

図 10b 大腿骨頭以外の壊死部の内訳(%表示)

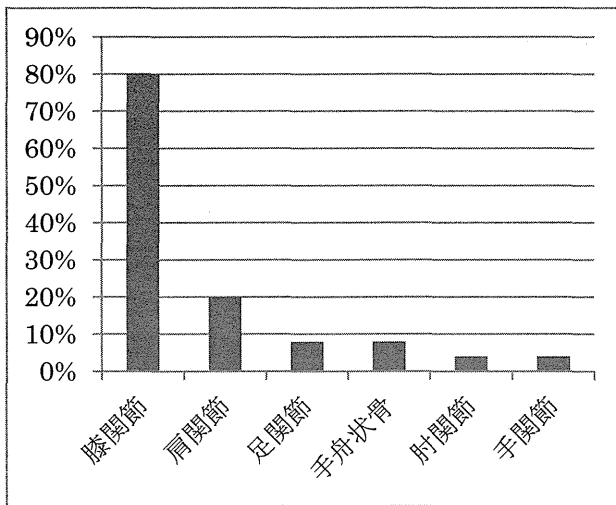
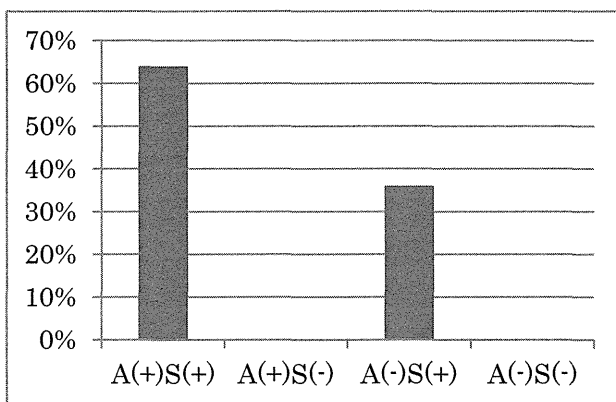


図 10c 大腿骨頭以外の部位に骨壊死を認めた症例の誘因(%表示)



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²⁻⁵⁾。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^{6, 7)}。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¹⁾。また、その後の調査で、ION の誘因や画像所見に関しても報告している²⁾。

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²⁾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。

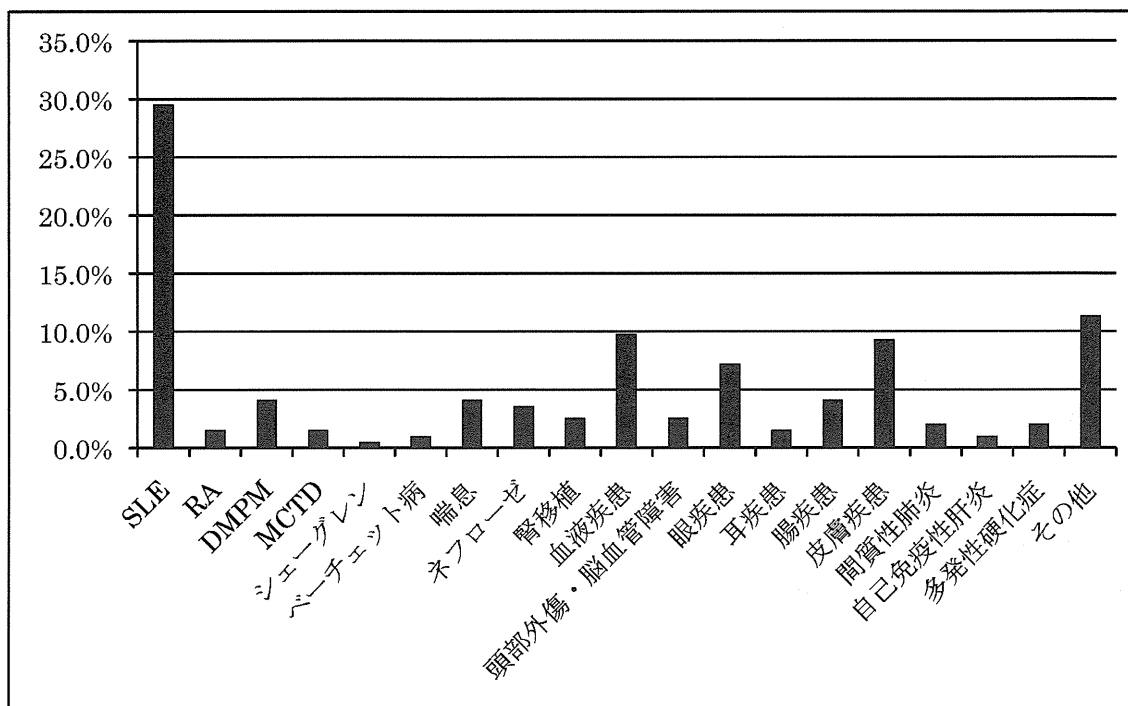
6. 参考文献

- 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。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;68-73

