

特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学像

- 全国疫学調査と定点モニタリングシステムの比較 -

福島若葉、伊藤一弥 (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)

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の臨床疫学像を様々な疫学手法により明らかにしてきた。核をなす2手法は、全国疫学調査と定点モニタリングシステムである。各手法から得られる臨床疫学像は若干異なると思われることから、それぞれの特徴を把握しておくことは、情報の活用にあたり有用と考えた。本研究では、全国疫学調査と定点モニタリングシステムから得られたONFHの臨床疫学像を比較し考察した。

全国疫学調査から抽出した分析対象は、「2015年実施の全国疫学調査において、2014年(調査対象年)に調査対象診療科を受診し、かつ、2014年に確定診断された935症例」である。定点モニタリングシステムから抽出した分析対象は、「定点モニタリングシステムに新患として報告された症例のうち、2014年に確定診断された189症例」である。2群で有意差を認めた特性は、確定診断時年齢(「全国」のピークは60歳代、「定点」のピークは40歳代)、確定診断前の喫煙歴(「全国」32%、「定点」44%)、確定診断時の画像診断(「定点」で、「X線による骨頭内帯状硬化像の形成」「骨シンチグラムによる骨頭のcold in hot像」の割合が高い)、多発性骨壊死検索のための検査実施率(「定点」で高い)、確定診断時の病期(「全国」でStage 1およびStage 4の割合が高い)であった。なお、女性に限定した場合の確定診断時年齢は、「全国」「定点」ともに60歳代の割合が最も高かった。

特性の差の多くは、定点モニタリングシステムに報告されるONFH症例がより正確に診断されていることを反映していると考えられた。一方、女性における確定診断時年齢の分布など、これまでとは異なる知見が両方の手法から得られる場合もあり、その説明のためには、より詳細な検討が必要と考えられた。ONFHの臨床疫学像を適切に把握するためには、全国疫学調査や定点モニタリングシステムをはじめとする複数の疫学手法を用いて、総合的に評価することが重要である。

1. 研究目的

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の臨床疫学像を様々な疫学手法により明らかにしてきた。核をなす2手法は、1995年以降10年毎に3回実施してきたONFH全国疫学調査^{1,4)}および1997年に開始されたONFH定点モニタリングシステムである^{5,6)}。

全国疫学調査の最大の長所は、全国の病院の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出する調査設計にある。すなわち、病床数が少ない病院の整形外科を受療する患者も含めてわが国におけるONFHの特性の概要を把握することができ、全国の患者数推

計も可能である。しかし、多くの労力と費用を要することから、頻繁な実施はできないという限界点がある。

定点モニタリングシステムは、ONFH調査研究班班員の所属施設を「定点」として該当症例の報告を依頼することから、ONFHの診断が確実であることが最大の長所である。また、全国疫学調査のような多大な労力・費用を要することなく、ONFHの特性を継続的に把握可能であり、長年のデータ蓄積により経年変化を評価することもできる⁶⁾。しかし、調査対象は特定大規模施設(研究班班員の所属施設)であるため、病床数が少ない病院の整形外科も調査対象に含める全国疫学調査と比較した場合、収集した情報に特有

の偏りが生じる懸念がある。

いずれの手法も長所および限界点を有しており、どちらが「正しい」というものではない。しかし、各手法から得られる臨床疫学像は若干異なると思われることから、それぞれの特徴を把握しておくことは、情報の活用にあたり有用と考えた。

