

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	(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
岩本 幸英、山本 卓明、本村 悟朗	(九州大学大学院医学研究院整形外科)
伊藤 浩、谷野 弘昌、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)
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)
坂井 孝司、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)
溝川 滋一、中村 博亮、高橋 真治、岩城 啓好*	(大阪市立大学大学院医学研究科整形外科)
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)
加畑 多文、楯野 良知	(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科機能再建学)
松本 忠美、兼氏 歩	(金沢医科大学整形外科)
大園 健二、安藤 渉、花之内 健仁*	(関西労災病院整形外科)
久保 俊一、齊藤 正純、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)
藤代 高明、西山 隆之*	(神戸大学大学院医学研究科整形外科)
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)
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)
田中 栄、田中 健之、伊藤 英也*	(東京大学大学院医学系研究科整形外科)
山本 謙吾	(東京医科大学整形外科)
神野 哲也、古賀 大介	(東京医科歯科大学医学部整形外科)
尾崎 誠、穂積 晃、前田 純一郎、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)
石橋 恭之、田中 大、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)
山崎 琢磨、安永 裕司*	(広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科)
高橋 大介、浅野 毅	(北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野)
須藤 啓広、長谷川 正裕	(三重大学大学院医学系研究科運動器外科学)
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)
稲葉 裕、小林 直美	(横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学)
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)

* 現所属が変更になった方(当時の所属で記載)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生関連要因について、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に、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 例を選定する (1 例は整形外科、もう 1 例は他科)。収集する情報は、生活習慣・既往歴等の情報 (自記式質問票)、食習慣に関する詳細情報 (佐々木らの「自記式食事歴法質問票 (DHQ)」)、および既存の臨床情報である。

平成 22 (2010) 年 6 月以降、28 施設の協力を得て研究を実施し、食事からのビタミン E 摂取による ION 予防効果等を報告してきた。平成 26 (2014) 年 8 月以降は、23 施設から継続参加の同意を得て、150 症例 300 対照を目標に登録を続けている。

今回、平成 22 (2010) 年 6 月～平成 26 (2014) 年 5 月の 4 年間に登録された 115 症例 167 対照のうち、1:N matched pair を完成している 90 症例 156 対照 (90 pair) を対象に、ION の関連因子を検討した。現時点で得られた結果は以下の通りである。

- 1) 過去 1 年間のステロイド全身投与で ION リスク上昇 (調整オッズ比 (OR) : 7.25)
- 2) 習慣飲酒で ION リスク上昇 (調整 OR: 2.29～7.33、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った場合の調整 OR: 3.35～10.6)
- 3) 機会飲酒は ION と関連せず
- 4) 喫煙で ION リスク上昇 (調整 OR: 2.22～3.66、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った場合の調整 OR: 2.23～2.36)。
- 5) 経口避妊薬内服が ION リスクを上昇させる可能性 (単変量 OR: 3.92、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った場合の単変量 OR: 10.4)

今後は目標対象者数に向けた登録を継続するとともに、他の因子に着目した検討や、より詳細な分析を進める。また、ION は multifactorial な疾患と考えられていることから、各種要因の交互作用の評価も視野に入れる必要がある。

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、ION 調査研究班が過去 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^{1,2)}。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²⁻⁴⁾。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、経口ステロイド剤「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⁵⁾。また、ION に対する経口ステロイド内服と飲酒の交互作用を検討した結果、経口ステロイド内服による ION リスクは圧倒的に大であり、飲酒によるさらなるリスク上昇はわずかであることを報告した⁶⁾。

一方、ION 調査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習慣飲酒歴の両者を有しない症例が 10%程度報告されている^{7,8)}。ION 調査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^{1,9)}、肝疾患の既往も重要な関連因子である可能性^{1,5)}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が蓄積されていない。

本研究は、ION 調査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、ION の関連要因を幅広く調査することを目的としている。前年度までの特徴的な成果として、食事からのカロテノイドや抗酸化ビタミン摂取に着目した検討を行い、ビタミン E 摂取による ION 予防効果の可能性を報告している¹⁰⁾。

過去の研究と異なるもう 1 つの特色は、「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」という点である。過去の症例・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定して症例を登録していたため、ION 患者が多い施設に過度の負担が集中するという問題点があった。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、無理のない目標登録数を設定することで、実行可能性を向上させている。

本研究は、平成 22(2010)年 6 月以降、28 施設の協力を得て研究を実施してきた。現在、23 施設の協力を得て、150 症例 300 対照の目標に向けた登録を継続中である。

本報告書では、平成 22(2010)年 6 月～平成 26(2014)年 5 月の 4 年間に登録された 115 症例 167 対照のうち、1:N matched pair を完成している 90 症例 156 対照(90 pair)を解析対象とした結果を報告する。

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

ION 調査研究班の班員が所属し、本研究への参加に同意が得られた施設

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、ION 調査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、耳鼻咽喉科、皮膚科など)の患者から選定。

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)

系統的レビューを行い、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、平成 22(2010)年 6 月以降の参加施設 28 施設を示す。このうち 23 施設からは、平成 26(2014)年 8 月以降も継続参加の同意を得て、150 症例 300 対照を

目標に登録を続けている。平成 26(2014)年 12 月 3 日時点の登録数は 134 症例 175 対照である。

表 1. 平成 22(2010)年 6 月以降の参加施設一覧
(計 28 施設、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	

* 平成 26(2014)年 8 月以降も継続参加

今回、平成 22(2010)年 6 月～平成 26(2014)年 5 月の 4 年間に登録された 115 症例 167 対照から、「ION 確定診断日～質問票記入日」が 1 年を超えていた 2 症例(それぞれ、19 ヶ月、32 ヶ月)、ステロイド投与歴に関する情報が欠損値であった 1 症例を除外した後、1:N matched pair を完成している 90 症例 156 対照(90 pair)を抽出して解析対象とした。Pair の内訳は、1:2 matched pair:66 pair(整形外科対照、他科対照ともに登録済み)、1:1 matched pair:24 pair(整形外科対照のみ登録済み:10 pair、他科対照のみ登録済み:14 pair)である。対照に登録した診療科は、総合診療科(9 人)、内科(31 人)、外科(2 人)、アレルギー科(3 人)、リウマチ科(3 人)、泌尿器科(4 人)、産婦人科(3 人)、眼科(4 人)、耳鼻咽喉科(9 人)、皮膚科(1 人)、形成外科(8 人)、高気圧治療部(3 人)であった。

検討した要因は以下の通りである(いずれも、自記式質問票への回答による自己申告)。

- ・ 過去 1 年間のステロイド全身投与歴(「ステロイド剤の内服治療あるいは点滴治療を受けた」と回答した者を、投与歴「あり」と扱う)
- ・ 飲酒歴(習慣飲酒・機会飲酒)
- ・ 喫煙歴
- ・ 治療歴、既往歴
- ・ 経口避妊薬内服、ホルモン補充療法(女性)

統計解析では多重ロジスティック回帰モデルを使用し、ION に対する各要因のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。

これまで ION 調査研究班が実施してきた多施設共同症例・対照研究により、ION に対する「ステロイド全身投与歴あり」のリスク推定値は圧倒的に大であること^{5,6)}、各種要因と ION の関連は「ステロイド全身投与歴なしの者」に限定すると鮮明に検出されること^{6,9)} が明らかとなっている。そのため、本検討では、「対象者全員」での解析に加え、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限定した解析も行った。対象者全員の解析に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、飲酒状況および喫煙状況の各要因で補正した。「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、さらに性・年齢でも補正)を使用した。

