

201510047A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の
改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野伸彦

平成28年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の
改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野伸彦

平成 28 年 3 月

目次

1. 研究者名簿
2. 研究成果報告（総括）
特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と
診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 3
研究代表者 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）
3. 研究成果報告（分担）
 - 1) 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査
（一次調査結果および二次調査の進捗報告） 9
福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
坂井 孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）
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）
中村 好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）
 - 2) 特発性大腿骨頭壊死症の誘因に関する再調査28
畑中 孝之、山本 卓明、本村 悟朗、烏山 和幸、園田 和彦、久保 祐介、宇
都宮 健、岩本 幸英（九州大学大学院医学研究院整形外科）
 - 3) 各種アディポカインの血中及び骨髄液中濃度の比較検討31
福島 達也、穂積 晃、千葉 恒、前田 純一郎、尾崎 誠
（長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻展開医療講座整形外科）
 - 4) 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別診断を要した症例の検討37
安藤 渉、山本 健吾、小山 毅、橋本 佳周、辻本 貴志、大園 健二
（関西労災病院整形外科）
 - 5) 特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に注意を要した症例の検討39
安藤 渉、山本 健吾、小山 毅、橋本 佳周、辻本 貴志、大園 健二
（関西労災病院整形外科）
 - 6) 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率42
黒田 隆、宗 和隆、後藤 公志、松田 秀一（京都大学大学院医学研究科整形外科）
瀧上 伊織、秋山 治彦（岐阜大学大学院医学研究科整形外科）
田中 健之、田中 栄（東京大学大学院医学研究科整形外科）

- 7) 特発性大腿骨頭壊死症の壊死領域の急速な減少、消失44
岡崎 俊一郎、名越 智 (札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座)
山下 敏彦 (札幌医科大学整形外科講座)
- 8) 片側の特発性大腿骨頭壊死診断後 6 週で、新たに対側に壊死を認めた 1 例47
園田 和彦、山本 卓明、本村 悟朗、烏山 和之、久保 祐介、宇都宮 健、
畑中 敬之、岩本 幸英 (九州大学大学院医学系研究院整形外科)
- 9) 特発性大腿骨頭壊死症に対する QOL 評価 多施設研究報告49
上杉 裕子 (神戸大学大学院保健学研究科)
坂井 孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)
関 泰輔 (名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動・形態外科学)
高尾 正樹 (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 (大阪府立急性期・総合医療センター整形外科)
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)
- 10) 患者報告アウトカムから見た初診時ステロイドとアルコール関連特発性大腿骨頭
壊死症患者の QOL の特徴55
関 泰輔、竹上 靖彦、天野 貴文、樋口 善俊、笠井 健広、小松 大悟
(名古屋大学整形外科)
長谷川 幸治 (名古屋大学下肢関節再建学)
- 11) 特発性大腿骨頭壊死症に対する手術治療における患者満足度の評価
～patient-reported outcomes を用いた前向き検討～60
久保 祐介、山本 卓明、本村 悟朗、烏山 和之、園田 和彦、宇都宮 健、
畑中 敬之、岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 12) 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 研究班所属整形外科での ION に対する人工物置換術の登
録監視システム平成27年度調査結果63
人工物置換術(治療Ⅲ)サブグループ
○小林 千益、○松本 忠美、大園 健二、
久保 俊一(元班長)、岩本 幸英(前班長)、菅野 伸彦(班長)
(○サブグループリーダー)
- 13) 特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の長期成績76
森田 大悟、関 泰輔、大倉 俊昭、大澤 郁介

(名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻運動・形態外科学整形外科学)
長谷川 幸治 (名古屋大学大学院医学研究科下肢関節再建学)

- 14) 特発性大腿骨頭壊死症に対する BHA 手術の有用性及び適応限界の検討
- 同時期に施行された THA 手術との長期臨床成績の比較検討-79
久保 宏介、穴戸 孝明、青木 真哉、森島 満、石田 常仁、立岩 俊之、
溝上 達朗、正岡 利紀、山本 謙吾 (東京医科大学整形外科学分野)

- 15) 特発性大腿骨頭壊死症の診療ガイドライン策定
- clinical question(案)の決定-82
坂井 孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)
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)

4. 研究成果の刊行に関する一覧85

研究者名簿

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	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	寄附講座教授
研究分担者	松本忠美	金沢医科大学整形外科学	教授
	渥美 敬	佐々総合病院	名誉院長
	久保俊一	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	教授
	馬渡正明	佐賀大学医学部整形外科学	教授
	須藤啓広	三重大学大学院医学系研究科運動器外科学	教授
	尾崎 誠	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科構造病態整形外科学	教授
	安永裕司	広島県立障害者リハビリテーションセンター	副所長
	大園健二	関西労災病院 整形外科	副院長
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻下肢関節再建学	寄附講座教授
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学	教授
	小林千益	諏訪赤十字病院 整形外科	副院長
	福島若葉	大阪市立大学大学院医学研究科疫学・公衆衛生学	教授
	山本卓明	九州大学大学院医学研究院整形外科	准教授
	伊藤 浩	旭川医科大学整形外科学	教授
	高木理彰	山形大学医学部整形外科学	教授
	松田秀一	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学	教授
	神野哲也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・運動器外科学	講師
	稲葉 裕	横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学	准教授
	名越 智	札幌医科大学学生体工学・運動器治療開発講座	特任教授
	加畑多文	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・医薬保健学域医学類機能再建学	准教授
上杉裕子	神戸大学大学院保健学研究科国際保健学領域	准教授	
三木秀宣	独立行政法人大阪医療センター整形外科	医長	
秋山治彦	岐阜大学整形外科	教授	
大川孝浩	久留米大学医療センター整形外科・関節外科センター	教授	
仲宗根哲	琉球大学大学院医学研究科医科学専攻整形外科学	特任助教	
坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科整形外科学	講師	
研究協力者	小宮節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科運動機能修復学講座整形外科学	教授
	帖佐悦男	宮崎大学医学部整形外科学	教授
	石橋恭之	弘前大学大学院 医学研究科 整形外科学講座	教授
	山本謙吾	東京医科大学整形外科	主任教授
	兼氏 歩	金沢医科大学整形外科学	教授