本研究の目的は、全国疫学調査と定点モニタリングシステムから得られた ONFH の臨床疫学像を比較し、その違いについて考察することである。

2. 研究方法

1) 各調査から、以下の手順で比較検討を行う症例を抽出した。

a) 全国疫学調査

2015 年実施の ONFH 全国疫学調査のデータを使用した⁴⁾。当該調査の一次調査では、全国の病院の整形外科を病床規模別に層化無作為抽出し、2014 年 1 年間(調査対象年)の受療患者数について情報を得ている。二次調査では、一次調査で報告された ONFH 症例のうち、2012～2014 年(直近 3 年間)に確定診断された症例について報告を依頼した。二次調査の集計対象は、計 2,417 症例(確定診断年が 2012 年:665 症例、2013 年:817 症例、2014 年:935 症例)であった。今回の検討では、2014 年 1 年間に確定診断された症例を抽出した。すなわち、分析対象は「2015 年実施の全国疫学調査において、2014 年に調査対象診療科を受診し、かつ、2014 年に確定診断された 935 症例」である(図 1)。

b) 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は 1997 年に開始された。ONFH 調査研究班の班員所属施設において新患症例および手術症例が発生した場合、調査票による報告を依頼している^{5,6)}。新患症例は「参加施設の整形外科で新規に ONFH と確定診断された症例、あるいは、ONFH と確定診断された後に参加施設の整形外科を初診した症例」であり、手術症例は、「参加施設の整形外科で、ONFH により手術を施行した症例」である。2017 年 11 月時点の登録数は、新患 5,052 症例、手術 4,047 症例であり、国際的にも最大規模のデータベースである。

本検討では、2017 年 11 月時点で新患データベー

スに登録された ONFH 症例から、2014 年に確定診断された 224 症例を抽出した。なお、2014 年 9 月に調査票書式を改訂したことから⁷⁾、34 症例は旧調査票で報告されていた。旧調査票は、2015 年実施の全国疫学調査・二次調査個人票と共通する調査項目が限られるため、これら 34 症例は除外した。さらに、性・年齢の情報に欠損があった 1 症例を除外した。最終的に、分析対象は「ONFH 定点モニタリングシステムに新患として報告された症例のうち、2014 年に確定診断された 189 症例」となった(図 1)。

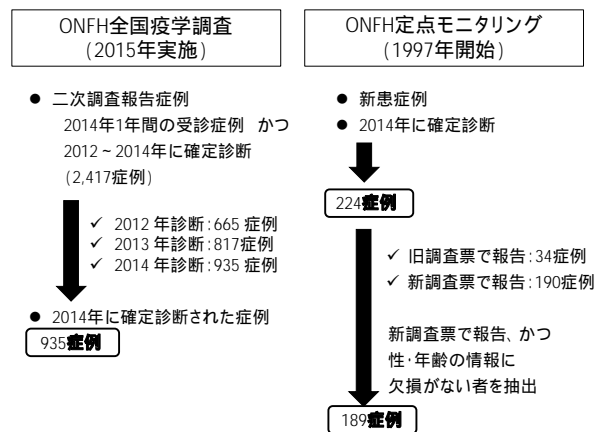


図 1. 分析対象設定フロー

2) 検討項目

2 調査で比較可能な項目として、性比、確定診断時の年齢、確定診断前の既往歴、確定診断時の画像所見、確定診断時の病期・病型分類、画像診断による大腿骨以外の骨壊死、について検討した。

3) 統計解析

本研究における「習慣飲酒歴あり」は、「週 1 日以上かつ週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者」と定義した。定義にあたっては、以下を参考にした。

わが国の国民健康栄養調査では、「飲酒習慣のある者」とは、週に 3 回以上飲酒し、飲酒日 1 日当たり 1 合以上を飲酒すると回答した者」と定義している⁸⁾。これは、「週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者」に相当する。

「週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者」には、「1 ヶ月に 1 回のみ、240g のアルコールを摂取する者」も該当する。しかし、飲酒

頻度から考えると、週1日未満の飲酒(例:月1~3回)は「習慣飲酒」とは考えにくい。従って、頻度の観点から、「週1日以上」という定義も加える。

データ解析にはSASを使用した。有意水準は5%とし、カイ2乗検定あるいは拡張マンテル検定(傾向性を検出)による有意差検定を行った。

(倫理面への配慮)

2015年実施の全国疫学調査については、大阪大学大学院医学系研究科(研究班の研究代表者所属施設)および大阪市立大学大学院医学研究科(疫学調査担当者所属施設)において倫理委員会の承認を得た。

