

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））
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（H26-難治等(難)-一般-089）
総合研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症の頻度分布および関連因子に関する疫学研究

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）臨床班と共同で、下記の疫学研究を実施した。

- 1) 10年毎3回目の全国疫学調査を実施し、ONFHの年間受療患者数と臨床疫学特性について最新の状況を明らかにした。2014年1年間の全国におけるONFH受療患者数は約23,100人（95%信頼区間：20,800-25,300）、年間有病率は人口10万人あたり18.2人（0.0182%）と推計された。年間新患者数（「2014年1年間に確定診断された症例」と定義）は、全国で約2,100人と推計された。過去の全国疫学調査結果と比較すると、ONFHによる年間受療患者数は最近20年間で約3倍に増加していたが、年間新患者数は最近10年間でほぼ横ばいと考えられた。
- 2) ONFH 定点モニタリングシステムに登録された新患者のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された3,041例について、特性の経年変化を5年毎に検討した。確定診断時年齢は、男性で40代が減少していた。女性では30歳未満が減少し、30代と60代が増加していた。ステロイド全身投与の対象疾患の内訳は、男性で全身性エリテマトーデス（SLE）と腎移植が減少傾向であり、肺疾患は有意に増加していた。女性でもSLEと腎移植は有意に減少し、肺疾患と皮膚疾患は有意に増加した。
- 3) 多施設共同症例・対照研究により、ONFHの関連因子を幅広く検討した。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（OR）が有意に低下した（第三3分位の調整OR: 0.40と0.36）。女性では、経口避妊薬内服歴「あり」の調整ORは4.43（境界域の有意性）であり、内服期間が長いほどORが上昇する傾向を示した。これらの結果は、これまで示唆されている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。また、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。

A．研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（idiopathic osteonecrosis of the femoral head, ONFH）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あるため、その実態を把握するためには、全国規模の調査あるいは効率的な症例集積による疫学像の解明が極めて重要である。また、疫学手法により当該疾病の関連因子を明らかにすることで、新たな予防戦略に繋げることができる。これらの知見は、行政による難病対策にも還元し得るものである。

ONFH 臨床班は、1975年に厚生省研究班として立ち上がり、今日まで厚生労働省あるいはAMEDの助成を受けて継続している歴史の長い研究班である。1991年以降は、本研究班の前身である難病疫学研究班（以下、疫学班）より疫学者が班員として参画し、種々の疫学手法によりONFHの頻度分布と関連因子を系統的に検討してきた。平成26～28年度の3年間は、以下の疫学研究を実施した。1) 10年毎3回目の全国疫学調査を実施し、ONFHの年間受療患者数と臨床疫学特性について最新の状況を明らかにした。2) ONFH 定点モニタリングシステムに登録された新患症例のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された3,041例について、特性の経年変化を5年毎に検討した。3) 多施設共同症例・対照研究により、ONFHの関連因子を幅広く検討した。本報告書では、これら3年間のONFH疫学研究成果をまとめた。

なお、特発性大腿骨頭壊死症の英語略称として、長年“ION”が用いられてきた。しかし、2016年11月の臨床班班会議で「今後、略称はONFHとする」とされたことから、本報告書でも“ONFH”の略称を使用する。

B．研究方法

1．全国疫学調査

本研究班考案のプロトコール¹⁾に従って調査を実施した。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。

調査対象期間は2014年（1年間）である。

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した。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ONFH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」を使用した。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ONFH受診患者数（初診・再診を問わず、総てのONFH患者が対象）について、はがきによる回答を依頼した。返信がない診療科については、再依頼（督促）を行った。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ONFH受療患者数（および95%信頼区間[CI]）を推定した。

二次調査の対象は、一次調査で「ONFH患者の受診あり」と回答した診療科である。近年におけるONFH患者像の把握に重点を置くため、一次調査で報告されたONFH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」の抽出を依頼した。当該症例の臨床疫学情報について、個人票への転記と郵送による返送を依頼した。返信がない診療科については、再依頼（督促）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。記入内容に基づいて、ONFHの臨床疫学特性を集計した。

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した。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った。

2．定点モニタリングシステム

ONFH 定点モニタリングシステムとは、ONFHの患者が集積すると考えられる医療施設を定点として新患および手術症例の報告を依頼し、登録するシステムである²⁾。ONFH臨床班では1997年6月にシステムを開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。現在はONFH臨床班の班員が所属する35施設が参加し、新患および手術症例の情報をデータベースに蓄積している。