- 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

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 および DNA 抽出用血液検体収集状況の報告

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
(九州大学大学院医学研究院整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究が、九州大学および多数の共同研究施設において現在進行中である。平成 23 年 2 月から平成 25 年 1 月の間に血液検体を採取された特発性大腿骨頭壊死症患者の中で、現時点でゲノム用臨床情報調査票が完成されている 405 例について、疫学情報を評価した。全体での血液検体数とあわせて報告する。

1. はじめに

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。DNA 抽出用(すなわち遺伝子解析用)の血液検体を、説明と同意のうえで ION 患者より採取するとともに、ゲノム解析用に新たに作成した臨床情報調査表(本文末の資料参照)を用いた疫学データ収集も行っている。

また、正確な診断に基づきより多くの血液検体を収集するために、多数の本研究班参加施設に協力を仰いでおり(Table 1)、久留米大学医療センター・北海道大学では実際に血液検体の収集が実行されている(Table 2)。

2. DNA 抽出用の血液検体収集状況

平成 23 年 2 月から平成 25 年 1 月の 2 年間に、九州大学および各共同研究施設(久留米大学医療センター、北海道大学)において、血液検体採取および DNA 抽出された ION 患者は 432 例である。これらとは別に、ION 患者 DNA 67 例(京都府立医科大学)が理化学研究所に保存されており、合計 499 例の ION 患者 DNA が保存

されていることになる(Table 2)。

Table 1 に倫理審査委員会で承認されている施設を載せている(平成 25 年 2 月 6 日時点)。これに加えて、現在、千葉大学・大阪大学・名古屋大学においても審査中である。

さらに、特に臨床的に重要なステロイド投与による骨壊死発生のリスクを検討するため、SLE 患者を対象に、骨壊死発生患者だけでなく、骨壊死非発生患者からの血液検体採取にも着手している。具体的には、膠原病内科とタイアップし、SLE 患者の血液検体を採取するとともに股関節 MRI を評価する。このように症例を集積した後に、骨壊死発生群と骨壊死非発生群の 2 群に分類し、主にステロイド代謝関連遺伝子に注目しながら case-control association study を行う予定としている。

< Table 1 > 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究への協力(共同研究)が、倫理審査委員会で承認された施設(平成 25 年 2 月 6 日現在、順不同)。

久留米大学医療センター
北海道大学
京都府立医科大学
大阪市立大学
三重大学
昭和大学藤が丘病院
金沢大学
金沢医科大学

<Table 2> 各施設における血液検体収集状況(平成25年1月31日現在)。

九州大学	久留米大学 医療センター	北海道大学
366例	27例	39例

※これらとは別に、理化学研究所にION患者67例のゲノムDNA(京都府立医科大学より)が保存されている。

3. ゲノム解析用の臨床情報調査票の収集状況

平成25年1月までにDNAが抽出された患者499例において、臨床情報調査票による疫学データまで収集できているのは現時点で405例である。

4. 研究目的

本報告ではこの405例において、臨床情報調査票を用いてION患者の疫学調査を行った。具体的には、性別、年齢分布、社会活動、家族歴などの基本情報に加え、誘因や病期・病型、治療法、ステロイド投与対象疾患などについて調査を行った。

5. 研究結果と考察

【患者数・性別・調査時および発症時年齢】

男性249例(61.5%)、女性156例(38.5%)で、調査時平均年齢は52.6歳、発症時平均年齢は41.6歳であった(Table 3, 4)。なお、本研究での発症時とは、疼痛出現時としており、女性2例が未発症であった。さらに、調査時および発症時の年齢分布を示す(Figure 1, 2)。男性では30代に強い発症ピークがあり、女性では20代と50代に二峰性の発症ピークを認めた。これらのことより、IONが青・壮年期に影響を及ぼすことがわかる。

<Table 3> 全体および性別の人数と調査時年齢

	男性	女性	全体
人数	249例	156例	405例
比	61.5%	38.5%	100.0%
調査時平均年齢	53.2歳	51.6歳	52.6歳
調査時年齢幅	16-86歳	20-86歳	16-86歳

