

臨床雑誌「整形外科」63 卷 12 号, 1288-1289, 2012

Peripheral Nerve 23(2):131-134, 2012

- 山本卓明、岩本幸英
第 12 章：骨・関節系疾患の医療ニーズ
第 3 節 特発性大腿骨頭壊死症
希少疾患／難病の診断・治療と製品開発, 1212-1217, 2012
- 山本卓明、岩本幸英
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と一過性大腿骨頭萎縮症 [股関節]
第 4 章関節の外傷と障害
できる！画像診断入門シリーズ
骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版
編集：福田国彦
羊土社、東京、86-87, 2012 (分担執筆)
- 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊型股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断
MB Orthopaedics 24(2): 9-16, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折
整形・災害外科 54(5): 541-548, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭前方回転骨切り術の適応と限界
MB Orthopaedics 24(8): 25-30, 2011
- 山本卓明、岩本幸英：
軟骨下脆弱性骨折
臨床画像 27(9): 1054-1060, 2011
- 山本卓明：
特発性大腿骨頭壊死症
今日の治療指針 私はこう治療している
山口徹、北原光男、福井次矢（編）： pp926-927 医学書院、東京、2011
- 山本卓明、岩本幸英：
大腿骨頭壊死症
整形外科病態生理 32 尾崎敏文（編）： pp145-151 MCメディカ出版、大阪、2011
- 岩本幸英、久保俊一、松本忠美、渥美敬、菅野伸彦、田中栄、山本卓明、廣田良夫、長澤浩平：
特発性大腿骨頭壊死症
重篤副作用疾患対策マニュアル 第 5 集 pp175-193 日本医薬情報センター 2011
- 山本卓明：
体位と術野の準備 ⑤股関節、骨盤。
整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英（編）： pp130-132、文光堂、東京、2011

- ・ 山本卓明 :
 股関節骨切り術の基本手技.
 整形外科手術の要点と盲点 岩本幸英 (編) : pp287-293、文光堂、東京、2011
- ・ 山本卓明 :
 特発性大腿骨頭壊死症による痛み b. 治療の実際
 股関節の痛み 菊池臣一 (編) : pp209-214、南江堂、東京、2011
- ・ 山本卓明 :
 一過性大腿骨頭壊死症による痛み
 股関節の痛み 菊池臣一 (編) : pp215-217、南江堂、東京、2011
- ・ 山本卓明、小田義直 :
 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
 骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp172-173、ベクトルコア、東京、2011
- ・ 山本卓明、小田義直 :
 特発性大腿骨頭壊死症
 骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp174-175、ベクトルコア、東京、2011
- ・ 山本卓明、小田義直 :
 股関節唇損傷
 骨軟部の画像診断 青木隆敏 (編) : pp176-177、ベクトルコア、東京、2011

分担研究報告

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

—15年間(1997年～2011年)の集計結果(新患例)—

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	(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)
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)
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)
小宮 節郎、石堂 康弘、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)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学運動機能病態学)
加畑 多文	(金沢大学医学部医学系研究科医薬保健学域医学類)
大園 健二	(関西労災病院整形外科)
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)
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	(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)
三木 秀宣	(国立病院機構大阪医療センター整形外科)
沸淵 孝夫、馬渡 正明	(佐賀大学医学部整形外科)
名越 智	(札幌医科大学整形外科)
渥美 敬	(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	(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)
神野 哲也	(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	(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	(広島大学医歯薬学総合研究科整形外科学)
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)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部整形外科)
高木 理彰	(山形大学医学部整形外科)
稲葉 裕	(横浜市立大学医学部整形外科)

本研究班で継続実施中の特発性大腿骨頭壊死症(ION)定点モニタリングシステムに報告されたION新患症例のうち、1997年1月～2011年12月の15年間に確定診断された新患症例の集計を行い、性、年齢、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患について経年変化を検討した。解析対象は3230例であり、全期間での集計に

加え、確定診断年に基づき5年毎(1997-2001/2002-2006/2007-2011)に期間を区切った集計も行った。以下、結果を男女別に述べる。

男性の割合は全期間で62%であり、明らかな経年変化は認めなかった。誘因の経年変化をみると、男性では「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」が減少し、「ステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴の両方あり」が増加していたが、有意な変化ではなかった。女性でもステロイド性が減少していたが、有意な変化ではなかった。確定診断時の年齢分布は、男性に関しては、30歳未満と40代が減少し、50代、60代、70代が増加していた。女性に関しては、30歳未満と50代が減少、30代、60代、70代が増加していた。ステロイド全身投与の対象疾患に関して、男性では、全身性エリテマトーデス(SLE)と腎移植が減少傾向であり、肺疾患は有意に増加していた。女性でもSLEは有意に減少、腎移植も減少傾向を示し、肺疾患と皮膚疾患は有意に増加していた。IONは難病であり稀な疾病であるが、本システムの継続により症例数が十分蓄積し、経年変化を捉えることができた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の記述疫学特性は、過去5回にわたり実施されてきたIONの全国調査により明らかにされている¹⁻⁶⁾。しかしながら、特性の経年変化を把握するために全国規模の調査を繰り返し実施することは、費用や労力の点からも困難である。そのため、本研究班では、1997年(平成9年)に定点モニタリングシステムを開始し⁷⁾、IONの記述疫学を継続的に把握してきた。本研究の目的は、当該システムに蓄積されたデータを使用し、ION新患者の臨床疫学特性の経年変化を男女別に明らかにすることである。

2. 研究方法

ION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医療施設を定点として新患および手術症例の報告を依頼し、登録するシステムである⁷⁾。1997年6月に本システムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在は本研究班員が所属する30施設が参加し、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。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々1枚である。新患症例の主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、誘因であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