各施設で新患症例および手術症例が発生した場合に、逐一、あるいは、ある程度症例が蓄積した時点で随時、所定様式の調査票を用いて、取りまとめ機関（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）に報告する。調査票は、新患・手術用ともに各々1枚である。新患症例の

主要調査項目は、確定診断時年齢、診断時所見、誘因であり、手術症例の主要調査項目は術直前の病型・病期分類、施行した術式である。

今回の集計対象として、2012年11月までに本システムに報告された新患症例のうち、1997年1月から2011年12月の15年間に確定診断された者を抽出した。全期間（15年間）での集計に加え、確定診断年に基づき5年毎（1997-2001/2002-2006/2007-2011）に期間を区切った集計も行い、特性の経年変化をCochran-Armitage検定で評価した。

本システムの参加施設は年々増えていることから、ある特性について経年変化が認められたとしても、単に「新たな参加施設を受診した新患患者の特性」を反映している可能性もある。そのため、本研究期間において定期報告を継続している11施設に限った検討も行った（旭川医科大学、大阪大学、金沢医科大学、九州大学、京都府立医大、久留米大学、佐賀大学、昭和大学藤が丘病院、信州大学、長崎大学、名古屋大学）。

3. 多施設共同症例・対照研究

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。

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ヵ月以内であるもの。

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）

登録は前向きに継続して行い、1施設あたり年間2セット（2症例・4対照）を目標とした。症例・対照ともに、初診前の既往歴や生活習慣について、自記式質問票により情報を収集した。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ヵ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。

（倫理面への配慮）

1. 全国疫学調査

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。

本調査は既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。他機関に対して既存情報の提供を依頼するが、連結可能匿名化を行うため、各施設での倫理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。

2. 定点モニタリングシステム

本調査は既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。当該研究の目的を含む研究実施についての情報公開は、参加施設の整形外科外来および病棟に、研究実施に関するポスターを掲示することにより行う。

また、本研究では、カルテ番号を含む既存情報が参加施設から大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学へ提供される。この提供にあたっては同意を取得しないことから、情報公開のポスターには下記項目について明記するとともに、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるよう、問い合わせのための連絡先も記載する。

- ・ 所属機関外の者への提供を利用目的とすること
- ・ 所属機関外の者に提供される個人情報の項目
- ・ 所属機関外の者への提供の手段又は方法
- ・ 研究対象者等の求めに応じ、当該研究対象者を識別することができる個人情報等について、既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を停止すること

本システムの実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科および参加施設の倫理委員会の承認を得た。

3. 多施設共同症例・対照研究

対象者には、本研究の参加について文書による説明を行い、文書による同意を受けた。本研究は、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て実施した。

C. 研究結果

1. 全国疫学調査

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。738 科(回答率:60%)から 13,563 人の ONFH 患者が報告された。2014 年 1 年間の全国における ONFH 受療患者数は約 23,100 人(95%CI: 20,800-25,300)、年間有病率は人口 10 万人あたり 18.2 人(0.0182%)と推計された。

2015 年 8 月 12 日に二次調査を開始し、一次調査で「ONFH 患者の受診あり」と回答した

419 科に個人票を送付した。275 科から回答があり(回答率:66%)、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 2,417 症例を対象として集計を行った。

解析対象 2,417 人の確定診断年の分布は、2012 年 665 人(28%)、2013 年 817 人(34%)、2014 年 935 人(39%)であった。なお、二次調査に回答した 275 科は、一次調査で 10,242 人の ONFH 症例を報告しており、このうち 9%(935 人)が 2014 年 1 年間に確定診断された症例ということになる。この割合(9%)を全国の推計受療患者数に掛けて、2014 年 1 年間に確定診断された症例を新患と扱うと、全国の ONFH 新患数は約 2,100 人(23,100×0.09)と推計された。

確定診断時の年齢分布は、40~60 歳代の割合が高かった(40 歳代:20%、50 歳代:19%、60 歳代:21%)。ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴、喫煙歴を有する者の割合は、それぞれ 55%、44%、32%であった。ステロイド全身投与歴の対象疾患は、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多かった(17%)。

解析対象 2,417 人のうち、ONFH 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 2,381 人であった。このうち、1,576 人(66%)が ONFH で申請していた。