90 症例 156 対照の性・年齢分布をみると、症例は男性が 54%、年齢の中央値 46 歳(四分位偏差:20 歳)であった。対照は男性が 53%、年齢の中央値 45 歳(四分位偏差:20 歳)であった。

表 2 に、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、飲酒歴と ION の関連を示す。90 症例のうち、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴」を有する者は 47 人(52%)であった。ION に対する「過去 1 年間のステロイド全身投与あり」の調整 OR は、7.25(95%CI: 3.44-15.3)と有意に上昇した。習慣飲酒についてみると、1 日当たりの飲酒量、週当たりの飲酒量、積算飲酒量の各最大カテゴリーの調整 OR、あるいは多量飲酒(3 合以上を毎日、1 年以上)の「3~4 合」のカテゴリーの調整 OR が、少なくとも境界域の有意性を伴って上昇した(2.29~7.33)。さらに、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った検討では、より鮮明な OR の上昇を認め、すべて統計学的に有意となった(3.35~10.6)。機会飲酒については、いずれの検討でも ION との有意な関連を認めなかった。

表 3 に、喫煙歴と ION の関連を示す。対象者全員の検討では、1 日の喫煙本数、積算喫煙本数の最大カテゴリーの調整 OR が、少なくとも境界域の有意性を伴って上昇した(2.22~3.66)。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なしの者」に限った検討では、積算喫煙本数との関連は消失したが、1 日の喫煙本数については境界域の有意性が保たれていた(調整 OR: 2.23~2.36)。

表2. 過去1年間のステロイド全身投与歴、飲酒歴とIONの関連

	対象者全員(N=246)				過去1年間のステロイド全身投与歴なし(N=176)			
	症例 (n=90)		対照 (n=156)		症例 (n=43)		対照 (n=133)	
	n (%)	n (%)	Crude	Adjusted ^c	n (%)	n (%)	Crude ^d	Adjusted ^e
過去1年間のステロイド全身投与歴								
なし	43 (48)	133 (85)	1	1	—	—	—	—
あり	47 (52)	23 (15)	7.27 (3.51-15.1)	7.25 (3.44-15.3)	—	—	—	—
飲酒^f								
飲酒状況								
全く飲まない	12 (13)	27 (17)	1	1	3 (7)	23 (17)	1	1
断酒した	7 (8)	8 (5)	1.71 (0.52-5.69)	2.24 (0.53-9.40)	3 (7)	6 (5)	5.23 (0.77-35.7)	4.93 (0.71-34.4)
現在飲む	71 (79)	121 (78)	1.31 (0.59-2.90)	1.42 (0.55-3.65)	37 (86)	104 (78)	2.39 (0.62-9.18)	2.27 (0.59-8.74)
習慣飲酒								
1日当たりの飲酒量 (EtOH g)								
0 (全く飲まない)	20 (22)	49 (31)	1	1	4 (9)	41 (31)	1	1
< 40.3	30 (33)	51 (33)	1.47 (0.72-2.97)	1.64 (0.72-3.70)	10 (23)	48 (36)	2.39 (0.68-8.42)	2.37 (0.67-8.38)
≥ 40.3	40 (44)	56 (36)	1.87 (0.89-3.93)	2.35 (0.99-5.54)	29 (67)	44 (33)	6.32 (1.95-20.4)	6.14 (1.89-19.9)
1日当たりの飲酒量 (現在, EtOH g)								
0 (全く飲まない+断酒した)	26 (29)	55 (35)	1	1	7 (16)	46 (35)	1	1
< 40.3	27 (30)	49 (31)	1.20 (0.63-2.32)	1.30 (0.60-2.83)	10 (23)	46 (35)	1.45 (0.50-4.23)	1.44 (0.49-4.21)
≥ 40.3	37 (41)	52 (33)	1.62 (0.79-3.33)	1.84 (0.79-4.26)	26 (60)	41 (31)	3.48 (1.31-9.26)	3.38 (1.27-9.03)
週当たりの飲酒量 (EtOH g)								
0 (全く飲まない)	20 (22)	49 (31)	1	1	4 (9)	41 (31)	1	1
< 132.3	26 (29)	54 (35)	1.21 (0.58-2.54)	1.50 (0.64-3.52)	10 (23)	49 (37)	2.35 (0.67-8.28)	2.34 (0.66-8.24)
≥ 132.3	44 (49)	53 (34)	2.08 (1.02-4.22)	2.29 (1.03-5.12)	29 (67)	43 (32)	6.49 (2.00-21.1)	6.29 (1.93-20.5)
週当たりの飲酒量 (現在, EtOH g)								
0 (全く飲まない+断酒した)	26 (29)	55 (35)	1	1	7 (16)	46 (35)	1	1
< 135.0	24 (27)	50 (32)	1.05 (0.52-2.12)	1.25 (0.55-2.86)	10 (23)	46 (35)	1.45 (0.50-4.24)	1.44 (0.49-4.22)
≥ 135.0	40 (44)	51 (33)	1.69 (0.86-3.31)	1.71 (0.79-3.70)	26 (60)	41 (31)	3.46 (1.30-9.20)	3.35 (1.26-8.93)
積算飲酒量 (週当たりの飲酒量 × 飲酒年数, EtOH g)								
0 (全く飲まない)	20 (22)	49 (31)	1	1	4 (9)	41 (31)	1	1
< 3554.0	26 (29)	56 (36)	1.17 (0.56-2.42)	1.44 (0.63-3.29)	10 (23)	50 (38)	2.44 (0.69-8.62)	2.43 (0.69-8.59)
≥ 3554.0	44 (49)	51 (33)	2.34 (1.11-4.90)	2.66 (1.13-6.27)	29 (67)	42 (32)	6.17 (1.91-19.9)	6.00 (1.85-19.5)
3合以上を毎日、1年以上飲酒								
なし	66 (73)	143 (92)	1	1	25 (58)	122 (92)	1	1
3-4合	16 (18)	6 (4)	6.48 (2.22-18.9)	7.33 (2.25-23.8)	12 (28)	5 (4)	10.8 (3.33-35.3)	10.6 (3.25-34.9)
5合	8 (9)	7 (4)	3.08 (0.99-9.50)	3.27 (0.87-12.3)	6 (14)	6 (5)	4.53 (1.25-16.4)	4.29 (1.12-16.5)
機会飲酒								
1日当たりの飲酒量 (EtOH g)								
0 (全く飲まない)	18 (20)	33 (21)	1	1	7 (16)	28 (21)	1	1
< 80.6	29 (32)	61 (39)	0.91 (0.45-1.86)	0.79 (0.34-1.81)	8 (19)	52 (39)	0.67 (0.21-2.15)	0.67 (0.21-2.18)
≥ 80.6	43 (48)	62 (40)	1.30 (0.62-2.74)	1.62 (0.69-3.82)	28 (65)	53 (40)	1.70 (0.59-4.93)	1.67 (0.58-4.84)
1日当たりの飲酒量 (現在, EtOH g)								
0 (全く飲まない+断酒した)	25 (28)	41 (26)	1	1	10 (23)	34 (26)	1	1
< 82.0	28 (31)	57 (37)	0.85 (0.43-1.67)	0.68 (0.30-1.53)	9 (21)	49 (37)	0.60 (0.21-1.74)	0.61 (0.21-1.77)
≥ 82.0	37 (41)	58 (37)	1.06 (0.52-2.16)	1.24 (0.55-2.81)	24 (56)	50 (38)	1.10 (0.42-2.93)	1.10 (0.41-2.93)
週当たりの飲酒量 (EtOH g)								
0 (全く飲まない)	18 (20)	33 (21)	1	1	7 (16)	28 (21)	1	1
< 24.7	28 (31)	60 (38)	0.87 (0.42-1.79)	0.92 (0.41-2.09)	11 (26)	52 (39)	0.83 (0.27-2.54)	0.84 (0.28-2.57)
≥ 24.7	44 (49)	63 (40)	1.34 (0.64-2.83)	1.34 (0.57-3.15)	25 (58)	53 (40)	1.55 (0.53-4.53)	1.51 (0.52-4.40)
週当たりの飲酒量 (現在, EtOH g)								
0 (全く飲まない+断酒した)	25 (28)	41 (26)	1	1	10 (23)	34 (26)	1	1
< 26.1	27 (30)	58 (37)	0.79 (0.39-1.59)	0.89 (0.40-2.00)	13 (30)	52 (39)	0.71 (0.26-1.94)	0.74 (0.27-2.01)
≥ 26.1	38 (42)	57 (37)	1.11 (0.56-2.21)	0.92 (0.41-2.06)	20 (47)	47 (35)	1.01 (0.38-2.74)	0.99 (0.37-2.67)
積算飲酒量 (週当たりの飲酒量 × 飲酒年数, EtOH g)								
0 (全く飲まない)	18 (20)	33 (21)	1	1	7 (16)	28 (21)	1	1
< 648.0	32 (36)	61 (39)	0.96 (0.46-1.99)	1.07 (0.47-2.43)	12 (28)	55 (41)	0.92 (0.30-2.80)	0.94 (0.31-2.88)
≥ 648.0	40 (44)	62 (40)	1.18 (0.56-2.46)	1.11 (0.47-2.60)	24 (56)	50 (38)	1.39 (0.48-4.04)	1.35 (0.47-3.93)

