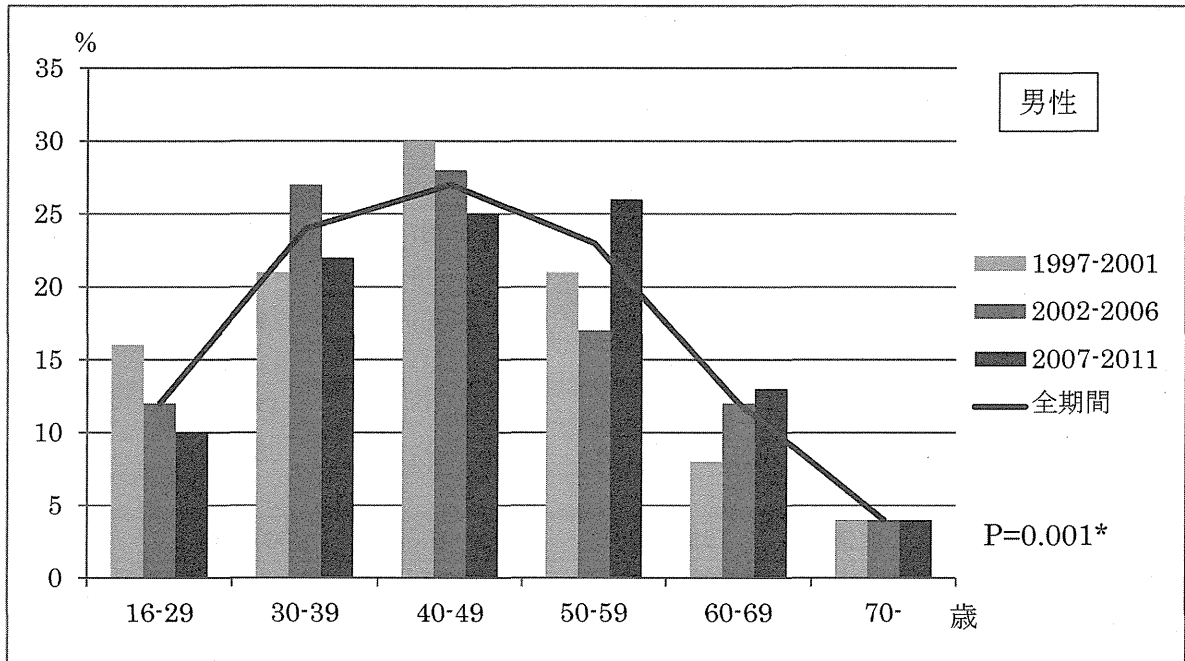
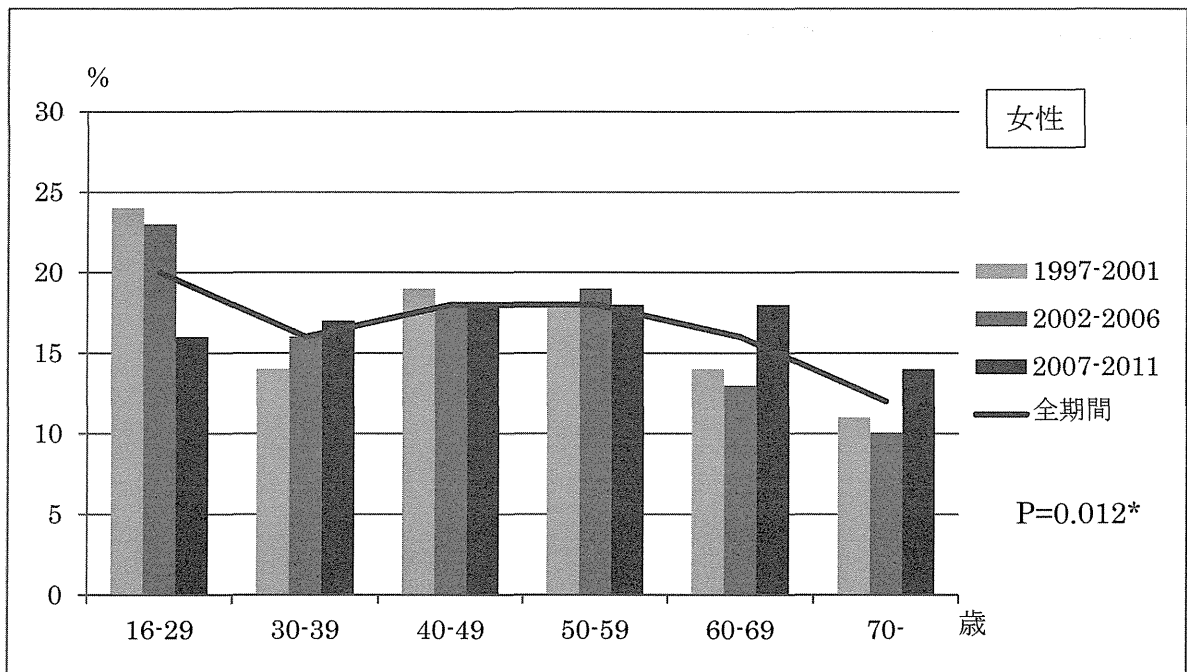


図1. 手術時の年齢分布推移(男女別)



\*Chi-square test



\*Chi-square test

表 2. 術直前の病型の推移

男性	全期間	2002-2006	2007-2011	P 値*
Type A	3(0.2)	1(0.3)	2(0.2)	
Type B	18(1.4)	3(0.8)	15(1.7)	
Type C-1	284(22)	90(23)	193(22)	
Type C-2	887(69)	284(73)	603(67)	0.589
正常	11(0.9)	0	11(1.2)	
不明	81(6.3)	9(2.3)	71(7.9)	
旧分類	535			
欠損(旧+現)	55			
女性	全期間	2002-2006	2007-2011	P 値*
Type A	2(0.2)	0	2(0.3)	
Type B	25(2.8)	4(1.7)	21(3.3)	
Type C-1	195(22)	59(25)	136(21)	
Type C-2	601(68)	165(69)	434(68)	0.377
正常	12(1.4)	0	11(1.7)	
不明	49(5.5)	10(4.2)	39(6.0)	
旧分類	317			
欠損(旧+現)	29			

表中の数値は n (%). \*Chi-square test

表 3. 術直前の病期の推移

男性	全期間	2002-2006	2007-2011	P 値*
Stage 1	11(0.9)	7(1.8)	4(0.5)	
Stage 2	113(8.8)	54(14)	59(6.6)	
Stage 3A	399(31)	118(30)	280(31)	
Stage 3B	380(30)	135(35)	245(27)	
Stage 4	317(25)	71(18)	244(27)	0.001
正常	7(0.5)	0	7(0.8)	
不明	61(4.7)	3(0.8)	57(6.4)	
旧分類	545			
欠損(旧+現)	41			
女性	全期間	2002-2006	2007-2011	P 値*
Stage 1	13(1.5)	4(1.7)	9(1.4)	
Stage 2	52(5.9)	24(10)	28(4.4)	
Stage 3A	213(24)	61(26)	152(24)	
Stage 3B	246(28)	70(29)	176(27)	
Stage 4	331(37)	77(32)	251(39)	0.014
正常	6(0.7)	0	6(0.9)	
不明	24(2.7)	2(0.8)	22(3.4)	
旧分類	322			
欠損(旧+現)	23			