今回の解析対象として、2012年11月までに本システムに報告された新患症例のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された者を抽出した。全期間(15年間)での集計に加え、確定診断年に基づき5年毎(1997-2001/2002-2006/2007-2011)に期間を区

切った集計も行い、特性の経年変化を検討した。

本システムの参加施設は年々増えていることから、ある特性について経年変化が認められたとしても、新規参加施設を受診した新患者の特性を反映しているだけの可能性もある。そのため、15年間に渡って定期報告を継続している11施設に限った検討も追加した(旭川医科大学、大阪大学、金沢医科大学、九州大学、京都府立医大、久留米大学、佐賀大学、昭和大学藤が丘病院、信州大学、長崎大学、名古屋大学)。

5年毎の経年変化の有意性は、Chi-square testあるいはMantel-extension法による傾向性の検定を行った。

(倫理面への配慮)

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

2012年11月時点で本システムに登録されている新患症例は3591例であった。重複していた130例、Perthes病との鑑別が困難と推測される15歳以下の35例を除外し、さらに1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された者に限った結果、解析対象者は3230例であった。

1) 症例数および誘因(表1)

男性の割合は期間全体で62%であり、経年変化は認めなかった($P=0.429$)。誘因を期間全体でみると、男性では、「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」35%、「アルコール愛飲歴あり(アルコール性)」48%、「両方あり」7.7%、「両方なし」9.5%であった。経年変化としては、ステロイド性が減少し、「両方あり」が増加していたが、有意ではなかった($P=0.269$)。女性について誘因を期

間全体でみると、ステロイド性 70%、アルコール性 11%、「両方あり」2.6%、「両方なし」17%であった。経年変化をみるとステロイド性が減少していたが、有意ではなかった(P=0.644)。

2) 確定診断時の年齢分布 (図 1)

男性に関しては、期間全体でみると30代と40代が最多であった。経年変化は、30歳未満と40代が減少、50代、60代、70代で増加しており、有意な変化であった(P=0.006)。女性に関しては、期間全体でみると30歳未満と30代が最多であった。経年変化は、30歳未満と50代が減少、30代、60代、70代で増加しており、有意な変化であった(P=0.029)。

3) ステロイド全身投与の対象疾患 (表 2)

男性では、期間全体でみると全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であり(9.8%)、次にネフローゼ症候群(8.2%)、血液腫瘍(7.9%)が続く。経年変化をみると、SLEと腎移植が減少傾向であり(それぞれ、P=0.060、P=0.059)、肺疾患(慢性閉塞性肺疾患[COPD]、間質性肺炎、肺炎など)は有意な増加であった(P=0.016)。女性でも、期間全体でみるとSLEが最多であり(35%)、多発性筋炎・皮膚筋炎(5.7%)、血小板減少性紫斑病(5.6%)が続く。経年変化をみると、SLEが有意に減少(P=0.006)、腎移植が減少傾向を示し(P=0.067)、肺疾患と皮膚疾患は有意な増加であった(それぞれ、P=0.015、P=0.026)。

4) 11施設に限定した解析

図2に示すように、男女ともに、症例数は増加傾向である(注:1997年と2011年は、研究期間の最初と最後の年であることから、症例は少なくなっている)。年間報告症例数をみると、2000年頃は男性が約80症例、女性が40-60例であったのに対し、2005年以降はそれぞれ100-120例、60-70例となっている。

誘因に関して男性における経年変化をみると(表3)、ステロイド性の減少が顕著であった(P=0.007)。確定診断時の年齢分布については、全施設を対象とした結果と比べて男女ともに分布の形が大きく異なることはなかったものの、有意性は消失した(図3)。ステロイド全身投与の対象疾患に関しては(表4)、男性で慢性関節リウマチ(RA)が減少(P=0.029)、肺疾患が増加傾向(P=0.062)であった。女性に関しては、全施設を対象とした結果とほぼ同様であった。

4. 考察および結論

ION 定点モニタリングシステムに、1997年～2011年

の15年間で登録された新患症例3230例について、5年毎の経年変化を検討した。年齢に関して、男女ともに60歳以上の割合が増加した原因としては、ステロイド性の減少、アルコール性の増加なども考えられたが、ステロイド性とアルコール性の平均年齢に差は認めなかった(43.8歳 vs. 44.4歳)。男女ともにSLE患者(平均年齢37歳)が減少していることも影響していると思われる。症例数は少ないが、「両方あり」の増加(平均年齢47歳)が影響しているかもしれない。

誘因の経年変化は、男女ともに有意ではなかった。アルコールに関して、わが国における20歳以上の飲酒習慣の動向を国民健康栄養調査でみると、週3日以上かつ一日あたり1合以上飲酒する者の割合は、男性で1999年52.7%、2004年38.2%、2009年36.4%、女性で1999年8.1%、2004年7.1%、2009年6.9%であり、男女ともに減少傾向であった(http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/index.html)。これらの動向は、本研究におけるアルコール性IONの割合の推移とは一致しない。その原因としては、「アルコール愛飲」の定義の曖昧さに加え、IONがmultifactorialな疾患であり、ステロイド性・アルコール性のみでは誘因の経年変化は捉えられないことなどを反映しているのかもしれない。