OR:オッズ比、CI:信頼区間。

a 条件付きロジスティック回帰モデル (matched pairを考慮)。

b ロジスティック回帰モデル。

c 「過去1年間のステロイド全身投与歴」が従属変数の場合、飲酒状況、喫煙状況で調整。

「飲酒」が従属変数の場合、過去1年間のステロイド全身投与歴、喫煙状況で調整。

d 性、年齢で調整。

e 性、年齢、喫煙状況で調整。

f 飲酒量のカテゴリー化: 全対照の分布に基づき、「0」以外のカテゴリーの人数がほぼ同数になるよう分類。

表 3. 喫煙歴とION の関連

	対象者全員 (N=246)				過去1年間のステロイド全身投与歴なし (N=176)			
	症例 (n=90)		対照 (n=156)		症例 (n=43)		対照 (n=133)	
	n (%)	n (%)	OR (95%CI) ^a		n (%)	n (%)	OR (95%CI) ^b	
			Crude	Adjusted ^c			Crude ^d	Adjusted ^e
喫煙状況								
全く吸わない	29 (32)	72 (46)	1	1	12 (28)	62 (47)	1	1
禁煙した	26 (29)	39 (25)	1.73 (0.82-3.63)	1.60 (0.67-3.81)	13 (30)	32 (24)	1.35 (0.50-3.62)	1.23 (0.45-3.33)
現在吸っている	35 (39)	45 (29)	2.23 (1.09-4.59)	1.97 (0.82-4.75)	18 (42)	39 (29)	1.73 (0.67-4.45)	1.61 (0.62-4.17)
1日の喫煙本数 ^f								
0 (全く吸わない)	29 (32)	72 (46)	1	1	12 (28)	62 (47)	1	1
< 20	22 (24)	44 (28)	1.41 (0.69-2.88)	1.06 (0.44-2.57)	7 (16)	37 (28)	0.77 (0.26-2.30)	0.72 (0.24-2.17)
≥ 20	39 (43)	40 (26)	3.25 (1.47-7.16)	3.66 (1.39-9.65)	24 (56)	34 (26)	2.44 (0.96-6.17)	2.23 (0.87-5.69)
1日の喫煙本数(現在) ^f								
0 (全く吸わない+禁煙した)	55 (61)	111 (72)	1	1	25 (58)	94 (71)	1	1
< 15	11 (12)	20 (13)	1.22 (0.53-2.83)	0.86 (0.31-2.43)	2 (5)	18 (14)	0.37 (0.08-1.76)	0.35 (0.07-1.71)
≥ 15	24 (27)	25 (16)	2.21 (1.07-4.60)	2.27 (0.94-5.48)	16 (37)	21 (16)	2.41 (1.03-5.65)	2.36 (0.99-5.59)
積算喫煙本数(1日の喫煙本数×喫煙年数)								
0 (全く吸わない) ^f	29 (32)	72 (46)	1	1	12 (28)	62 (47)	1	1
< 350	27 (30)	42 (27)	1.76 (0.87-3.54)	1.54 (0.68-3.50)	10 (23)	37 (28)	1.13 (0.41-3.10)	1.07 (0.39-2.96)
≥ 350	34 (38)	42 (27)	2.31 (1.10-4.85)	2.22 (0.90-5.49)	21 (49)	34 (26)	2.00 (0.78-5.12)	1.81 (0.70-4.71)

OR: オッズ比, CI: 信頼区間。

a 条件付きロジスティック回帰モデル (matched pair を考慮)。

b ロジスティック回帰モデル。

c 過去1年間のステロイド全身投与歴、飲酒状況で調整。

d 性、年齢で調整。

e 性、年齢、飲酒状況で調整。

f 本数のカテゴリ化: 全対照の分布に基づき、「0」以外のカテゴリの人数がほぼ同数になるよう分類。

表 4 に、併存疾患の治療歴・既往歴とION の関連を示す。対象者全員の検討で、調整 OR が少なくとも境界域の有意性を示した因子は、①肝疾患の治療歴、②糖尿病の既往歴、③高尿酸血症の既往歴、④骨粗しょう症の既往歴、⑤SLE の既往歴、であった(②は OR が 1 より低下、その他は OR が 1 より上昇)。「(SLE を含む) 膠原病の既往歴」「SLE を除いた膠原病の既往歴」の調整 OR は、いずれも有意ではなかった。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者に限ったところ、上記①～④の因子の調整 OR は、少なくとも境界域の有意性を保持していた。なお、当該集団では症例・対照ともに全員が「SLE の既往なし」であったため、ION に対する SLE の OR を算出することができなかった。

女性を対象に、経口避妊薬の内服歴とホルモン補充療法の既往歴について検討した結果を表 5 に示す。「経口避妊薬内服あり」の OR は、単変量解析で有意に上昇した (crude OR: 3.92, 95%CI: 1.01-15.2)。「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、「経口避妊薬内服あり」の単変量 OR はさらに上昇し (10.4)、内服期間が長いほどより高い OR を示した (24 ヶ月以上内服の OR: 11.8)。しかし、「経口避妊薬内服あり」の者が非常に少なかったことから (女性 115 人のうち 8 症例 5 対照のみ)、表 2～4 と同じ多変量モデルは