表中の数値は n (%). \*Chi-square test

表 4. 術式の推移

男性	全期間	1997-2001	2002-2006	2007-2011	P 値*
骨切り術	611(33)	169(39)	182(35)	260(29)	
骨移植術	5(0.3)	0	3(0.6)	2(0.2)	
人工骨頭置換	251(14)	70(16)	90(17)	91(10)	
人工関節置換	804(44)	161(37)	191(37)	452(50)	
人工骨頭再置換	10(0.5)	7(1.6)	2(0.4)	1(0.1)	
人工関節再置換	42(2.3)	8(1.8)	12(2.3)	22(2.5)	
その他・抜釘	123(6.7)	20(4.6)	35(6.8)	68(7.6)	<0.001
欠損(旧+現)	28				
女性	全期間	1997-2001	2002-2006	2007-2011	
骨切り術	263(22)	77(29)	70(23)	116(18)	
骨移植術	4(0.3)	0	3(1.0)	1(0.2)	
人工骨頭置換	178(15)	50(19)	58(19)	70(11)	
人工関節置換	688(57)	113(43)	160(52)	425(64)	
人工骨頭再置換	7(0.6)	5(1.9)	0	2(0.3)	
人工関節再置換	15(1.2)	4(1.5)	4(1.3)	7(1.1)	
その他・抜釘	61(5.0)	13(5.0)	15(4.8)	33(5.1)	<0.001
欠損(旧+現)	14				

表中の数値は n (%). \*Chi-square test

# 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

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臨床医学部門整形外科学)
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)
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、後藤 久貴	(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)
中村 吉秀、岸谷 正樹	(弘前大学大学院医学研究科整形外科学講座)
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、長谷川 正裕	(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)
佐々木 敏	(東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野)

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 28 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、既存の臨床情報(血液検査所見、ステロイド全身投与に関する情報、ION の疾病特性に関する情報)を収集する。

平成 22(2010)年 6 月以降、倫理審査の承認を得た施設から順次登録を開始している。平成 24(2012)年 12 月 7 日現在、213 人を登録済みである。このうち、データ解析に必要な情報が提出されており、1:N matched pair が完成している 60 症例 102 対照、60 pair (1:2 matched pair: 42 pair; 1:1 matched pair: 整形対照 14 pair, 他科対照 4 pair)について、食事からのビタミン E 摂取と ION の関連を検討した。対象者全員では有意な関連を認めなかった。過去 1 年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合、ION に対するビタミン E 摂取量が高い者のオッズ比は、境界域の有意性を伴って低下した(第 3 三分位の調整 OR: 0.29, 95%CI: 0.07-1.13)。この関連は、他科対照のみと比較した場合も保たれていた(第 3 三分位の調整 OR: 0.18, 95%CI: 0.03-0.95)。

昨年度の時点では matched pair の完成数が少なく、予備解析とせざるを得なかったが、今年度は整形外科対照・他科対照ともに登録が順調に進み、詳細な解析に付すことができた。今後、新たな仮説も含めてさらに検討を進めてゆく。

## 1. 研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症(ION)の発生関連要因のうち、ステロイド全身投与と飲酒については、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、飲酒の即時効果と累積効果を明らかにした<sup>1,2)</sup>。第 2 回目は、全身性エリテマトーデス(SLE)患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1 日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した<sup>2-4)</sup>。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、経ロステロイド剤「内服歴なし」に対する「内服歴あり」のインパクトを明らかにした<sup>5)</sup>。また、経ロステロイド剤内服と飲酒について、ION に対する相加作用・相乗作用ともに検出されなかったことを報告した<sup>6)</sup>。

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<sup>7,8)</sup>。ION に対するステロイド・アルコール以外の要因の影響については、本研究班実施の多施設共同症例・対照研究により、喫煙についても即時効果と累積効果を認めること<sup>1,9)</sup>、肝疾患の既往も重要な関連因子であること<sup>1,5)</sup> が報告されているが、その他の要因については国際的にも十分な論拠は蓄積されていない。

本研究は、研究班として実施する第 4 回目の多施設共同症例・対照研究であり、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を目的としている。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異常症の関与が示唆されている。従って、抗酸化物質や脂質の摂取等、食習慣の観点から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情報収集が行われていない。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<sup>10,11)</sup>。

今回、妥当性が検証された佐々木らの DHQ 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)」)

過去 1 ヶ月の食習慣を調査し、栄養素摂取量を推定

### 3) 臨床情報:既存情報(通常の保険診療の範囲内)を診療録から転記

#### ① 初診時の血液検査所見

② 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

③ 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

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)

本研究計画は、参加施設の倫理委員会の承認を得た。

## 3. 研究結果

表1に、参加 28 施設の一覧を示す。

登録の推移を図に示す。2010年6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。

2012年12月7日現在の登録者数は213人である。このうち、①適格基準に合致しない可能性があるため担当医に確認中(2人)、②対象者から調査票が未返送(9人)、③大阪市大・公衆衛生学での記入もれ確認作業中(7人)、④担当医から協力依頼結果が未返送のため case/control status が判別不可(5人)、を除外すると、現時点でデータ解析に付すことができるのは190人(88症例、102対照)であった。さらに、対応する対照がない28症例を除外し、1:N matched pair が完成している162人(60症例、102対照)を本報告書の解析対象とした。Pairの内訳は、1:2 matched pair: 42 pair(整形外科対照、他科対照ともに登録済み)、1:1 matched pair: 18 pair(整形外科対照を登録済み:14pair、他科対照を登録済み:4 pair)である。

60症例の特性をみると、男性55%、平均年齢46歳(中央値:45歳、範囲:21～69歳)であった。誘因は、ス

(中央値:45 歳、範囲:21~69 歳)であった。誘因は、ステロイド全身投与歴あり:53%、アルコール愛飲歴あり:27%、両方あり:15%、両方なし:5%であった。

表 1. 参加施設一覧(計 28 施設、2012 年 1 月 31 日現在、五十音順)

