

表1. 一次調査結果(2015年6月15日現在)

層	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	報告患者数	推計患者数	(95%信頼区間)
大学病院	132	132 (100.0)	103 (78.0)	8,598	11,019	(9,840~12,198)
500床以上	244	244 (100.0)	151 (61.9)	2,186	3,532	(3,021~4,043)
400~499床	232	204 (87.9)	120 (58.8)	901	1,742	(1,415~2,069)
300~399床	447	198 (44.3)	115 (58.1)	605	2,352	(1,323~3,380)
200~299床	527	122 (23.1)	71 (58.2)	74	549	(252~846)
100~199床	1,588	178 (11.2)	96 (53.9)	50	827	(320~1,334)
99床以下	1,632	103 (6.3)	53 (51.5)	43	1,324	(26~2,623)
特別階層*	45	45 (100.0)	29 (64.4)	1,106	1,716	(1,330~2,102)
計	4,847	1,226 (25.3)	738 (60.2)	13,563	23,061	(20,826~25,297)

* 45件の整形外科.

図1. 二次調査(予備集計結果、2016年1月31日現在):確定診断時年齢の分布

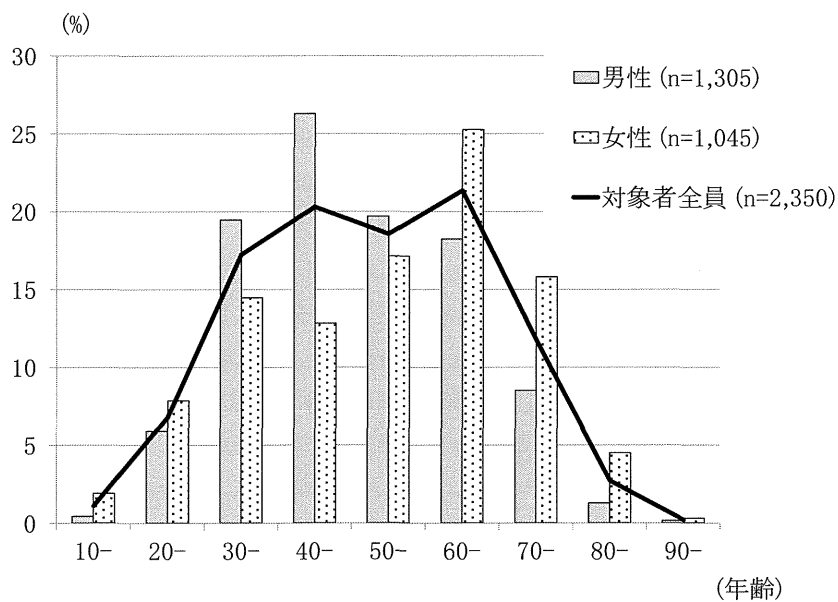


表2. 二次調査(予備集計結果、2016年1月31日現在):確定診断時前のリスク因子の分布

		対象者全員 (n = 2,350)	性別で層化		確定診断時年齢で層化		
			男性 (n = 1,305)	女性 (n = 1,045)	<40 歳 (n = 590)	40-64 歳 (n = 1,199)	≥ 65 歳 (n = 561)
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ステロイド 全身投与	なし	1,056 (45)	744 (57)	312 (30)	229 (39)	553 (46)	274 (49)
	あり	1,281 (55)	558 (42)	723 (70)	360 (61)	639 (54)	282 (51)
	不明	13	3	10	1	7	5
習慣飲酒	なし	1,296 (57)	465 (36)	831 (82)	334 (58)	574 (49)	388 (71)
	あり	987 (43)	810 (64)	177 (18)	243 (42)	589 (51)	155 (29)
	不明	67	30	37	13	36	18
喫煙	なし	1,412 (68)	605 (54)	807 (86)	363 (69)	644 (62)	405 (81)
	あり	650 (32)	523 (46)	127 (14)	166 (31)	389 (38)	95 (19)
	不明	288	177	111	61	166	61

表3. 二次調査(予備集計結果、2016年1月31日現在):ステロイド全身投与の対象疾患(N=1,281、複数回答可)

	n (%)
全身性エリテマトーデス	222 (17)
気管支喘息	91 (7)
腫瘍性疾患	83 (6)
ネフローゼ症候群	82 (6)
多発性筋炎・皮膚筋炎	80 (6)
間質性肺炎	73 (6)
皮膚疾患	69 (5)
関節リウマチ	59 (5)
腎炎	46 (4)
血小板減少性紫斑病	44 (3)
眼疾患	36 (3)
肝炎	33 (3)
耳疾患	32 (3)
炎症性腸疾患	28 (2)
再生不良性貧血	13 (1)
顔面神経麻痺	6 (0)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0)
不明	8

注:調査票で「その他の膠原病」「その他の血液疾患」「その他の呼吸器疾患」「その他の腎疾患」「その他」と回答された疾患の内訳については、現時点で集計できていない。

表4. 二次調査(予備集計結果、2016年1月31日現在):確定診断時所見(N=3,697関節,複数回答可)

	関節数 (%)
X線:骨頭圧潰/crescent sign (骨頭軟骨下骨折線):あり	2188 (59)
X線:骨頭内の帯状硬化像の形成:あり	2796 (76)
骨シンチグラム:骨頭のcold in hot像:あり	264 (7)
MRI:骨頭内帯状低信号域(T1強調像):あり	3340 (90)
骨生検標本:修復反応層を伴う骨壊死像:あり	117 (3)

表5. 二次調査(予備集計結果、2016年1月31日現在):確定診断時の病型・病期分類(n=3,697関節)