適合せず、調整 OR を算出することはできなかった。ホルモン補充療法についてはIONとの関連を認めなかった。

表 4. 併存疾患の治療歴・既往歴とIONの関連

	対象者全員 (N=246)				過去1年間のステロイド全身投与歴なし (N=176)			
	症例 (n=90)	対照 (n=156)	OR (95%CI) ^a		症例 (n=43)	対照 (n=133)	OR (95%CI) ^b	
	n (%)	n (%)	Crude	Adjusted ^c	n (%)	n (%)	Crude ^d	Adjusted ^e
治療歴								
肝疾患 ^f								
なし	84 (93)	153 (98)	1	1	38 (88)	130 (98)	1	1
あり	6 (7)	3 (2)	3.00 (0.74-12.2)	3.82 (0.83-17.6)	5 (12)	3 (2)	5.47 (1.19-25.2)	4.60 (0.96-22.0)
B型肝炎 ^f								
なし	88 (98)	156 (100)	1	1	41 (95)	133 (100)	1	1
あり	2 (2)	0 (0)	NA	NA	2 (5)	0 (0)	NA	NA
C型肝炎 ^f								
なし	89 (99)	156 (100)	1	1	42 (98)	133 (100)	1	1
あり	1 (1)	0 (0)	NA	NA	1 (2)	0 (0)	NA	NA
アルコール性肝炎・肝障害 ^f								
なし	87 (97)	155 (99)	1	1	40 (93)	132 (99)	1	1
あり	3 (3)	1 (1)	5.16 (0.53-50.4)	7.58 (0.63-90.7)	3 (7)	1 (1)	6.82 (0.67-69.2)	5.96 (0.49-73.1)
膵疾患 ^f								
なし	88 (98)	155 (99)	1	1	41 (95)	132 (99)	1	1
あり	2 (2)	1 (1)	3.24 (0.29-36.6)	8.66 (0.40-187)	2 (5)	1 (1)	7.63 (0.64-90.7)	8.84 (0.63-124)
臓器移植								
なし	90 (100)	156 (100)	1	1	43 (100)	133 (100)	1	1
あり	0 (0)	0 (0)	NA	NA	0 (0)	0 (0)	NA	NA
既往歴(医師診断による)								
高血圧								
なし	61 (68)	122 (78)	1	1	29 (67)	107 (80)	1	1
あり	29 (32)	34 (22)	1.84 (0.93-3.63)	1.87 (0.83-4.18)	14 (33)	26 (20)	1.56 (0.65-3.72)	1.50 (0.61-3.66)
脂質異常症								
なし	63 (70)	118 (76)	1	1	28 (65)	101 (76)	1	1
あり	27 (30)	38 (24)	1.37 (0.70-2.67)	1.77 (0.79-3.98)	15 (35)	32 (24)	1.24 (0.55-2.82)	1.30 (0.56-3.03)
糖尿病								
なし	85 (94)	137 (88)	1	1	42 (98)	116 (87)	1	1
あり	5 (6)	19 (12)	0.32 (0.10-0.99)	0.24 (0.06-1.05)	1 (2)	17 (13)	0.12 (0.01-0.94)	0.10 (0.01-0.87)
高尿酸血症								
なし	72 (80)	145 (93)	1	1	31 (72)	124 (93)	1	1
あり	18 (20)	11 (7)	3.53 (1.43-8.70)	10.5 (2.98-37.0)	12 (28)	9 (7)	3.93 (1.46-10.6)	3.98 (1.44-11.0)
骨粗しょう症								
なし	80 (89)	154 (99)	1	1	40 (93)	131 (99)	1	1
あり	10 (11)	2 (1)	17.6 (2.24-138)	18.0 (2.01-161)	3 (7)	2 (2)	4.21 (0.64-27.8)	6.50 (0.80-52.6)
悪性腫瘍(含:血液悪性疾患)								
なし	84 (93)	146 (94)	1	1	39 (91)	124 (93)	1	1
あり	6 (7)	10 (6)	1.05 (0.37-3.02)	1.38 (0.36-5.27)	4 (9)	9 (7)	1.57 (0.43-5.77)	1.81 (0.47-6.96)
膠原病								
なし	61 (68)	137 (88)	1	1	41 (95)	127 (95)	1	1
あり	29 (32)	19 (12)	4.40 (2.11-9.19)	1.41 (0.54-3.68)	2 (5)	6 (5)	1.67 (0.29-9.60)	1.61 (0.27-9.50)
全身性エリテマトーデス								
なし	78 (87)	154 (99)	1	1	43 (100)	133 (100)	1	1
あり	12 (13)	2 (1)	22.5 (2.92-174)	8.28 (0.93-73.4)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
膠原病(除:全身性エリテマトーデス)								
なし	71 (79)	138 (88)	1	1	41 (95)	127 (95)	1	1
あり	19 (21)	18 (12)	2.35 (1.12-4.97)	0.68 (0.24-1.90)	2 (5)	6 (5)	1.67 (0.29-9.60)	1.61 (0.27-9.50)
腎不全								
なし	86 (96)	150 (96)	1	1	43 (100)	129 (97)	1	1
あり	4 (4)	6 (4)	1.16 (0.32-4.14)	0.52 (0.10-2.68)	0 (0)	4 (3)	NA	NA
HIV感染症								
なし	90 (100)	156 (100)	1	1	43 (100)	133 (100)	1	1
あり	0 (0)	0 (0)	NA	NA	0 (0)	0 (0)	NA	NA

OR:オッズ比、CI:信頼区間。

a 条件付きロジスティック回帰モデル(matched pairを考慮)。

b ロジスティック回帰モデル。

c 過去1年間のステロイド全身投与歴、飲酒状況、喫煙状況で調整。

d 性、年齢で調整。

e 性、年齢、飲酒状況、喫煙状況で調整。

f 「続けて3ヵ月以上の治療を受けた」場合、「治療歴あり」と定義。

表 5. 経口避妊薬内服歴、ホルモン補充療法施行歴と ION の関連 (女性)

	対象者全員 (N=115)				過去1年間のステロイド全身投与歴なし (N=76)			
	症例 (n=41) n (%)	対照 (n=74) n (%)	OR (95%CI) ^a		症例 (n=11) n (%)	対照 (n=65) n (%)	OR (95%CI) ^b	
			Crude	Adjusted ^c			Crude ^d	Adjusted ^e
経口避妊薬内服								
なし	33 (80)	69 (93)	1	1	7 (64)	62 (95)	1	1
あり	8 (20)	5 (7)	3.92 (1.01-15.2)	NA ^f	4 (36)	3 (5)	10.4 (1.87-58.0)	NA ^f
経口避妊薬の内服期間(カ月) ^f								
0	33 (80)	69 (93)	1	1	7 (64)	62 (95)	1	1
< 24	4 (10)	2 (3)	5.77 (0.62-53.6)	NA ^f	1 (9)	1 (2)	7.68 (0.42-140)	NA ^f
≥ 24	4 (10)	3 (4)	2.98 (0.53-17.0)	NA ^f	3 (27)	2 (3)	11.8 (1.63-85.3)	NA ^f
ホルモン補充療法								
なし	36 (88)	68 (92)	1	1	10 (91)	60 (92)	1	1
あり	5 (12)	6 (8)	1.77 (0.50-6.24)	NA ^f	1 (9)	5 (8)	1.14 (0.12-11.1)	NA ^f
ホルモン補充療法の施行期間(カ月) ^f								
0	36 (88)	68 (92)	1	1	10 (91)	60 (92)	1	1
< 12	1 (2)	2 (3)	1.14 (0.10-12.9)	NA ^f	1 (9)	2 (3)	3.53 (0.27-46.1)	NA ^f
≥ 12	4 (10)	4 (5)	2.02 (0.50-8.14)	NA ^f	0 (0)	3 (5)	NA ^h	NA ^f