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

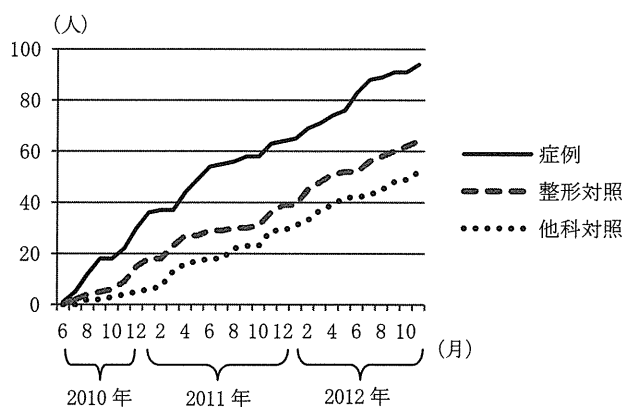


図. 登録数の推移

ION の関連要因として、昨年度の予備解析<sup>12)</sup>に引き続き、食事からのカロテノイドおよびビタミン摂取に着目した検討を行った。DHQ の回答内容から推定した各栄養素摂取量を密度法でエネルギー補正し、対照の 3 分位でカテゴリー化した。多重ロジスティック回帰モデルを使用し、第 1 三分位 (lowest tertile, 摂取量が最も低いカテゴリー) を基準とした場合の第 3 三分位 (highest tertile, 摂取量が最も高いカテゴリー) のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。対象者全員の解析は条件付きロジスティック回帰モデル (症例・対照のマッ

チングを考慮)を使用し、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者に限定した解析では通常のロジスティック回帰モデル (症例・対照のマッチングが外れるため、性・年齢でも補正)を使用した。

表 2 に、対象者全員で検討した結果を示す。単変量解析では、ビタミン E のみ第 3 三分位の OR が境界域の有意性を伴い低下した (OR: 0.41; 95%CI: 0.17-1.01; *P* for trend: 0.05)。多変量解析では、ビタミン E の有意性は消失し (OR: 0.58; 95%CI: 0.20-1.72; *P* for trend: 0.33)、βカロテンの OR が有意に上昇した (OR: 3.33; 95%CI: 1.05-10.6; *P* for trend: 0.04)。

表 2. 食事からのカロテノイドおよびビタミン摂取と ION の関連 (条件付きロジスティック回帰モデル; 解析対象は 60 症例 102 対照)

Variable	Crude		Adjusted <sup>a</sup>	
	OR (95%CI) of highest tertile (vs. lowest)	<i>P</i> for trend	OR (95%CI) of highest tertile (vs. lowest)	<i>P</i> for trend
α-Carotene	0.91 (0.40-2.05)	0.83	1.72 (0.63-4.68)	0.29
β-Carotene	1.37 (0.59-3.15)	0.46	3.33 (1.05-10.6)	0.04
Cryptoxanthin	0.86 (0.40-1.86)	0.42	0.88 (0.34-2.27)	0.59
Vitamin C	1.00 (0.39-2.42)	0.91	1.54 (0.50-4.80)	0.56
Vitamin E	0.41 (0.17-1.01)	0.05	0.58 (0.20-1.72)	0.33
Retinol	0.64 (0.27-1.49)	0.27	0.80 (0.28-2.30)	0.66
Vitamin D	0.90 (0.42-1.93)	0.77	1.50 (0.56-4.03)	0.47
Vitamin K	1.12 (0.50-2.55)	0.78	1.96 (0.66-5.81)	0.20

<sup>a</sup> Adjusted for BMI, years of education, systemic corticosteroid use during the last year, drink-years of alcohol intake and pack-years of smoking.

表 3. 食事からのカロテノイドおよびビタミン摂取と ION の関連: 過去 1 年間のステロイド全身投与歴「なし」の者に限定 (ロジスティック回帰モデル; 解析対象は 29 症例 88 対照)

Variable	Sex, age-adjusted		Adjusted <sup>a</sup>	
	OR (95%CI) of highest tertile (vs. lowest)	P for trend	OR (95%CI) of highest tertile (vs. lowest)	P for trend
α-Carotene	0.68 (0.24-1.95)	0.44	0.94 (0.30-2.95)	0.88
β-Carotene	1.11 (0.38-3.25)	0.86	1.40 (0.44-4.44)	0.56
Cryptoxanthin	0.72 (0.24-2.15)	0.54	0.88 (0.28-2.75)	0.76
Vitamin C	0.93 (0.32-2.76)	0.74	1.01 (0.32-3.20)	0.83
Vitamin E	0.26 (0.07-0.98)	0.07	0.29 (0.07-1.13)	0.11
Retinol	0.49 (0.16-1.48)	0.20	0.43 (0.13-1.44)	0.16
Vitamin D	0.89 (0.31-2.53)	0.19	0.91 (0.31-2.67)	0.27
Vitamin K	1.30 (0.46-3.66)	0.62	1.88 (0.59-5.95)	0.30

<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, BMI, years of education, systemic corticosteroid use during the last year, drink-years of alcohol intake and pack-years of smoking.

表 4. 食事からの β カロテンおよびビタミン E 摂取と ION の関連: 過去 1 年間のステロイド全身投与歴「なし」の者に限定し、整形外科対照と他科対照で比較 (ロジスティック回帰モデル)

Variable	Adjusted <sup>a</sup> OR (95%CI) of highest tertile (vs. lowest)	P for trend
整形対照と比較 (29 症例/48 対照)		
β-Carotene	1.37 (0.35-5.29)	0.63
Vitamin E	0.48 (0.10-2.25)	0.41
他科対照と比較 (29 症例/40 対照)		
β-Carotene	1.64 (0.44-6.11)	0.46
Vitamin E	0.18 (0.03-0.95)	0.09

<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, BMI, years of education, drink-years of alcohol intake and pack-years of smoking.

表 3 に、過去 1 年間のステロイド全身投与歴「なし」の者に限定した場合の結果を示す。性・年齢を調整した解析 (条件付きロジスティック回帰モデルの crude に相

当) では、ビタミン E のみ第 3 三分位の OR が有意に低下し (OR: 0.26; 95%CI: 0.07-0.98; P for trend: 0.07)、多変量解析でも境界域の有意性であった (OR: 0.29; 95%CI: 0.07-1.13; P for trend: 0.11)。β カロテンについては関連を認めなかった。

表 2 と表 3 で有意な関連を認めた β カロテンおよびビタミン E 摂取について、整形外科対照と他科対照で別々に比較した (表 4)。β カロテンについては関連を認めなかった。ビタミン E については、他科対照と比較した場合に有意な関連が保たれた (OR: 0.18; 95%CI: 0.03-0.95; P for trend: 0.09)。

#### 4. 考察

本研究班の班員が所属する 28 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。食事からのカロテノイドおよびビタミン摂取と ION の関連については、昨年度の報告書で予備解析結果を報告した<sup>12)</sup>。対象者の蓄積に伴い、今年度は、1:N matched pair が完成している 60 症例 102 対照をデータ解析に付すことができ、層化も含めてより詳細な検討が可能となった。

過去の研究では、ビタミン E 投与について、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおける骨壊死予防効果が報告されており<sup>13,14)</sup>、いずれも本研究班で実施されたものである。本研究の曝露変数はビタミン E 製剤の投与ではないが、抗酸化物質としてのビタミン E を食事から摂取することにより ION に対する OR が低下していた。なお、ヒトを対象にビタミン E 投与・摂取の骨壊死予防効果を報告した研究は、検索した限りではなかった。