	加来信広 西井 孝 高尾正樹 山田 晋 間島直彦 藤原一夫 中村順一 山崎琢磨 林 申也 田中健之 高橋大介 溝川滋一 市堰 徹 上島圭一 郎 関 泰輔 宍戸孝明 黒田 隆 佐々木 幹 中西亮介	大分大学医学部整形外科学 大阪府立急性期総合医療センター 大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学 秋田大学大学院医学系研究科整形外科学 愛媛大学大学院医学研究科地域医療再生学講座 岡山大学大学院医学研究科運動器知能化システム開発講座 千葉大学大学院医学研究院整形外科学 広島大学大学院医学研究科人工関節・生体材料学 神戸大学大学院医学研究科整形外科学 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚・運動機能医学講座整形外科学 北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学 金沢医科大学整形外科学 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 名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動・形態外科学講座 東京医科大学整形外科 京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科系外科学講座整形外科学 山形大学医学部整形外科学 昭和大学藤が丘病院整形外科	准教授 整形外科部長 寄附講座講師 講師 教授 寄附講座 准教授 助教 寄附講座 准教授 特命助教 助教 助教 講師 准教授 講師 助教 准教授 助教 助教 准教授 助教
事務局	坂井孝司	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 T E L 06-6879-3552 F A X 06-6879-3559 e-mail onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp	講師

研究成果報告（総括）

特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と

診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究

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)

特発性大腿骨頭壊死症は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害をきたし歩行困難となる重篤な疾患である。その病態は、大腿骨頭が虚血性壊死に陥り、股関節が破壊されるが、詳細な病因・病態は不明である。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし社会経済学的にも大きな問題となっている。加えて、免疫・アレルギー疾患や移植医療に使用されるステロイド剤に関連した副作用の懸念もあり、行政的にも重要な意味を有する。

本背景に基づき、昭和 50 年に本症の調査研究班が組織され、本年で 40 年が経つ。この間、本研究班は日本のみならず世界的にも多大な業績を残し、特発性股関節頭壊死症の疫学、病態解明、診断および予後予測、重症度評価、治療などの指針を提示し、世界に貢献してきた。平成 26 年度からの新たな研究班発足にあたり、その最大の目的を以下の 4 点におく。

- ・全国の疫学調査継続による、世界最大の正確かつ最新の疫学データ収集とその解析
- ・的確かつ精度の高い診断基準を確立し、大腿骨頭壊死症患者の診断の標準化を進める。
- ・全身疾患としての骨壊死(多発性骨壊死)を含めた新たな重症度分類と QOL 評価の実施。
- ・これらを基に総合的な特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン策定を行う。

研究方法として、全国規模の疫学調査を行い、最新で正確な実態を明らかにする。これまで特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査は平成 7 年及び平成 17 年の 2 回行われており、平成 27 年に実施することにより 10 年毎の疫学像の 20 年にわたる変化をとらえることができる。全国疫学調査は他疾患でも実施されているが、10 年毎の調査を 3 回実施しうる可能性のある疾患は、特発性大腿骨頭壊死症のみである。また並行して過去 39 年にわたり行われてきた本研究班における定点モニタリングシステムを継続して記述疫学特性の経年変化を把握し、分析疫学的手法で発生要因についても解析する。

次に、これまで大腿骨頭壊死症の診断基準を用いても、他の疾患が混入されているとする報告もあり、また、Stage 1 における治療をより迅速に行うため、現在の診断基準を見直し、骨壊死患者の超早期診断の標準化を進める。股関節のみならず膝関節・肩関節・足関節など全身の大関節に生じる多発性骨壊死を含めた長期経過を明らかにし、新たな重症度分類と QOL 評価を行い、特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインガイドラインを策定する。

なお、本研究遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報管理には万全を期し、患者の人権を尊重する。

本年度は、研究体制確立と、多施設での研究のための倫理審査を行い、また、各施設において効率的に研究が行われた。

1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、大規模な疫学調査を行い、精度の高い診断基準の確立、重症度分類の改訂を基に、診療ガイドラインを策定する。

2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊により歩行障害をきたし労働能力の低下をきたすなど社会経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。臓器移植や幹細胞移植を含めた移

植医療の発展に伴い、今後ステロイド剤の使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが懸念される。本症の診断・治療体系をガイドラインとして確立する必要がある。