ステロイド全身投与の対象疾患に関して、有意差あるいは境界域の有意性を認めた疾患のみを考察する。SLEの減少は、女性で顕著であった。一方、SLEによる特定疾患医療受給者証交付件数の年次推移は1999年47295人、2004年52195人、2009年57253人と増加傾向である(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)。本研究で、ステロイド全身投与の対象疾患としてのSLEが女性で減少していたことは、免疫抑制剤療法の進歩により、ステロイドの投与量が減少していることを反映しているかもしれない⁸⁾。腎移植に関しても、免疫抑制剤の進歩が関連しているかもしれない。肺疾患の増加に関しては、COPDが日本で増加傾向であることを反映しているとも考えられる。

本研究で定期報告を継続している11施設に限定した場合、ION 定点モニタリングシステムへの報告新患症例は増加傾向であった。ION 全国疫学調査の発表^{4),6)}によると、全国の受療患者数は1994年1年間で7400人、2004年1年間で11400人と推定されており、10年間で約1.5倍に増加していることから、本研究結果と一致する。しかし、新患患者の増加は、画像診断技術の進歩により診断が確立しやすくなったことが背景にある

と考えられる。例えば、MRI 設置台数は 100 万人当たり、1996 年:23.2、2002 年:35.3、2005 年:40.1、2008 年:43.1 と増加している(<http://www.oecd.org/health/>)。ION の「罹患率」「発症率」が増加したとは言えないことから、結果の解釈には慎重にならなければいけない。その他の特性については、全施設からの報告症例を対象とした集計と結果は類似しており、本システムの参加施設間で偏りはほとんどないと考える。全施設での集計はサンプルサイズが大きいこと、検出力が高いことが利点である。例えば、確定診断時年齢は、全施設を対象とした場合と施設を限定した場合で分布の形がほぼ同じであったにもかかわらず、前者でのみ経年変化の有意性が検出された。

本システムの参加施設は大学病院をはじめとした大規模施設が主であるため、病床規模の小さい病院も調査対象に含める全国疫学調査と比較して患者特性が異なる可能性が指摘されている⁹⁾。しかし、本研究班班員の所属施設が参加していることから ION の診断精度が非常に高いことが強力な長所である。さらに、本システムは全国疫学調査で収集可能な新患症例の情報の約 40%をカバーすると推定されている⁹⁾。本研究が示すように、システム継続により経年変化も捉えることができることから、手法として非常に有用であると考えられた。

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
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

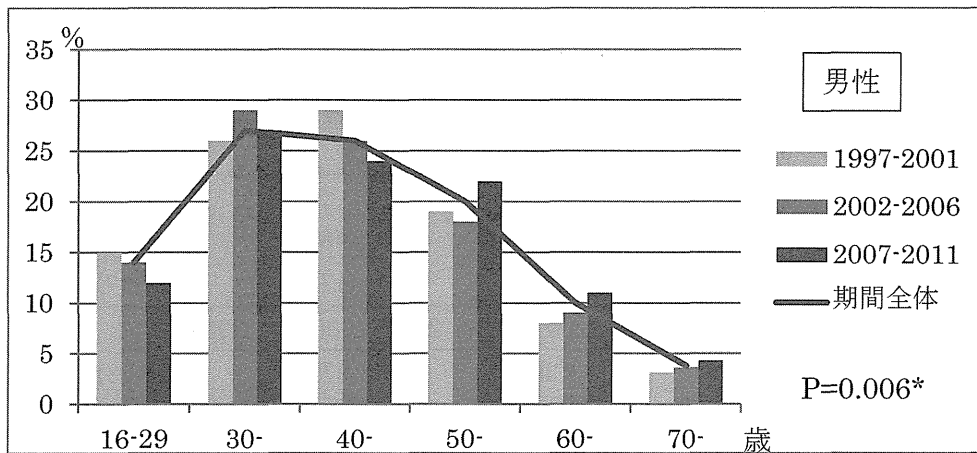
- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 富永豊, 奥津一郎:特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査最終結果報告. 厚生省特定疾患非感染性骨壊死症調査研究班昭和52年度研究報告書, 19-25, 1978.
- 2) 増田武志:特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和58年度研究報告書, 63-65, 1984
- 3) 二ノ宮節夫, 小野啓郎:特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和 62 年疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班昭和 63 年度研究報告書, 269-271, 1989.
- 4) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 川村孝, 若井健志, 千田雅代, 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 年度研究報告書, 67-71, 1996.
- 5) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR and Jones JP J (eds) Osteonecrosis; Etiology, Diagnosis and Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp51-58, 1997.
- 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 468: 2715 -2724, 2010.
- 7) 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年度報告所, 175-177, 1999.
- 8) Houssiau FA, Ginzler EM: Current treatment of lupus nephritis. Lupus :426-30, 2008
- 9) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規: 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, 7-11, 2007.

表 1. 症例数と誘因の推移(男女別)

