

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

研究分担者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：坂井 孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）  
研究協力者：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）  
研究協力者：本村 吾朗（九州大学大学院医学研究院整形外科）  
研究協力者：山本 卓明（福岡大学医学部整形外科）  
研究代表者：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）

**研究要旨：**特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）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・対照研究を実施した。

ONFH 臨床班の班員が所属する 28 施設の協力を得て調査を実施した。症例は、参加施設の整形外科を初診し、初めて ONFH と確定診断された 20～74 歳の日本人患者である。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 例を選定した（1 例：整形外科、1 例：他科）。自記式質問票により、初診前の既往歴や生活習慣について情報を収集した。食習慣は、佐々木らの自記式食事歴法質問票（DHQ）により過去 1 ヶ月間の情報を収集した。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たオッズ比（OR）を算出した。

2010 年 6 月～2016 年 3 月に登録された 132 症例 237 対照（1:1 あるいは 1:2 の matched pair を形成）を対象として分析した。主要結果は以下の通りである。1) 食事からのビタミン E あるいはクリプトキサンチンの摂取量が高い者は、調整オッズ比が有意に低下した（第三 3 分位の調整 OR: 0.40 と 0.36）。2) 習慣飲酒は、1 日当たり量、週当たり量、積算量のいずれでみても、調整 OR が有意に上昇した。1 日当たりの飲酒量を 23g 毎、週当たりの飲酒量を 150g 毎のカテゴリーで検討したところ、それぞれ、46g 以上、300g 以上のカテゴリーで有意な OR の上昇を認めた。機会飲酒は有意に関連しなかった。3) 女性に限定して分析した結果、経口避妊薬内服歴「あり」の調整 OR は 4.43 であり、境界域の有意性を示した。また、内服期間が長いほど OR が上昇する傾向を示した。ホルモン補充療法は、治療既往・治療期間ともに ONFH と関連しなかった。

ONFH リスクは習慣飲酒で上昇し、機会飲酒は関連しなかった。習慣飲酒によるリスク上昇の閾値は、1 日当たり 46g、週当たり 300g（日本酒換算で「1 日 2 合」、「2 合毎日」相当）と考えられた。食事からのビタミン E やクリプトキサンチンの摂取によるリスク低下、および経口避妊薬内服によるリスク上昇は、過去の研究から示唆される ONFH 発生メカニズム（酸化ストレスや凝固能異常）を支持すると考えられた。

## A．研究目的

わが国における特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）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、ONFH 臨床班と難病疫学班が過去 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 ONFH 患者を症例とし、飲酒の即時効果と累積効果を明らかにした<sup>1,2)</sup>。第 2 回目は、全身性エリテマトーデス（SLE）患者あるいは腎移植患者を対象としてステロイド投与量・投与法の影響を詳細に検討し、1 日平均投与量で最も鮮明な関連を認めることを示した<sup>2-4)</sup>。第 3 回目の研究では、誘因にかかわらず、総ての ONFH 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<sup>5)</sup>。また、ONFH 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 ONFH 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<sup>6)</sup>。

一方、ONFH 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<sup>7,8)</sup>。過去の研究では、喫煙<sup>1,9)</sup>や肝疾患の既往<sup>1,5)</sup>と ONFH の関連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ほとんど論拠がない。

本研究は、ONFH 臨床班と疫学班が共同で実施する第 4 回目の多施設共同症例・対照研究である。目的は、ステロイド・アルコール以外の要因も含めて、ONFH の関連要因を幅広く調査することである。

## B．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

ONFH 臨床班の班員が所属し、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

採用基準

- ・参加施設の整形外科を初診した患者で、ONFH 臨床班の診断基準により、初めて

ONFH 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。

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

対照の種類

病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とする。

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。

除外基準

- ・ONFH の既往がある者
- ・変形性股関節症を有する者（ONFH 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）

症例・対照ともに、初診前の情報について収集した。

##### 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した。

3) 臨床情報：既存情報(通常の保険診療の範囲内)を診療録から転記

初診時の血液検査所見

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 ONFH 有無 ONFH 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、ONFH に対する各要因の調整オッズ比を算出した。