本研究では、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者に限った場合に、ビタミン E 摂取と ION の負の関連がより鮮明であった。前述の動物モデルにおける過去の研究結果とは一致しないが、ヒトを対象とした場合、ステロイドの圧倒的リスク下では、食事からのビタミン E 摂取の効果を検出しにくいかもしれない。本研究班で実施した過去の症例対照研究で、飲酒とステロイドの交互作用を検討した結果でも、同様の傾向を認めている<sup>6)</sup>。

食習慣の情報収集に使用した佐々木らの DHQ は、すでに妥当性が検証されたものであるが<sup>15)</sup>、サプリメントからの栄養素摂取を評価できないことが限界点である。しかし、表 3 と表 4 の結果について、何らかの栄養補助食品を摂取していると回答した 30 人 (6 症例、24 対照) を除外した感度分析を行った結果、ビタミン E 摂取の



OR 点推定値はほぼ変わらなかった(調整 OR=0.09~0.24)。また、DHQは過去1ヵ月の食習慣に関する情報を収集する調査票であるため、曝露と結果の逆転(疾病により食習慣が変化した)可能性が否定できない。この点についても同様に、表3と表4の結果について「確定診断～質問票回答日」が1ヵ月以内の症例に限定した感度分析を行ったところ、ビタミンE摂取のOR点推定値はほぼ変わらなかった(調整 OR=0.09~0.32)

病院ベースの症例・対照研究における「対照」は、「症例と同一機関を受診した患者」が原則である。本研究は、当該原則を満たしているため、選択バイアス(selection bias)は考えにくい。一方で、本研究におけるION症例は整形外科患者であることから、整形外科で登録した対照と比較する場合、特性の差を検出しにくい可能性がある。他科対照は様々な背景疾患を有するため、要因のばらつきが大となり、特性の差を検出しやすいのかもしれない。

昨年度の時点ではmatched pairの完成数が少なく、予備的なデータ解析とせざるを得なかった。特に他科対照の登録が難航していたことから、その後、参加施設の代表医師と連携し、対照登録のための有効な手法について情報を共有した。今年度は整形外科対照、他科対照ともに登録が順調に進み、matched pairを考慮し層化も含めた詳細な解析に付すことができた。今後、新たな仮説も含めてさらに検討を進めてゆく。

## 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28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。2012年12月7日現在、213人を登録済みである。このうち、データ解析に必要な情報が提出されており、1:N matched pairが完成している60症例102対照、60 pair(1:2 matched pair: 42 pair; 1:1 matched pair: 整形対照14 pair, 他科対照4 pair)について、食事からのビタミンE摂取とIONの関連を検討した。対象者全員では有意な関連を認めなかった。過去1年以内のステロイド全身投与歴がない者に限った場合、ビタミンE摂取量が高い者のオッズ比は、境界域の有意性を伴って低下した(第3三分位の調整OR: 0.29, 95%CI: 0.07-1.13)。この関連は、他科対照のみと比較した場合も保たれていた(第3三分位の調整OR: 0.18, 95%CI: 0.03-0.95)。

## 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;15(2):185-91.

- 6) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, for the Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study Group. Lack of interaction between alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J* (in press).
- 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*. 2010;468(10):2715-24.
- 8) 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.
- 9) Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci*. 2012;17(6):730-6.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 福島若葉, 高橋真治, 廣田良夫, 他. 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(進捗状況および予備解析結果). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特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23年度総括・分担研究報告書, 46~51頁, 2012.
- 13) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop*. 2010;81(1):154-60.
- 14) Mikami T, Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Sugimori T, Fukui K, Matsumoto T. Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model. *J Orthop Sci*. 2010;15(5):674-7.
- 15) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol*. 2012;22(2):151-9.

# 日本人における非外傷性大腿骨頭壊死症の疫学

池内一磨、長谷川幸治、関泰輔、松岡篤史、石黒直樹  
(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

愛知県で1年間での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は130.4例となった。この結果から日本での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は約2253例、10万人あたりの発生頻度は1.76例と推計された。全国の登録データより2011年度の我が国での非外傷性大腿骨頭壊死症の全登録数は14,812例であり、申請頻度は10万にあたり愛知県8.04、福岡県15.24であり約2倍の差があった。非外傷性大腿骨頭壊死症の全申請例のうち、新規申請例の割合は、愛知県15.7%、福岡県16.5%と同等の結果となった。全申請例の約16%が新規申請例と仮定すると日本での新規申請数は約2370例と推計された。

## 1. 研究目的

非外傷性大腿骨頭壊死症は、活動性の高い青壮年期に発生が多く、原因不明の疾患である。治療せず進行すれば二次性の変形性関節症になり、疼痛や歩行障害が問題となる[1-6]。非外傷性大腿骨頭壊死症の発生機序には諸説[7-12]があるが、いまだ原因不明である。この疾患の診断はMRIなどの画像診断の進歩によって早期発見[13-16]が可能となった。治療は大腿骨骨切り術や人工股関節置換術(THA)を含む各手術療法の長期成績が明らかになった[17-24]。診断から治療までの戦略は標準化されてきた[4]。1992年に日本では非外傷性大腿骨頭壊死症が厚生労働省の定める難病性疾患に指定され、非外傷性大腿骨頭壊死症の患者は、各都道府県の自治体に臨床調査個人票を用いて申請すれば特定疾患治療調査事業において医療費助成が受けられ、治療費はほぼ無料とされる。この申請された登録データを用いた日本人における非外傷性大腿骨頭壊死症の発生頻度を推計した研究[25]や、全国的な調査や定点モニタリング調査から罹患率を推計した研究はいくつか報告されている[26-28]。しかし申請された中には非外傷性大腿骨頭壊死症ではない変形性股関節症や大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)[29]なども含まれている可能性がある。登録データを正確にするために愛知県では、臨床調査個人票とともにレントゲンやMRIなどの画像の提出を義務付け、共著者が臨床調査個人票と画像より判定している。さらに非外傷性ONFH以外の特定疾患にはSLEや特発性血小板減少

性紫斑病などがある。ステロイド性大腿骨頭壊死症があってもSLEなどで特定疾患の申請をしているため、非外傷性大腿骨頭壊死症を申請せずに治療している可能性がある。

本研究の第1の目的は非外傷性大腿骨頭壊死症を新規に申請した患者の臨床調査個人票と添付された画像を調査することである。第2の目的はステロイド投与によるステロイド性大腿骨頭壊死症の申請状況を名古屋大学病院に登録されている全症例から調査することである。第3の目的は、日本全国の登録データ(新規申請と更新申請の合計)より日本における非外傷性特発性大腿骨頭壊死症の発生数や発生頻度を推計することである。