3. 研究の特色・独創的な点

世界に類を見ない大規模な疫学調査を継続し実施することにより、精度の高い診断基準と重症度分類を確立することが可能となり、診療ガイドラインを策定することができる。

1・定点モニタリングシステムの継続と全国疫学調査による疫学像の把握

本研究班での全国疫学調査での推計年間新患者数は3000人程度であり、臨床データを収集するためには疫学的調査が必須である。本研究班において39年間継続されてきた定点モニタリングシステムは、本邦における新規発生数の40%を捉えることができるまでに成長した。難治性疾患研究班の中で、現在まで定点モニタリングシステムを維持・拡大している研究班は他になく、世界的にも注目されている。またこれまで特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査は平成7年及び平成17年の2回行われており、平成27年に実施したことにより他の難病疾患では類を見ない10年毎の疫学像の20年にわたる変化をとらえることができる。全国疫学調査は他疾患でも実施されているが、10年毎の調査を3回実施しうる可能性のある疾患は、特発性大腿骨頭壊死症のみである。

2・精度の高い診断基準の確立

特発性大腿骨頭壊死症患者の診断の標準化を進め、他疾患の混入を減少する。

3・重症度分類の確立と・QOL 評価

多発性骨壊死や非手術例の経過も踏まえ重症度分類を確立しQOL 評価を行う。

4・特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの策定

診断基準と重症度分類の確立、QOL 評価をもとに診療ガイドラインを策定する。

4. 研究計画

全体研究計画

1. 定点モニタリングシステムの継続と全国疫学調査による最新の患者動向の把握及び発生要因の解明
2. 診断基準の確立 最新で精度の高い診断基準の確立
3. 重症度分類の確立 病期分類、病型分類、及び多

発性骨壊死を含めた重症度分類の確立と診療ガイドライン策定にむけた、非手術例の経過も考慮したQOL 評価

4. 大腿骨頭壊死症診療ガイドラインの策定 ①既存治療法の評価 骨頭温存手術/インプラント置換術 ②コンピュータ手術支援システムの効果

平成27年度は下記に重点をおいて研究を遂行した。

1. 疫学調査

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査を実施し、一次調査により738科(回答率:60%)から13,563人の特発性大腿骨頭壊死症患者が報告された。所定の算出式により、2014年1年間の全国における特発性大腿骨頭壊死症受療患者数は約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。2015年8月12日に二次調査を開始し、一次調査で「ION患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付した。近年における特発性大腿骨頭壊死症患者像の把握に重点を置くため、「2012年1月1日～2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。2016年1月31日現在、272科(65%)から2,366症例の個人票を回収した。

2. 診断基準

現在の診断基準は5項目中2項目で確定診断とし、高い感度・特異度を有するが、MRIのband像のみを呈するstage1の症例について、band像1項目のみで確定診断としてよいかどうか引き続き検討した。

3. 重症度分類とQOL 評価

ION初診患者及び手術例を対象に、多施設共同研究を開始した。包括的健康QOL尺度であるSF-12(PCS:身体的健康、MCS:精神的健康、RCS:社会的健康)、股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)、日本整形外科学会股関節機能判定基準(JOAスコア)による調査を行った。2016年1月31日現在、7大学79名の非手術例36名、手術例術前43名から結果が得られた。

4. 診療ガイドラインの策定

人工関節登録の継続およびデータ解析を更に施設数を増やして実施した。平成27年度から疫学・病態・診断・保存治療・骨切り術・再生治療・

人工物置換の章を決定し各々の担当者からなる特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン委員会を構成した。日本整形外科学会と連携しながらガイドライン策定作業を行い、clinical question(CQ)案を作成した。

5. 本年度の成果の総括

本年度の研究成果を項目ごとに要約する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者の報告を参照されたい。

(1)1996年に改訂された特発性大腿骨頭壊死症研究班の診断基準は、整形外科医に広く認知されており、その診断精度、感度、特異度など詳細な研究成果が国際雑誌にも出版されており、この診断基準は、日本整形外科学会の専門医試験にも引用されていることを踏まえ、研究代表者である大阪大学の菅野は、日本整形外科学会として本研究班の特発性大腿骨頭壊死症診断基準を学会で承認されるように申請し、平成26年9月25日に日本整形外科学会でも特発性大腿骨頭壊死症診断基準として承認された。また、予後判定および治療法の選択に重要な病型分類、病期分類において、当研究班の分類を世界的基準とすべく、骨壊死の国際学会である ARCO (Association Research Circulation Osseous)の Vice President Japan に平成27年4月に就任し、平成28年2月29日米国オーランドで開催された ARCO 骨壊死分類 workshop にて、日本の特発性大腿骨頭壊死症研究班の優れた体制と蓄積した膨大なデータにもとづく日本の病型病期分類を国際基準にするよう提案した。

厚生労働省指定難病の特発性大腿骨頭壊死症の調査個人票の改訂に協力し、修正案を平成28年2月15日にまとめた。

本研究班で策定する特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインは、日本整形外科学会の特発性大腿骨頭壊死症ガイドラインともなることを平成28年1月27日の日本整形外科学会理事会で承認された。

(2)大阪市立大学の福島らは、全国疫学調査を実施し、一次調査により特発性大腿骨頭壊死症受療患者数を推定した。全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に以下のように選定した。一般病院99床以下:5%、100-199床:10%、200-299床:20%、300-399床:40%、400-499床:80%、500床以上:100%、大学病院:100%、特別階層(病床規模