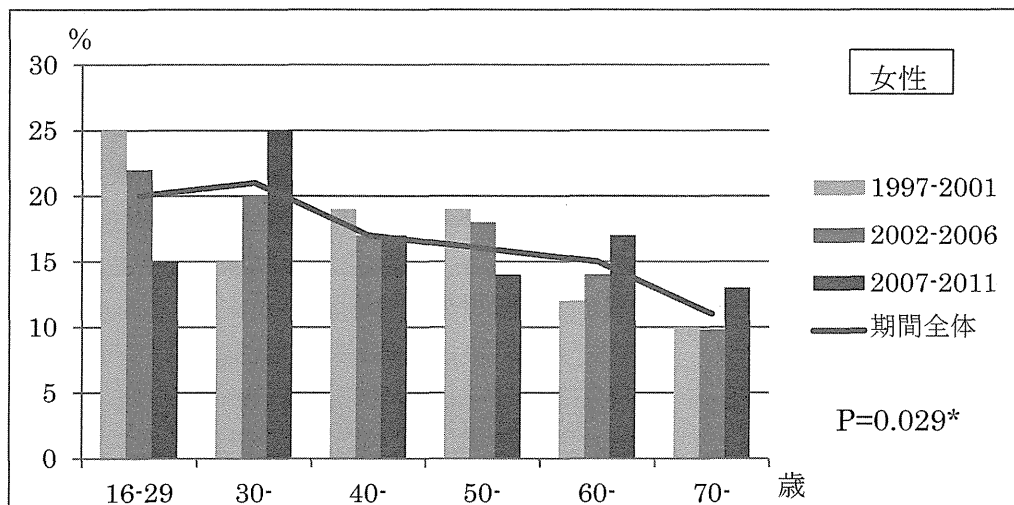
	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	P 値*
参加施設数	33	16	21	30	
症例数	3230	756	1128	1346	
男性	2006(62)	459(61)	716(64)	831(62)	
女性	1219(38)	297(39)	410(36)	512(38)	0.429
不明	5				
確定診断時年齢					
男性 平均(SD)	44.4(13)	43.6(13)	43.5(13)	45.5(14)	0.006
女性 平均(SD)	46.7(17)	45.5(17)	45.5(17)	48.1(17)	0.035
誘因 男性	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	
ステロイド性	690(35)	163(36)	253(37)	274(33)	
アルコール性	966(48)	218(47)	350(49)	398(48)	
両方あり	154(7.7)	34(4.5)	45(6.3)	75(9.0)	
両方なし	191(9.5)	44(9.6)	65(9.1)	82(9.9)	0.269
不明	5				
誘因 女性	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	
ステロイド性	850(70)	216(73)	284(70)	350(69)	
アルコール性	129(11)	23(7.8)	51(13)	55(11)	
両方あり	31(2.6)	2(0.7)	10(2.5)	19(3.8)	
両方なし	200(17)	54(18)	63(15)	83(16)	0.644
不明	9				

表中の数値は、特に記載がない場合は n (%). * Chi-square test

図1. 確定診断時の年齢分布推移(男女別)



*Chi-square test



*Chi-square test

表 2. ステロイド全身投与の対象疾患の推移(男女別)

	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	P 値*
男性	(n=844)	(n=197)	(n=298)	(n=349)	
SLE	83(9.8)	22(11)	37(12)	24(6.9)	0.060
RA	13(1.5)	5(2.5)	5(1.7)	3(0.9)	0.123
多発性筋炎・皮膚筋炎	31(3.7)	6(3.0)	13(4.4)	12(3.4)	0.904
MCTD	9(1.1)	4(2.0)	2(0.7)	3(0.9)	0.264
シェーグレン症候群	6(0.7)	1(0.5)	2(0.7)	3(0.9)	0.622
その他の膠原病	46(5.5)	6(3.0)	11(3.7)	29(8.3)	0.004
ネフローゼ症候群	69(8.2)	15(7.6)	26(8.7)	28(8.0)	0.899
腎炎	41(4.9)	6(3.0)	16(5.4)	17(4.8)	0.442
腎移植	16(1.9)	7(3.5)	5(1.7)	4(1.1)	0.059
その他の臓器移植	4(0.)	0	2(0.7)	2(0.6)	0.406
血小板減少性紫斑病	35(4.1)	12(6.1)	10(3.3)	13(3.7)	0.249
血液腫瘍	67(7.9)	12(6.1)	25(8.4)	30(8.6)	0.312
再生不良性貧血	12(1.4)	2(1.0)	3(1.0)	7(2.0)	0.283
肝炎	13(1.5)	2(1.0)	6(2.0)	5(1.4)	0.802
炎症性腸疾患	51(6.0)	12(6.1)	22(7.9)	17(4.9)	0.455
喘息	63(7.5)	12(6.1)	20(6.7)	31(8.9)	0.187
皮膚疾患	39(4.6)	9(4.6)	9(3.0)	21(6.0)	0.156
肺疾患	26(3.1)	1(0.5)	10(3.3)	15(4.3)	0.016
眼疾患	40(4.7)	8(4.1)	16(5.4)	16(4.6)	0.848
耳疾患	39(4.6)	12(6.1)	12(4.0)	15(4.3)	0.411
顔面神経麻痺	11(1.3)	2(1.0)	4(1.3)	5(1.4)	0.682
その他	157(19)	41(21)	53(18)	63(18)	0.511
不明	6	1	1	4	

(次項へ続く)

(前項の続き)

	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	P 値*
女性	(n=881)	(n=218)	(n=294)	(n=369)	
SLE	305(35)	87(40)	109(37)	109(30)	0.006
RA	11(1.2)	1(0.5)	3(1.0)	7(1.9)	0.117
多発性筋炎・皮膚筋炎	50(5.7)	13(6.0)	15(5.1)	22(6.0)	0.945
MCTD	34(3.9)	6(2.8)	14(4.8)	14(3.8)	0.640
シェーグレン症候群	24(2.7)	5(2.3)	5(1.7)	14(3.8)	0.206
その他の膠原病	50(5.7)	5(2.3)	10(3.4)	35(9.5)	<0.001
ネフローゼ症候群	37(4.3)	8(3.7)	13(4.5)	26(7.0)	0.734
腎炎	34(3.9)	6(2.8)	15(5.1)	13(3.5)	0.805
腎移植	16(1.8)	6(2.8)	7(2.4)	3(0.8)	0.067
その他の臓器移植	4(0.5)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.5)	0.846
血小板減少性紫斑病	49(5.6)	15(6.9)	16(5.4)	18(4.9)	0.312
血液腫瘍	42(4.7)	10(4.6)	21(7.1)	11(3.0)	0.213
再生不良性貧血	9(1.0)	2(0.9)	2(0.6)	5(1.3)	0.542
炎症性腸疾患	20(2.3)	8(3.7)	5(1.7)	7(1.9)	0.204
肝炎	17(1.9)	3(1.4)	4(1.4)	10(2.7)	0.210
喘息	52(5.9)	11(5.1)	18(6.1)	23(6.2)	0.588
肺疾患	20(2.3)	1(0.5)	6(2.1)	13(3.5)	0.015
皮膚疾患	22(2.5)	4(1.9)	2(0.7)	16(4.3)	0.026
眼疾患	24(2.7)	8(3.7)	6(2.0)	10(2.7)	0.576
耳疾患	15(1.7)	2(0.9)	5(1.7)	8(2.2)	0.264
顔面神経麻痺	8(0.9)	1(0.5)	5(1.7)	2(0.5)	0.864
その他	90(10)	19(8.8)	28(9.5)	43(12)	0.237
不明	3	0	0	0	