	関節数 (%)
病型分類(Type)	
A	185 (5)
B	345 (9)
C-1	1,024 (28)
C-2	2,099 (57)
不明	44
病期分類(Stage)	
1	549 (15)
2	908 (25)
3A	1010 (28)
3B	700 (19)
4	486 (13)
不明	44

表6. 二次調査(予備集計結果、2016年1月31日現在):手術施行の有無と術式

	対象者全員 (3,697 関節) 関節数 (%)	性別で層化		確定診断時年齢で層化		
		男性 (2,066 関節)	女性 (1,631 関節)	<40 歳 (1,001 関節)	40-64 歳 (1,908 関節)	≥65 歳 (788 関節)
		関節数 (%)	関節数 (%)	関節数 (%)	関節数 (%)	関節数 (%)
手術施行						
なし	1,626 (44)	894 (43)	732 (45)	480 (48)	856 (45)	290 (37)
あり	2,066 (56)	1,170 (57)	896 (55)	518 (52)	1,051 (55)	497 (63)
不明	5	2	3	3	1	1
初回手術の術式(手術施行「あり」の場合)						
骨切り術	251 (12)	176 (15)	75 (8)	171 (33)	79 (8)	1 (0)
骨移植術	119 (6)	60 (5)	59 (7)	53 (10)	64 (6)	2 (0)
人工骨頭置換術	251 (12)	149 (13)	102 (11)	43 (8)	142 (14)	66 (13)
人工関節置換術	1,430 (69)	779 (67)	652 (73)	246 (47)	757 (72)	427 (86)
その他	11 (1)	3 (0)	8 (1)	4 (1)	7 (1)	0 (0)
不明	4	4	0	1	2	1

2015 年 1 月

診療科責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
 「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」
 研究代表者 菅野 伸彦 (大阪大学 運動器医工学治療学)
 疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)
 「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」
 研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働省「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」班は、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」班と共同で、特発性大腿骨頭壊死症 (ION: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査を実施することになりました。

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す。1995 年と 2005 年に、今回と同手法による調査が実施されております。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ため、本調査へのご理解とご協力をお願い申し上げます。

- 1) 同封の診断基準を参考に、2014 年 1 年間 (2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日) の貴診療科における ION 受診患者数 (初診・再診を問わず、総ての ION 患者が対象) を同封の集書にご記入の上、2015 年 1 月 23 日 (金) までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1. なし」に○をつけてご返送ください。
- 3) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします (最近数年間に確定診断された ION 症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存資料」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。

ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局 : 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
 「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」
 全国疫学調査担当 福島 若葉
 電話 : 06-6645-3756 FAX : 06-6645-3757
 E-mail : epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先 : 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
 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」
 事務局 坂井 孝司
 電話 : 06-6879-3271 FAX : 06-6879-3272
 E-mail : onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
 1. 2. については
 - (1) 関節裂隙が狭小化していないこと
 - (2) 白蓋には異常所見がないことを要する

検査所見

3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI: 骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)

判定

確定診断: 上記 5 項目のうち 2 つ以上を有するもの

除外診断

- ① 二次性(大腿骨頭部骨折後, 外傷性股関節脱臼後, 放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患 (骨端異形成症など)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の一次調査

記載年月日 2015年____月____日

貴施設名:

貴診療科名:

ご回答医師名: _____

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の診断基準を満たす症例

1. なし 2. あり → 例 (うち男性 例)

記入上の注意事項

1. 貴診療科における2014年1年間(2014年1月1日～12月31日)の受診患者数(初診・再診を問わず、総てのION患者が対象)について、ご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います(最近数年間に確定診断されたION症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。

2015年1月23日(金)までにご返送いただければ幸いです。

大阪市阿倍野区旭町1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科
公衆衛生学教室内

厚生労働科学研究費補助金
「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」

特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査
事務局

福島 若葉 行

2015 年 8 月

〇〇 〇〇 先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 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」
研究代表者 菅野 伸彦 (大阪大学 運動器医工学治療学)
疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)
「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」
研究代表者 中村 好一 (自治医科大学 公衆衛生学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 二次調査のお願い

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、特発性大腿骨頭壊死症 (ION: idiopathic osteonecrosis of the femoral head) の全国疫学調査 (一次調査) につきまして、貴診療科へご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご回答をいただき誠にありがとうございました。ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、下記についてご協力をお願い申し上げます。

- 1) 一次調査でご報告いただいた ION 患者 (2014 年 1 年間に貴科を受診した総ての患者) 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 ION 患者について、同封の個人票にご記入ください (「抽出状況調査票」もご参照ください)。
- 2) 「個人票」と「抽出状況調査票」は、2015 年 9 月 30 日までに返信用封筒にてご返送下さい。
- 3) 匿名化のため、

- ・ 貴院カルテ番号は、同封の【「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】にご記入ください。
- ・ 個人票には、対応する「調査対象者番号」のみご記入下さい。

なお、対応表は、貴院にて鍵のかかる場所に 2016 年 3 月末日まで保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

- 4) ポスター (同封) は、本調査実施に関する情報公開のため、待合室などに掲示いただけましたら幸いです。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存資料」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局 : 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
「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」
全国疫学調査担当 福島 若葉
電話 : 06-6645-3756 FAX : 06-6645-3757
E-mail : epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先 : 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
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」
事務局 坂井 孝司
電話 : 06-6879-3271 FAX : 06-6879-3272
E-mail : onfh@ort.med.osaka-u.ac.jp

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準

X線所見

1. 骨頭圧潰または crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
 2. 骨頭内の帯状硬化像の形成
 1. 2. については
 - (1) 関節裂隙が狭小化していないこと
 - (2) 臼蓋には異常所見がないこと
- を要する