各要因のカテゴリー化の方法は、下記の通りである。栄養素摂取量については、対照の3分位で分類した。飲酒量については、「非飲酒者(全く飲まない)」を基準とした後、それ以外の者について対照の人数が均等になるよう2分し、計3カテゴリーとした。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会、および参加施設の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

表1に、参加した28施設を示す。2010年6月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次登録を開始し、2016年3月に登録を終了した。

登録した435人のうち、データ解析に必要な情報が揃っている者は413人(167症例246対照)であった。このうち、1:1あるいは1:2のmatched pairを形成する132症例237対照を最終データセットとして分析した。

表2に、症例と対照の特性比較を示す。症例・対照ともに、男性は53%、年齢の中央値は46歳であった。対照と比べて、症例は、就学年数が有意に短く、過去1年間のステロイド全身投与歴を有する割合が有意に高かった。BMI、飲酒状況、喫煙状況は差を認めなかった。

主要結果は以下の通りである。

1) 食事からのカロテノイド・ビタミン摂取(表3および表4)

対象者全員についてみると(表3)、クリプトキサンチンあるいはビタミンEの摂取量が

高い者は、調整オッズ比が有意に低下した(第三3分位の調整OR: 0.36と0.40)。これらの関連は、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合も有意であった(表4)。なお、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合、 $\alpha$ カロテン、 $\beta$ カロテン、ビタミンCの摂取量の第三3分位の調整ORは、境界域の有意性を伴って低下した(ORはそれぞれ0.47、0.48、0.49)。過去1年間のステロイド全身投与歴がある者に限った場合(表4)、すべての変数について有意差は消失したが、ビタミンEのみ、摂取量の第三3分位の点推定値が低下していた(0.57)。

2) 習慣飲酒と機会飲酒(図)

習慣飲酒は、1日当たり量、週当たり量、積算量のいずれでみても、各変数の最大カテゴリーの調整ORがほぼすべて有意に上昇した(図A)。機会飲酒は、どの変数でみても有意に関連しなかった。

習慣飲酒について、1日当たりのエタノール摂取量を23g(日本酒換算で1合)毎に検討した結果を図Bに示す。対象者全員では、1日あたり46.0-68.9gのカテゴリーでORが2.65と上昇し、69.0g以上で有意となった(OR=2.80)。この傾向は、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合に顕著となった。

習慣飲酒について、週当たりのエタノール摂取量を150g(日本酒換算で1合毎日)毎に検討した結果を図Cに示す。対象者全員では、1日あたり300-449gおよび450g以上のカテゴリーでORが有意に上昇した(OR=7.14および4.03)。この傾向は、過去1年間のステロイド全身投与歴がない者に限った場合に顕著となった。

3) 経口避妊薬内服歴・ホルモン補充療法の既往(表5)

女性に限定し、62症例112対照で分析した結果、経口避妊薬内服歴「あり」の調整ORは4.43であり、境界域の有意性を伴って上昇した。また、内服期間が長いほどORが上昇する傾向を示した。ホルモン補充療法は、治療既往・治療期間ともにONFHと有意に関連しなかった。

## D. 考察

ONFH臨床班の班員が所属する28施設の協力を得て、多施設共同症例・対照研究を実施し

た。これまで研究班で実施してきた調査と異なる特色は、「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 年以内(あるいは 年以降、現在まで)に診断された ONFH 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、ONFH 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) を採用した。無理のない目標登録数を設定することで、実行可能性を向上することができた。

#### 1) 食事からのカロテノイド・ビタミン摂取

食事からのビタミン E 摂取が ONFH リスクを低下させる可能性については、2013 年度時点の中間解析 (89 症例 148 対照) でも認められていたところである<sup>10)</sup>。今回、対象数をさらに蓄積した後も、食事からのビタミン E 摂取による ONFH 予防の可能性を改めて確認することができた。また、今回の検討では、クリプトキサンチン摂取によるリスク低下も認められた。いずれの結果も、ONFH の発生メカニズムの 1 つに酸化ストレスが関与<sup>11)</sup>することと整合している。