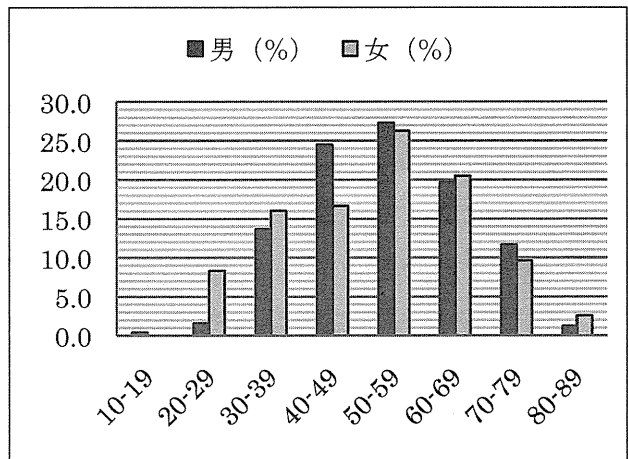
<Table 4> 全体および性別の人数と発症時年齢

	男性	女性	全体
人数	249例	154例※	403例
比	61.5%	38.0%	99.5%

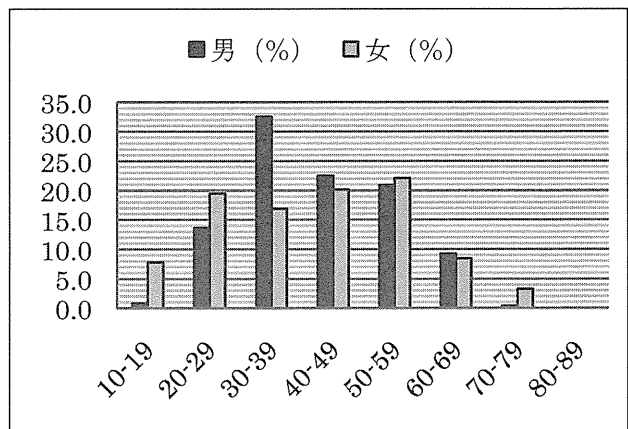
発症時平均年齢	42.3歳	41.2歳	41.6歳
年齢幅	15-77歳	15-74歳	15-77歳

※女性2例は未発症であった。

<Figure 1> 調査時年齢分布



<Figure 2> 発症時年齢分布



【身長・体重・BMI】

ION患者全体での平均身長は163.0cm、平均体重は61.6kg、平均BMIは23.1であった(表2)。

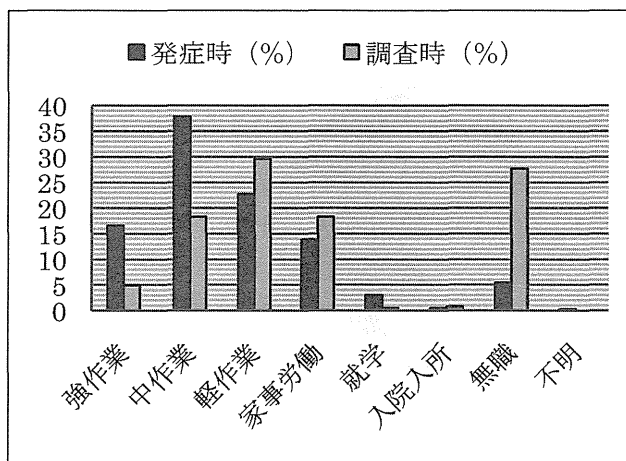
<Table 5> 全体および性別の身長・体重・BMI

	男性	女性	全体
平均身長	168.5cm	154.3cm	163.0cm
身長幅	152-189cm	137-169cm	137-189cm
平均体重	66.7kg	53.4kg	61.6kg
体重幅	42-101kg	34-90kg	34-101kg
平均BMI	23.4	22.4	23.1
BMI幅	15.4-37.1	13.6-35.2	13.6-37.1

【発症時および調査時の社会活動】

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、調査時はその割合が低下し無職の占める割合が増加していた。(図 2)。通常の定年による退職の影響も考慮しなければならないが、ION が労働経済的に重要な疾患であることが窺える。

< Figure 3 > 発症時および調査時の社会活動



【発症時における運動歴の有無】

発症時に何らかの運動歴を有していると返答があったものは128例(31.6%)であった(Table 6)。

< Table 6 > 発症時運動歴の有無

	有り	無し	不明
発症時運動歴	128例	275例	2例
比	31.6%	67.9%	0.5%

【大腿骨頭壊死症の家族歴の有無】

ほとんどの患者では家族歴は認められなかったが、9例が大腿骨頭壊死症の家族歴があると答えた。2親等内に家族歴を有したものは6例で、内訳は母1例、娘1例、兄4例であった。ただし、実際に患者家族のIONの有無を画像所見まで確認できた例は無い。

9例の患者を誘因別にわけてみると、狭義のION患者は認められず、各人がアルコール愛飲歴 and/or ステロイド全身投与歴を有していた。(Table 7)。患者からの聞き取り調査においては、家族内発症者にもアルコール愛飲歴やステロイド全身投与歴のある場合が多かった。IONにおいては家族内発症自体が稀であるが、家族内発症とアルコールやステロイドの誘因因子には関連があるのかもしれない。

< Table 7 > 家族歴有りと答えた患者のION誘因

	Alco(+)	Alco(-)
Ste(+)	2例	2例
Ste(-)	5例	0例

Ste:ステロイド全身投与歴

Alco:アルコール愛飲歴

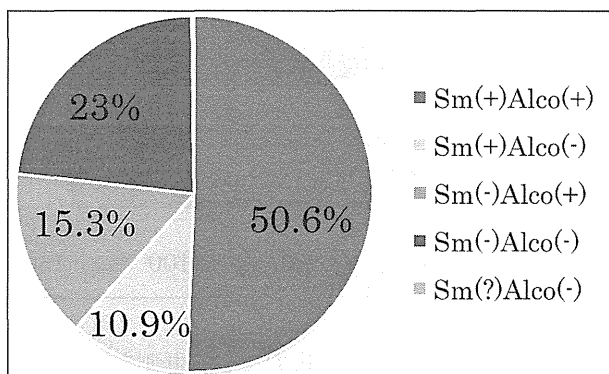
【喫煙歴の有無】

喫煙歴は249例(61.2%)に認めた(Table 8)。しかしながら、喫煙歴とアルコール愛飲歴の有無を同時に評価したところ、喫煙歴有り249例の中でアルコール愛飲歴有りは205例(82.3%)であった。これはION患者全体405例で考えると50.6%であった(Figure 4)。喫煙とアルコールの関連を考慮する必要があると思われた。