OR:オッズ比、CI:信頼区間。

a 条件付きロジスティック回帰モデル (matched pairを考慮)。

b ロジスティック回帰モデル。

c 過去1年間のステロイド全身投与歴、飲酒状況、喫煙状況で調整。

d 性、年齢で調整。

e 性、年齢、飲酒状況、喫煙状況で調整。

f 全対照の分布に基づき、「0」以外のカテゴリーの人数がほぼ同数になるよう分類。

g モデルが適合せず。

h 計算できず。

4. 考察

1) ステロイド全身投与歴、飲酒歴、喫煙歴

本研究では、過去1年間のステロイド全身投与によりIONリスクが約7倍上昇した。また、非喫煙者と比較すると、1日15本以上あるいは20本以上の喫煙でIONリスクが約2~4倍上昇する傾向を認めた。これらのリスク推定値は、研究班が過去に実施した症例・対照研究の結果^{1,5,9}と比べると低い値である。過去の研究では、ステロイド全身投与歴を有しないION患者を症例として登録¹⁾、対照は整形外科からのみ選定^{1,5,9}など、症例と対照の適格基準が本研究とは異なることが一因と考えられる。

飲酒とIONの正の関連も、以前より複数の症例・対照研究で確認されてきた^{1, 11)}。しかし、「習慣飲酒」と「機会飲酒」の影響を区別して検討した報告はない。本研究では、これらを区別することで、飲酒によるIONリスク上昇が、習慣的な飲酒によるものか、機会飲酒のように頻度が低くとも1日当たりの飲酒量が多い場合はIONリスクが上昇するのかを検証できると考えられる。現時点では、「IONリスクは習慣飲酒のみで上昇」という結果を得た。過去の症例・対照研究では、「飲酒には即時効果・累積効果の双方が存在する¹⁾」と考えられているが、本研究結果からは、累積効果の方が大である可能性が示唆された。なお、習慣飲酒では、「3合以上を毎日、1年

以上飲酒」といったいわゆる多量飲酒だけでなく、「1日当たり約40g(≒日本酒2合)」「週当たり約130g(≒日本酒1合毎日)」といったカテゴリーですでに有意なリスク上昇を認めた。今後、男女別の検討やthresholdの模索など、より詳細な分析が求められるが、そのためには対象者数の蓄積が必須である。

治療歴・既往歴については、対象者全員でみると、SLEの調整ORは有意に上昇したが、「(SLEを含む)膠原病の既往歴」「SLEを除いた膠原病の既往歴」の調整ORは有意ではなかった。膠原病は、どの疾患であってもステロイド全身投与を要する可能性が高いと考えられるが、当該疾患へのステロイド投与によるIONリスク上昇は、疾患の種類により異なることを示唆するものと考えられる。「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、肝疾患、糖尿病、高尿酸血症、骨粗しょう症の4疾患の調整ORが有意な上昇または低下を示した。過去の研究でも、肝疾患と高尿酸血症については、ステロイドや飲酒・喫煙とは独立した関連因子である可能性が指摘されている^{1,9)}。一方、糖尿病によるリスク低下、骨粗しょう症によるリスク上昇については、IONの発生メカニズムの観点からは説明し難い。本研究では、多変量解析の手法により、ステロイド、飲酒・喫煙の影響を調整しているものの、完全に影響を除いたとはいえないことから、残余交絡による見かけ上の関

連である可能性は否定できない。本結果については、今後も慎重に検討する必要がある。

今回、治療歴の一環として、女性を対象に経口避妊薬内服歴とホルモン補充療法施行歴について検討した。単変量解析では、経口避妊薬内服歴を有する者でIONリスクが約4倍上昇し、「過去1年間のステロイド全身投与歴なし」の者に限った場合のリスク上昇は約10倍であった。経口避妊薬内服歴を有する者が非常に少なかったため、表2～4と同じ多変量解析モデルは適合しなかったが、別のモデルでステロイド・飲酒・喫煙の影響を調整(ステロイドについては「過去1年間のステロイド全身投与歴の有無」、飲酒・喫煙については「累積飲酒量」「累積喫煙本数」を説明変数としてモデルに投入)した結果、有意な正の関連は残った。経口避妊薬内服により血液凝固能が亢進することは広く知られている。また、SLE患者へのステロイド投与時に抗凝固剤内服を併用することによりIONリスクが低下すると報告されていることから¹²⁾、本研究の結果はION発生メカニズムの側面からも説明可能である。なお、ヒトを対象とした研究で、経口避妊薬内服とIONの関連を直接検証したものはないが、経口避妊薬を長期服用した後に妊娠した女性が、妊娠第三3半期に大腿骨頭壊死を発症したという症例報告はある¹³⁾。

本研究の長所は、ION調査研究班員の所属施設が参加しているため、症例定義が厳格に満たされていることである。また、表2より、90症例のうち過去1年間のステロイド全身投与歴を有するものは52%であった。この割合は、これまでION調査研究班が報告してきた定点モニタリングの結果と一致していることから⁷⁾、本研究におけるION症例の選定に大きな偏りはないと考えられる。また、病院ベースの症例・対照研究における「対照」は、疫学理論上、「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ことに加え、幅広い診療から対照を選定しているため、選択バイアス(selection bias)が生じている可能性は低く、研究デザインの質は高いと考えている。

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、多施設共同症例・対照研究を実施している。平成22(2010)年6月から研究を開始し、計28施設の協力を得て対象者を登録してきた。平成26(2014)年8月以降は、23施設から継続参加の同意を得て、150症例300対照を目標に登録を続

けている。

今回、平成22(2010)年6月～平成26(2014)年5月の4年間に登録された115症例167対照のうち、1:N matched pairを完成している90症例156対照(90 pair)を対象に、IONの関連因子を検討した。現時点で得られた結果は以下の通りである。

- ・ 過去1年間のステロイド全身投与によりIONリスク上昇
- ・ 習慣飲酒でIONリスク上昇
- ・ 機会飲酒はIONと関連せず
- ・ 喫煙でIONリスク上昇
- ・ 経口避妊薬内服がIONリスクを上昇させる可能性

今後は目標対象者数に向けた登録を継続するとともに、他の因子に着目した検討や、より詳細な分析を進める。また、IONはmultifactorialな疾患と考えられていることから、各種要因の交互作用の評価も視野に入れる必要がある。

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, 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(5):530-538.
- 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, 1997; 51-58.

- 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頭壊死症調査研究班平成7年度研究報告書, 1996;17-22.
- 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, 1999;169-174.
- 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):185-191.
- 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.* 2013;95-B(3):320-325.
- 7) 高橋真治, 福島若葉, 廣田良夫, 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—15年間(1997年~2011年)の集計結果(新患例)—. 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24年度総括・分担研究報告書, 2013;51-62.
- 8) 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):2715-2724.
- 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):730-736.
- 10) 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. 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25年度総括・分担研究報告書, 2014;61-69.
- 11) 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):115-123.
- 12) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y, Ohta A. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus.* 2006;15(6):354-357.
- 13) Caniggia M1, Maniscalco P, Pagliantini L. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. Report of two cases. *Panminerva Med.* 1994;36(2):91-94.