ビタミン E については、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおけるビタミン E 投与が骨壊死を予防することが報告されている<sup>12, 13)</sup>。本研究の曝露変数はビタミン E 製剤の投与ではないが、抗酸化物質としてのビタミン E を食事から摂取することにより ONFH に対する OR が低下した。なお、ヒトを対象にビタミン E 投与・摂取の骨壊死予防効果を報告した研究は、検索した限りでは未だ報告されていない。また、クリプトキサンチン摂取によるリスク低下については、ヒト対象・動物モデルにかかわらず報告されていない。

食習慣の情報収集に使用した佐々木らの DHQ は、すでに妥当性が検証されたものであるが<sup>14)</sup>、質問票回答時から遡って過去 1 ヶ月以内の食習慣を評価していること、サプリメントからの栄養素摂取は評価できないことが限界点である。この点については、2013 年度の中間解析 (89 症例 148 対照) で詳細に検討済みである。例えば、「ONFH 確定診断日～質問票記入日が 1 ヶ月以内」の症例に限定した解析、サプリメントを飲んでいない者に限定した解析でも、ビタミン E 摂取と ONFH の関

連はほとんど変わらなかった<sup>10)</sup>。

本研究では、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴あり」の者に限った場合、検討したすべての変数について有意な関連を認めなかった。ステロイドの圧倒的リスク下では、食事の効果は検出しにくいのかもかもしれない。このような現象は、飲酒とステロイドの交互作用を検討した結果でも認められている<sup>6)</sup>。そのような中、本検討ではビタミン E 摂取の OR のみが低下していた (0.57) ことは特記すべきかもしれない。

一方、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」に限った場合は、ビタミン E、クリプトキサンチンともに、有意な OR の低下を認めた。また、有意には至らなかったものの、 $\alpha$ カロテン、 $\beta$ カロテン、ビタミン C の摂取量の第 3 分位の調整 OR は、境界域の有意性を伴って低下した。いずれも、ONFH の発生メカニズムに酸化ストレスが関与していることを支持するものであろう。なお、本研究ではビタミン D の摂取量も検討したが、骨代謝には関係するものの骨壊死には関与しないと考えられているため、ダミーとして検討した。過去 1 年間のステロイド全身投与歴で層化した検討では、ビタミン D 摂取の調整 OR はいずれも 1.0 に近い値を示しており、ONFH とは関連しなかった。

#### 2) 習慣飲酒・機会飲酒

習慣飲酒は、1日当たり量、週当たり量、積算量のいずれでみても、ONFH に対する調整 OR が有意に上昇した。1日当たりの飲酒量を 23g 毎、週当たりの飲酒量を 150g 毎のカテゴリーで検討したところ、それぞれ 46g 以上、300g 以上のカテゴリーで有意な OR の上昇を認めた。機会飲酒は有意に関連しなかった。

飲酒と ONFH 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<sup>1, 15)</sup>。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。これらを区別することで、習慣的な飲酒によってのみ ONFH リスクが上昇するのか、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も ONFH リスクが上昇するのかに言及することができる。本研究では、「ONFH リスクは習慣飲酒のみで上昇」という結果を得た。また、習慣飲酒によるリスク上昇の閾値は、1日当たり 46g、週当たり 300g (日本酒換算で「1日 2 合」、「2 合毎日」相当) である可能性が考えられた。

### 3) 避妊薬内服歴

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。ONFH の発生メカニズムの1つに血液凝固能異常が指摘されていること、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で ONFH リスクが低下すると報告されていることから<sup>16)</sup>、本研究の結果は過去の知見と整合している。なお、ヒトを対象とした研究で、経口避妊薬内服と ONFH 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<sup>17)</sup>。

本研究の長所は、ONFH 臨床班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、132 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 53%であった。この割合は、これまで研究班が報告してきた ONFH 定点モニタリングの新患症例の集計結果と一致している<sup>7)</sup>。したがって、本研究における ONFH 患者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、疫学の理論上、「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。

### E . 結論

ONFH リスクは習慣飲酒で上昇し、機会飲酒は関連しないと考えられた。習慣飲酒によるリスク上昇の閾値は、1 日当たり 46g、週当たり 300g (日本酒換算で「1 日 2 合」、「2 合毎日」相当)と考えられた。食事からのビタミン E やクリプトキサンチンの摂取によるリスク低下、および経口避妊薬内服によるリスク上昇は、過去の研究から示唆される ONFH 発生メカニズム(酸化ストレスや凝固能異常)を支持すると考えられた。