## 2. 研究方法

調査は2010年8月から2012年7月までの二年間に、日本の愛知県(人口約741万人:2011年)にて特定疾患治療調査事業にて新規申請された非外傷性大腿骨頭壊死症の患者を評価した。除外項目は新規発症でなかった再申請とした。非外傷性大腿骨頭壊死症の診断基準を満たさないものも除外した。非外傷性大腿骨頭壊死症の診断は、日本における特発性大腿骨頭壊死症の調査研究委員会で提案された診断基準に基づいて定義された診断基準[30,31]を用いていた。病期分類と病型分類に関しては、日本における特発性大腿骨頭壊死症の調査研究委員会で提案されたもの(30)を用いて決定した。第一の研究は臨床調査個人票を用いて、

非外傷性大腿骨頭壊死症に関しての年齢、性別、病型、病期、レントゲン評価、MRI評価、骨シンチ、病理組織、治療法を調査した。第二の研究はSLEなどの特定疾患に対するステロイド投与によるステロイド性大腿骨頭壊死症の申請状況を名古屋大学に登録されている非外傷性 ONFH の全症例 895 例の申請状況を調査した。愛知県のこの非外傷性 ONFH 患者の疫学的研究は我々の施設の審査委員会にて承認された。

### 3. 研究結果

非外傷性大腿骨頭壊死症として申請されたのは 210 例であった。全例でレントゲン検査(100%)が行われ、195 例(92.9%)に MRI 検査が行われていた。骨シンチグラフィ検査は 27 例(12.9%)に行われ、病理学的検査は 3 例(1.4%)に行われていた。共著者が非外傷性大腿骨頭壊死症ではないと判断したのは 25 例であった (Table 1)。誤診した疾患としては、変形性股関節症が 12 例、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)が 5 例、外傷性大腿骨頭壊死症 3 例の順に多かった。185 例を新規の非外傷性大腿骨頭壊死症と認定した。診断基準の 5 つの大項目を満たしたものは大腿骨頭圧潰 146 例(78.9%)、帯状硬化 160 例(86.5%)、T1 帯状低信号 168 例(94.4%)、骨シンチ cold in hot 23 例(92%)、病理所見 2 例(66.7%)であった。新規の非外傷性大腿骨頭壊死症と認定した症例の申請時の平均年齢は 50.3 歳(19-83 歳)、男性 122 例(平均年齢 49.9 歳)、女性 63 例(平均年齢 51.0 歳)、男女比は 1.9:1。発症から申請までの平均期間 28.9±50.6 ヶ月(0-304 ヶ月)、両側 115 例、片側 70 例であった。片側例は右 41 例、左 29 例であった。病因はステロイド性 92 例 49.7% (平均年齢 51.0 ±14.8 歳、男性 51 例 女性 41 例)、アルコール性 52 例 28.1% (平均年齢 48.5±12.5 歳、男性 43 例 女性 9 例)、両方あり 9 例 4.9% (平均年齢 51.3±15.0 歳、男性 7 例 女性 2 例)、両方なし 32 例 17.3% (平均年齢 50.6 ±14.9 歳、男性 20 例 女性 12 例)であった。病因と性差についての割合を表に示す。ステロイド性の基礎疾患としては、SLE 14 例、ネフローゼ症候群 10 例、皮膚疾患 7 例、特発性血小板減少性紫斑病 5 例、間質性肺炎・骨髄移植後・気管支喘息・腎炎が各 4 例、他 25 例、不明 24 例であった (Table 2)。ステロイド性大腿骨頭壊死症の原因疾患の中で、特定疾患が原因疾患であった症例は 101 例中 31 例であった。ステロイド性と判断した症例のなかで、ステロイドの投与期間と最大投与量が判明した 31 例の平均投与期間は 30.7 ヶ月(1-240 ヶ月)

月)で、平均最大投与量は 124.7mg(5-300mg)だった。アルコール性と判断した症例のなかで、アルコール摂取歴と摂取量が判明した 39 例の平均飲酒歴は 22.4 年(3-56 年)で、平均摂取量は 60.1g(20.1-3024g)だった。

研究班 type 分類は、A: 13 関節、B: 35 関節、C1: 82 関節、C2: 168 関節、不明 2 関節であった。Stage は Stage 1: 59 関節、Stage 2: 73 関節、Stage 3: 107 関節、Stage 4: 59 関節、不明 2 関節であった。

骨シンチグラフィ検査は 185 例中 25 例(13.5%)で行われ、24 例 31 関節(77.4%)が陽性所見(cold in hot の所見)であった。

非外傷性大腿骨頭壊死症とステロイド性 ONFH の原因となった特定疾患の両疾患ともに名古屋大学病院にて治療中の患者 31 例の内訳は、SLE が 18 例と最も多く、次いで特発性血小板減少性紫斑病 4 例と多かった。31 例中で両疾患ともに申請しているのは 6 例、非外傷性大腿骨頭壊死症のみ申請していたのは 3 例、非外傷性大腿骨頭壊死症だけを申請していなかったのは 13 例、両疾患ともに申請していなかったのは 9 例であった。以上より特定疾患が原因疾患であるステロイド性大腿骨頭壊死症は 31 例中 9 例(29.0%)が申請していた。

われわれは非外傷性大腿骨頭壊死症のリスクが日本人と愛知県の住人と同様と仮定して発生頻度を推計した。愛知県にて 2 年間で新規発生した非外傷性大腿骨頭壊死症は 185 例であり、そのうちの 31 例(16.8%)で特定疾患が原因疾患である非外傷性大腿骨頭壊死症であることから、名古屋大学病院での患者の特定疾患の申請状況と愛知県の申請状況が同じと仮定すると、2 年間に 75.7 例が申請されていないことになるため、2 年間に 260.7 例が新規発生していると推計される。よって愛知県(人口 741 万人:2011 年)にて 1 年間での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は 130.4 例となり、日本(人口 12,806 万人:2011 年)での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は約 2253 例、10 万人あたりの発生頻度は 1.76 例と推計された。一方、全国の登録データより 2011 年度の我が国での非外傷性 ONFH の全登録数は 14,812 例であるが、愛知県での申請頻度は 8.04/100,000、一方福岡県では 15.24/100,000 であり約 2 倍の差があり、地域性があった。ここで山口らの報告より、福岡県での新規発生頻度は 2.51/100,000 と報告されている。本研究では年齢調整を行った後の愛知県での新規申請頻度は 1.26/100,000 となり、ここでも約 2 倍の差を認めた。全申請例のうち、新規申請例の割合

となると、愛知県では15.7%、福岡県では16.5%と同等の結果となった。全申請例の約16%が新規申請例と仮定した場合は、我が国での新規申請数は約2370例と推計される。

**Table 1.**  
nontraumatic ONFH と診断されなかった 25 症例

Osteoarthritis of the hip	12
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head	5
trauma	3
Unknown arthritis	2
epiphyseal dysplasia of the hip	1
Rheumatoid arthritis	1
Post total hip arthroplasty	1
total	25