表中の数値は n (%). *Mantel-extension test

図2. 11 施設における症例数推移(男女別)

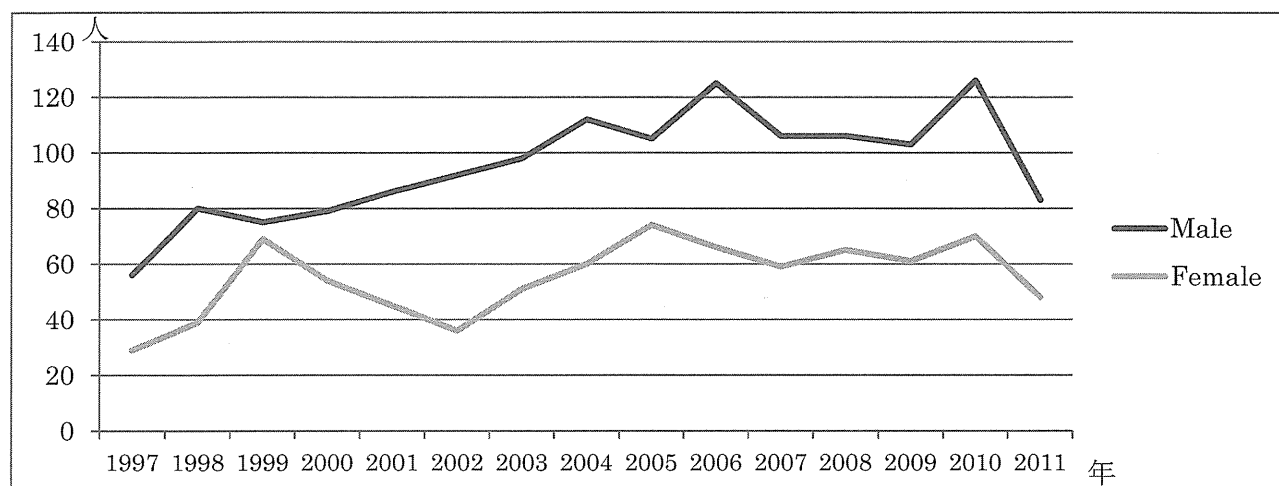
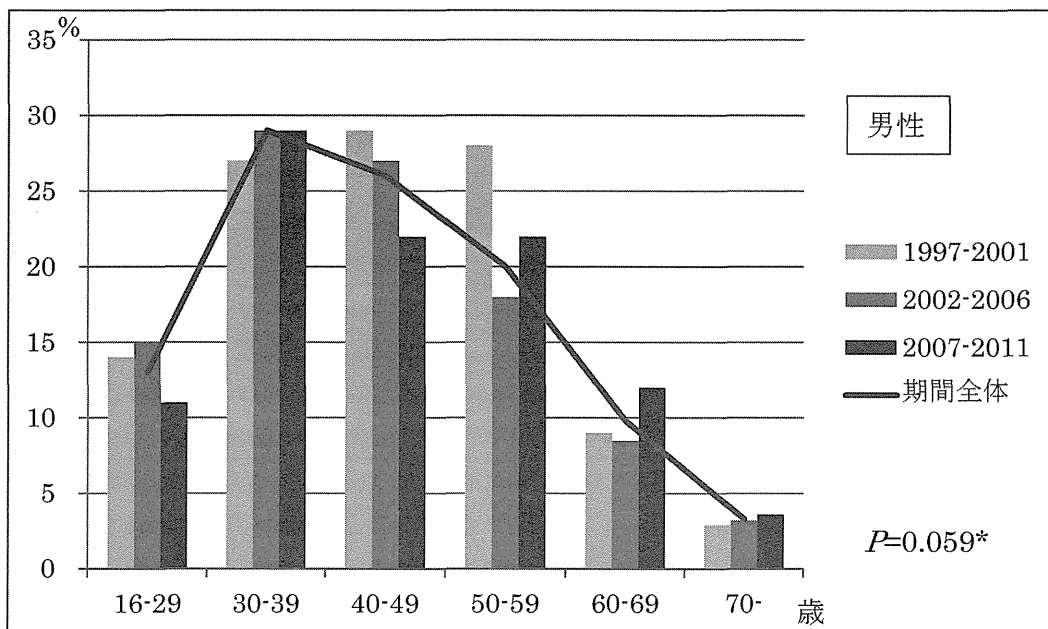


表 3. 11 施設における症例数と誘因の推移(男女別)

