合わせたものであった。本研究は、新規発生 ION に関する疫学的情報を提示するものであると考えられた。

本研究では、40 代と 50 代の発生率が比較的高値であった。この結果は、これまで 30-50 歳代に多いとされてきた疫学的結果と同様の所見であった。一方、20 歳未満の患者発生率は非常に少なかった。Nakamura らは、小児 SLE 患者に比べ成人 SLE 患者は ION 発生率が 10.3 倍であったと報告している<sup>5)</sup>。本研究の結果からは、SLE 患者だけでなく、一般人口においても 20 歳未満は ION に罹患しにくい可能性が示唆された。

本研究では、ION 発生率は増加傾向が認められた。しかし、実際に ION 発生が増加しているかは確かではない。

増加傾向を示した理由の一つとしては、10 年間における MRI の発達など ION 診断精度が向上したためである可能性も考えられた。また日本においては、ION の全国疫学調査が幾度か行われたことが、新たな患者発掘に寄与した可能性もある<sup>6,7)</sup>。

#### 5. 結論

日本の一般人口における ION 発生率は年間 10 万人あたり 2.51 人と推定された。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Orthop Sci.* 2011 Jul;16(4):471-5
- 2) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Effects of an Antiplatelet Drug on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jul 8 in press
- 3) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3169-73.

##### 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Effects of an Antiplatelet Agent on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. ORS Annual meeting 2011. January 13-16, 2011, Long Beach, CA, USA
- 2) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: ステロイド性骨壊死家兎モデルにおける抗血小板薬の骨壊死発生予防効果. 第 84 回日本整形外科学会学術総会 2011.5.12-15 横浜.
- 3) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症の骨頭内発生部位. 第 84 回日本整形外科学会学術総会 2011.5.12-15 横浜.
- 4) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症における骨髄浮腫像の発生部位.

第 121 回西日本整形・災害外科学会学術集会  
2011.6.11,12 福岡

- 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 成熟度の異なる家兎におけるステロイド性骨壊死発生率の差. 第 38 回日本股関節学会 2011.10.7,8 鹿児島
- 6) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 家兎における抗血小板薬のステロイド性骨壊死発生抑制効果. 第 38 回日本股関節学会 2011.10.7,8 鹿児島
- 7) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 未成熟及び成熟家兎におけるステロイド性骨壊死の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- 8) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- 9) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症のMRIにおける骨髓浮腫像の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬

## 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) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: Prospective study by MRI. *Lupus* 2005;14(5):385-90.
- 2) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997;15(9):1017-23.
- 3) 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;468(10):2715-24.
- 4) Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of Osteonecrosis of the Femoral Head. A Nationwide Epidemiologic Analysis in Korea. *J Arthroplasty* 2009;24(8):1178-83.
- 5) 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(2):609-15.
- 6) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, 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.
- 7) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, 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;15(2):185-91.
- 8) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1145-8.
- 9) Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland P, Norman A, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24(12):2318-22.
- 10) Shibatani M, Fujioka M, Arai Y, Takahashi K, Ueshima K, Okamoto M, et al. 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;79(5):631-6.
- 11) Lopez-Ben R, Mikuls TR, Moore DS, Julian BA, Bernreuter WK, Elkins M, et al. Incidence of hip osteonecrosis among renal transplantation recipients: A prospective study. *Clin Radiol* 2004;59(5):431-8.
- 12) Metselaar HJ, Van Steenberge EJP, Bijnen AB.

- Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand* 1985;56(5):413-5.
- 13) Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Kodera Y, Minami S, Morishita Y, et al. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 2001;382:124-32.
  - 14) Lieberman JR, Scaduto AA, Wellmeyer E. Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. *J Arthroplasty* 2000;15(6):767-71.
  - 15) Bradbury G, Benjamin J, Thompson J, Klees E, Copeland J. Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. Prevalence and relationship to administration and dosage of steroids. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(9):1385-8.
  - 16) Patel B, Richards SM, Rowe JM, Goldstone AH, Fielding AK. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL XII analysis. *Leukemia* 2008;22(2):308-12.
  - 17) Arico M, Boccalatte MFP, Silvestri D, Barisone E, Messina C, Chiesa R, et al. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003;88(7):747-53.
  - 18) Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop Relat Res* 1993;289:136-43.
  - 19) Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991;325(21):1476-81.
  - 20) Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Formentini E, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):739-48.
  - 21) Ho Y, Shih TTF, Lin Y, Hsiao C, Chen M, Hsieh S, et al. Osteonecrosis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Jpn J Infect Dis* 2007;60(6):382-6.
  - 22) Wong GK, Poon WS, Chiu KH. Steroid-induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: epidemiological study. *ANZ J Surg* 2005;75(6):409-10.