にかかわらず、特に特発性大腿骨頭壊死症患者が集中すると考えられる45病院):100%である。調査対象診療科に、依頼状と特発性大腿骨頭壊死症診断基準を送付した。返信用はがきにより、当該診療科における2014年1年間(2014年1月1日~12月31日)の特発性大腿骨頭壊死症受診患者数(初診・再診を問わず、総ての特発性大腿骨頭壊死症患者が対象)について回答を依頼した。全国の整形外科4,847科から1,226科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。738科(回答率:60%)から13,563人の特発性大腿骨頭壊死症患者が報告された。所定の算出式により、2014年1年間の全国における特発性大腿骨頭壊死症受療患者数は約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。

2015年8月12日に二次調査を開始し、一次調査で「ION患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付した。近年における特発性大腿骨頭壊死症患者像の把握に重点を置くため、「2012年1月1日~2014年12月31日(最近3年間)に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼した。2016年1月31日現在、272科(65%)から2,366症例の個人票を回収した。本報告書では、2,350症例を解析対象とした予備集計を行った。

(3)九州大学の畑中らは、特発性大腿骨頭壊死症の関連因子による分類について、患者の自己申告に基づいた限られた時間での問診情報で行っているが、改めて患者のステロイド投与歴、アルコール飲酒量を詳しくアンケートで聴取すると、関連因子の有無の割合が変化するかを調査し、詳細なアンケートにより飲酒因子の割合が高まることを報告した。

(4)長崎大学の福島らは、人工股関節手術の際にステロイド内服群とコントロール群における血液及び骨髓液を採取し、Adiponectin、Leptin、PAI-1(plasminogen activator inhibitor 1)の量をEnzyme Linked Solvent Assay (ELISA)を用いて測定した。血液と骨髓液中の濃度を比較するとAdiponectin、Leptinには有意差を認めなかったが、PAI-1では明らかにステロイド内服患者の骨髓液中の量が多かった。またLeptinとPAI-1は血液中、骨髓液中ともステロイド内服群の方がコントロール群より高濃度であった。背景因子の客観的診断に使用できる可能性を示唆する。

(5)関西労使病院の安藤らは、一般整形外科医により特発性大腿骨頭壊死症と診断され紹介された50例

の診断基準運用の適切さと診断精度を分析した。24例(48%)が特発性大腿骨頭壊死症ではなく、当研究班および日本整形外科学会の診断基準をみたしていないものがほとんどであった。放射線科医のMRIのみでの診断が、その中に多く含まれていた。

(6)京都大学の黒田らは、特発性大腿骨頭壊死症505例について、その背景因子、診断時病型、病期別での自然経過と選択された治療法について調査した。診断時、238例47%が圧潰していた。圧潰症例を含めた診断時病型と生存分析(Kaplan-Meier法)による診断後5年での圧潰率はType Aは圧潰率0%、Type Bは20%、Type C1は60%、Type C2は95%、全体での圧潰率は75%であった。診断時にStage 2までの未圧潰症例での5年圧潰率はType Aは0%、Type Bは8%、Type C1は37%、Type C2は85%、Type C全体で61%、ステロイド性47%、アルコール性46%、特発性46%であった。診断時Stage 1の症例の5年圧潰率は36%、Stage 2で57%、Stage 2までの全体で47%であった。診断時にアルコール性と特発性、片側例での圧潰率が高かった(Log-rank test)。手術は264例(52%)でTHAが203例、骨切り34例、血管柄付き骨移植10例、人工骨頭6例などであった。

(7)札幌医科大学の岡崎らは、特発性大腿骨頭壊死症の予防介入後の集団で、MRI検査にて大腿骨頭壊死の発生確認後、早期に壊死領域の縮小、消失を認める症例があることを報告した。

(8)神戸大学の上杉らは、特発性大腿骨頭壊死の非手術例36名、手術前例43名の日本整形外科学会股関節機能判定基準(JOAスコア)、包括的健康QOL尺度であるSF-12(PCS: 身体的健康、MCS: 精神的健康、RCS: 社会的健康)、股関節評価尺度である日本整形外科学会股関節疾患評価質問票(JHEQ)、Oxford Hip Score(OHS)を用いた股関節機能及びQOL評価結果を分析した。非手術患者と手術前患者の得点は、JOAスコアとJHEQの痛み、ADLは手術前患者(手術側関節)が悪かった。股関節の不満も手術前患者の方が悪かったが、メンタル、OHS、SF-12は非手術患者の方が悪かった。年齢について45歳以下(n=36, 平均年齢34.0歳)と46歳以上(n=40, 平均年齢58.4歳)の2群で検討したところ、SF-12のPCS、RCS以外は年齢が高い群が悪かった。性別では、

すべての項目において女性の方が悪かった。関連因子ではステロイド投与歴・習慣飲酒歴の両方がない狭義の特発性の得点がすべての項目において悪かった。病型ではType C2でJOAスコア、JHEQ痛み、ADL、OHS、SF-12のPCSが悪かったが、Type C1でJHEQメンタル、股関節の不満が悪かった。病期ではSF-12のMCSのみStage 2が悪かったが、他はStage 3Bが悪かった。得点が悪い傾向にあったのは、手術例術前患者(手術側)、高齢女性、狭義の特発性の患者であった。病型・病期による特徴などは、今後対象者数を増やして検討する必要性が示唆された。