定点モニタリングシステムについては、大阪市立大学大学院医学研究科(情報のとりまとめ施設)および各参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

以下、全国疫学調査から抽出した症例を「全国」、定点モニタリングシステムから抽出した症例を「定点」と略して結果を述べる。

1) 性比

「全国」は1.4:1、「定点」は1.3:1であり、有意差は認めなかった。

2) 確定診断時の年齢

10歳毎の分布をみると(図2)、ピークは「全国」が60歳代、「定点」が40歳代であった。カイ2乗検定では有意差を認めなかったが、拡張マンテル検定では $P<0.01$ であった。すなわち、「全国」では高齢者の割合が高く、「定点」では若年者の割合が高い傾向を認めた。

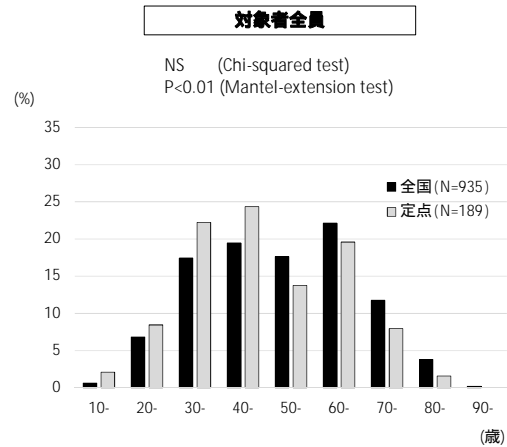
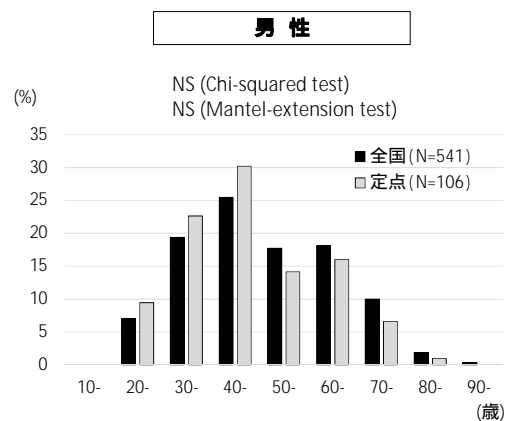


図2. 確定診断時の年齢分布

確定診断時の年齢分布を男女別にみると(図3)、男性では「全国」「定点」ともに40歳代にピークを認めた(カイ2乗検定、拡張マンテル検定ともに有意差なし)。女性では「全国」「定点」ともに60歳代にピークを認めたが、「定点」では30歳代にもピークを認め、2峰性であった(カイ2乗検定では有意差なし、拡張マンテル検定で $P<0.01$)。



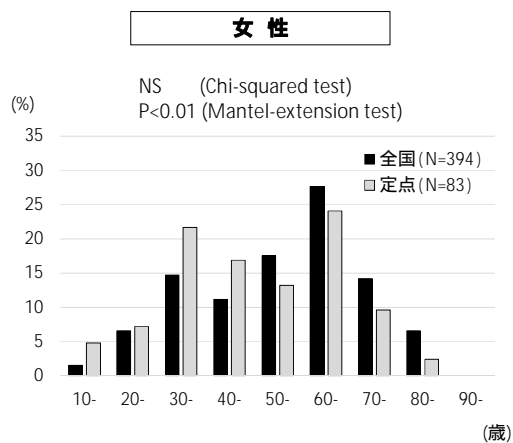


図 3. 確定診断時の年齢分布 (男女別)

3) 確定診断前の既往歴

ステロイド全身投与歴、習慣飲酒歴(週 1 日以上かつ週当たり 60g 以上のアルコール摂取がある者)、移植歴を有する者の割合は、「全国」と「定点」で有意差を認めなかった(図 4)。

喫煙歴を有する者の割合は、「全国」よりも「定点」で有意に高かった(32% vs. 44%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$) (図 4)。なお、喫煙歴が不明(欠損値)であった者の割合は、「全国」が 13%(120/935)、「定点」が 11%(21/189)であり、差を認めなかった。