Table 1. ION 粗発生率および年齢調整発生率

Age at identified	Year										All years
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Incidence rate / 100,000 person-year											
-20	0.18	0.18	0.00	0.19	0.49	0.20	0.20	0.00	0.11	0.32	0.19
20-29	1.43	0.78	1.08	1.22	2.48	1.12	1.82	1.36	1.23	1.41	1.39
30-39	1.97	2.62	2.37	1.85	3.45	3.96	4.10	3.54	3.25	2.41	2.95
40-49	2.42	2.98	4.44	3.62	6.76	2.94	4.24	4.86	4.83	3.31	4.04
50-59	2.25	2.96	2.15	2.94	6.20	4.23	4.90	5.04	4.55	4.17	3.94
60-69	2.52	2.34	2.59	2.56	4.92	3.51	4.34	4.25	3.44	3.43	3.39
70-79	1.04	1.30	2.18	1.63	4.55	3.34	4.89	4.91	3.98	2.50	3.03
80-	0.54	2.15	1.45	0.00	0.44	1.65	2.89	2.58	2.80	2.67	1.72
Crude rate	1.54	1.91	2.03	1.75	3.66	2.62	3.42	3.32	3.02	2.53	2.58
Age-adjusted rate	1.56	1.80	1.92	1.81	3.71	2.57	3.26	3.18	2.89	2.43	2.51

Table 2. ION 発生率に関する報告

Population	Reference	Publish year	Diagnostic method	No. of population	Incidence rate (per 100 person-year)
SLE (high dose)    (low dose)	Nakamura et al. (5)	2010	MRI	169	34.6
	Nagasawa et al. (1)	2005	MRI	45	31.1
	Oinuma et al. (8)	2001	MRI	72	44.4
	Aranow et al. (9)	1997	MRI	66	12.1
Renal transplantation	Shibatani et al. (10)	2008	MRI	150	24.7
	Lopez-Ben et al. (11)	2004	MRI	49	8.2
	Kubo et al. (2)	1997	MRI	51	25.5
	Metselaar et al. (12)	1985	X-ray	248	13
Bone marrow transplantation	Torii et al. (13)	2001	MRI	100	19
Liver transplantation	Lieberman et al. (14)	2000	MRI	203	0.48
Cardiac transplantation	Bradbury et al. (15)	1994	MRI	168	5.38
Child ALL	Patel et al. (16)	2008	X-ray or MRI	1088	2.9
	Arico et al (17)	2003	N/A	1421	1.6
Sickle cell disease	Milner et al. (18)	1993	X-ray	2524	2.92
	Milner et al. (19)	1991	X-ray	2590	2.88
HIV	Morse et al. (20)	2007	MRI	239	0.65
	Ho et al. (21)	2007	N/A	967	0.34
Neurosurgical patients	Wong et al. (22)	2005	MRI	1352	0.1
General	This study		X-ray and MRI	5 million	0.00258



# 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析に向けた診断基準に関する検討

山本卓明、岩本幸英

(九州大学医学研究院整形外科)

難治性特定疾患である特発性大腿骨頭壊死症の診断基準について、現在用いられている臨床調査個人票を、より普遍的で正確、そして詳細な臨床情報の取得ができるように改定した。

## 1. 研究目的

「特定疾患」(医療費助成対象の疾患)である特発性大腿骨頭壊死症の臨床調査個人票について、近年の本研究班の成果を反映させ、かつこれまでの問題点を解決すべく、本調査個人票の改訂を行う。