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究

池川志郎（理化学研究所・統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子（疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子）の同定、及び分子病態の解明のためのゲノム医科学研究を行なった。患者サンプル計 1,764 例について、臨床情報を収集し、ゲノム DNA を抽出し、チャート化した患者臨床情報をデータベース化した。このうち、1,168 例の特発性大腿骨頭壊死症患者（ステロイド性、アルコール性、狭義の特発性）で、既報の II 型コラーゲン遺伝子（*COL2A1*）の変異、c.3508G>A (p.Gly1170Ser) を解析したが、この変異を持つ患者はいなかった。また、31 例の非家族性の狭義特発性大腿骨頭壊死症患者を対象に全エクソン解析を行ない、*COL2A1* の遺伝子変異を検索したが、変異を持つ患者はいなかった。*COL2A1* 遺伝子変異は特発性大腿骨頭壊死症の原因とは考えにくい。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の遺伝的要因（疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子）を解明する。

2. 研究方法

九州大学病院整形外科、および共同研究施設に入院中、もしくは通院中で、厚生労働省診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者の中で、本遺伝子解析研究用の採血に同意した患者を対象とする。対象者から提供された末梢血や病変組織などのサンプルから、ゲノム DNA、RNA、タンパク等の生体分子を抽出する。これらのサンプルを用いて、シーケンス解析、ゲノムワイド相関解析 (genome-wide association study: GWAS) 等のゲノム医科学的解析を行ない、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子を同定し、その機能を解明する。

3. 研究結果

診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症（ステロイド性、アルコール性、狭義の特発性の 3 型に亜分類）と診断された患者から提供された末梢血や病変組織からゲノム DNA を抽出し、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化した。今回の研究期間内に、計 1,764 例を収集した。

このうち、1,168 例について、既報（文献 1-3）の II 型コラーゲン遺伝子（*COL2A1*）の遺伝子変異、c.3508G>A (p.Gly1170Ser) をインベーター法にて

解析した。この変異を持つ患者はいなかった。

また、狭義特発性大腿骨頭壊死症 31 例（うち両側例 28 例。全例特発性大腿骨頭壊死症の家族歴なし）を対象に、全エクソン解析を行ない、*COL2A1* の全エクソンの遺伝子変異を検討した。変異を持つ患者はいなかった。

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の中には *COL2A1* 遺伝子の変異によるものが存在するとされ、いくつかの家系例が報告されている。中でも c.3508G>A 変異は東アジア人に好発し、日本人でも報告されている（文献 1-3）。しかし、今回の我々の非家族例についての大規模な検索では、この変異を含む既報の *COL2A1* 遺伝子変異も、新規の変異もみつからなかった。過去の報告例の X 線像、MRI 像の再検討、及びその常染色体優性遺伝の遺伝形式に合致する家族性などから、これら *COL2A1* 遺伝子変異による特発性大腿骨頭壊死症とされた例は、現実には特発性大腿骨頭壊死症ではなく、骨端の異形成 (epiphyseal dysplasia) をきたした骨系統疾患であると考えられた。大腿骨頭壊死症の正確な予後の予測、及びそれに基づく適切な治療のためには、このような特発性大腿骨頭壊死症類似の病像を示す疾患を的確に鑑別していく必要がある。そのためには、*COL2A1* 遺伝子以外の新たな原因遺伝子の同定と、効果的な遺伝子変異のスクリーニングのシステムが必要である。今後、狭義特

発性大腿骨頭壊死症 31 例の全エクソン解析のデータを検討し、COL2A1 以外の遺伝子の変異を検索する。

5. 結論

II 型コラーゲン遺伝子変異は特発性大腿骨頭壊死症の原因とは考えにくい。

6. 研究発表

1. 論文発表

1) 池川志郎. 骨関節疾患におけるゲノム医学研究の現状と展望—骨・関節疾患におけるゲノム医学の進歩. 整形・災害外科 2014;57(1):69-76.

2) 坂本悠磨, 山本卓明, 岩本幸英, 菅野伸彦, 久保俊一, 池川志郎. 特発性大腿骨頭壊死症のゲノム解析—GWASによる疾患感受性遺伝子の同定を目指して. 整形・災害外科 2014;57(13):1731-1740.

2. 学会発表

1) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の原因と病態の解明: パーソナルゲノム時代の疾患研究の現状と問題点, 愛媛大学大学院医学系研究科セミナー. 東温, 2012.4.21

2) 池川志郎. 骨・関節疾患のゲノム解析 — パーソナルゲノム時代の疾患研究, 第 32 回日本骨代謝学会学術集会. 大阪, 2014.7.24

3) 池川志郎. ゲノム研究の進歩と臨床への応用—整形外科領域の現状と課題—, 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島, 2014.10.10

4) 池川志郎. ゲノムからの疾患の解明 — 骨関節疾患を例に一, 第 4 回 臨床ゲノム医療学会. 東京, 2014.11.30

5) Ikegawa S. Genomic Study of Skeletal Diseases. 2nd Asia-Pacific Bone & Mineral Research Meeting. Seoul. May 31, 2014.

6) Ikegawa S. Genomic Study of Common Diseases 常見疾病的基因组研究. 1st Chinese Osteoarthritis Annual Congress. Nanjing. Oct 12, 2014.

7) Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases in East Asia. 59th Annual meeting of the Japan Society of Human Genetics. Tokyo. Nov 22, 2014.

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) 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.

2) 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.

3) Su P, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, Mow CS, Mason JC, Huang D, Wang Y. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. Arthritis Rheum. 2008;58:1701-1706.

狭義の特発性大腿骨頭壊死症における遺伝子解析

—COL2A1 変異の有無の検証

坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英
池川志郎

(九州大学大学院医学研究院 整形外科)
(理化学研究所 統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム)

近年、家系内に多発した狭義の特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 患者において、先天性脊椎骨端異形成症などの骨系統疾患の原因遺伝子である COL2A1 の変異が報告されている。しかし、阻血性壊死とされている ION と、骨端異形成とが、同一の遺伝子異常による病態であるとは考えにくい。厚生労働省 ION 研究班参加施設において、狭義 ION と診断された患者 31 名に対し、全エクソン解析を行った。その結果、全例に COL2A1 変異を認めなかった。狭義 ION と COL2A1 との関連性は否定的である。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (以下 ION) は多因子遺伝病と考えられている。特に狭義 ION は、ステロイドやアルコールなどの環境因子の影響がないので、遺伝因子の影響が強い可能性がある。近年、家系内に多発した狭義 ION 患者において、先天性脊椎骨端異形成症などの骨系統疾患の原因遺伝子である COL2A1 の変異が報告されている^{1),2),3)}。しかし、ION 患者において、家族歴があることは極めて稀である。また、阻血性壊死とされている ION と、骨端異形成とが、同一の遺伝子異常による病態であるとは考えにくい。本研究の目的は、狭義 ION 患者における COL2A1 変異の有無を検証することである。

2. 研究対象

厚生労働省 ION 研究班参加施設において、狭義 ION と診断された患者 31 名 (男性 17 名、女性 14 名) を対象とした (表 1)。男性群は、平均身長 168.8 cm、平均体重 71.2 kg、調査時平均年齢 42.6 歳、発症時平均年齢 34.1 歳だった。女性群は、順に 153.8 cm、53.2 kg、54.3 歳、35.5 歳だった。このうち 28 例は両側例かつ発症年齢 45 歳以下と比較的若年であり、遺伝因子の影響が強い可能性が考えられた。また、全例 ION の家族歴はなかった。

3. 研究方法

患者末梢血由来の DNA を使用し、全エクソン解析を行った。その中から、COL2A1 遺伝子に認めた塩基変化を検討した。

4. 研究結果

表 2 に示すように、1 例にのみ、COL2A1 における塩基変化を認めた : rs201817670 (c.343G>A, p.Ala115Thr)。rs201817670 のアレル頻度は、日本人エクソームシーケンスのデータベース⁴⁾によると、0.004 だった。