(9)名古屋大学の関らは、ステロイド関連(S群)とアルコール関連(A群)の特発性大腿骨頭壊死症患者の初診時QOLを比較し、その特徴を明らかにした。2014年度専門外来を初診した治療未介入のS群13名とA群10名に対して、患者報告アウトカムを用いてQOLを比較した。JHEQ疼痛とSF-36サマリスコアの役割・社会的健康度は、S群よりA群で有意に低かった。A群は全例就労しており70%が重労働、S群は54%が未就労と回答した。1週間の平均仕事時間は有意にA群が多かった。アルコール関連の患者は、疼痛によって仕事など社会生活面のQOLが急激に悪化するが、ステロイド関連の患者は特発性大腿骨頭壊死症診断前から原疾患の治療を受けている環境にあることから、特発性大腿骨頭壊死症発症のインパクトにおいて2群は異なる背景であると報告した。

(10)九州大学の久保らは、特発性大腿骨頭壊死症対側無症状患者における大腿骨頭前方回転骨切り術および人工股関節全置換術の手術成績を患者立脚型ツールで前向きに術式別に検討した。大腿骨頭前方回転骨切り術と人工股関節全置換術は、ともに術後股関節機能の有意な改善を認め、満足度の高い手術であると報告した。

(11)諏訪赤十字病院の小林らは、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班参加整形外科32施設の過去19年間(1996年1月~2014年12月)に行われた、特発性大腿骨頭壊死症に対する初回人工物置換術4,324関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が55%を占め、手術時年齢が平均51歳、IONの背景はステロイド剤使用が56%、アルコール多飲が27%、それら両者なしが11%、両者ありが5%で、IONの病期は3が51%、4が

46%であった。手術関連では、後側方進入法が71%で、手術の種類としてはTHAが79%、BPが18%、SRが4%で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均5.1年(最長18.6年)で、術後脱臼は4.2%(内、単回41%、反復性59%)で、再手術を要する臨床的破綻は3.6%であり、その88%に再手術が行われていた。

術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THAで5.4%、BPで0.6%、SRで0%)、全置換術群に絞って危険因子の多変量解析を行った。その結果、手術時年齢、体重、手術進入方向、骨頭径が術後脱臼と有意に関連していた。年齢の4分位の第2分位(41-51歳)と比べ第1分位(<41歳)でOdds比1.75、第4分位(>60歳)でOdds比2.09とリスクが統計学的に有意に高かった。体重が平均値の59.3kg以上であることはそれ未満と比べOdds比2.07とリスクが有意に高かった。後側方進入法は前・前側方進入法と比べOdds比2.34、側方進入法と比べOdds比3.02と脱臼のリスクが有意に高かった。人工骨頭径32mm以上の大骨頭は、28mmや26mmや22mm径のものとは比べ有意な脱臼予防効果があった。感染を生じた18関節(0.5%)と耐用性が著しく悪く(12年で59%の生存率)すでに市販中止となったABS THA44関節を除いた4,262関節での検討では、体重と手術の種類が有意な危険因子となっていた。体重で4分位に分けた第1分位(<51.7kg)と比べ第4分位(≥67.9kg)はハザード比が1.61と耐用性が有意に劣った。THAと比べ骨頭SRと全SRはハザード比がそれぞれ5.46、2.45と有意に耐用性が劣った。骨頭SRと全SRは、THAやBPに耐用性が有意に劣った。

(12)名古屋大学の森田らは、95例111関節を対象に、特発性大腿骨頭壊死症に対し大腿骨頭回転骨切り術を施行後15年以上の長期臨床成績を検討した。平均経過観察期間は18.2年であり、追跡率は68.9%であった。人工股関節全置換術を終点とした時の15年生存率は56.2%であり、TypeC2、40歳以上は有意な成績不良因子であった。骨頭圧潰もしくは関節症変化の発生とした時の15年生存率は27.6%であり、40歳以上は有意な成績不良因子であった。特発性大腿骨頭壊死症に対する本術式の適応について再考する必要があると報告した。

(13)東京医科大学の久保らは、特発性大腿骨頭壊死症Stage3に対する人工骨頭挿入術成績を調査した。1993年から2005年の手術症例群32例47関節の長期臨床成績を調査し、同時期に施行された人工股関節全置換術症例28症例31関節を比較対象として検討を行った。術後観察期間は人工骨頭群平均10.7年(89-199か月)、人工股関節群は平均8.9年(85-177か月)で、両群ともに骨溶解は認めず良好な固定性が得られていた。人工骨頭群ではStage4に施行した1例(2.1%)が術後11年で、継続する鼠径部に対してstem温存のうえTHA人工股関節へ再置換が施行されたが、Bipolar outer headの進行性移動は認めなかった。人工骨頭群の生存率は再置換術を終点として術後10年で100%、術後15年で89%であった。

(14)診療ガイドライン策定にむけた取り組みとして、1. 疫学、2. 病態、3. 診断、4. 保存治療、5. 手術治療・骨切り術、6. 手術治療・再生治療・骨移植、7. 手術治療・人工物置換の7つの章を決定した。各章担当を決定し、clinical question (CQ)案を作成し文献検索式からPubmed、医中誌における文献数を調査し、26個のCQ案を妥当と判断した。今後、文献のエビデンスレベルを調査し、エビデンスレベルの高い文献を抽出して、各CQ案に対する推奨を検討していく予定である。

研究成果報告（分担）

特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査

(一次調査結果および二次調査の進捗報告)

福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
坂井 孝司 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)
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)
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、全国疫学調査を実施する。本調査は、本研究班と、厚生労働省「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(略称:「難病の疫学に関する調査研究班」)が共同で実施する。