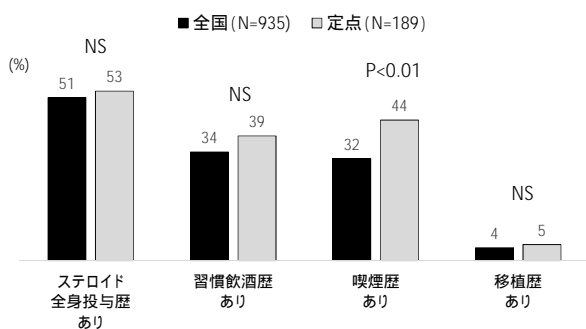


図 4. 確定診断前の既往歴

また、「ステロイド全身投与歴あり」の者についてみると、投与疾患のうち全身性エリテマトーデス(SLE)が占める割合は、「全国」が 18%、「定点」が 26%であり、有意差を認めなかった。

4) 確定診断時の画像所見

ONFH の診断基準を構成する画像所見 5 項目をみると(図 5)、「全国」と比べて、「定点」では、「X 線に

よる骨頭内帯状硬化像の形成」「骨シンチグラムによる骨頭の cold in hot 像」を認めた症例の割合が有意に高かった(それぞれ、75% vs. 82%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$; 6% vs. 10%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$)。その他の画像所見については、割合に有意差を認めなかった。

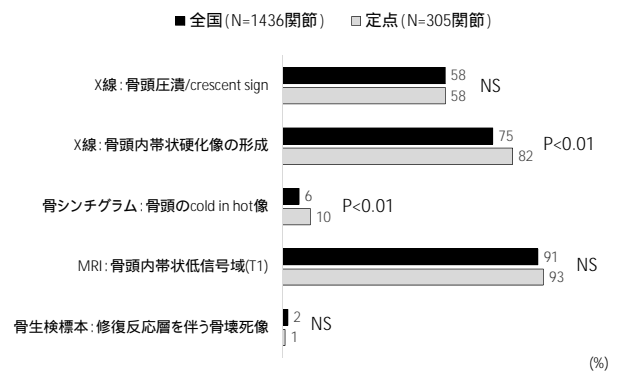


図 5. 確定診断時の画像所見

5) 確定診断時の病期・病型分類

病型(Type)分類の分布は、「全国」と「定点」で有意差を認めなかった(図 6)。病期(Stage)分類の分布には有意差を認め(カイ 2 乗検定で $P<0.01$)、「定点」と比べて、「全国」では、Stage 1 と Stage 4 の割合が高かった(図 6)。

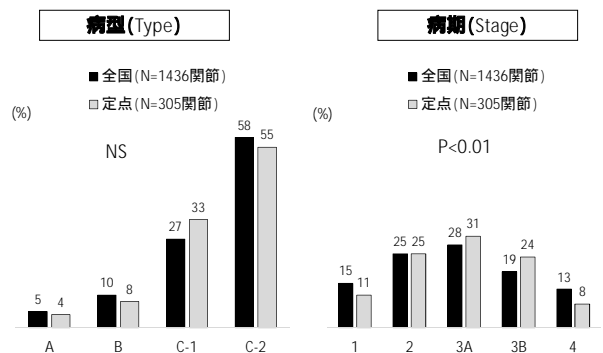


図 6. 確定診断時の病期・病型分類

6) 画像診断による大腿骨以外の骨壊死

「全国」では、「定点」と比べて、画像診断による「検査なし」あるいは「不明」の割合が有意に高かった(86% vs. 71%、カイ 2 乗検定で $P<0.01$) (図 7)。