< Table 8 > ION患者全体における喫煙歴の有無

	あり	なし	不明
喫煙歴	249例	155例	1例
比	61.2%	38.3%	0.2%

< Figure 4 > ION患者全体における喫煙歴とアルコール愛飲歴の有無



Sm:喫煙歴

【罹患側と誘因・性別】

罹患側は両側例253例(62.5%)、右側のみ89例(22.0%)、左側のみ63例(15.6%)と若干右側に多かった(Table 9)。

ION患者全体での誘因は、「ステロイド全身投与歴(のみ)あり=Ste(+)/Alco(-)」が120例(29.6%)、「アルコール愛飲歴(のみ)あり=Ste(-)/Alco(+)」が128例(31.6%)、「両方あり=Ste(+)/Alco(+)」が139例(34.3%)、「両方なし=Ste(-)/Alco(-)」が18例(4.4%)であった(Table 10)。「Ste(+)/Alco(+)」が多く、「Ste(-)/Alco(-)」すなわち狭義のIONは極端に少なかった。

「Ste(-)Alco(+)」は殆どが男性であり、「Ste(+)Alco(-)」は多くが女性であった (Figure 5)。男性の飲酒機会が多いこと、女性に膠原病罹患者が多いこと、等を反映していると思われる。

なお、本検討においては、臨床情報調査票に記載されたアルコール飲酒量が日本酒換算で1日平均2合以上となった患者を「アルコール愛飲歴あり」と設定している。

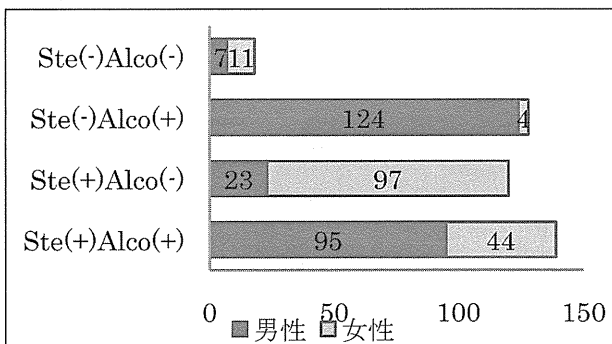
<Table 9> 罹患側の内訳

	両側	右側のみ	左側のみ
人数	253 例	89 例	63 例
比	62.5%	22.0%	15.6%

<Table 10> 誘因別の内訳

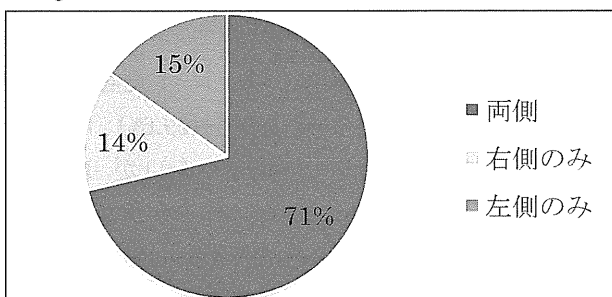
	Ste(+) Alco(+)	Ste(+) Alco(-)	Ste(-) Alco(+)	Ste(-) Alco(-)
人数	139 例	120 例	128 例	18 例
比	34.3%	29.6%	31.6%	4.4%

<Figure 5> ION 患者における誘因と性別

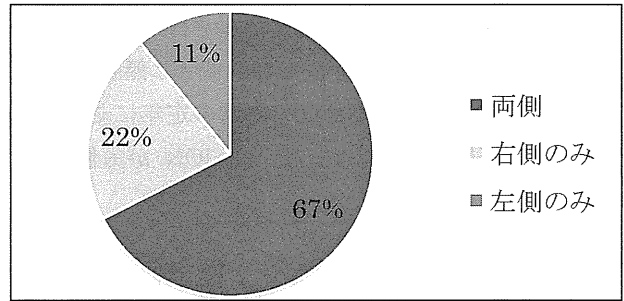


また、誘因別に分類した状態で、罹患側を調べてみると、Ste(-)Alco(-)群、すなわち狭義の ION においては片側罹患例が多く、Ste(-)Alco(-)以外の群においては両側罹患例が多い傾向であった。(Figure 6, 7, 8, 9)。