### F . 研究発表

- 1 . 論文発表  
なし
- 2 . 学会発表

- 1) 福島若葉.【パネルディスカッション 8:特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の新戦略】疫学研究からみた予防の新戦略.第 88 回日本整形外科学会学術総会 (2015.5.22)
- 2) 福島若葉, 山本卓明, 坂井孝司, 菅野伸彦, 岩本幸英, 廣田良夫. 習慣飲酒・機会飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の関連:多施設共同症例・対照研究. 第 26 回日本疫学会学術総会 (2016.1.22)
- 3) 福島若葉, 山本卓明, 本村悟朗, 坂井孝司, 菅野伸彦, 岩本幸英, 廣田良夫. 経口避妊薬内服と特発性大腿骨頭壊死症の関連:多施設共同症例・対照研究. 第 27 回日本疫学会学術総会 (2017.1.27)

### G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1 . 特許取得  
なし
- 2 . 実用新案登録  
なし
- 3 . その他  
なし

### (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):530-8.
- 2) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis- Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 3) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか: ステロイドの種々投与方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, 17~22 頁, 1996.
- 4) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因 腎移植患者における症例・対照研究. 厚生

- 省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 169～174頁, 1999.
- 5) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2010;15(2):185-91.
  - 6) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of 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):320-5.
  - 7) 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.
  - 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):2715-24.
  - 9) Takahashi S, Fukushima W, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y, Nakamura H. Pronounced risk of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head among cigarette smokers who have never used oral corticosteroids: a multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2012;17(6):730-6.
  - 10) 福島若葉, 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, 61～69頁, 2014.
  - 11) Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami T, Fukui K, Matsumoto T. Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2138-41.
  - 12) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010;81(1):154-60.
  - 13) Mikami T, Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Sugimori T, Fukui K, Matsumoto T. Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model. *J Orthop Sci.* 2010;15(5):674-7.
  - 14) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol.* 2012;22(2):151-9.
  - 15) 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.
  - 16) 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):354-7.
  - 17) Caniggia M1, Maniscalco P, Pagliantini L. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. Report of two cases. *Panminerva Med.* 1994;36(2):91-4.

表 1. 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	

表 2. 症例と対照の特性比較

	n (%) あるいは 症例 (N=132)	中央値 [範囲] 対照 (N=237)	P 値
男性	70 (53)	125 (53)	0.96
年齢 (歳)	46 [21-72]	46 [20-74]	0.87
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 [16-34]	22 [16-39]	0.56
就学年数	12 [9-27]	14 [9-29]	0.03
過去 1 年間のステロイド全身投与歴(あり)	70 (53)	30 (13)	<0.01
飲酒状況			
非飲酒	20 (15)	45 (19)	0.54
禁酒した	9 (7)	12 (5)	
現在飲酒	103 (78)	180 (76)	
喫煙状況			
非喫煙	48 (36)	65 (47)	0.14
禁煙した	40 (30)	39 (27)	
現在喫煙	44 (33)	32 (27)	

表 3. 食事因子：カロテノイド・ビタミン摂取（132 症例 237 対照）

	調整なし*		調整あり*†	
	摂取量の第三 3 分位の OR (95%CI) #	傾向性の P	摂取量の第三 3 分位の OR (95%CI) #	傾向性の P
α-Carotene	0.68 (0.40-1.16)	0.13	0.97 (0.51-1.85)	0.76
β-Carotene	<b>0.55 (0.31-0.97)</b>	0.04	0.86 (0.43-1.72)	0.62
Cryptoxanthin	<b>0.44 (0.24-0.78)</b>	<0.01	<b>0.36 (0.17-0.76)</b>	<0.01
Vitamin C	0.70 (0.40-1.22)	0.19	0.83 (0.42-1.63)	0.53
Vitamin E	<b>0.35 (0.19-0.66)</b>	<0.01	<b>0.40 (0.19-0.82)</b>	0.01
Retinol	0.77 (0.46-1.29)	0.30	0.85 (0.46-1.58)	0.58
Vitamin D	0.87 (0.52-1.47)	0.63	1.23 (0.65-2.34)	0.51