検査所見

3. 骨シンチグラム：骨頭の cold in hot 像
4. 骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死層像
5. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1 強調像)

判定

確定診断：上記 5 項目のうち 2 つ以上を有するもの

除外診断

- ① 二次性(大腿骨頭部骨折後、外傷性股関節脱臼後、放射線照射後)大腿骨頭壊死
- ② 変形性股関節症
- ③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死
- ④ 小児に発生するペルテス病
- ⑤ 大腿骨頭すべり症
- ⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症
- ⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折
- ⑧ 急速破壊型股関節症
- ⑨ 腫瘍性疾患
- ⑩ 骨系統疾患(骨端異形成症など)

裏面は「病型 (Type) ・病期 (Stage) 分類」です →

特発性大腿骨頭壊死症の病型 (Type) ・病期 (Stage) 分類

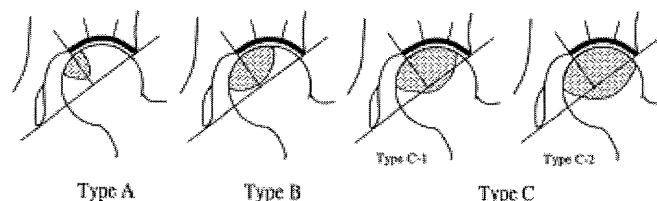
Type A 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

Type B 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの

Type C 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの

C-1 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

C-2 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの



注 1) X線/MRI の両方またはいずれかで判定する。

注 2) X線は股関節正面像で判定する。

注 3) MRI は T1 強調画像の冠状断骨頭中心撮像面で判定する。

注 4) 臼蓋荷重面の算定方法：臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直 2 等分線が臼蓋と交叉した点から外側を臼蓋荷重面とする。

Stage 1 X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage 2 X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰 (collapse) がない時期

Stage 3 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期
(骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい)

3A 圧潰が 3mm 未満の時期

3B 圧潰が 3mm 以上の時期

Stage 4 明らかな関節症性変化が出現する時期

注 1) 骨頭の正面と側面の 2 方向 X線像で評価する (正面像では骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定すること)。

注 2) 側面像は股関節屈曲 90 度・外転 45 度・内外旋中間位で正面から撮影する (杉岡法)。

表面は「診断基準」です →

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国疫学調査 : 二次調査

抽出状況調査票

- 1) 一次調査でご報告いただいた ION 患者 (2014 年 1 年間に貴科を受診した総ての患者) 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 ION 患者について、二次調査個人票へのご記入をお願いいたします。
- 2) 抽出状況について下記にご回答の上、本票を、個人票とともにご返送下さい。

一次調査 報告患者数	<input type="text"/>	例	(2014 年 1 年間に貴科を受診した、総ての ION 患者)
うち			
二次調査 抽出数	<input type="text"/>	例	(2012 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日の 3 年間に確定診断された ION 患者)

- 二次調査に該当する患者がいない場合(総ての患者が 2011 年 12 月 31 日までに確定診断されていた場合)も、抽出状況(例: 報告患者数 xx 人、抽出数 0 人)をご記入の上、ご返送ください。

(ご参考)

貴科からご返送いただいた
一次調査はがきのコピーを
添付いたします。

※患者数に修正がございましたら、
コピーに直接記入いただくなど
お知らせください。

【 コピー貼り付け欄 】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患取組研究事業
 「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」
 「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」

施設名: _____ 記載者ご氏名: _____ 記載年月日: 2015 年 _____ 月 _____ 日

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照	性別	1. 男 生年月 (1.明 2.大 3.昭 4.平) _____ 年 _____ 月 現在()歳	
	2. 女 居住都道府県 _____ 出生時:()・不明 発病時:()・不明		
施設設初診年月	(1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月	推定発症年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月・不明・未発症	
確定診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設	確定診断年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月・不明	
既往歴 (確定診断前)	対象疾患(複数回答可):		
	1. SLE	2. RA	3. 多発性筋炎・皮膚筋炎
	4. その他の膠原病 (病名: _____)		
	5. 腫瘍性疾患 [a. 良性 b. 悪性] (部位: a. 血液 b. 脳 c. その他(_____))		
	6. 血小板減少性紫斑病		
	7. 再生不良性貧血		
	8. その他の血液疾患 (病名: _____)		
	9. 喘息		
	10. COPD		
	11. 間質性肺炎		
12. その他の呼吸器疾患 (病名: _____)			
13. 肝炎			
14. 炎症性腸疾患 [a. 潰瘍性大腸炎 b. クロウン病]			
15. ネフローゼ症候群			
16. 腎炎			
17. その他の腎疾患 (病名: _____)			
18. 皮膚疾患 (病名: _____)			
19. 眼疾患 (病名: _____)			
20. 耳疾患 (病名: _____)			
21. 顔面神経麻痺			
22. その他 (_____)			
23. 不明			
1. なし	上記対象疾患のうち 確定診断が最も早いもの		
2. あり →	疾患番号 _____	上記より選択 (_____)	
	確定診断年 _____	(1.昭 2.平) _____ 年・不明	
	ステロイド	投与期間 (_____)年(_____)か月・不明	
		最高投与量 ※パルスは除いて (_____)mg/日・不明	
		パルス投与 なし・あり・不明	
移植歴	1. なし 2. あり →	移植臓器 [a. 腎 b. 骨髄 c. その他(_____)]	
習慣飲酒歴	1. なし 2. あり →	1日当たりの平均量 [日本酒換算 ※欄外参照]: (_____)合・不明 頻度: (_____)日/(1.週 2.月)・不明 期間: (_____)年・不明	
喫煙歴	1. なし 2. あり →	1日当たりの平均本数: (_____)本・不明 期間: (_____)年・不明	
	右		
	左		
IONの有無	1. なし(正常) 2. あり	1. なし(正常) 2. あり	
確定診断時 所見	画像所見 (有する 項目に○)	1. X線: 骨頭圧潰/ crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)	1. X線: 骨頭圧潰/ crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
		2. X線: 骨頭内の帯状硬化像の形成	2. X線所見: 骨頭内の帯状硬化像の形成
		3. 骨シンテグラム: 骨頭の cold in hot 像	3. 骨シンテグラム: 骨頭の cold in hot 像
		4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)	4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)
		5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像	5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像
		1, 2. については、関節裂隙が狭小化していないこと、白苔に異常所見がないことを要する	
病型(Type)	A・B・C-1・C-2・不明		
病期(Stage)	1・2・3A・3B・4・不明		
手術	施行有無	1. 未施行 2. 施行	1. 未施行 2. 施行
	手術日(初回)	(1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月・不明	(1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月・不明
	術式(初回)	1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. その他(_____) 6. 不明	1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. その他(_____) 6. 不明
画像診断による 大腿骨頭以外の骨壊死 (これまで)	1. 検査なし 2. 検査あり (1. 壊死なし 2. 壊死あり → [部位: a. 肩関節 b. 肘関節 c. 足関節 d. その他(_____)]) 3. 不明		
公費負担 (現在)	IONによる特定疾患医療受給者証の申請		
	1. なし 2. あり		
最終受診日	平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日		