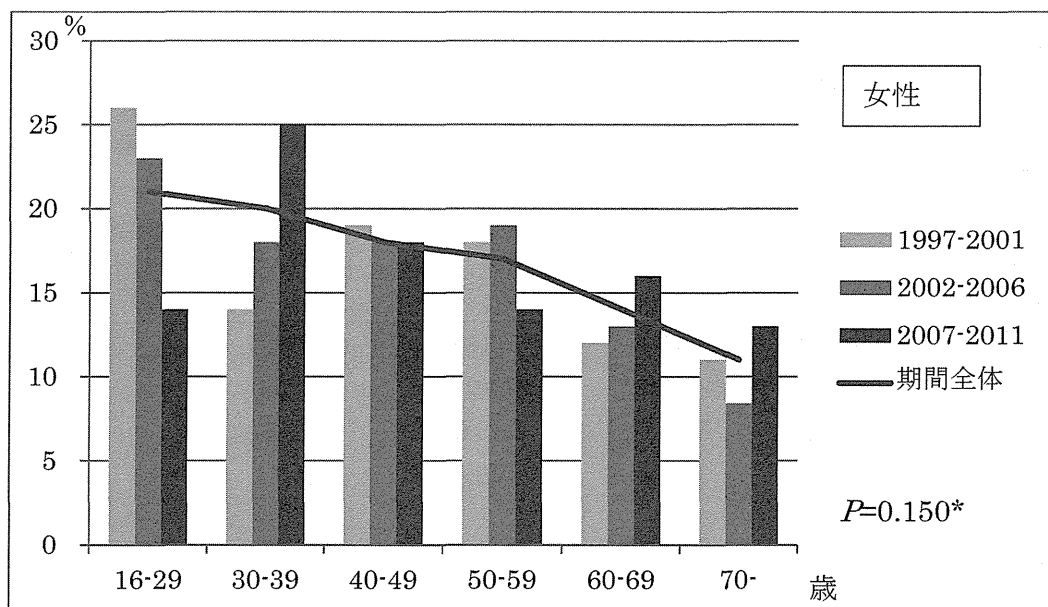
	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	P 値*
報告症例数	2258	612	819	827	<0.001
男性	1432(63)	376(61)	532(65)	524(63)	
女性	826(37)	236(39)	287(35)	303(37)	0.521
確定診断時年齢					
男性 平均(SD)	44.1(13)	43.9(13)	42.9(13)	45.2(14)	0.019
女性 平均(SD)	46.1(17)	45.7(18)	44.8(16)	47.6(17)	0.136
誘因 男性					
ステロイド性	449(31)	134(36)	175(33)	140(27)	
アルコール性	732(51)	182(48)	273(52)	277(53)	
両方あり	112(7.8)	30(8.0)	32(6.0)	50(9.6)	
両方なし	135(9.5)	30(8.0)	50(9.4)	55(11)	0.007
不明	4	0	2	2	
誘因 女性					
ステロイド性	568(69)	173(74)	195(68)	200(67)	
アルコール性	82(10)	18(7.7)	33(12)	31(10)	
両方あり	20(2.4)	1(0.4)	7(2.5)	12(4.0)	
両方なし	149(18)	42(18)	50(18)	57(19)	0.202
不明	7	2	2	3	

表中の数値は、特に記載がない場合は n (%). * Chi-square test

図 3. 11 施設における確定診断時の年齢分布推移(男女別)



*Chi-square test



*Chi-square test

表 4. 11 施設におけるステロイド全身投与の対象疾患の推移(男女別)

男性	期間全体 (n=561)	1997-2001 (n=164)	2002-2006 (n=207)	2007-2011 (n=190)	P 値*
SLE	55(9.8)	18(11)	23(11)	14(7.4)	0.263
RA	10(1.8)	5(3.0)	5(2.4)	0	0.029
多発性筋炎・皮膚筋炎	15(2.7)	5(3.0)	6(2.9)	4(2.1)	0.594
MCTD	5(0.9)	3(1.8)	1(0.5)	1(0.5)	0.210
シェーグレン症候群	6(1.1)	1(0.6)	2(1.0)	3(1.6)	0.360
その他の膠原病	23(4.1)	5(3.0)	7(3.4)	11(5.8)	0.171
ネフローゼ症候群	50(8.9)	12(7.3)	22(10)	16(8.4)	0.710
腎炎	26(4.6)	5(3.0)	12(5.8)	9(4.8)	0.453
腎移植	15(2.7)	7(4.3)	4(1.9)	4(2.1)	0.232
その他の臓器移植	3(0.5)	0	2(1.0)	1(0.5)	0.519
血小板減少性紫斑病	25(4.5)	11(6.7)	7(3.4)	7(3.7)	0.194
再生不良性貧血	7(1.2)	1(0.6)	3(1.4)	3(1.6)	0.408
血液腫瘍	48(8.6)	12(7.3)	18(8.7)	18(9.5)	0.437
炎症性腸疾患	34(6.1)	10(6.1)	14(6.5)	10(5.3)	0.758
肝炎	9(1.6)	2(1.2)	5(2.4)	2(1.1)	0.877
喘息	39(7.0)	11(6.7)	11(5.3)	17(8.9)	0.352
肺疾患	14(2.5)	1(0.6)	6(2.9)	7(3.7)	0.062
皮膚疾患	27(4.8)	9(5.5)	7(3.4)	11(5.8)	0.820
眼疾患	25(4.5)	7(4.3)	11(5.3)	7(3.7)	0.794
耳疾患	32(5.7)	9(5.5)	9(4.3)	14(7.4)	0.392
顔面神経麻痺	7(1.2)	2(1.2)	1(0.5)	3(1.6)	0.693
その他	102(18)	31(19)	42(20)	29(15)	0.397
不明	5	1	0	4	

(次頁へ続く)