\* 条件付きロジスティック回帰モデル（性・年齢のマッチングを考慮）。

† 調整変数：BMI, 就学年数, 過去 1 年間のステロイド全身投与歴, 飲酒習慣および喫煙習慣。

# 基準カテゴリーは摂取量の第一 3 分位。

表 4. 食事因子：カロテノイド・ビタミン摂取（過去 1 年間のステロイド全身投与歴で層化）

	過去 1 年間のステロイド全身投与歴			
	なし (62 症例 / 207 対照)		あり (70 症例 / 30 対照)	
	摂取量の第三 3 分位の 調整 OR (95%CI) *	傾向性の P	摂取量の第三 3 分位の 調整 OR (95%CI) *	傾向性の P
α-Carotene	0.47 (0.22-1.01)	0.04	4.74 (0.98-23.0)	0.07
β-Carotene	0.48 (0.22-1.05)	0.04	3.36 (0.75-15.0)	0.04
Cryptoxanthin	<b>0.27 (0.11-0.65)</b>	<0.01	1.46 (0.44-4.84)	0.54
Vitamin C	0.49 (0.23-1.04)	0.04	1.39 (0.34-5.65)	0.64
Vitamin E	<b>0.35 (0.16-0.80)</b>	<0.01	0.57 (0.15-2.15)	0.46
Retinol	0.77 (0.38-1.55)	0.45	1.06 (0.32-3.52)	0.92
Vitamin D	0.97 (0.47-2.01)	0.20	1.09 (0.33-3.58)	0.32

\* ロジスティック回帰モデル。調整変数：性, 年齢, BMI, 就学年数, 過去 1 年間のステロイド全身投与歴, 飲酒習慣および喫煙習慣。基準カテゴリーは摂取量の第一 3 分位。