※ 日本酒換算 : ビール大瓶 1本→日本酒 1合 ウイスキーダブル 1杯→日本酒 1合 焼酎 1合→日本酒 1合半 ワイン 1/3本→日本酒 1合 とし換同等です

医療機関控え用

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 全国疫学調査

【 二次調査個人票の「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表 】

記載者ご氏名

「二次調査個人票」投函日:2015 年 月 日

調査対象者 番号	カルテ番号	氏名	調査対象者 番号	カルテ番号	氏名
1			26		
2			27		
3			28		
4			29		
5			30		
6			31		
7			32		
8			33		
9			34		
10			35		
11			36		
12			37		
13			38		
14			39		
15			40		
16			41		
17			42		
18			43		
19			44		
20			45		
21			46		
22			47		
23			48		
24			49		
25			50		



※この通し番号を、二次調査個人票の「調査対象者番号」欄にご記入下さい。

この対応表は、個人票の記入内容について後日お問い合わせさせていただく必要が生じた場合に、カルテ番号を同定するために必要となります。2016年3月末日まで、鍵のかかる場所に保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

特発性大腿骨頭壊死症の患者様へのお知らせとお願い

当院は、厚生労働省の研究班が実施する「全国疫学調査」に協力しております。得られた成果は、病気の予防や診断・治療の向上に役立てたいと考えております。

このため、特発性大腿骨頭壊死症で受診中の患者様のうち、2012年～2014年の期間に診断された方について、調査へのご協力とご理解をお願い申し上げます。

【ご協力いただきたいこと】

- あなたの病気に関する診療情報（カルテに記載されている検査結果など）を、調査のために使わせてください。

【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人に、お電話などで直接問い合わせることは一切ありません。
調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。調査票は、この調査を担当している大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学へ送られます。
- あなたの個人情報は、厳重に管理します。
調査票には、あなたの「性別、生年月（日は除く）、居住地（都道府県まで）」を記載します。しかし、「カルテ番号、氏名、住所、電話番号」など、個人を特定できる情報は記載しません。
調査票の内容は、プライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に置き換えて集計します。調査結果を公表する場合も、個人名が出ることはありません。
- この調査に関してご質問などございましたら、主治医または下記までお問い合わせ下さい。

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学内 全国疫学調査事務局 担当 福島 若葉
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757

厚生労働科学研究費補助金 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」

研究代表者 菅野 伸彦（大阪大学 運動器医工学治療学）
疫学調査担当 福島 若葉（大阪市立大学 公衆衛生学）

「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」

研究代表者 中村 好一（自治医科大学 公衆衛生学）

特発性大腿骨頭壊死症の誘因に関する再調査

畑中 敬之、山本 卓明、本村 悟朗、鳥山 和之、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)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の第5回全国疫学調査において 51% はステロイド誘因あり、31% はアルコール誘因ありと報告されている。誘因の分類については医師が患者の自己申告に基づいて限られた時間で問診を行っているが、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聴取するとその誘因分布の割合は変わるだろうか。今回我々は当院の ION 患者における誘因分布について詳細に再調査し、アンケート前後で比較した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は大腿骨頭の阻血性疾患であり、進行すれば大腿骨頭圧潰を生じ、手術的加療が必要となる疾患である。この疾患においては厚生労働省による難治性疾患克服研究事業において調査研究班が存在し、疫学、病態、診断、治療、予防の分野でめざましい成果を上げている¹⁾。ION の第5回全国疫学調査において福島ら²⁾ が 2004 年 1 年間の ION 受療患者について調査を行い、ステロイド全身投与歴あり : 51%、アルコール愛飲歴あり : 31% であったと報告している。患者の自己申告に基づいておそらく外来での限られた時間の中で問診を行い、医師がステロイドもしくはアルコールの誘因があるかないかを判断しているが、患者に面談を再度行い、アルコール摂取量、ステロイド歴の有無を詳しく聴取すると分類の割合が変化するだろうか。