「難病の疫学に関する調査研究班」考案のプロトコールに従って調査を行う。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握する。一次調査の対象は、全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定する。当該診療科における2014年1年間(2014年1月1日～12月31日)のION受診患者数(初診・再診を問わず、総てのION患者が対象)について回答を依頼する。所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるION受療患者数を推定する。二次調査の対象は、一次調査で「ION患者の受診あり」と回答した診療科であり、個人票により臨床疫学特性に関する情報を収集する。

全国の整形外科4,847科から1,226科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。738科(回答率:60%)から13,563人のION患者が報告された。所定の算出式により、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。

2015年8月12日に二次調査を開始し、一次調査で「ION患者の受診あり」と回答した419科に個人票を送付した。近年におけるION患者像の把握に重点を置くため、「2012年1月1日～2014年12月31日(最近3年間に確定診断された症例)」を抽出して回答を依頼した。2016年1月31日現在、272科(65%)から2,366症例の個人票を回収した。本報告書では、2,350症例を解析対象とした予備集計を行った。

本調査の特色は、IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できることであり、行政施策に直接還元しうる調査である。また、わが国の難病のうち、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得るのはIONが初めてであることから、本調査のインパクトは高いと期待できる。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず大腿骨頭が阻血性壊死に陥って破壊され、股関節機能が失われる難治性疾患である。当該疾患は稀発性でもあるため、その疫学像の解明には症例の集積が必要となる。また、行政施策としてさまざまな対策を行う場合、実態把握は極めて重要である。

厚生労働省(旧厚生省)ION調査研究班は、これまで4回の全国調査を実施し、IONの実態把握に努めてきた¹⁻⁵⁾。直近の調査は2005年に行われた全国疫学調

査⁵⁾であり、その結果概要は難病情報センターを通じて公表されているところである^{6,7)}。

今回、IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に、前々回調査(1995年実施)、前回調査(2005年実施)と同じプロトコールによる「ION全国疫学調査」を計画した。本調査は、本研究班と、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(略称:「難病の疫学に関する調査研究班」、研究代表者:自治医科大学・中村好一)の共同

研究として実施する。

2. 研究方法

「難病の疫学に関する調査研究班」考案のプロトコール⁸⁾に従って調査を実施する。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査により受療患者数を推定し、二次調査により臨床疫学特性を把握する。

1) 調査対象期間

2014年(1年間)

2) 調査対象

① 一次調査

全国の整形外科から層化無作為抽出法にて病床規模別に選定する。抽出率は、一般病院 99 床以下: 5%、100-199 床:10%、200-299 床:20%、300-399 床:40%、400-499 床:80%、500 床以上:100%、大学病院:100%、特別階層(病床規模にかかわらず、特に ION 患者が集中すると考えられる 45 病院): 100%である。抽出枠組みは(株)ウェルネス社の「全国病院データベース」を使用する。

② 二次調査

一次調査で「ION 患者あり」と回答した診療科が対象となる。

2) 調査手順

① 一次調査

調査対象診療科に、依頼状(資料 1)と ION 診断基準(資料 2)を送付する。返信用はがき(資料 3)により、当該診療科における 2014 年 1 年間(2014 年 1 月 1 日~12 月 31 日)の ION 受診患者数(初診・再診を問わず、総ての ION 患者が対象)について回答を依頼する。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行う。抽出率と回収率を考慮した所定の算出式により、2014 年 1 年間の全国における ION 受療患者数(および 95%信頼区間[CI])を推定する。

② 二次調査

一次調査で「2014 年 1 年間に ION 患者の受診あり」と回答した診療科に対して、依頼状(資料 4)と ION 診断基準および病型・病期分類(資料 5-1, 5-2)を送付する。本調査では、近年における ION 患者像の把握に重点を置くため、一次調査で報告された ION 患者のうち、「最近 3 年間(2012 年 1 月 1 日~2014 年 12 月 31 日)に確定診断された症例」の抽出を依頼する

(資料 6)。当該症例の臨床疫学情報について、個人票(資料 7)への転記と郵送による返送を依頼する。返信がない診療科については、再依頼(督促)を行う。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼する。収集した情報を集計し、ION の臨床疫学特性を明らかにする。

3) 作業分担

本調査にかかる作業のうち、調査事務局業務および統計解析業務の一部は、(株)メディサイエンスプランニング社に委託する。委託契約は、大阪市立大学大学院医学研究科が締結する。委託業務の詳細は下記の通りであり、業務進捗状況について、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学および運動器医工学治療学が適宜監督を行う。

(一次調査)

- ・ 病院リストを診療科毎に病床規模で層化し、調査対象を無作為抽出
- ・ 一次調査票の書式印刷
- ・ 一次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査票の再依頼状の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査の集計
- ・ 全国における患者数を推計

(二次調査)

- ・ 一次調査結果より二次調査対象施設を抽出
- ・ 二次調査票の書式印刷
- ・ 二次調査票の発送、回収、礼状送付、入力

(※二次調査の以下の作業は委託対象外であるため、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学で実施:再依頼状の発送・回収、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について各診療科に書面で補完・確認を依頼)

4) 倫理面の配慮

一次調査で収集する情報は、対象診療科毎の受診患者数(男女別)のみであるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査は、他機関に対して各患者の既存情報の提供を依頼するため、個人情報保護の観点から十分に注意を払う必要がある。二次調査で使用する個人票には、「本調査独自の調査対象者番号、性別、生年月、居