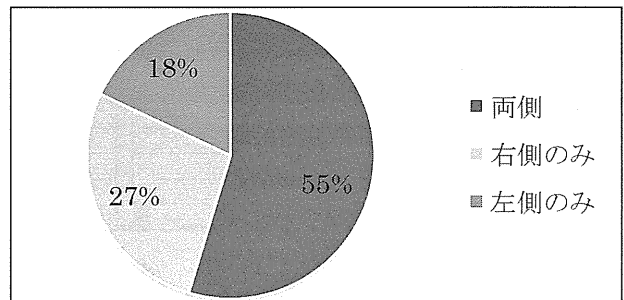
<Figure 6> Ste(+Alco(+139 例の罹患側



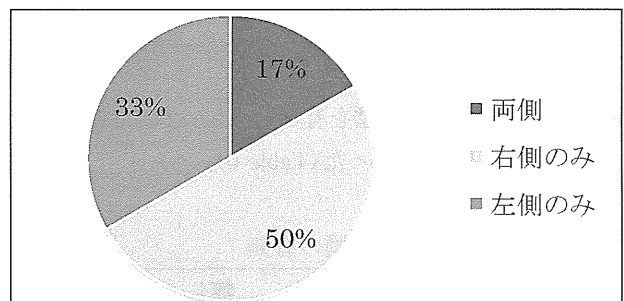
<Figure 7> Ste(+Alco(-)120 例の罹患側



<Figure 8> Ste(-)Alco(+128 例の罹患側



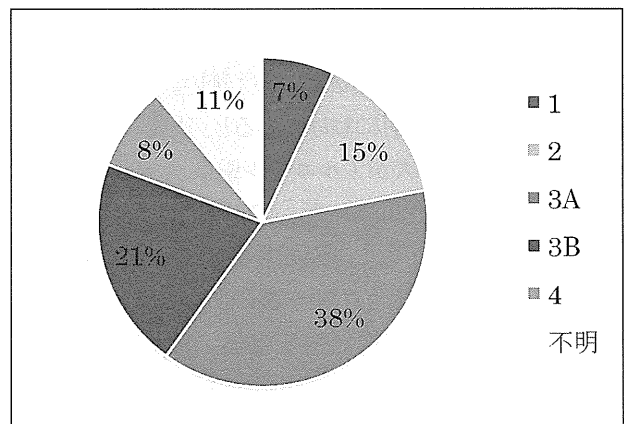
<Figure 8> Ste(-)Alco(-)18 例の罹患側



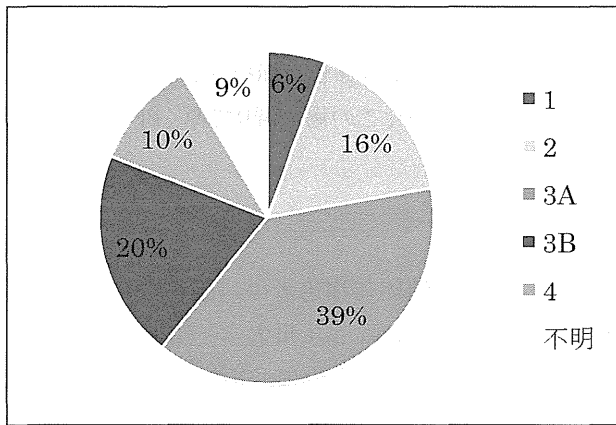
【病期 Stage】

診断確定時の画像所見より、左右それぞれ独立に病期 Stage を評価した。左右とも Stage 3A の頻度が最も高く、Stage 3B、Stage 2 が後に続いた (Figure 9, 10)。

<Figure 9> 右病期 stage (342 例)



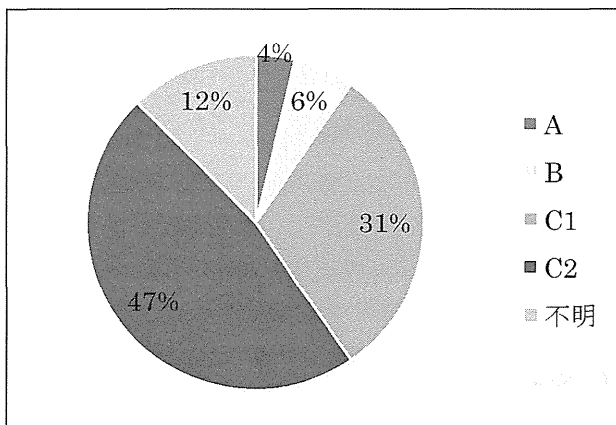
<Figure 10> 左病期 stage(316 例)



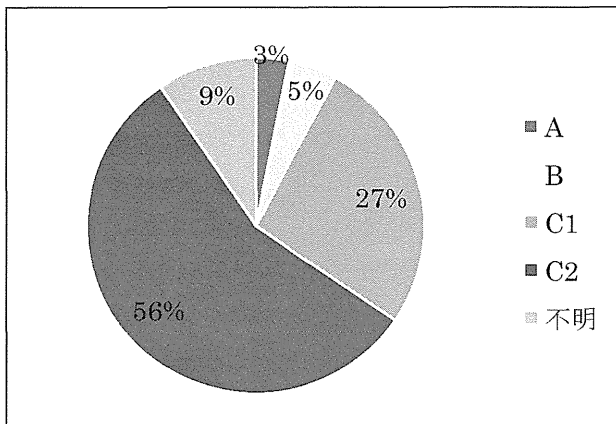
【病型】

診断確定時の画像所見より、左右それぞれ独立に病型 Type を評価した。左右とも Type C2 の頻度が最も高く、Type C1 が続いた (Figure 11, 12)。Type C1 と C2 をあわせて考えると、壊死領域が関節面の 2/3 以上を占める頻度は 80%前後と高いものであった。