2. 定点モニタリングシステム

2012 年 11 月時点で本システムに登録されていた新患症例は 3,591 例であった。このうち、重複して登録されていた 130 例、確定診断時年齢が 15 歳以下の 35 例(Perthes 病との鑑別が困難と考えられるため)、確定診断日から調査票記入日が 3 年を超える 189 例を除外した。その後、1997 年 1 月から 2011 年 12 月の 15 年間に確定診断された者に限定し、解析対象は 3,041 例となった。

性比(男/女)は全期間で 1.7 であり、経年変化を認めなかった。確定診断時年齢について経年変化をみると、男性で 40 代が減少していた。女性では 30 歳未満が減少し、30 代と 60 代が増加していた。誘因のうち、「ステロイド全身投与歴あり」「習慣飲酒歴」の経年変化は男女ともに有意ではなかった。

ステロイド全身投与の対象疾患の内訳は、男性で全身性エリテマトーデス(SLE)と腎移植が減少傾向であり、肺疾患は有意に増加していた。女性でも SLE と腎移植は有意に減少し、肺疾患と皮膚疾患は有意に増加した。

以上の結果は、定期報告を継続している 11

施設に限定してもほぼ同じであった。

3. 多施設共同症例・対照研究

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OR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。

D. 考察

1. 全国疫学調査

ONFH臨床班は、過去に4回の全国調査を実施し、ONFHの実態把握に努めてきた³⁻⁷⁾。このうち、前々回調査(1995年実施)^{5,6)}と前回調査(2005年実施)⁷⁾は、疫学班考案のプロトコールに基づき、疫学班と共同で実施した「全国疫学調査」である。すなわち、これら2調査の一次調査と今回実施した一次調査は同じ手法で行われているため、全国の推計患者数の経年変化を評価できる。過去の2調査の結果では、1994年1年間のONFH受療患者数は7,400人(95%CI:6,700-8,200)^{5,6)}、2004年1年間の同患者数は11,400人(95%CI:10,100-12,800)⁷⁾と推定されており、当時の日本人口で除した年間有病率は、人口10万人あたり5.9人および8.9人となる。また、年間新患者数を同じ定義で算出した場合、それぞれ約1,500人と約2,200人であった(表)。

以上により、ONFHによる年間受療患者数は最近20年間で約3倍に増加したが、年間新患者数は最近10年間でほぼ横ばいといえる。1994年～2004年に受療患者数と新患者数がともに増

加した背景には、MRIによる診断精度の向上が寄与していると考えられる。一方、2004年～2014年に受療患者数のみが増加している背景として、ONFHは壮年期発症が多いが、難治性であるために壊死骨再生や変形した関節を元に復元する治療法が確立されておらず、一旦発病すると10年以上にわたって通院治療を要するために、受療患者として蓄積されていくこと、などが考えられる。

二次調査で得られた臨床疫学特性については、一次調査と異なり、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ONFH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」^{5,6)}、あるいは「一次調査で報告された患者から、誕生月が奇数の者(約半数)を抽出」⁷⁾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ONFH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)に近いといえる。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、2001年にONFHの病型・病期分類が改訂されたため⁸⁾、それ以前に遡って症例報告を依頼しても、診断時の病型・病期の情報が現行基準で得られないこと、本調査は10年毎3回目のONFH全国疫学調査であり、近年におけるONFH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。

二次調査報告症例の集計によると、ONFHによる特定疾患医療受給者証は、約66%の症例で申請されていた。2005年実施の全国疫学調査・二次調査でも、当該割合は79%であった^{9,10)}。未申請の理由として、軽症例であること、SLEを合併している場合はSLEで申請済みであること、すでに他の制度(障害者医療費助成制度など)を利用していること、などが考えられる。「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下で新たに実施される施策の1つに、難病患者データベースの構築が挙げられているが、特定疾患医療受給者証の申請に基づいて構築する場合は、把握可能な症例の情報が全患者の2/3程度になることを認識する必要がある。その他の特性に関する考察は、平成28年度の分担研究報告書に詳述している。

わが国では、いくつかの難病について臨床班と疫学班が共同で全国疫学調査を実施しているが、10年毎3回目の全国疫学調査を達成し得たのはONFHが初めてであることから、

本調査のインパクトは高いと考えている。

2. 定点モニタリングシステム

集計結果および経年変化に関する詳しい考察は、平成 26 年度の分担研究報告書および公表済みの英文論文に記載している^{11, 12)}。ここでは、定点モニタリングの意義について述べる。