住地(都道府県まで)」を記載するが「カルテ番号、患者氏名、住所」等の個人を特定できる情報は記載しない。本調査独自の調査対象者番号とカルテ番号の対応表(資料 8)は、各診療科の鍵のかかる場所への保管を依頼する。また、各診療科で本調査の実施についてポスターを掲示し、情報公開を行う(資料 9)。

本調査では、匿名化の上で既存情報の提供を依頼することから、個人の同意を受ける必要はない。既存情報の提供を行う施設においては、匿名化の上で提供することから、倫理委員会での審査は必ずしも要しない。既存情報の提供を受ける大阪大学と大阪市立大学では、本研究計画について倫理委員会の承認を受けた(大阪大学での承認番号:14239;承認日:2014年10月9日、大阪市立大学での承認番号:2998;承認日:2014年12月1日)。

3. 結果

1) 一次調査

全国の整形外科 4,847 科から 1,226 科(25%)を調査対象として選定し、2015年1月5日に一次調査を開始した。2月4日時点で回答が確認できなかった施設については、再依頼を行った(回答期日:2月13日)。

表 1 に、2015年6月15日現在の集計結果を示す。738 科(回答率:60%)から 13,563 人の ION 患者が報告された。このうち、男性は 6,961 人(51%)であった。所定の算出式により、2014年1年間の全国における ION 受療患者数は約 23,100 人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。

2) 二次調査

2015年8月12日に二次調査を開始した。一次調査で「ION 患者の受診あり」と回答した 419 科に個人票を送付し、「2012年1月1日～2014年12月31日(最近3年間に確定診断された症例)」を抽出して回答を依頼した。2015年10月下旬時点で未回答の診療科には文書で再依頼を行った。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼した。

2016年1月31日現在、272 科(65%)から 2,366 人の個人票を回収した。個人票の記入もれや整合性のない回答内容に関する補完・確認依頼については、現在も約 40 科からの回答を待っているところである。

本報告書では、2016年1月31日現在で個人票を回収できた 2,366 人から、性別の情報が不明な 16 人を除き、2,350 人を解析対象とした予備集計を行った。確定

診断年は、2012年 640 人(27%)、2013年 797 人(34%)、2014年 913 人(39%)であった。性別は、男性 1,305 人(56%)、女性 1,045 人(44%)人であった。

図 1 に、確定診断時の年齢分布を示す。対象者全員では、40～60 歳代の割合が高かった(それぞれ約 20%)。男性では 40 歳代の割合が最も高く(26%)、女性では 60 歳代の割合が最も高かった(25%)。

表 2 に、確定診断前の既往歴のうち代表的なリスク因子について分布を示す。ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴の各既往を有する者の割合は、それぞれ 55%、43%、32%であった。性別にみると、男性では習慣飲酒歴を有する者の割合が高く(64%)、女性ではステロイド全身投与歴を有する者の割合が高かった(70%)。確定診断時の年齢別(40 歳未満、40～64 歳、65 歳以上)にみると、いずれの年齢カテゴリーでもステロイド全身投与歴を有する者の割合が最も高かった(50～60%)。特に、40 歳未満では 61%の者がステロイド全身投与歴を有していた。なお、喫煙歴については「不明」の回答も多かった。

表 2 で「ステロイド全身投与歴あり」と回答された 1,281 人について、背景疾患の分布を示す(表 3)。全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多く(17%)、気管支喘息、腫瘍性疾患、ネフローゼ症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、間質性肺炎が続いた(それぞれ 6～7%)。

解析対象 2,350 人のうち、片側性 ION は 997 人(42%)、両側性 ION は 1,350 人(57%)であった(3 人については、片側・両側の回答について確認依頼中)。ION と診断されている 3,697 関節について、確定診断時の画像所見を示す(表 4)。MRI 所見は 90%に認められ、X 線所見は 60～75%に認められた。確定診断時の病型は Type C、病期は Stage 3A の割合が最も高かった(表 5)。

ION 関節のうち、56%に手術が施行されていた(表 6)。初回術式は、骨切り術が 12%、骨移植術が 6%、人工骨頭置換術が 12%、人工関節置換術が 69%であった。年齢別にみると、各グループとも 50～60%の者に手術が施行されていた。初回手術の術式は、年齢にかかわらず人工関節置換術が最も多かった。なお、40 歳未満では骨切り術が 33%を占めた。

解析対象 2,350 人のうち、ION による特定疾患医療受給者証の申請について情報が得られたのは 2,314 人であった。このうち、1,530 人(66%)が ION で申請していた。

4. 考察

1) 一次調査

2015年6月15日現在の集計結果によると、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。

1995年、2005年、そして今回実施のION全国疫学調査については、「難病の疫学に関する調査研究班」考案のプロトコールに基づき、一次調査は同じ手法で行われていたため、全国の推計患者数の経年変化を評価できる。過去の2調査では、1994年1年間のION受療患者数は7,400人(95%CI:6,700-8,200)^{3,4)}、2004年1年間の同患者数は11,400人(95%CI:10,100-12,800)⁵⁾と推定されている。ION患者数は最近20年間でかなり増加したといえるが、MRIによる診断精度の向上に加え、壮年期発症が多いがION自体が死亡原因にはならないこと、術後フォローのみの患者が一定数存在することから、受療患者として蓄積されていくことが考えられる。