<Figure 11> 右病型 Type(342 例)



<Figure 12> 左病型 Type(316 例)



【ION に対し選択された治療法】

治療に関して、手術治療の有無、および初回手術の種類を調査した。保存療法が右股 26.3%、左股 28.2%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」が最も多く、約 40%程度であった。「人工骨頭」と「THA」をあわせた人工物置換は約 30%であった。(Table 11)。

<Table 11> 初回手術療法

	保存	骨切り	人工骨頭	THA
右	90 股	138 股	68 股	45 股
342 股	26.3%	40.4%	19.9%	13.2%
左	89 股	129 股	60 股	37 股
316 股	28.2%	40.8%	19.0%	11.7%

※右 1 股は股関節固定術、左 1 股は詳細不明

【ION におけるステロイド投与の基礎疾患】

ステロイド投与疾患の内訳 (計 259 例) としては、「SLE」が 76 例 (29.5%) と最も多く、ついで乾癬や天疱瘡などの「皮膚疾患」が 21 例 (9.3%) と多かった (Figure 13)。しかしながら、「その他の臓器移植」16 例のうち、14 例が骨髄移植 or 造血幹細胞移植を受けており (Table 12)、血小板減少性紫斑病・再生不良性貧血と白血病 (移植治療の有無を問わない) や悪性リンパ腫などを含めて「血液疾患」という概念を使用すると、「血液疾患」が 26 例 (10.0%) と「皮膚疾患」を上回った。

「その他の膠原病」の中では、成人 Still 病が 5 例と多かった (Figure 14)。「その他」の中では、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎とクローン病) の頻度が高かった (Figure 15)。

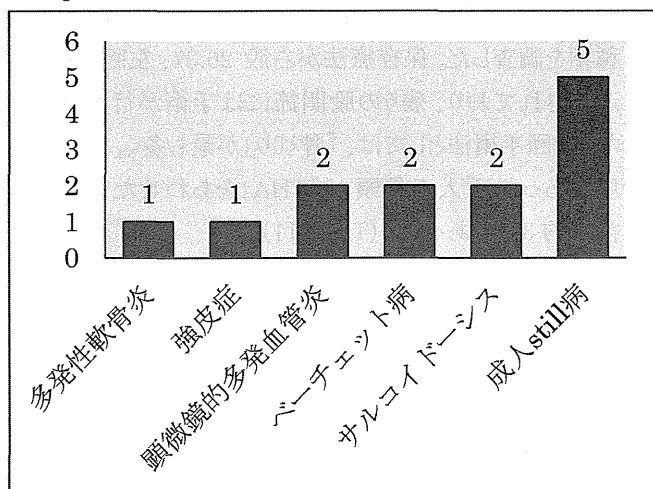
また、本研究の ION 患者 405 例全体でみると SLE 罹患者の割合は 18.8% であり、腎移植・骨髄移植・角膜移植等の移植医療を受けた患者は 8.5% であった。

ステロイドパルス治療歴の有無に関しては、「有」85 例 (32.8%)、「無」131 例 (50.6%)、「不明」43 例 (16.6%) であった (Table 13)。

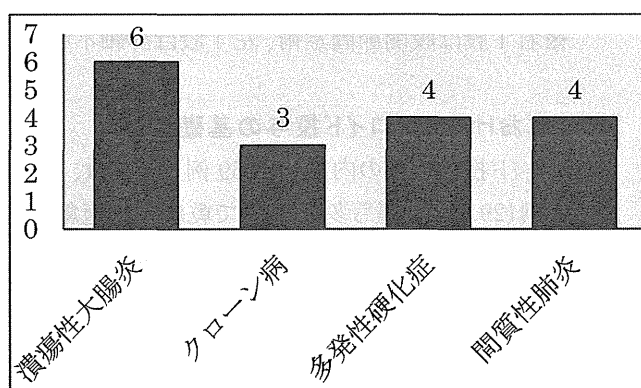
<Table 12> 臓器移植の内訳

腎移植	その他の臓器移植	
	骨髄 or 造血幹細胞	角膜
6 例	14 例	2 例

<Figure 14> 「その他の膠原病」の内訳



<Figure 15> 「その他」の中で頻度の高い疾患



<Table 13> ステロイドパルス治療の有無

	パルス有 り	パルス無 し	不明
人数	85 例	131 例	43 例
比	32.8%	50.6%	16.6%

6. 今後の展望

本報告の冒頭に共同研究施設を載せさせていただいた。これらの施設は平成 25 年 2 月 6 日の時点で倫理審査委員会を通過している施設である。実際には、これらの施設以外にも複数の施設に協力を仰いでおり、現在倫理審査委員会に申請中である。まさに全国規模の共同研究となっている。