難病の頻度分布を明らかにする手法としては、前述の全国疫学調査が非常に有用である。しかし、経年変化を把握するために繰り返し実施することは、費用や労力の点から困難である。このような背景から、ONFH 研究班では 1997 年に定点モニタリングシステムを開始し²⁾、ONFH の記述疫学の継続的な把握に努めてきた。本システムは、難病患者が特定大規模施設を受療する傾向を踏まえた効率的な調査手法であり、ONFH では、全国疫学調査の二次調査で収集可能な新患症例の約 40% をカバーすると推定されている¹³⁾。ONFH では研究班班員の所属施設を定点としていることから、診断の精度が高いことも長所である。本報告書で示すように、システム継続により経年変化の評価も可能であり、難病の記述疫学を明らかにするための一手法として非常に有用と考えられた。

3. 多施設共同症例・対照研究

わが国における 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^{6, 14-18)}。今回の研究は、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・対照研究であり、ステロイド・飲酒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が目的である。

本研究では、食事からのビタミン E やクリプトキサンチンの高摂取による ONFH リスク低下、および経口避妊薬内服による ONFH リスク上昇を認めた。これらは、過去の研究で示唆されている 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。また、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。各因子に関する個別の考察は、平成 28 年度の分担研究報告書で詳

述している。

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、解析対象となった 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% であったが、この割合は、ONFH 定点モニタリングの新患症例を対象とした近年の集計結果（48%～51%）^{19, 20)} とほぼ一致していることから、本研究における ONFH 症例の選定に大きな偏りはないと考えている。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いと考える。妥当性を極力担保した研究デザインにより、ONFH の関連因子について新たな知見を加えることができた。

E. 結論

ONFH 臨床班と共同で、平成 26 年度～28 年度の 3 年間に以下の疫学研究を実施した。1) 10 年毎 3 回目の全国疫学調査を実施し、2014 年 1 年間における ONFH の年間受療患者数と臨床疫学特性を明らかにした。2) ONFH 定点モニタリングシステムに登録された新患症例のうち、1997 年 1 月から 2011 年 12 月の 15 年間に確定診断された 3,041 例について、特性の経年変化を 5 年毎に検討した。3) 多施設共同症例・対照研究により、食事からのビタミン E あるいはクリプトキサンチン摂取、経口避妊薬内服歴、習慣飲酒・機会飲酒など、ONFH の関連因子を幅広く検討した。これらの知見は、ONFH の疫学像の解明のみならず、行政による難病対策にも還元し得るものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukushima W and Hirota Y. Alcohol. In: Osteonecrosis. Koo KH, Jones LC, Mont MA, editors. Springer, pp.95-99, 2014.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 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 (2014.11.5)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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) 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.
- 2) 廣田良夫, 竹下節子. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚労省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成 10 年度報告書, pp175-177, 1999.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 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, pp1-6, 2007.
- 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) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学 - 新患症例の特性の経年変化 -. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究. 平成 26 年度総括・分担研究

- 報告書, pp 24-34, 2015.
- 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.
 - 13) 福島若葉, 廣田良夫, 藤岡幹浩, 久保俊一, 玉腰暁子, 永井正規. 定点モニタリングシステムにより収集した大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴 全国疫学調査結果との比較 . 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 18 年度総括・分担研究報告書, pp7-11, 2007 .
 - 14) 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.
 - 15) 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, pp17-22, 1996.
 - 16) 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, pp169-174, 1999.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 小野優, 福島若葉, 廣田良夫, 他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成 23 年～24 年の集計結果—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 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, pp53-60, 2014.
 - 20) 小野優, 福島若葉, 他. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成 25 年の集計結果—. 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 平成 26 年度総括・分担研究報告書, pp23-31, 2015.

表. ONFH全国疫学調査による推計患者数：過去の全国疫学調査*との比較

実施年	調査対象年	施設数 (回答率)	一次調査 報告 患者数	推定 年間受療患者数 (95%信頼区間)	推定 年間有病率 (人口10万 人あたり)	推定 年間 新患数**
1995	1994	605 (57)	4,271	7,400 (6,700 - 8,200)	5.9	1,500
2005	2004	577 (58)	5,602	11,400 (10,100 - 12,800)	8.9	2,200
2015 (今回)	2014	738 (60)	13,563	23,100 (20,800 - 25,300)	18.2	2,100

* 「ONFH臨床班」と「疫学班」の共同研究として、「疫学班」考案のプロトコール¹⁾に従って実施した調査。

** 「新患」は、「調査対象年1年間」に確定診断された症例と定義した（二次調査報告症例の情報から算出された割合を、推定年間受療患者数に掛けることによって推計）。