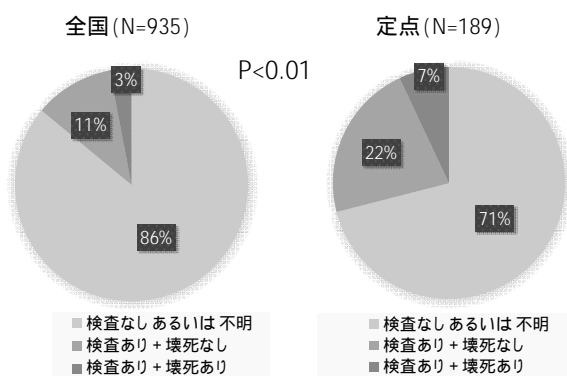


図 7. 画像診断による大腿骨以外の骨壊死

4. 考察

全国疫学調査と定点モニタリングシステムから得られた ONFH の臨床疫学像について、「2014 年の確定診断例」という条件を揃えた上で検討した。以下、検討項目のうち、主に有意差を認めた特性について考察する。

1) 確定診断時年齢

ONFH の好発年齢は 30 ~ 50 歳代であり、男女問わず、若年期と壮年期に多い疾患といわれてきた⁹⁾。対象者全員では、「全国」は 60 歳代にピークを認め、一方、「定点」は 40 歳代にピークを認め、分布が異なっていた。しかし女性に限ると、「全国」も「定点」も 60 歳代の割合が最も高かった。

対象者全員の結果からは、「全国」では、鑑別すべき疾患(高齢女性における変形性股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症、急速破壊型股関節症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折など)の紛れ込みがあるとも考えられる¹⁰⁻¹²⁾。しかし、女性に限った結果からは、高齢女性の ONFH が真に増えている可能性も否定できない。後者を説明する動向としては、昨年度の報告書でも述べた通り⁴⁾、2014 年 10 月 1 日時点のわが国の人口ピラミッドで 60 歳代女性の人数が 40 歳代とともに突出していること¹³⁾、ステロイド投与対象疾患として最も高い割合を占める SLE の発症年齢がやや高齢化しているとの記述があること¹⁴⁾、などが挙げられる。また、「定点」データの毎年の集計でも、平成 26 (2014) 年と平成 27 (2015) 年では、女性の年齢分布が 2 峰性を示し、30 ~ 40 歳代と 60 歳代にピークを認

めた¹⁵⁾。より明確な説明のためには、「定点」データによる継続的な観察に加え、個別の症例検討なども必要になるだろう。

2) 確定診断前の喫煙歴

「全国」に比べて、「定点」では喫煙歴を有する割合が高かった。「不明」の割合は 2 群で差がなかったものの、症例からの聞き取りの程度が異なることによる影響は否定できない。研究班でこれまで実施してきた症例・対照研究の結果から、喫煙による ONFH リスク上昇が一貫して報告されており¹⁶⁻¹⁸⁾、それを踏まえて、2014 年の定点モニタリングシステムの書式改訂時に「喫煙」を既往歴の項目として加えたという経緯がある⁷⁾。研究班の班員所属施設では、リスク因子としての喫煙に対する意識が高まり、診察時の問診でより詳細に聞き取る機会が増えたため、見かけ上、「喫煙歴あり」の割合が高くなったのかもしれない。

3) 確定診断時の画像診断、多発性骨壊死検索のための検査実施率

「定点」は、確定診断時の骨シンチ施行割合が高く、多発性骨壊死検索のための検査実施率も高かった。研究班班員所属施設のため、より慎重な診断と検索を行っている実態を反映していると考えられた。

4) 確定診断時の病期

「全国」では、Stage 1 および Stage 4 の割合が高かった。本来、ONFH は画像所見 5 項目のうち 2 項目を満たす場合に確定診断となるが、Stage 1 については、現実として MRI 所見 1 項目のみで確定診断されている症例が多いと考えられる。また、Stage 4 は関節症変化が出現している時期のため変形性股関節症との鑑別診断が難しいと思われる。すなわち、「定点」で報告された症例は、「全国」と比べて診断の精度が高いという点を反映していると思われる。

全体として、特性の差の多くは、定点モニタリングシステムに報告される ONFH 症例がより正確に診断されていることを反映していると考えられた。このような特徴は、定点モニタリングシステムの効率性もあわせると特筆すべきである。なお、効率性の程度を直近のデータから考察すると、以下のようなになる。定点モニタリングシステムに報告された新患症例のうち、