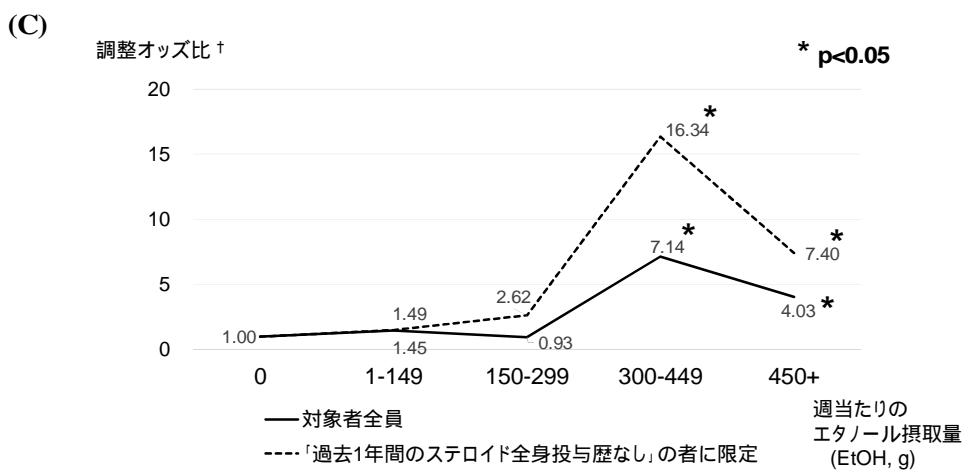
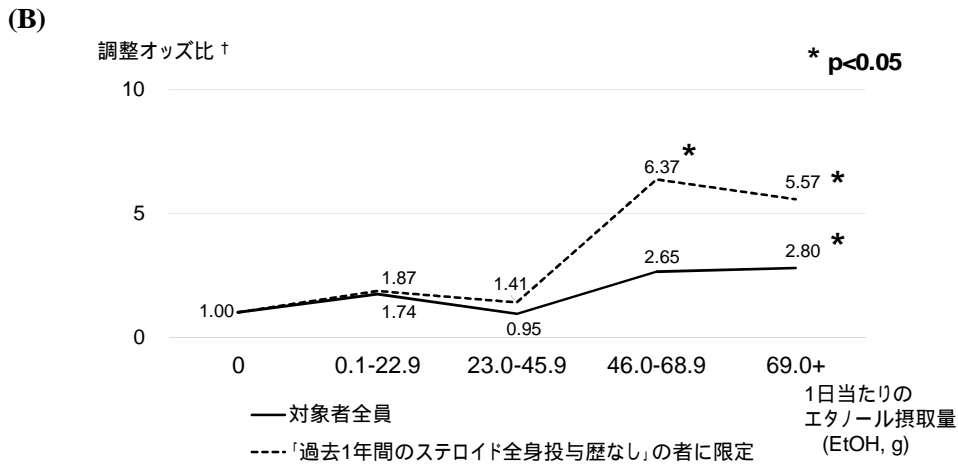
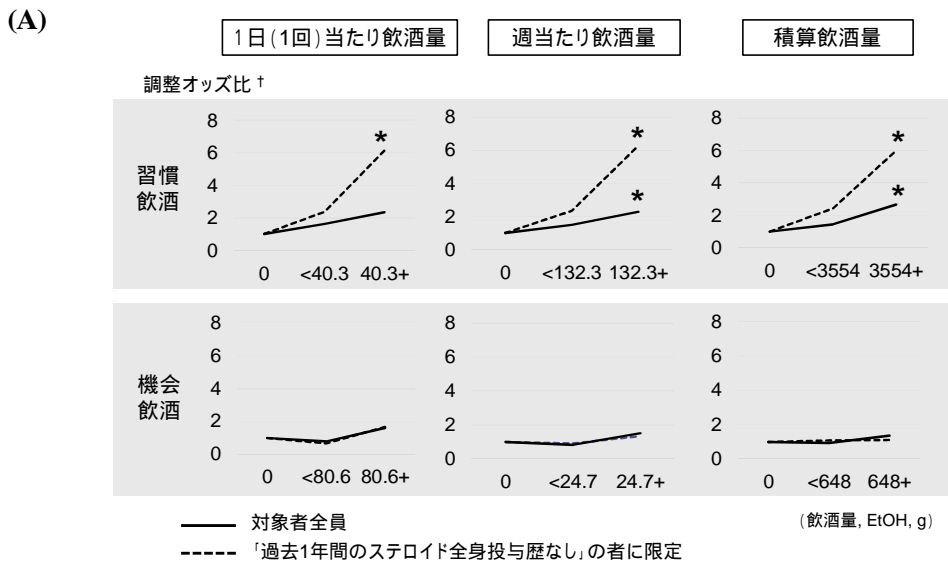


図. 飲酒と ONFH の関連. (A) 習慣飲酒と機会飲酒, (B) 習慣飲酒 (1日当たりのエタノール摂取量), (C) 習慣飲酒 (週当たりのエタノール摂取量). † 調整変数: 対象者全員の分析は, 喫煙状況, 過去1年間のステロイド全身投与歴 (条件付きロジスティック回帰モデルにより性・年齢のマッチングを考慮). 「過去1年間のステロイド全身投与歴なし」の者に限定した分析は, 性, 年齢, 喫煙状況 (ロジスティック回帰モデル).

表 5. 経口避妊薬内服, ホルモン補充療法の既往 (女性に限定)

	n (%)		年齢調整 OR* (95% CI)	多変量調整 OR*† (95% CI)
	症例	対照		
<b>経口避妊薬</b>				
内服歴なし	53 (85)	106 (95)	1	1
内服歴あり	9 (15)	6 (5)	<b>3.07 (1.03-9.21)</b>	4.43 (0.98-20.1)
内服期間 (1 ヲ月上昇毎)			1.01 (0.99-1.03)	1.02 (0.99-1.05)
<b>ホルモン補充療法</b>				
治療歴なし	56 (90)	103 (92)	1	1
治療歴あり	6 (10)	9 (8)	1.23 (0.42-3.63)	1.28 (0.30-5.37)
治療期間 (1 ヲ月上昇毎)			1.00 (0.99-1.02)	1.00 (0.98-1.02)

\* ロジスティック回帰モデル.

† 調整変数: 年齢, BMI, 就学年数, 過去 1 年間のステロイド全身投与歴, 飲酒習慣および喫煙習慣.