(前項の続き)

	期間全体 (n=588)	1997-2001 (n=174)	2002-2006 (n=202)	2007-2011 (n=212)	P 値*
女性					
SLE	195(33)	69(40)	73(36)	53(25)	0.002
RA	7(1.2)	1(0.6)	2(1.0)	4(1.9)	0.228
多発性筋炎・皮膚筋炎	36(6.1)	9(5.2)	10(5.0)	17(8.0)	0.223
MCTD	25(4.2)	5(2.9)	10(5.0)	10(4.7)	0.388
シェーグレン症候群	10(1.7)	3(1.7)	4(2.0)	3(1.4)	0.800
その他の膠原病	22(3.7)	5(2.9)	3(1.5)	14(6.6)	0.040
ネフローゼ症候群	30(5.1)	7(4.0)	11(5.4)	12(5.7)	0.473
腎炎	26(4.4)	6(3.4)	12(5.9)	8(3.8)	0.933
腎移植	14(2.4)	6(3.4)	6(3.0)	2(0.9)	0.099
その他の臓器移植	3(0.5)	1(0.6)	1(0.5)	1(0.5)	0.890
血小板減少性紫斑病	33(5.6)	12(6.9)	7(3.5)	14(6.6)	0.980
血液腫瘍	35(6.0)	10(5.7)	18(8.9)	7(3.3)	0.256
再生不良性貧血	5(0.8)	1(0.6)	2(1.0)	2(0.9)	0.704
炎症性腸疾患	14(2.4)	6(3.4)	3(1.5)	5(2.4)	0.524
肝炎	12(2.0)	2(1.2)	4(2.0)	6(2.8)	0.241
喘息	38(6.5)	8(4.6)	14(6.8)	16(7.6)	0.246
肺疾患	14(2.4)	1(0.6)	6(3.0)	7(3.3)	0.086
皮膚疾患	18(3.0)	3(1.7)	2(1.0)	13(6.1)	0.009
眼疾患	18(3.0)	6(3.4)	5(2.5)	7(3.3)	0.964
耳疾患	9(1.5)	2(1.2)	2(1.0)	5(2.4)	0.311
顔面神経麻痺	7(1.2)	1(0.6)	4(2.0)	2(0.9)	0.794
その他	56(9.4)	15(8.6)	16(7.9)	25(12)	0.263
不明	1	0	0	1	

表中の数値は n (%). *Mantel-extension test

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

—15年間(1997年～2011年)の集計結果(手術例)—

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	(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)
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)
小宮 節郎、石堂 康弘、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)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学運動機能病態学)
加畑 多文	(金沢大学医学部医学系研究科医薬保健学域医学類)
大園 健二	(関西労災病院整形外科学)
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)
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	(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)
三木 秀宣	(国立病院機構大阪医療センター整形外科)
沸淵 孝夫、馬渡 正明	(佐賀大学医学部整形外科)
名越 智	(札幌医科大学整形外科学)
渥美 敬	(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	(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	(東京医科歯科大学医学部付属病院整形外科)
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)
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	(広島大学医歯薬学総合研究科整形外科)
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)
帖佐 悦男	(宮崎大学医学部整形外科)
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)

本研究班で継続実施中の特発性大腿骨頭壊死症(ION)定点モニタリングシステムに報告されたION手術症例のうち、1997年1月～2011年12月の15年間に手術を施行された症例の集計を行い、性、年齢、誘因、病型・病期、術式について経年変化を検討した。解析対象は2430例 3103関節であった。全期間での集計に加え、手術年に基づき5年毎(1997-2001/2002-2006/2007-2011)に期間を区切った集計も行った。以下、結果を男

女別に述べる。

男性の割合は全期間で60%であり、明らかな経年変化は認めなかった。誘因に関しても、男女ともに経年変化は認めなかった。男性の手術時年齢に関しては、30歳未満と40代が減少、50代と60代で増加していた。女性に関しても、30歳未満が減少、30代、60代、70代で増加していた。術式に関しては、男女ともに、骨切り術と人工骨頭置換術が減少し、人工関節置換術が増加していた。IONは難病であり稀な疾病であるが、本システムの継続により症例数が十分蓄積し、経年変化を捉えることができた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の記述疫学特性は、過去5回にわたり実施されてきたIONの全国調査により明らかにされている¹⁻⁶⁾。しかしながら、特性の経年変化を把握するために全国規模の調査を繰り返し実施することは、費用や労力の点からも困難である。そのため、本研究班では、1997年(平成9年)に定点モニタリングシステムを開始し⁷⁾、IONの記述疫学を継続的に把握してきた。本研究の目的は、当該システムに蓄積されたデータを使用し、ION手術患者の臨床疫学特性の経年変化を男女別に明らかにすることである。

2. 研究方法

ION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医療施設を定点として新患および手術症例の報告を依頼し、登録するシステムである⁷⁾。1997年6月に本システムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在は本研究班員が所属する30施設が参加し、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。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々1枚である。新患症例の主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、誘因であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

今回の解析対象として、2012年11月までに本システムに報告された手術症例のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に手術を施行された者を抽出した。全期間(15年間)での集計に加え、手術年に基づき5年毎(1997-2001/2002-2006/2007-2011)に期間を区切った集計も行い、特性の経年変化を検討した。

5年毎の経年変化の有意性は、Chi-square test あ

るいは Mantel-extension 法による傾向性の検定を行った。

(倫理面への配慮)

本システムに関しては、参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

2012年11月時点で本システムに登録されている手術症例の報告数は、2875例であった。重複していた74例、Perthes病との鑑別が困難と推測される15歳以下の20例を除外し、さらに1997年1月から2011年12月の15年間に手術を施行された者に限った結果、解析対象者は2430例、3103関節であった。