本研究の目的は当院の ION 患者における誘因分布について詳細に再調査を行い、アンケート前後で ION の誘因分布を比較することである。

2. 研究方法

2011 年 2 月～2015 年 3 月までに直接面談にてアンケートを実施した ION 患者 412 名で男性 254 名、女性 158 名。発症時平均年齢は男性 41.8 歳 (15～77 歳)、女性 41.2 歳 (13～74 歳) であった。ゲノム調査時に用いられている臨床情報調査票 (表 1) に基づいてステロイド全身投与歴、アルコール飲酒歴を約 20

分かけて面談を行い調査した。ステロイド誘因については量、期間を問わず全身投与歴のあるものを誘因ありと分類した。アルコール誘因については廣田らの報告に基づいて発症前の通常飲酒量もしくは最大飲酒量が日本酒換算で週 14 合以上をアルコール誘因ありと分類した³⁾。どちらの誘因も持つものを両方あり、どちらの誘因も持たないものを狭義の特発性と分類した。

	開始年齢()歳～継続・終了年齢()歳	Flaster	1Flaster・2Non-flaster
アルコール型 (1有 2無)	通常量 ビール()ml 焼酎()合 日本酒()合 ウイスキー()杯 他()		
	最大頻度()回/週 期間()月	程度 GAGE(量) 1減量 2否定 3厚感 4週未満	
	最大量 ビール()ml 焼酎()合 日本酒()合 ウイスキー()杯 他()		
ステロイド全身投与歴 (1有 2無)	ステロイドの種類	:()・不明 経口・点滴・その他()	
	投与期間	:()年()月()週()日・不明	
	最高投与量	:()mg/日・不明	
	維持量	:()mg/日・不明	
	パルス投与	: なし・あり・不明	

表1 臨床個人調査票(該当部のみ抜粋)

3. 研究結果

はじめに当院での診断時の分類割合を表 2 に示す。アルコール誘因あり、ステロイド誘因ありはそれぞれ 33.9%、55.8% (両方ありを含む) であった。この結果は福島らの報告とほぼ同等な結果であった。

次にアンケート調査前後の結果を示す (図 1)。アルコール誘因ありはアンケート前後で 33.9→49.7% と増加を認めた。ステロイド誘因においても 55.8→61.7% と若干増加した。

最終的に調査前後の分布を比較するとステロイド誘因、狭義の特発性が減少し、両方ありの増加(2.8→

18.7%)を認めた。

	男(人)	女(人)	全休(人)	割合
①ステロイド誘因あり	86	134	220	53.4%
②アルコール誘因あり	122	8	130	31.5%
③両方あり	9	1	10	2.4%
④狭義	29	12	41	10.0%
⑤不明	8	3	11	2.7%
	254	158	412	100.0%

表 2 ION 診断時(調査前)の誘因分類

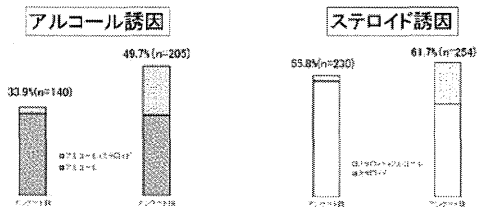


図 1 アンケート前後のアルコール、ステロイド誘因の比較

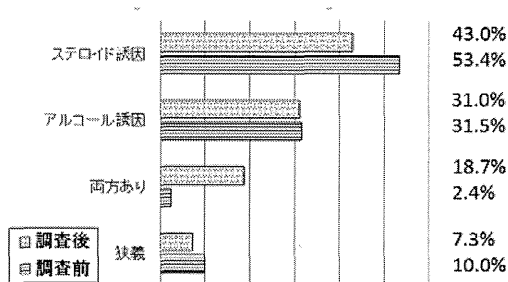


図2 最終的な調査前後の誘因分布

4. 考察

ION 誘因における現状の分類方法においては医療者側に限られた外来の時間の中で患者のステロイド投与歴、過去の飲酒歴を問う必要があるため、正確に把握を行うことが難しい。アルコールにおいてはあくまで飲酒量の自己申告であるため、患者本人の申告量と飲酒量に相違があり、過少申告している場合が多い⁴⁾。医療者側の問題点としてもステロイド投与歴があれば、アルコールの問診が抜けてしまう可能性もある。アルコール誘因の判断の基準に関しては廣田ら³⁾がエタノール摂取量>400ml/週(日本酒換算>14合/週)においてリスクが10.7倍に上昇とするといった報告以外にその目安となる飲酒量について記載した報告はなく、飲酒量の自己申告の不正確性ととも誘因の有無を判断する基準を設定するのが現状では難しい。

ステロイド投与量においても現時点では16.6mg/日の内服で4倍のリスク上昇を認めるという報告³⁾があるが、ステロイド歴の詳細も日常診療において把握することは困難で多大な労力を要する。実際に今回の再調査においてもステロイド全身投与歴有りの患

者の23%においてステロイドの投与量を把握することが不可能であった。また10mg以下の少量投与においてもステロイド誘因があると判断してよいのかも疑問が残る。

IONの誘因分布についてアルコール性、ステロイド性、狭義の特発性と三つに分けられてきたが、今回の調査で約2割の患者においてアルコール誘因、ステロイド誘因両方を併せ持つことが判明した。自己申告性に基づく現状の分類方法では正確な把握は難しいことは言うまでもないが、IONにおいてはステロイド、アルコールの他、喫煙、凝固異常障害、免疫異常障害など様々な因子を併せ持った結果、IONを生ずるものと考え、誘因を特定した言い方はIONがステロイドの副作用やアルコール関連疾患と捉えられかねないので避けるべきである。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の誘因について再調査を行った。問診主体の現状の分類では正確な誘因の把握は困難である。