## 2. 研究方法

近年の研究成果、現在の問題点、改善点を反映させた改定案を作成した。

## 3. 研究結果

詳細は巻末資料を参照されたい。

(赤字部分が改定部分)

主な改正点は、まずこれまで除外診断として 7 疾患、鑑別診断として 5 疾患がそれぞれあげられていたが、これらには重複が幾つかあり、また最近の研究成果から得られた鑑別疾患(大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など)が含まれていないなど改善すべき点を勘案した結果、除外診断として 10 疾患に統一した。これにより、より正確な診断が可能となると思われる。

また病型分類、病期分類は、その定義について図などを加えることにより、より簡便、正確に行えるようにした。

その他、疫学調査においてより詳細な臨床情報を正確かつ容易に取得できるよう、既往歴、ステロイド使用量、アルコール摂取量、喫煙歴、などについて記載しやすくした。

## 4. 考察/結論

特発性大腿骨頭壊死症は、医療費助成対象の疾患であることから、正確かつ普遍的な診断が求められる。最近の研究成果として、大腿骨頭に圧潰を来たす疾患

として、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が報告されている。その病理学的検索により、これまで大腿骨頭壊死症と診断された症例には、本骨折が約 4-10%含まれていたという報告がある<sup>1-2)</sup>。このような疾患を今回、除外診断に加えることが出来たことは、より正確な診断につながるものと考えられる。

また臨床調査個人票は、患者数の推計、年度毎の推移、など疫学的調査に有用な情報となる。本症に関係する可能性のある危険因子(アルコール、ステロイドなど)に関する情報をより正確に得られるように改定されたことは、意義深い。

## 5. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 7. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Arthritis Rheum 1999;42:2719-23.
- 2) Yamamoto T, Iwamoto Y, Schneider R, Bullough PG. Histopathological prevalence of subchondral

insufficiency fracture of the femoral head. Ann  
Rheum Dis 2008;67:150-3.

# 特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との鑑別点

山本卓明、岩本幸英

(九州大学医学研究院整形外科)

難治性特定疾患である特発性大腿骨頭壊死症の診断において、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との鑑別が必要であるが、MRI における low intensity band の形態が、両者の鑑別に有用な所見の一つと考えられた。

## 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析を行う際、正確な診断基準に基づき、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむことは必須の作業である。

これまで、大腿骨頭軟骨下に骨折線を認めた場合 (crescent sign)、その多くは大腿骨頭壊死症 (以下: ION) に伴う圧潰像であると考えられてきた。近年、骨粗鬆症を基盤として、大腿骨頭の軟骨直下に骨折が発生することが判明してきており、これを大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (subchondral insufficiency fracture of the femoral head: 以下 SIF) と呼んでいる<sup>1,2)</sup>。本骨折は、大腿骨頭壊死症と同様に軟骨下に骨折線を認め、骨頭圧潰を来すことが報告されており ION と鑑別を要する。

今回、単純 X 線及び MRI による両者の鑑別点について検討した。

## 2. 研究方法

人工股関節置換術を施行され、病理学的に SIF と確認された 28 大腿骨頭 (男性 2 股、女性 26 股、年齢は 59-88 歳、平均年齢 68 歳)、大腿骨頭壊死症に関しては厚生労働省調査研究班班会議の診断基準<sup>3)</sup>を満たした 34 大腿骨頭 (男性 18 股、女性 16 股、年齢は 28-61 歳、平均年齢 41 歳) を対象とした。摘出骨頭標本はホルマリン固定、脱灰、中和の後、H.E 染色を行った。

検討項目は、臨床所見、画像所見、摘出骨頭のマクロ像、specimen radiograph、および病理組織像である。骨粗鬆症の有無は、DEXA、脊椎圧迫骨折の有無、大腿骨の Singh Index を参考にした。

脆弱性骨折の病理組織学的定義は、骨折線とその周囲に仮骨や肉芽組織の形成が認められるものとした<sup>4)</sup>。大腿骨頭壊死症は、骨壊死巣とそれに対する修復反応巣、およびその周囲の健全巣から成る層状構造を呈

するものとした<sup>3)</sup>。なお、骨折 (圧潰部) 周囲にのみ認められる骨・骨髄組織の小壊死巣は、骨折に伴う 2 次的なものと考え、骨壊死には含めなかった<sup>4)</sup>。