**Table 2.**  
Etiogenic disease for which patients with steroid induced ONFH received steroid therapy

etiogenic disease	Number(%)
Systemic lupus erythematosus	14(13.9)
Nephrotic syndrome	10(9.9)
Skin disease	7(6.9)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	5(5.0)
Interstitial pneumonia	4(4.0)
Bone marrow transplantation	4(4.0)
Bronchial asthma	4(4.0)
Nephritis	4(4.0)
Polymyositis	3(3.0)
Eye disease	2(2.0)
Aplastic snemia	2(2.0)
Pemphigoid	1(1.0)
Sarcoidosis	1(1.0)
Scleroderma	1(1.0)
Other disease	15(14.9)
Unknown disease	24(23.8)
Total	101

#### 4. 考察

非外傷性大腿骨頭壊死症の発生頻度に関するいくつかの報告がある。SLEではOinumaらは膝関節と股関節のMRIの研究にて72例中32例(44.4%)、大腿骨頭に限定すると23例(31.9%)に骨壊死を認めたと報告し[32]、Nagasawaらは45例中20例(44.4%)に大腿骨頭壊死症を認め、そのうち5例は症候性であったと報告している[33]。同種腎移植ではKuboらが51例中13例(25.5%)に大腿骨頭壊死症を認め[16]、骨髄移植ではToriiらが100例中19例(19.0%)で大腿骨頭壊死症を認め[34]、特発性血小板減少性紫斑病では小児例ではあるが25例中3例(12%)で大腿骨頭壊死症を認めた[35]と報告している。Sigemuraらはステロイド投与した疾患のSLE群と非SLE群の比較研究にてSLE群のほうが有意に骨壊死の発生が多いと報告している[36]。非外傷性大腿骨頭壊死症における全国的な発生頻度や疫学的検討を行った報告は少ない。Kangらは韓国の保健請求の登録データを用いて、年間の患者数を14,103例と推計した[27]。韓国の人口4,800万人(2010年)では30/100,000と極めて多い。診断が不正確な例が含まれている可能性があるため課題であると報告している。日本においてFukushimaらは全国調査にて年間の患者数は11,400例、新規発生数を年間2,200例と推計している[26]。ほかの同様の報告では、山口らは日本の福岡県(人口約500万人)での非外傷性大腿骨頭壊死症の発生頻度は2.51/100,000と推計した[25]。本研究において非外傷性大腿骨頭壊死症の1年間の発生数は約2370例と推計した。本研究では、研究班員が臨床調査個人票と画像を評価しているので正確な診断ができています。これに対して山口らの報告は、福岡県で申請をされた症例の年齢と性別のみのデータしか評価していない。山本らは非外傷性大腿骨頭壊死症と診断して手術を行った症例の11.1%がSIFであると報告している[37]。高齢者でも非外傷性大腿骨頭壊死症が多い原因としてSIFを非外傷性大腿骨頭壊死症と診断している可能性も考えられた。しかし予想に反して本研究では非外傷性大腿骨頭壊死症ではなかった症例の多くは骨頭に骨嚢腫がある変形性股関節症であった。本研究ではステロイド性大腿骨頭壊死症患者で特定疾患がステロイド投与の原因疾患であった場合の非外傷性大腿骨頭壊死症の申請状況は31例中9例(29.0%)であった。これらの未申請例を考慮すると発生頻度が過小評価されている可能性が高い。以上より、発生推計値が最小となる場合は、未申請がなく、申請の

11.7%で除外診断がされていない場合であり、日本における非外傷性 ONFH の発生数は約 2093 例と推計でき、最大推計値は特定疾患に起因する非外傷性 ONFH の 71%が未申請であり、かつ除外診断ができていない場合であり、発生数は約 3345 例と推計した。

## 5. 結論

非外傷性大腿骨頭壊死症の申請は 11.7%で除外診断がされていなかった。日本人における非外傷性大腿骨頭壊死症の年間新規発生数は 2093 例から 3345 例であると推計した。

## 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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 8. 参考文献

- 1) Jergesen HE, Khan AS. The natural history of untreated asymptomatic hips in patients who have non-traumatic osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:359-63.
- 2) Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T. Natural history of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73B:68-72
- 3) Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;324:169-78.
- 4) Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88A:1117-32.
- 5) Ito H, Matsuno T, Omizu N, Aoki Y, Minami A. Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85B:796-801
- 6) Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T. Natural history of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73B:68-72
- 7) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol.* 1993;137:530-8.
- 8) 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.
- 9) Hungerford DS, Zizic TM. Alcoholism associated ischemic necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1978;(130):144-53.
- 10) Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992;326:1473-9.
- 11) Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77A:459-74.
- 12) Lee JS, Koo KH, Ha YC, Koh KK, Kim SJ, Kim JR, Song HR, Cho SH. Role of thrombotic and fibrinolytic disorders in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;417:270-6.
- 13) 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;79:213-9.
- 14) Malizos KN, Karantanas AH, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Bargiotas K, Maris T. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol* 2007;63:16-28.
- 15) 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;14:385-90.
- 16) 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;15:1017-23.
- 17) Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head: indication and long term results. *Clin Orthop Relat Res* 1992;277:111-20.
  - 18) Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S, Kajihara T. Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999 ;119 :388-93.
  - 19) Hasegawa Y, Iwata H, Torii S, Iwase T, Kawamoto K, Iwasada S. Vascularized pedicle bone grafting for nontraumatic avascular necrosis of the femoral head: a five to eleven year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997;116:251-8.
  - 20) Hasegawa Y, Sakano S, Iwase T, Iwasada S, Torii S, Iwata H. Pedicle bone grafting versus transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:191-198.
  - 21) Sakano S, Hasegawa Y, Torii Y, Kawasaki M, Ishiguro N. Curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86(3):359-65.
  - 22) Giuseppe Solarino, Andrea Piazzolla, Angela Notarnicola, Lorenzo Moretti, Silvio Tafuri, Silvana De Giorgi, Biagio Moretti. Long-term results of 32-mm alumina THA for avascular necrosis of the femoral head. *J Orthopaed Traumatol* 2012;13:21-27.
  - 23) Valérie Gangji , Viviane De Maertelaer , Jean-Philippe Hauzeur. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone* 2011;49:1005-9.
  - 24) Seung Bak Lee, Nobuhiko S, Katsuya Nakata, Minoru Matsui, Kenji Ohzono, Comparison between bipolar hemiarthroplasty and THA for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2004;424:161-5.
  - 25) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3169-73
  - 26) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Takakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2715-24.
  - 27) 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;24:1178-83.
  - 28) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, and 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;15:185-91.
  - 29) Yamamoto T, Peter G. Bullough. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1999;42(12):2719-23.
  - 30) 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;7:601-5.
  - 31) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: a multicenter study. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:590-595.
  - 32) 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;60:1145-8.
  - 33) 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;14:385-90.
  - 34) Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, Koderia 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.