もし、rs201817670 が狭義 ION の原因ならば、日本人における狭義 ION の発生頻度は 125 人に 1 人となる。ION の発生頻度がそんなに高くないのは明らかのため、この塩基変化は、病的な変異ではなく、単なる多型と考えられた。

すなわち、COL2A1 に明らかな遺伝子変異を認めなかった。

表 1. 本研究の狭義 ION 患者 31 例の臨床情報

	調査時 年齢	身長	体重	発症時 年齢
男性	42.6 歳	168.8 cm	71.2 kg	34.1 歳
17 例	(28-64)	(160-182)	(59-119)	(23-42)
女性	54.3 歳	153.8 cm	53.2 kg	35.5 歳
14 例	(31-86)	(144-163)	(33-72)	(16-68)

表 2. 全エクソン解析結果—COL2A1 塩基変化の数

全 31 例	COL2A1 の塩基変化
30	無
1	有 (1)

5. 考察

参考論文 1)-3)では、該当家系だけでなく、一般健康人の遺伝子解析が同時に行われている。しかし、家族歴のない(孤発例の)通常の ION 患者でも遺伝子解析が行われているのは、参考論文 1)のみだった。論文の中の孤発例 ION の誘因を表 3 に示したが、狭義 ION は 10 例しか検討されていなかった。また、遺伝子解析は、論文中で変異が同定されたエクソン 33, 50 に限定されていた。自験例では、解析した 31 例すべてが家族歴のない狭義 ION 患者であり、さらに、COL2A1 の全エクソンを評価したうえで、変異を認めなかった。本研究は、家族歴のない狭義 ION と COL2A1 との関連性がないことを、より強く裏付けるものだった。

表 3. 参考論文 1)における孤発例の内訳

誘因	家系 A (12 人)	家系 B (11 人)	家系 C (3 人)	孤発例 (65 人)
なし	12	11	3	10
SLE	0	0	0	10
ステロイド	0	0	0	6
アルコール	0	0	0	31
ステロイド & アルコール	0	0	0	8

骨端異形成は ION の除外診断に含まれており^{5), 6)}、また、ION 患者において家族歴があることは極めて稀である。それゆえ、参考論文 1)-3)のような、ION 患者が 3-4 世代にわたり多発するような大家系においては、その診断の確からしさを十分に検討する必用があると考えられる。実際に、岸谷らは、複数の血縁者が他院で ION と診断されていた COL2A1 変異の 1 家系を報告している⁷⁾。その中で、自施設を受診した股関節痛を有する患者については、“Although our patient’s radiological findings indicated osteonecrosis-like lesions of both femoral heads, the plain radiographic, MRI, and CT

findings were negative for AVN induced by steroids and alcohol.”と、ION とは異なっていたことを述べている。骨端異形成を ION と混同しないよう、慎重かつ十分な検討が必要と考えられる。

6. 結論

自験例の狭義 ION 31 例には COL2A1 変異を認めなかった。狭義 ION と COL2A1 との関連性は否定的であった。

7. 研究発表

- 論文発表
なし
- 学会発表
 - 坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英:狭義の特発性大腿骨頭壊死症における遺伝子解析—COL2A1 変異の有無の検証、第 41 回日本股関節学会、東京、2014.10.31

8. 知的所有権の取得状況

- 特許の取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

9. 参考文献

- 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 Jun 2;352(22):2294-2301.
- Su PL, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, Mow CS, Mason JC, Huang D, Wang Y. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. Arthritis Rheum. 2008 Jun;58(6):1701-1706.
- Li N, Yu J, Cao X, Wu QY, Li WW, Li TF, Zhang C,

Cui YX, Li XJ, Yin ZM, Xia XY. A novel p. Gly630Ser mutation of COL2A1 in a Chinese family with presentations of Legg–Calvé–Perthes disease or avascular necrosis of the femoral head. *PLoS One*. 2014 Jun 20;9(6):e100505.

- 4) Human Genetic Variation Browser. <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/index.html?>
- 5) 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(5):601-605.
- 6) 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 multicentre study. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:590-595.
- 7) Kishiya M, Nakamura Y, Ohishi H, Furukawa K, Ishibashi Y. Identification of a novel COL2A1 mutation (c.1744G>A) in a Japanese family: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Aug 14;8:276.

特発性大腿骨頭壊死症における COL2A1 変異の追試

— c.3508G>A, p.Gly1170Ser (rs121912891) —

坂本悠磨、山本卓明、岩本幸英
池川志郎

(九州大学大学院医学研究院 整形外科)
(理化学研究所 統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム)

近年、家系内に多発した特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 患者において、骨端異形成の代表的な原因遺伝子である COL2A1 の変異が報告されている。しかし、ION の病態は骨端異形成ではなく阻血性壊死であり、ION と COL2A1 との関連性には議論の余地がある。今回我々は、ION の原因とされている COL2A1 変異の 1 つ: c.3508G>A に注目した。厚生労働省 ION 研究班参加施設において収集された ION 患者 1168 名を対象に、同変異の有無を調査した。その結果、全例に c.3508G>A 変異を認めなかった。ION と c.3508G>A(p.Gly1170Ser) との関連性は否定的である。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (以下 ION) は多因子遺伝病と考えられているが、近年、家系内に多発した ION 患者において、先天性脊椎骨端異形成症などの骨系統疾患の原因遺伝子である COL2A1 の変異が報告されている¹⁻⁴⁾。しかし、阻血性壊死である ION と、骨端異形成とが、同一の遺伝子異常による病態であるとは考えにくい。実際に、COL2A1 変異が軟骨に影響をおよぼすことは示されているが、ION の発生との関連は明らかとなっていない^{5,6)}。本研究の目的は、ION 患者における既知の COL2A1 変異の有無を検証することである。

2. 研究対象

厚生労働省 ION 研究班参加施設において、ION と診断された患者 1168 例を対象とした。誘因別の内訳を表 1 に示した。

表 1. 本研究の ION 患者 1168 例の臨床情報

誘因	全 1168 (%)
ステロイド	786 (67.3)
アルコール	281 (24.1)
狭義	95 (8.1)
誘因不明	6 (0.5)

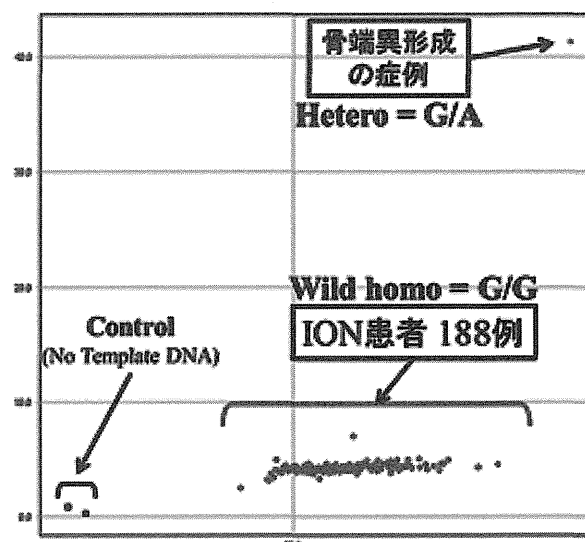
3. 研究方法

患者末梢血由来の DNA を使用し、c.3508G>A のタイピングを行った。タイピングはインバーダー法で行った^{7,8)}。ポジティブコントロールとして、G/A のヘテロ接合である骨端異形成患者の DNA を使用した。