## 3. 研究結果

単純 X 線では、圧潰が進行した場合は両疾患は同様の所見を呈することが多く、鑑別が困難であった。また、単純 X 線上の crescent sign は、両者で認められるため鑑別の参考にならなかった。

MRI では、両疾患で T1 強調像で low intensity band が認められたが、そのバンド像の形態が鑑別の参考となった。SIF におけるバンドは、不規則で蛇行し、中枢側に凸で軟骨面に平行な形態をとることが多く、またバンドは途中で途絶していることが多かった (28 骨頭中 25 骨頭)。一方、ION では末梢側に凸の形態で、比較的滑らかな線を示すことが多かった (34 骨頭中 32 骨頭)。T2 強調像では、SIF におけるバンド像およびその中枢部は 18 骨頭で高輝度を呈していた。ガドリニウムによる造影 MRI を行った場合、SIF ではバンド像よりも中枢部は早期であれば造影されるが、ION ではバンド像よりも中枢部は壊死に陥っているため造影されない点も鑑別の一助となった。

病理組織学的には、SIF におけるバンド像は、骨折線とその周囲の仮骨や肉芽組織などの修復組織を反映していた。一方、骨壊死におけるバンド像は壊死巣をとりまくように形成された修復反応巣を反映していた。

## 4. 考察/結論

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、骨頭に圧潰変形を来すことがあり大腿骨頭壊死症との鑑別が重要である。臨床的鑑別点として、高齢女性に多いこと、基礎疾患として骨粗鬆症や肥満傾向にあること、発症時の痛みの

度合いに比し単純 X 線所見に乏しいこと、などが特徴として挙げられる<sup>1,2)</sup>。

画像所見では、発症初期に MRI 上骨髄浮腫像が認められ、T1 強調像で low intensity band を伴うとされている。骨頭壊死症でもバンド像は特徴的所見とされているが、このバンド像は SIF においては主に骨折線を、ION では壊死巣に対する修復反応を反映している<sup>5)</sup>。この違いが、バンド像の形態の違いの要因と考えられる。しかし、ION においても圧潰による軟骨下骨折線は、SIF と同様の形態を呈する可能性があり、臨床症状とあわせて慎重に鑑別を行うことが必要であろう。

病理組織像で、SIF においても骨折部周囲に、骨・骨髄組織の小壊死巣が認められるが、この所見に基づき骨頭壊死との病理診断をしないことが重要であろう。骨壊死の場合は、壊死巣、修復反応巣、健常巣といった層状構造をとることが特徴的とされている<sup>3,6)</sup>。

特発性大腿骨頭壊死症は、医療費助成対象の疾患であることから、正確かつ普遍的な診断が求められる。最近の研究成果として、大腿骨頭に圧潰を来たす疾患として、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が報告されている。その病理学的検索により、これまで大腿骨頭壊死症と診断された症例には、本骨折が約 4-10%含まれていたという報告がある<sup>1-2)</sup>。このような疾患の鑑別点を明らかにすることが出来たことは、より正確な診断につながるものと考えられる。

## 5. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 63: 3169-3173, 2011

### 2. 学会発表

- 1) Takuaki Yamamoto, Yukihide Iwamoto. Defect of the quadratus femoris muscle in transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. International Hip Society Closed Meeting, September 7- 8, 2011, Prague, Czech Republic

## 6. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許の取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 7. 参考文献

- 1) Bangil M. et al. : Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Rev Rhum [Engl Ed]* 63(11):859-861, 1996
- 2) Yamamoto T. et al. : Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. A differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum* 42:2719-2723, 1999
- 3) Sugano N. et al. : Multicenter study of diagnostic criteria for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 81B:590-595, 1999
- 4) Yamamoto T. et al. : Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. *Am J Surg Pathol* 24: 464-468, 2000.
- 5) Yamamoto T. et al. : Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Histopathologic correlation with MRI. *Skeletal Radiol* 30: 247-254, 2001
- 6) Yamamoto T. et al. : The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. *J Bone Joint Surg* 81B:328-332, 1999