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) 久保俊一. 厚生労働省遠く発性大腿骨頭壊死症調査研究班の歴史. 特発性大腿骨頭壊死症. 久保俊一(編). 6-11, 金芳堂, 2010
- 2) 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

- 3) 廣田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学-頻度と分布 別冊整形外科 35:2 - 7, 1999
- 4) Boniface S1, Kneale J, Shelton N. Drinking pattern is more strongly associated with under-reporting of alcohol consumption than socio-demographic factors: evidence from a mixed-methods study. BMC Public Health. 2014 Dec 18;14:1297

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

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)

これまでの研究で In vitro における骨髄脂肪細胞に Dexamethasone を負荷すると PAI-1 の遺伝子発現、分泌量が著明に増加することが明らかになった。本研究の目的は in vivo におけるヒトの骨髄内、および血液中の PAI-1 をはじめとする各種アディポカインの分泌量を測定し、さらにステロイド環境下におけるアディポカイン分泌の変化を検討することである。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ヒト血液及び骨髄液を採取し、Adiponectin、Leptin、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) の量を Enzyme Liked Solvent Assay (ELISA) を用いて測定した。血液と骨髄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 では明らかに骨髄液中の量が多かった。また Leptin と PAI-1 は血液中、骨髄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。PAI-1 は閉鎖環境である骨髄内において高濃度で存在し、ステロイドによる影響を受けさらに高濃度となり、骨内血行動態への関与している可能性がある。

1. 研究目的

ステロイド投与群と非投与群において、ヒト同一個体内における血液中及び骨髄液中のアディポカイン濃度の比較検討を行い、体内のアディポカイン濃度の及ぼすステロイド投与の影響について調査すること。

2. 研究方法

対象は大腿骨人工骨頭置換術あるいは人工股関節置換術を受けた患者 35 名で、特発性大腿骨頭壊死患者のうちステロイド投与中の 15 例 (S 群)、およびコントロールとしてステロイド服用のない変形性股関節症患者 20 例の 35 例 (C 群) である。なお関節リウマチ、脂質代謝異常、B 型及び C 型肝炎ウイルス陽性、CRP2.1 以上の患者は除外した。S 群は男性 3 例、女性 12 例で平均年齢 57 (29~80) 歳、Body mass index (BMI) は 22.9 (16.7~29.1) kg/m²、ステロイド内服量はプレドニゾロン換算で平均 10.5 (2.5~22.5) mg、全例特発性大腿骨頭壊死症であった。C 群は男性 5 例、女性 14 例で平均年齢 63 (43~76) 歳、BMI 23.5 (18.2~28.5) kg/m²、全例変形性股関節症であった。一定の時間帯に行われた大腿骨人工骨頭置換術もしくは人工股関節置換術の手術中に静脈血及び骨髄液をほぼ同時刻に採取し、3.2%クエン酸ナトリウム 0.2ml に血液、もしくは骨髄液 1.8ml の割合で混合した。それぞれの検体をすみやかに 4℃で遠心分離に

て血漿分離し (3000rpm、15min)、-80℃にて冷凍保管した。それらを検査時に解凍し、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、adiponectin、Leptin の各種アディポカイン分泌量を Enzyme Liked Solvent Assay (ELISA) を用いて行った。各種アディポカイン測定については以下の方法で行った。PAI-1 については t-PA・PAI-1 複合体 (検査方法; EIA、キット試薬; LPIA・tPAI test、測定機器; ELISA・F300、販売元; シスメックス株式会社) 及び total PAI-1 (検査方法; ラテックス凝集法、キット試薬; LPIA・tPAI test、測定機器; STACIA、販売元; 三菱化学メディエンス株式会社) を用いて測定した。アディポネクチン (検査方法; ラテックス凝集比濁法、キット試薬; ヒトアディポネクチンラテックス、測定機器; 日本電子 BM-9030、販売元; 三菱化学メディエンス株式会社)、レプチン (検査方法; 二抗体法、キット試薬; HUMAN LEPTIN RIA KIT、測定機器; γ -カウンター AccuFLEX γ -7010、販売元; 株式会社ミリアコーポレーション) についても同様に ELISA にて測定した。なお実験途中での ELISA キット販売中止のため t-PA・PAI-1 複合体についてのみ S 群 13 例、C 群 19 例で調査した。なお PAI-1 については炎症が影響する可能性を考慮して、CRP 陰性群 (0.17 未満) のみについて同様に C-S 群間及び血液-骨髄液間において比較検討した。

これらの測定結果を用いて血液中と骨髄液中それぞれでの C-S 群間の比較検討、また C 群、S 群それぞれにおいて血液-骨髄液間での比較検討を行った。統計学的には血液-骨髄液間比較に Wilcoxon signed-rank test、C-S 群間の比較検討に Mann-Whitney U test を用い比較検討し、危険率 5%未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

血液と骨髄液中の Adiponectin を計測した結果、C 群では血液が平均 $9.3(2.8-17.3) \mu\text{g/ml}$ 、骨髄液が平均 $8.9(2.6-19.1) \mu\text{g/ml}$ であった。S 群では血液が平均 $9.3(3.1-22.8) \mu\text{g/ml}$ 、骨髄液が平均 $8.4(3.0-22.8) \mu\text{g/ml}$ であり、血液-骨髄液間、C-S 群間比較においていずれも有意差を認めなかった (Fig1)。