ION において疾患感受性遺伝子を検索するにあたり、有用な方法として Case-Control Association Study が挙げられるが、統計学的に有意な結果を出すためには検体数が重要であるとともに、検体の質も重要である。すなわち、ION と正確に診断されていることが前提であり、さらに正確な臨床情報(アルコール飲酒量やステロイド

投与量など)が使用可能であると統計解析に有利となる。

各施設の先生方には多忙を極める中、本研究に御協力をいただいております。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

7. 結論

特発性大腿骨頭壊死症患者の病因遺伝子に関する研究を行っており、これは九州大学と理化学研究所および本研究班参加の多施設による共同研究である。現在の血液検体収集状況とともに、ゲノム解析用に使用している臨床情報調査票から得られた疫学データを報告した。

8. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

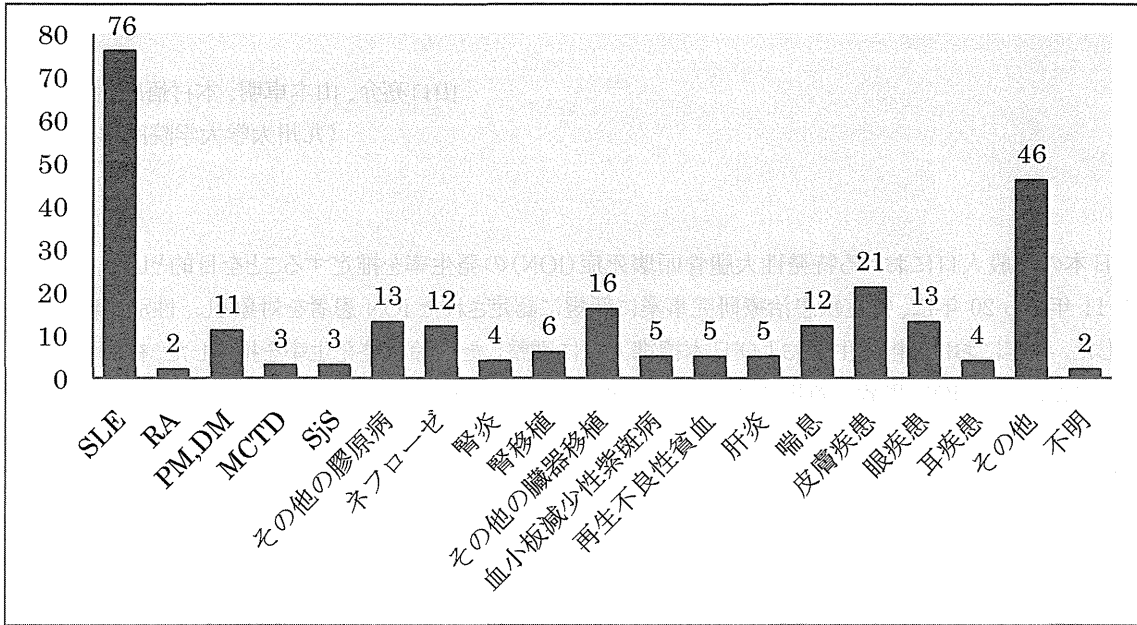
9. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

10. 参考文献

なし

<Figure 13> ステロイド投与疾患(259例)



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
(九州大学大学院医学研究院整形外科)

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。

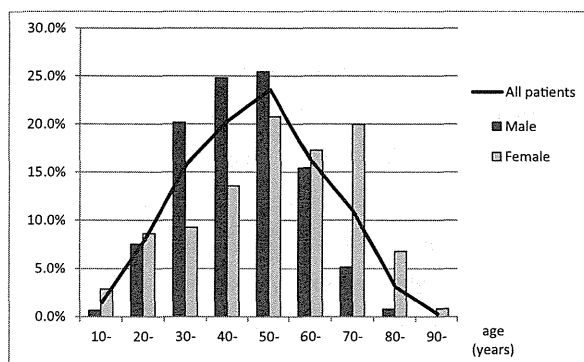


Figure 1. Age distributions (percentage) of newly identified patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in Fukuoka Prefecture between 1999 and 2008.

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¹⁾、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²⁾。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³⁾や韓国では 14,103 人であったという報告⁴⁾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⁵⁾。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^{6,7)}。

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 人とであると推定された。

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髓浮腫像の発生部位.