- 35) Yildirim ZK, Büyükavci M, Eren S, Orbak Z, Sahin A, Karakelleoğlu C. Late side effects of high-dose steroid therapy on skeletal system in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:749-753.
- 36) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, et al. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology* 2011;50: 2023-8.
- 37) Yamamoto T, Iwamoto Y, R Schneider, Peter G. Bullough. Histopathological prevalence of subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Ann Rheum Dis* 2008;67:150-3.



# 臨床調査個人票を用いた福岡県の特発性大腿骨頭壊死症患者の記述疫学調査

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

平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月までの 3 年間に、福岡県にて新規認定された特発性大腿骨頭壊死症患者 339 人について、臨床調査個人票を用いて記述疫学調査を行った。男女比は約 6:4 であった。発症時平均年齢は 52 歳で、男性は 40 代、女性は 60 代にピークを認めた。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」31%、「アルコール愛飲歴あり」37%、「両方あり」6%、「両方なし」25%であった。ステロイド投与対象疾患はネフローゼ症候群と皮膚疾患が最も多く、次いで SLE であった。パルス治療以外の最大ステロイド投与量は平均 41mg/日であり、平均 4.6 年使用されていた。平均飲酒量は 2.7 合/日であり、平均飲酒年数は 24.5 年であった。

## 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。

我々は過去に臨床調査個人票を用いて、平成 11-20 年の福岡県における新規 ION 認定患者における性・年齢分布を調査し、年間人口 10 万人あたり 2.58 人であったことを報告した<sup>1)</sup>。また、平成 21 年および 22 年の新規 ION 認定患者の患者背景を調査し報告した<sup>2)</sup>。

本研究の目的は、臨床調査個人票を用いて福岡県の 3 年間の新規 ION 患者の記述疫学調査を行うことである。

## 2. 研究方法

福岡県で平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月の 3 年間に福岡県で新規に認定された ION 患者 339 人 (506 関節) を調査対象とした。臨床調査個人票から、性別、年齢などの基本情報、診断時所見、病期、病型などの画像所見、誘因や治療法、さらにステロイド歴、アルコール歴の詳細について調査を行った。

## 3. 研究結果

平均年齢は、発症時 51.5 歳、申請時 53.8 歳であり、発症から診断までの期間は平均 2.3 年であった。男女別では、男性 211 人男 (62%)、女性 128 人 (38%) で

あり、発症時平均年齢 (幅) は、男性 47.3 歳 (12-82)、女性 58.3 歳 (11-85) であった。年齢分布では、男性は 50 代、女性は 60 代にピークを認めた (図 1)。

3 年間の ION 発生率は、年間 10 万人あたり 2.26 人と推定された。経年的な発生率は、女性にやや変動が認められたが、年間 10 万人あたり 2.16-2.42 であった (図 2)。

罹患側は 506 関節中、右 258 関節人、左 248 関節であった。両側発生例が 167 人 (49%)、片側発生例が 172 人 (51%) であった。

診断時画像所見では、病期は「stage 3」が最も多く、病型では「type C-2」が最も多かった (図 3, 4)。

誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」107 人 (31%)、「アルコール愛飲歴あり」125 人 (37%)、「両方あり」20 人 (6%)、「両方なし」84 人 (25%)、無回答 3 人 (1%) であった。

前後 6 か月以内の治療法では、保存療法が 238 関節 (47%)、手術治療が 234 関節 (46%) であり、34 関節 (7%) は無回答であった。手術法としては、「人工関節置換術」が 127 関節 (54%) と最も多く、次いで骨切り術 39 関節 (17%) であった (表 1)。

ステロイド使用歴では、最大一日投与量は平均 267mg であったが、パルス治療 10 人を除く平均量は 41mg であった。投与期間は 2 週-30 年、平均 4.6 年であったが、5 年以上投与されている症例が最も多かった。ステロイド使用対象疾患としては単独疾患では「ネフローゼ」、「皮膚疾患」15 人が最も多く、ついで

「SLE」14人であった(図5)。その他の疾患の中では、突発性難聴6人、間質性肺炎4人が多く、リウマチ性多発筋痛症3人や成人スティル病2人などのその他の膠原病に含まれる症例も認められた。

アルコール歴は、日本酒換算1日0.5-8合、平均2.7合であった。飲酒期間は1-50年、平均24.5年であった。

誘因両方なし症例84人の内訳は、男性27人(32%)、女性57人(68%)であり、平均年齢は男性44.7歳、女性63.9歳であった。男性は20-60代に幅広く分布していたが、女性は60代にピークが認められた(図6)。

図4 病型

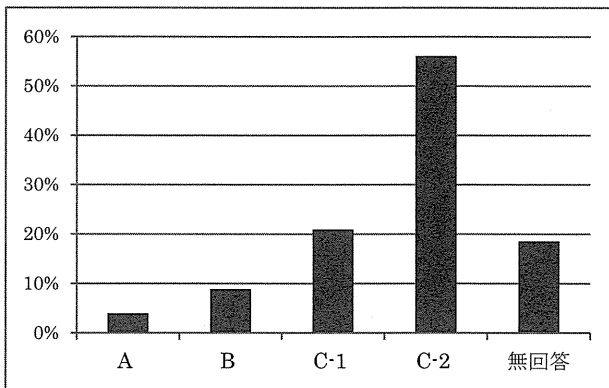


図1 ION 男女別年齢分布 (%)

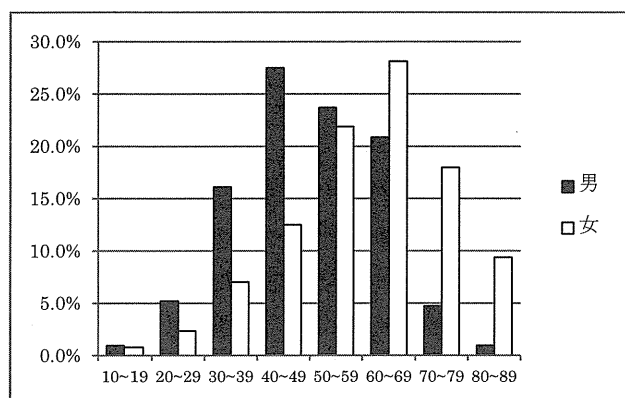


表1 手術法(234関節)

手術法	関節数	%
骨切り	39	17
骨移植	1	0
人工骨頭	41	18
人工関節	127	54
人工骨頭再置換	2	1
人工関節再置換	3	1
その他	6	3
無回答	15	6

図2 ION 発生人数および発生率推移 (人/年10万人)