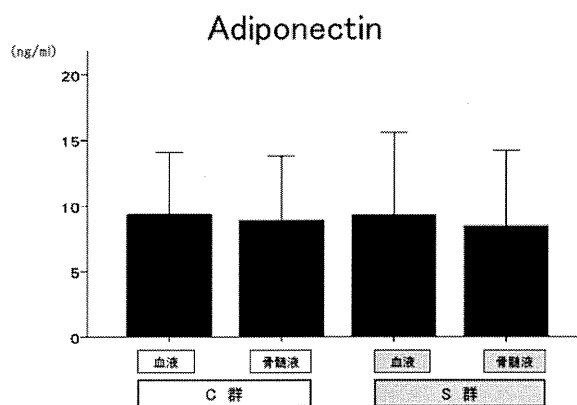


Figure 1

Leptin を計測した結果、C 群では血液が平均 $5.6(1.1-25.9) \text{ ng/ml}$ 、骨髄液が平均 $4.8(1.4-20.8) \text{ ng/ml}$ であった。S 群では血液が平均 $13.2(3.4-40.5) \text{ ng/ml}$ 、骨髄液が平均 $11.2(4.2-32.8) \text{ ng/ml}$ であった。血液及び骨髄液ともに S 群が C 群より 2 倍以上で有意差を認めた (Fig2)。

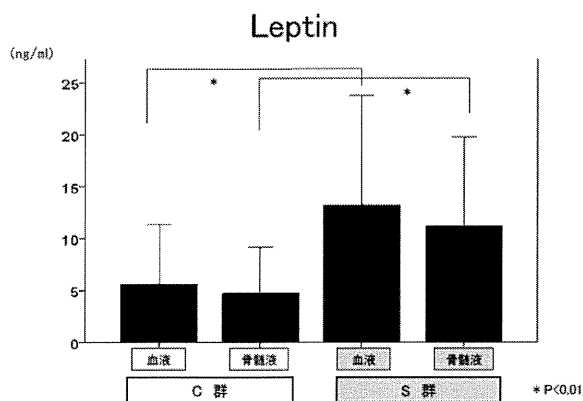


Figure 2

血液-骨髄液間においては C 群及び S 群とも有意差を認めなかった。

PAI-1 を t-PA/PAI-1 complex で計測した結果、C 群では血液が平均 $12.2(2.0-23.6) \text{ ng/ml}$ 、骨髄液が平均 $43.8(24.6-91.5) \text{ ng/ml}$ 、S 群では血液が平均 $21.4(7.1-45.4) \text{ ng/ml}$ 、骨髄液が平均 $67.8(23.3-100) \text{ ng/ml}$ であり、C 群及び S 群とも骨髄液中の濃度は血液中の濃度に比べ、約 3 倍と著明に高値を示した。C-S 群間比較ではともに有意差をもって S 群が高く、S 群の骨髄液中の PAI-1 濃度が最も高い値を示す結果となった (Fig3a)。

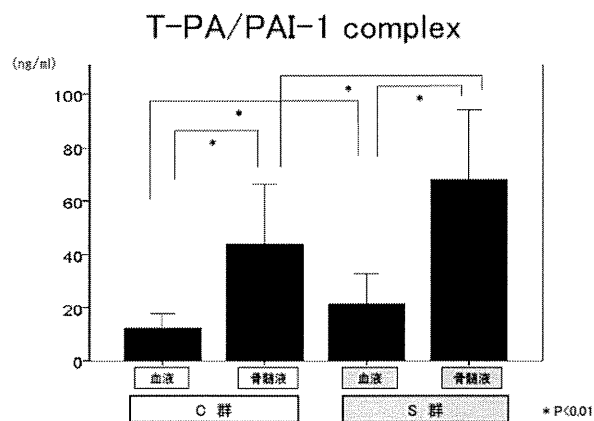


Figure 3-a

Total PAI-1 を計測した結果、C 群では血液が平均 $17.4(10-50) \text{ ng/ml}$ 、骨髄液が平均 $81.7(46-118) \text{ ng/ml}$ であった。S 群では血液が平均 $35.1(10-79) \text{ ng/ml}$ 、骨髄液が平均 $90.8(42-173) \text{ ng/ml}$ であった。t-PA/PAI-1 complex 同様に Total PAI-1 では骨髄液中の濃度は血液中の濃度に比べ約 4 倍と著明に高値を示し、S 群の骨髄液中の濃度が最も高い濃度を示した (Fig3b)。

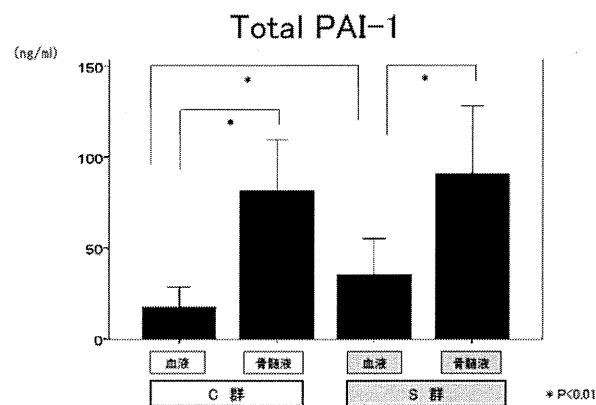


Figure 3-b

また CRP 陰性群においては検体数が減少したことで C-S 群間での有意差は得られなかったが、血液中の濃度に比較して骨髄液中の濃度は有意に上昇しており、S 群の骨髄液中の濃度が最も高値を示し、CRP を考慮しなかった結果とほぼ同様の結果が得られた

(Fig4a,4b)。

T-PA/PAI-1 complex (CRP negative)