2) 二次調査

一次調査と異なり、二次調査で得られる臨床疫学特性については、過去の2調査と単純に比較できないことに注意すべきである。1995年、2005年実施のION全国疫学調査における二次調査の報告対象は、「一次調査で報告された患者すべて」^{3,4)}、あるいは「一次調査で報告された患者の約半数」(患者数が比較的多いことを考慮し、誕生月が奇数の者を抽出)⁵⁾であることから、各調査対象年における有病例(prevalent case)である。一方、今回の二次調査では、「一次調査で報告されたION患者のうち、最近3年間に確定診断された症例」を抽出して回答を依頼したため、報告対象は新規診断例(incident case)である。今回、二次調査の報告対象を最近の診断症例に限った理由は、①2001年にIONの病型・病期分類が改訂されたため¹⁾、それ以前に遡って症例報告を依頼しても診断時の病型・病期の情報が得られないこと、②本調査は10年毎3回目のION全国疫学調査であり、近年におけるION患者像の把握に重点を置くほうが良いと考えたこと、による。

二次調査の情報収集はまだ完了しておらず、本報告書の結果は予備集計の段階であるが、現時点で得られた知見について若干の考察を述べる。

確定診断時年齢は、男性で40歳代の占める割合が最も高く、女性で60歳代の占める割合が最も高かった。2005年実施の全国疫学調査・二次調査の結果(有病例;男性では40歳代、女性では30歳代にピーク)⁵⁾、あ

るいは、本研究班で実施中のION定点モニタリングシステムに15年間で報告された新患症例の結果(新規診断例;男女ともに30歳代がピーク)¹²⁾と比べると、本調査における女性の確定診断時年齢のピークは乖離している。より詳しい分析を行った上での考察が必要と考える。

代表的なリスク因子のうち、ステロイド全身投与歴と習慣飲酒歴を有する者の割合については、過去の報告と大きく変わらなかった^{5, 12)}。今回、喫煙歴を有する者の割合も調査したところ32%であったが、「不明」の回答が多かったことが特徴的であった。喫煙もIONの主要リスク因子であるが、臨床現場ではまだ十分認識されていないことを反映していると思われる。なお、年齢層にかかわらず最も割合が高かったのはステロイド全身投与歴であった。特に40歳未満の層では、2005年実施の全国疫学調査⁵⁾と変わらず約60%を占めていたことから、若年でステロイド全身投与を背景に発症するIONについて、引き続き予防戦略に重点を置く必要性が示唆された。

ステロイド全身投与の対象疾患は、これまでの報告と同じくSLEが最も多かったものの、2005年実施の全国疫学調査・二次調査の報告症例(有病例)では31%であったことを考えると⁵⁾、低い割合であった。なお、ION定点モニタリングシステムに15年間で報告された新患症例の経年変化では、SLEが占める割合は減少していることから¹²⁾、傾向は一致していた。

5. 結論

IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を把握することを目的に全国疫学調査を実施している。2015年6月15日現在、一次調査の回答率は60%であり、2014年1年間の全国におけるION受療患者数は約23,100人(95%CI:20,800-25,300)と推定された。二次調査は現在も実施中であるが、2016年1月31日現在の回答率は65%であり、2,366人の個人票を回収している。

本調査の特色は、IONの患者数と臨床疫学特性について最新の情報を全国規模で把握できることであり、行政施策に直接還元しうる調査である。わが国では、いくつかの難病について「難病の疫学に関する調査研究班」考案のプロトコール⁸⁾による全国疫学調査が実施されている。このうち、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得るのはIONが初めてであることから、本調査のインパクトは高いと期待できる。

6. 謝辞

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました全国の諸先生方に深く感謝致します。

7. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

福島若葉, 廣田良夫, 中村好一. (会員外共同研究者: 坂井孝司, 菅野伸彦) 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 (一次調査). 第 74 回日本公衆衛生学会総会 (2014 年 11 月 4 日~6 日, 長崎).

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) 二ノ宮節夫, 田川宏, 宮永豊, 奥津一郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する全国疫学調査 最終結果報告. 厚生省特定疾患特発性非感染性骨壊死症調査研究班 昭和52年度研究報告書, pp 19-25, 1978.
- 2) 二ノ宮節夫, 小野啓郎: 特発性大腿骨頭壊死症に関する昭和62年度疫学調査結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和63年度研究報告書, pp 269-271, 1989.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, 他: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成7年度研究業績集, pp 67-71, 1996.
- 4) 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.

- 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; 468: 2715-2724.
- 6) 難病情報センター, 病気の解説 (一般利用者向け), 特発性大腿骨頭壊死症 (公費対象). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/160> (2016年1月31日アクセス)
- 7) 難病情報センター, 診断・治療指針 (医療従事者向け), 特発性大腿骨頭壊死症 (公費対象). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/306> (2016年1月31日アクセス)
- 8) 川村孝, 編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル (第2版). 厚生労働省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.
- 9) 難病情報センター, 特定疾患医療受給者証所持者数. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p01> (2015年2月28日アクセス)
- 10) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査—二次調査最終結果—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成18年度総括・分担研究報告書, pp32-38, 2007.
- 11) 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: 601-605.
- 12) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, Hirota Y; Japanese Sentinel Monitoring Study Group for Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Temporal Trends in Characteristics of Newly Diagnosed Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head From 1997 to 2011: A Hospital-Based Sentinel Monitoring System in Japan. J Epidemiol. 2015;25(6):437-44.