2014年に確定診断された ONFH 症例は224症例(図1)であった。2015年実施の全国疫学調査では、「2014年1年間(調査対象年)に診断された ONFH 症例」を新患と定義した場合、全国における推計新患数は2,100人であった⁴⁾。すなわち、定点モニタリングシステムの新患データベースは、全国における新患症例の約10%(224/2,100)をカバーしているといえる。

一方、女性における確定診断時年齢の分布など、これまでと異なる知見が両方の手法から得られる場合もあり、その説明にはより詳細な検討が必要と考えられた。いずれにしても、ONFHの臨床疫学像を適切に把握するためには、全国疫学調査や定点モニタリングシステムをはじめとする複数の疫学手法を用いて、総合的に評価することが重要である。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の臨床疫学像を明らかにするための主要な手法である全国疫学調査と定点モニタリングシステムについて、それぞれから得られた ONFH の臨床疫学像を比較し考察した。

2群で有意差を認めた特性は、確定診断時年齢、確定診断前の喫煙歴、確定診断時の画像診断、多発性骨壊死検索のための検査実施率、確定診断時の病期であった。特性の差の多くは、定点モニタリングシステムに報告される ONFH 症例がより正確に診断されていることを反映していると考えられた。一方、女性における確定診断時年齢の分布など、これまでとは異なる知見が両方の手法から得られる場合もあり、その説明のためには、より詳細な検討が必要と考えられた。ONFHの臨床疫学像を適切に把握するためには、全国疫学調査や定点モニタリングシステムをはじめとする複数の疫学手法を用いて、総合的に評価することが重要である。

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) 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.
- 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, pp 51-58, 1997.
- 3) 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.
- 4) 福島若葉, 坂井孝司, 中村好一, 菅野伸彦. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査. 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28年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NID/D00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告1)(2017年12月28日アクセス)
- 5) 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. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度報告書, pp 175-177, 1999.
- 6) 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.

- 7) 小野 優, 福島 若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 他. 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングシステム 調査様式の改訂(2014年). 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施設研究, 平成 26 年度総括・分担研究報告書. pp. 32-37, 2015.
- 8) 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査報告, 第3部 生活習慣調査の結果, 第46表 飲酒習慣の状況 - 飲酒習慣の状況, 年齢階級別, 人数, 割合 - 全国補正值, 総数・男性・女性, 20歳以上.
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h28-houkoku-06.pdf> (2017年12月28日アクセス)
- 9) 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(指定難病71).
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/160> (2017年12月28日アクセス)
- 10) 福島若葉, 廣田良夫, 山本卓明, 岩本幸英. 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学. 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研究 平成22年度総括・分担研究報告書, pp51-54, 2011.
- 11) 安藤涉, 花之内健仁, 不動一誠, 山本健吾, 大園健二. 当院における高齢発症の特発性大腿骨頭壊死症の特徴について. 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研究 平成23年度総括・分担研究報告書, pp171-174, 2012.
- 12) 安藤涉, 山本健吾, 小山毅, 橋本佳周, 辻本貴志, 大園健二. 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. 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研究 平成27年度総括・

分担研究報告書, pp37-38, 2016.

- 13) 総務省統計局. 人口推計(平成26年10月1日現在) 全国:年齢(各歳),男女別人口・都道府県:年齢(5歳階級),男女別人口.
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2014np/> (2017年12月28日アクセス)
- 14) 難病情報センター. 病気の解説(一般利用者向け), 全身性エリテマトーデス(SLE)(指定難病49). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/53> (2017年12月28日アクセス)
- 15) 伊藤一弥, 福島若葉, 菅野伸彦, 高尾正樹, 坂井孝司, 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 1 月~平成 28 年 11 月の集計結果 . 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 28 年度総括・分担研究報告書(厚生労働科学研究成果データベースで公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610024B>, 分担研究報告3) (2017年12月28日アクセス)
- 16) 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.
- 17) 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;137:530-8.
- 18) 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;17:730-6.