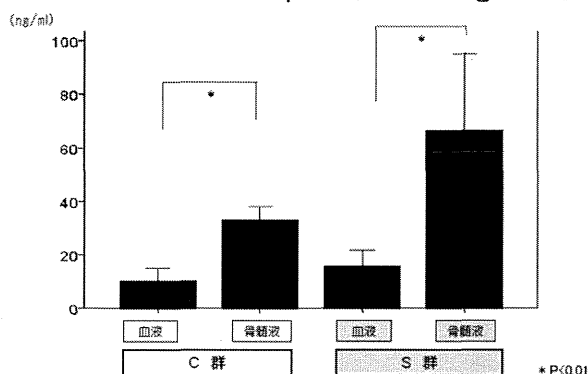


Figure 4-a

Total PAI-1 (CRP negative)

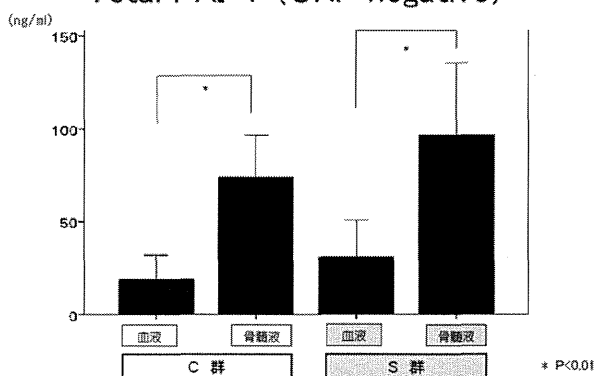


Figure 4-b

4. 考察

近年 Adiponectin、Leptin、PAI-1 などの各種アディポカインの生理作用について様々な報告がなされている。Adiponectin は脂肪細胞に特異的に発現している分泌蛋白で、2 型糖尿病発生抑制、動脈硬化抑制作用⁸⁾を有し、メタボリックシンドロームと関連していることが示されている²⁰⁾。骨代謝において Adiponectin は破骨細胞の分化を抑制し、骨芽細胞の分化を促進することが示されている⁹⁾。一方で Adiponectin は骨量に負の影響を与え、高 Adiponectin は骨折リスク上昇させ、また脂肪細胞の分化がステロイドにより増強し、ステロイドと骨粗鬆性骨折の関連性を示唆する報告などがある。Leptin は脂肪細胞により分泌される代表的な摂食調節ホルモンであり、摂食抑制効果とエネルギー消費増加効果を示す²¹⁾。骨代謝においては Adiponectin 同様に骨芽細胞への作用による石灰化や増殖分化を促進するとされる¹¹⁾。PAI-1 は血栓症や心血管疾患との関連性があるといわれ¹²⁾、骨への影響については大腿骨頭壊死の危険因子で¹³⁾、グルコルチコイドが高いほど PAI-1 が増加し骨壊死の

要因となっていると報告されている¹⁴⁾。

本研究では Adiponectin、Leptin のいずれも血液-骨髄液間で差はなく、血液内と骨内環境に大きな差はないと推測された。しかし Leptin については血液、骨髄液とも明らかに S 群で高値を示しており、ステロイドによる影響で何らかの全身的作用を及ぼしている可能性が考えられる。レプチンは末梢では活性酸素種の産生促進、血管新生作用など動脈効果促進作用があるとされ¹⁰⁾、微小血管である糖尿病性網膜症において血中及び硝子体中のレプチン濃度が上昇することが判明している²²⁾。今回の結果では特に高値を示すことはなかったが、硝子体同様に閉鎖環境である骨髄内ではステロイドによる影響や様々な細胞間相互作用により微小動脈動態に関与している可能性も否定はできない。詳細な作用機序解明には今後さらなる検討が必要である。

PAI-1 は tPA・PAI-1 複合体、Total AI-1 とも他のアディポカインとくらべて明らかに血液-骨髄液間で骨髄液中濃度が高く、さらに S 群が C 群より高値を示した。肥満ラットにおいて血中 PAI-1 レベルは皮下脂肪よりも内蔵脂肪蓄積量を反映すると報告されているが²³⁾、今回の結果では血液よりも骨髄液において PAI-1 レベルは著明に高値を示すことが判明し、骨内においては骨髄脂肪細胞が影響している可能性が示唆された。ヒト骨髄脂肪細胞において高濃度デキサメサゾンによる骨髄脂肪細胞径が増大することが報告されており²⁴⁾、ステロイドによる骨頭内圧上昇、毛細血管圧迫等が骨壊死発生に関与している可能性が考えられる。我々は閉鎖空間である骨髄内微小環境では血液中と比較し、より循環動態の変化やステロイドによる影響を受けやすく、骨髄脂肪細胞由来の PAI-1 が骨壊死に関与していると考えている。今回の結果もその仮説に矛盾しなかった。Ibrahim らはマウスによる放射線照射後の活性 PAI-1 量を骨髄及び血漿において検討しているが、閉鎖空間である骨髄の方が血漿よりも PAI-1 の増加率が顕著であったことを示しており¹⁵⁾、我々の仮説を支持するものであった。また Johnson らの研究では²⁸⁾マウスの骨髄間葉系細胞を分化させて成熟脂肪細胞を発現させ、デキサメサゾンを添加したところ骨芽細胞同化・破骨細胞抑制に働くこととされる Leptin は減少し、骨量に負の影響を与えるとされる Adiponectin は増加し、脂肪細胞からの分泌が骨頭壊死に関与している可能性がある PAI-1 は著明に増加したと報告している。我々の結果では S 群で