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 における骨髄浮腫像の検討. 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, Koderu 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)	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
(low dose)	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

福岡県における特発性大腿骨頭壊死症患者に対する

臨床調査個人票を用いた疫学調査

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
(九州大学大学院医学研究院整形外科)

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¹⁾。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²⁾。

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、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1 ION 男女別年齢分布(%)

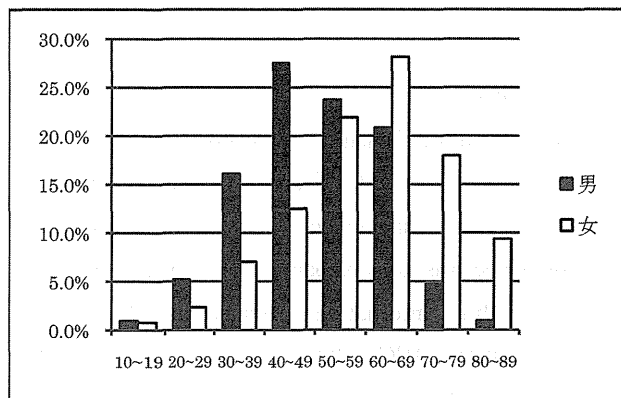


図2 ION 発生人数および発生率推移

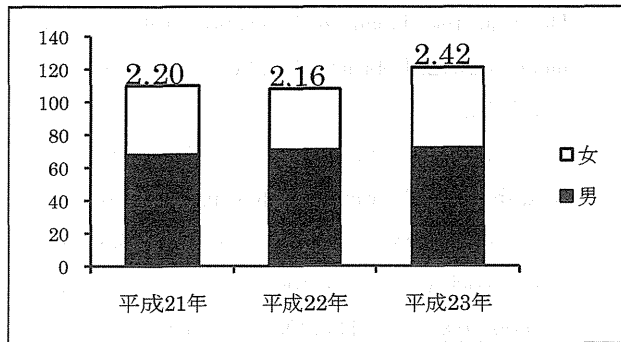


図3 病期

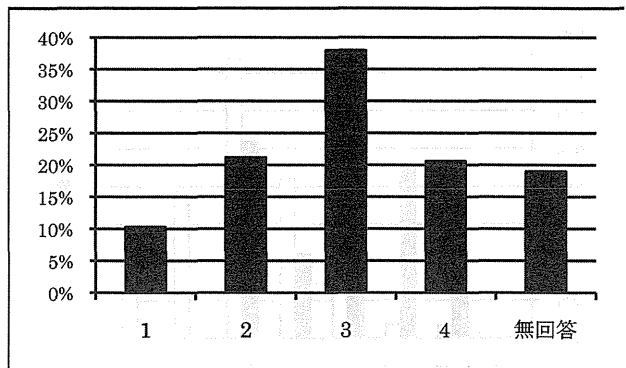


図4 病型

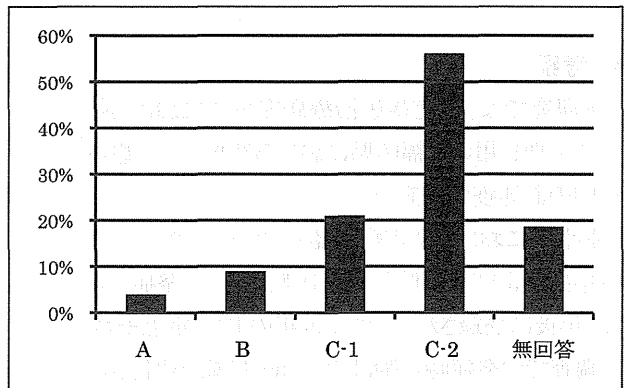


表1 手術法(234 関節)

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5 ステロイド使用対象疾患

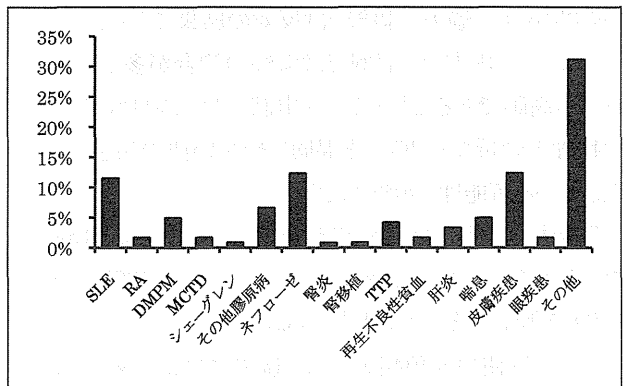
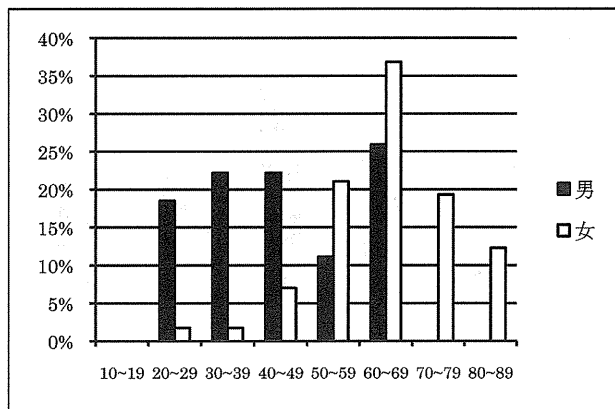


図6 誘因両方なし(84人)の男女別年齢分布



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^{3,4)}、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¹⁾。

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^{3,4)}。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^{3,4)}。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、趙嘎日達、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

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.

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. 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.