4. 研究結果

1168 例の ION 患者全例を調べたが、c.3508G>A 変異は認められなかった (図 1)。

図 1. c.3508G>A のタイピング結果



散布図中のION患者188例は、横軸方向に偏って分布しており、遺伝子型がG/Gのホモであることがわかる。ポジティブコントロールとして、遺伝子型がG/Aのヘテロと判明している骨端異形成患者のDNAを使用した。残りのION症例でも同様にタイピングを行い、同様の結果だった。

5. 考察

参考論文 1)-3)では、該当家系だけでなく、一般健康人の遺伝子解析が同時に行われている。しかし、家族歴のない(孤発例の)通常のION患者でも遺伝子解析が行われているのは、参考論文 1)のみであり、65例の孤発例のION患者が調査されているだけだった。本研究では、1168例と先行論文を圧倒する規模のION患者を調査しており、全例で c.3508G>A 変異を認めなかった。ゆえに、IONとc.3508G>A (p.Gly1170Ser)変異の関連性は否定的もしくは極めて低いと考える。

骨端異形成はIONの除外診断に含まれており^{7,8}、また、ION患者において家族歴があることは極めて稀である。それゆえ、参考論文 1)-3)のような、ION患者が3-4世代にわたり多発するような大家系においては、その診断の確からしさを十分に検証する必要があると考える。実際に、岸谷らは、複数の血縁者が他院でIONと診断されていたCOL2A1変異の1家系を報告している⁹。その中で、自施設を受診した股関節痛を有する患者については、“Although our patient’s radiological findings indicated osteonecrosis-like lesions of both femoral heads, the plain radiographic, MRI, and CT findings were negative for AVN induced by steroids and alcohol.”と、IONとは異なっていたことを述べている。骨端異形成をIONと混同しないよう、慎重かつ十分な検討が必要と考えられる。

6. 結論

自験例のION患者1168例に、c.3508G>A変異を認めなかった。IONとc.3508G>A変異との関連は否定的である。

7. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

8. 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

9. 参考文献

- 1) 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 Jun 2;352(22):2294-2301.
- 2) Su PI, Li R, Liu S, Zhou Y, Wang X, Patil N, Mow CS, Mason JC, Huang D, Wang Y. Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. Arthritis Rheum. 2008 Jun;58(6):1701-1706.
- 3) Li N, Yu J, Cao X, Wu QY, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, Li XJ, Yin ZM, Xia XY. A novel p. Gly630Ser mutation of COL2A1 in a Chinese family with presentations of Legg-Calvé-Perthes disease or avascular necrosis of the femoral head. PLoS One. 2014 Jun 20;9(6):e100505.
- 4) Kannu P, O’Rielly DD, Hyland JC, Kokko LA. Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1. Am J Med Genet A. 2011 Jul;155A(7):1759-62.
- 5) Su P, Zhang L, Peng Y, Liang A, Du K, Huang D. A histological and ultrastructural study of femoral head cartilage in a new type II collagenopathy. Int Orthop. 2010 Dec;34(8):1333-1339.
- 6) Liang G, Lian C, Huang D, Gao W, Liang A, Peng Y, Ye W, Wu Z, Su P, Huang D. Endoplasmic reticulum stress-unfolding protein response-apoptosis cascade causes chondrodysplasia in a col2a1 p.Gly1170Ser mutated mouse model. PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e86894.
- 7) Ohnishi Y, Tanaka T, Ozaki K, Yamada R, Suzuki

- H, Nakamura Y. A high-throughput SNP typing system for genome-wide association studies. *J Hum Genet.* 2001;46(8):471-477.
- 8) Olivier M, Chuang LM, Chang MS, Chen YT, Pei D, Ranade K, de Witte A, Allen J, Tran N, Curb D, Pratt R, Neefs H, de Arruda Indig M, Law S, Neri B, Wang L, Cox DR. High-throughput genotyping of single nucleotide polymorphisms using new biplex invader technology. *Nucleic Acids Res.* 2002 Jun 15;30(12):e53.
- 9) 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(5):601-605.
- 10) 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 multicentre study. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81:590-595.
- 11) Kishiya M, Nakamura Y, Ohishi H, Furukawa K, Ishibashi Y. Identification of a novel COL2A1 mutation (c.1744G>A) in a Japanese family: a case report. *J Med Case Rep.* 2014 Aug 14;8:27.

SLEにおけるステロイド性大腿骨頭壊死症の疾患関連 SNPs の探索

宮本健史、藤江厚廣、金治有彦、戸山芳昭
船山 敦

(慶應義塾大学医学部 整形外科)
(済生会東部病院 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症は、ステロイドの大量投与やアルコールの多飲などを背景に発症することが知られているが、未だ原因が同定されていない。遺伝的素因を解明する上で、原因遺伝子の同定は、特発性大腿骨頭壊死症の疾患発症予防などの対策開発に役立つと考えられる。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症発症の中でも SLE を原疾患とし、ステロイドの大量療法を受けた患者において、大腿骨頭壊死症の有無から群分けを行い、疾患発症に寄与する疾患関連遺伝子を特定することを目的とする。

2. 研究方法

SLE に対してステロイドのパルス療法などのステロイド大量投与療法を受けた患者のうち、本研究に同意して頂ける患者から採血し、DNA を抽出、genome wide association study (GWAS)により疾患関連遺伝子 (SNPs)を同定する。本研究は慶應義塾大学医学部の他、埼玉医科大学、東京女子医科大学などの倫理委員会の承認を受けて実施する。

3. 研究結果

これまでに、慶應義塾大学医学部の他、埼玉医科大学、東京女子医科大学等において、本研究の倫理申請を行い、承認を受けた。SLE に対しステロイド大量療法を受けた患者のうち、本研究に文書による同意をして頂いた患者、約130名から採血しゲノム DNA を抽出、臨床情報調査表とともに検体を理化学研究所に送付し、同研究所にて GWAS の解析を実施している。現在までのところ、GWAS にて有効な P 値は得られていないが、引き続き検体の収集を続けているところである。

また、大腿骨頭壊死症発症機構の理解のためには、骨代謝の理解が必要と考えられるが、骨代謝研究においては、炎症性の骨破壊に Interleukin-1 receptor-associated kinase-4 が重要な役割を担うことを見いだした(論文発表1)。また、骨粗鬆症発症に hypoxia

inducible factor 1 alpha (HIF1 α)が必須の役割を担うことを見いだしていたが、骨粗鬆症治療剤として用いられる ED71 に HIF1 α の阻害活性があることも見いだしている(論文発表2)。

4. 考察

有効な P 値を達成には検体が足りておらず、また骨代謝の理解も十分ではないと思われる。

5. 結論

引き続き検体の収集と骨代謝に関する研究の進展が必要と考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katsuyama E, Miyamoto H, Kobayashi T, Sato Y, Hao W, Kanagawa H, Fujie A, Tando T, Watanabe R, Morita M, Miyamoto K, Niki Y, Morioka H, Matsumoto M, Toyama Y, Miyamoto T. Interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK4) promotes inflammatory osteolysis by activating osteoclasts and inhibiting formation of foreign body giant cells. J Biol Chem. in press
- 2) Sato Y, Miyauchi Y, Yoshida S, Morita M, Kobayashi T, Kanagawa H, Katsuyama E, Fujie A, Hao W, Tando T, Watanabe R, Miyamoto K, Morioka H, Matsumoto M, Toyama Y, Miyamoto T. The Vitamin D Analogue ED71 but Not 1,25 (OH)2D3 Targets HIF1 α Protein in Osteoclasts. PLoS One. 2014 Nov 6;9(11):e111845.

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
なし