1) 手術症例数・関節数および誘因(表1)

男性の割合は全期間で60%であった。経年変化を症例数で見ると男性の割合が減少していたが、有意ではなかった。一方、関節数で見ると男性の割合は有意に減少していた。誘因を期間全体で見ると、男性では、「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」35%、「アルコール愛飲歴あり(アルコール性)」49%、「両方あり」7%、「両方なし」10%であった。女性では、「ステロイド全身投与歴あり(ステロイド性)」72%、「アルコール愛飲歴あり(アルコール性)」10%、「両方あり」2%、「両方なし」16%であった。男女ともに明らかな経年変化は認めなかった。

2) 手術時の年齢分布(図1)

男性に関しては、全期間で見ると30代、40代が最多であった。経年変化は、30歳未満と40代が減少、50代、60代が増加していた($P=0.001$)。女性に関しては、全期間で見ると30歳未満が最多であった。経年変化は、30歳未満が減少、30代、60代、70代で増加していた($P=0.012$)。

3) 術直前の病型・病期(表2、表3)

病型・病期に関しては、新分類の結果を集計したため、2002-2006年と2007-2011年の2期のみの比較

になる。

病型を期間全体で見ると、男性で TypeC1 が 22%、C2 が 69% で大半を占めていた。女性でも TypeC1 が 22%、C2 が 68% であった。経年変化は認めなかった。

病期に関しては、期間全体で見ると、男性で Stage3A, 3B が多く、女性では Stage4 の頻度が高かった。経年変化としては、男性では Stage2 が減少し、Stage4 が増加していた(P=0.001)。女性でも同様であった(P=0.014)。

4) 術式(表 4)

男女ともに、骨切り術と人工骨頭置換術が減少し、人工関節置換術が増加していた(P<0.001)。

4. 考察および結論

手術時年齢の経年変化については、男女ともに 30 歳未満の割合が減少し、60 代の割合が増加していた。また、男性では 50 代、女性では 70 代の割合も増加していた。骨切り術の減少など、術式の変化の影響を受けているとも考えられたため、人工関節置換術に限った年齢分布を検討(データ未記載)したが、やはり 30 歳未満が減少していた。本システムについて同期間のデータを使用し、「新患症例」の経年変化を検討した結果(本報告書に別途掲載)をみても、男女ともに確定診断時の年齢が 30 歳未満である者の割合が減少していた。よって、術式の変化の影響を受けているのではなく、ION 新患患者の年齢分布の変化が影響していると考えられた。

術直前の病型に経年変化がみられなかったのに対し、病期では男女ともに Stage 2 の割合が減少し、Stage 4 が増加していた。また、確定診断日から手術日までの平均期間をみると、1997-2001 年で 26 か月、2002-2006 年で 25 か月、2007-2011 年で 34 か月(一元配置の分散分析:P=0.019、post hoc analysis では 2002-2006 年と 2007-2011 年で有意差有り)と有意に増加していたが、これも人工関節置換術の増加の影響であった(骨切り術:平均 11 か月、人工関節置換術:平均 37 か月)。よって、骨切り術の適応が減少し、手術を待機して、Stage 4 になった時点で人工関節置換術を施行される症例が増加したのかもしれない。骨切り術の適応が減少した原因としては、年齢分布の変化が関連している可能性がある。

本システムの参加施設は大学病院をはじめとした大規模施設が主であるため、病床規模の小さい病院

も調査対象に含める全国疫学調査と比較して患者特性が異なる可能性が指摘されている⁸⁾。しかし、本システムは本研究班班員の所属施設が参加していることから、ION の診断精度が非常に高いことが強力な長所である。本研究が示すように、システム継続により経年変化を捉えることができることから、手法として非常に有用であると考えられた。

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
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) 二ノ宮節夫, 田川宏, 富永豊, 奥津一郎: 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, 1978.
- 2) 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, 1984
- 3) 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, 1989.
- 4) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 川村孝, 若井健志, 千田雅代, 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 年度研究報告書, 67-71,

1996.

- 5) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR and Jones JP J (eds) Osteonecrosis; Etiology, Diagnosis and Treatment. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, pp51-58, 1997.
- 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 468: 2715-2724, 2010.
- 7) 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. 厚労省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度報告所, 175-177, 1999.
- 8) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規: 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, 7-11, 2007.

表 1. 症例数と誘因の推移(男女別)

	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	P 値*
参加施設数		16	21	30	
症例数	2430	556	671	1203	
男性	1466(60)	340(61)	425(63)	701(58)	
女性	964(40)	216(39)	246(37)	502(42)	0.132
関節数	3104	719	836	1549	
男性	1874(60)	451(63)	520(62)	903(58)	
女性	1230(40)	268(37)	316(38)	646(42)	0.027
誘因 男性	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	
ステロイド性	508(35)	111(33)	149(36)	248(35)	
アルコール性	707(49)	168(50)	200(48)	339(49)	
両方あり	96(6.6)	24(7.1)	25(6.0)	47(6.7)	
両方なし	141(9.8)	35(10)	41(9.9)	65(9.3)	0.430
欠損	14				
誘因 女性	期間全体	1997-2001	2002-2006	2007-2011	
ステロイド性	685(72)	145(69)	178(74)	362(72)	
アルコール性	99(10)	27(13)	24(10)	48(9.6)	
両方あり	14(1.5)	2(1.0)	3(1.2)	9(1.8)	
両方なし	155(16)	37(18)	37(15)	81(16)	0.653
欠損	11				

表中の数値は n (%). * Chi-square test