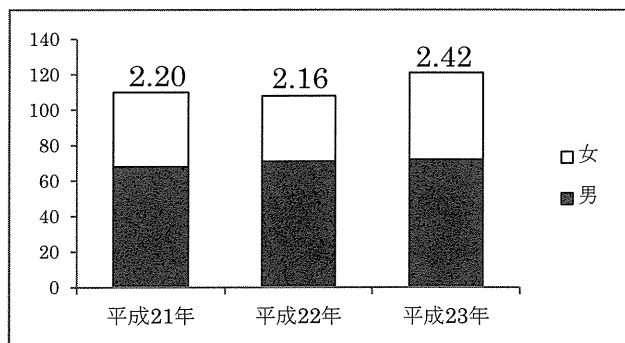


図5 ステロイド使用対象疾患

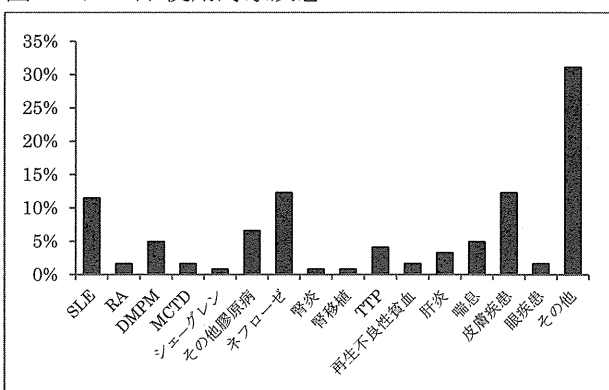


図3 病期

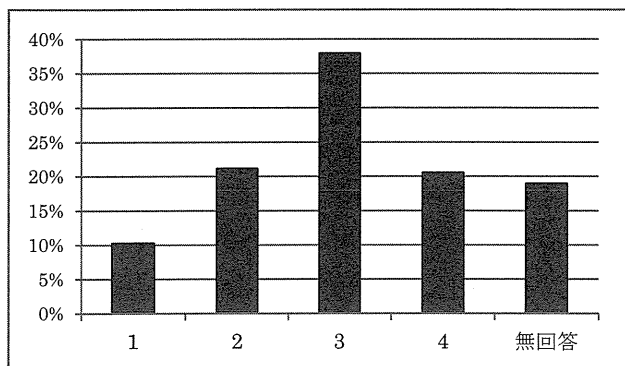
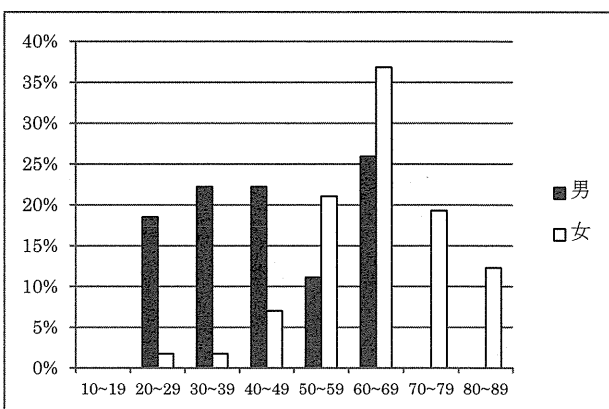


図6 誘因両方なし(84人)の男女別年齢分布



#### 4. 考察

本研究では、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票を用いて福岡県における新規 ION 患者の 3 年間の記述疫学調査を行った。

本事業における特定疾患認定 ION 患者の平均発症時年齢および登録時年齢を比較すると、発症から平均 2.3 年後に登録されていた。近年の ION 定点モニタリング調査では発症時年齢は平均 46-47 歳と報告されており<sup>3,4)</sup>、本研究はやや高齢であった。男性は女性より多く発生しており、年齢分布では定点モニタリング調査と比較すると女性がより高齢に分布していた。

ION 年間発生率は女性にやや変動が認められたが、年間 10 万人あたり概ね 2 台前半を推移しており、過去の 10 年間の報告である年間 10 万人あたり 2.51 人と同程度であった<sup>1)</sup>。

罹患側に左右差はなく、両側発生が全体の半数を占めていた。

病期・病型では手術適応になりやすいと考えられる stage3 および TypeC-2 が最も多く認められた。本調査票では stage3A と 3B は区別されていない。

誘因は、ステロイド性単独よりもアルコール性単独が多く認められ、過去の報告とは反対の結果であった<sup>3,4)</sup>。また 1/4 の両方なし症例では女性の割合が多く、年齢分布も高齢であることから、本申請には大腿骨頭脆弱性軟骨下骨折など ION と混同しやすい他の疾患が混入している可能性も示唆された。

手術法では人工関節が半数を占めており、診断時病期で最も多かった stage3 症例に対しても人工関節が選択される場合も多いものと考えられた。

ステロイド使用対象疾患では、過去には最も多いと報告されている SLE よりもネフローゼ症候群、皮膚疾患が多かった<sup>3,4)</sup>。SLE も ION と同様に特定疾患に指定され医療費補助が行われている。本研究ではステロイド性の割合が低かったことから、ION を申請しなかった SLE 患者が除外されている可能性が考えられた。

臨床調査個人票を用いた記述疫学調査は、厚生労働省データベースの既存情報が利用できる簡便性、発生率の推定に有用である点、さらに経年的な変化の調査が可能な点などの利点がある。調査結果の取り扱い、解釈については、注意を要するものの、臨床調査個人票を用いた記述疫学調査は、ION 患者特性の把握に有用な調査法の一つであると考えられた。

#### 5. 結論

臨床調査個人票を用いて福岡県の 3 年間の新規 ION 患者の記述疫学調査を行った。本調査法は、ION 患者特性の把握に有用な調査法の一つであると考えられた。

#### 6. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Immature rabbits show low incidence of steroid induced osteonecrosis as compared with mature rabbits. The 16th International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2012. January 12-13, 2012, Brussels, Belgium.
- 2) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. Incidence Rate of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
- 3) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Nakashima Y; Mawatari T; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. The Lesion Site and Morphological Characteristics of Transient Osteoporosis of the Hip. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
- 4) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 一過性大腿骨頭萎縮症の画像解析 - 病変部位と股関節の形態異常 -. 第 85 回日本整形外科学会学術総会 2012.5.17-20 京都.
- 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 大腿骨頭壊死症、変形性股関節症、急速破壊型股関節症における関節液中骨・軟骨代謝マーカーの比較. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋.
- 6) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英. 日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率. 第 26 回日本整形外科学

会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋.

- 7) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. The morphological study of transient osteoporosis of the hip. RSNA 2012. November 25-30, 2012, Chicago, IL, USA.
- 8) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、岩崎賢優、趙嘸日達、岩本幸英. 一過性大腿骨頭萎縮症の股関節形態特徴. 第 38 回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟
- 9) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英. 日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率. 第 38 回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟

## 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) 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 63(10):3169-73.
- 2) 山口亮介, 山本卓明, 本村悟朗, 岩崎賢優, 趙嘸日達, 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. 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. 2012:68-73.
- 3) 武知茉莉亜, 小林真之, 福島若葉, 廣田良夫. 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—平成 20 年の集計結果—. 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. 2010:31-39.
- 4) 高橋真治, 福島若葉, 武知茉莉亜, 廣田良夫. 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—平成21年-22年の集計結果—. 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. 2011:43-50.