

# 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討

佐藤龍一、安藤 涉、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)  
坂井孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)  
高尾正樹、濱田英敏 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)  
伊藤一弥、福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学講座・公衆衛生学)

本研究は特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) 新規患者の臨床個人調査票 (臨個票) における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検討することで臨個票の有用性を評価した。両調査の性別・年齢の分布は一致していたが、要因分布には乖離を認め、両調査のサンプリングバイアスが影響したと考えられた。ONFHの疫学研究は定点モニタリングに加えて、本研究で使用した両調査も用いた多角的な検討が必要と考えられた。

## 1. 研究目的

本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の疫学調査には、定点モニタリング、全国疫学調査、臨床個人調査票(臨個票)がある。定点モニタリングは毎年、難病疫学研究班所属施設を対象に調査・分析され、所属班員が疾患診断を行っていることから診断信頼性は高いと考えられている。全国疫学調査と臨個票は全国規模での調査であり、全国疫学調査は難病疫学研究班主導で2004年と2014年と10年毎に調査分析されている一方、臨個票は指定難病新規申請及び更新申請時に毎年調査がされている。両調査は全国規模の調査である点、及び難病疫学研究班所属施設以外の施設も含まれている点で共通している。両調査は、全国疫学調査が全国の整形外科から無作為抽出された施設の患者を対象としている点や、臨個票が難病受給者のみを対象としている点で異なっている。臨個票について、これまで全国規模での分析はなされておらず、臨個票から得られる全国規模での疫学像が、全国疫学調査で得られる疫学像に一致するかは不明であった。本研究の目的はONFH新規患者の臨個票における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検討することで臨個票の有用性を評価することである。

## 2. 研究方法

平成24-26年までに新規発症したONFH患者を対象とした。対象患者は臨個票3601名、全国疫学調査2450名で、全国疫学著調査は二次調査票を使用して分析調査した。両調査において性別分布、年齢分布、発症要因の分布を調査した。発症要因は、「ステロイド関連」、「アルコール関連」、「両方あり」、「両方なし」の4つの要因の分布を調査した。

要因分析方法として、以下の5つの分析を行った；

**分析(A)**: 集計されたデータを分析した。

**分析(B)**: 集計されたデータでは、アルコール飲酒歴をもってアルコール関連とされていたので、より厳格にするため、アルコール関連の定義を「1日2合以上<sup>1)</sup>とし、再度集計分析した。「ステロイド関連」については臨個票における投薬量の記載が不十分であったため、要因修正を行わなかった。要因修正により臨個票において、「アルコール関連」が8%減少し、「両方なし」が8%増加した(表1)。

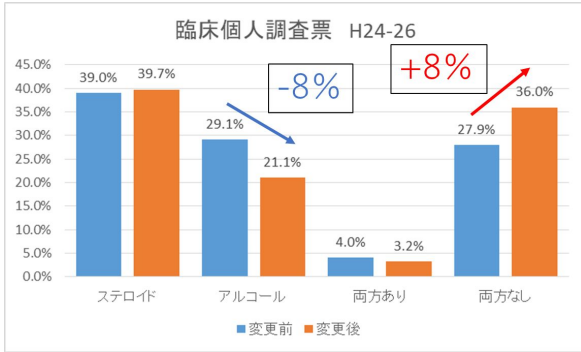


表 1: 臨床個人調査票 要因修正

**分析(C):** 全国疫学調査の難病受給申請ありの患者と臨個票で分析を行った。平成 24-26 年の全国疫学調査では「難病受給申請あり」の患者が 1608 名 (65.6%)であった。

**分析(D):** 全国疫学調査と臨個票を全国疫学調査における難病受給申請率で補正した人数で分析を行った。全国疫学調査の難病受給申請率は、

$$\text{難病受給申請率}(\%) = \frac{\text{全国疫学 難病受給申請あり}}{\text{全国疫学 申請あり + なし}}$$

という計算式で各年代・各要因において算出し、

臨個票補正值

$$= \text{臨個票集計値} \div \text{全国疫学 難病受給申請率}$$

と定義した。臨個票補正前後の分布は表 2 で示すとおりである。

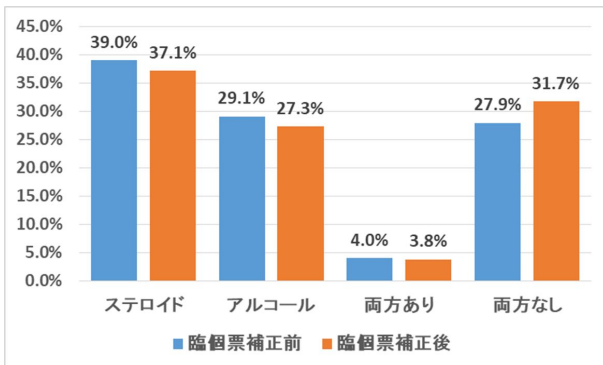


表 2: 臨個票要因分布 補正前後

**分析(E):** 平成 26 年のみの単年度の分析を行った。

各分析において、統計学的調査は SPSS を使用して  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 3. 研究結果

平成 24 - 26 年における両調査の男女比は共に 1.3 で有意差を認めなかった(表 3)。

	$\chi^2$ 検定		性比
	男性	女性	
平成24~26年 臨個票	2031 (56.5%)	1559 (43.4%)	1.30
平成24~26年 全国疫学調査	1371 (56.0%)	1079 (44.0%)	1.27

N.S.

単位 (症例)

※臨個票は年齢不明の11例を除外

表 3: 男女分布

年齢分布は全国疫学調査で 40 代と 60 代にピークを認め、臨個票では 60 代の一峰性のピークだった。男女別に分析を行うと、両調査ともに男性 40 代、女性 60 代に一峰性のピークを示す結果となった(表 4)。

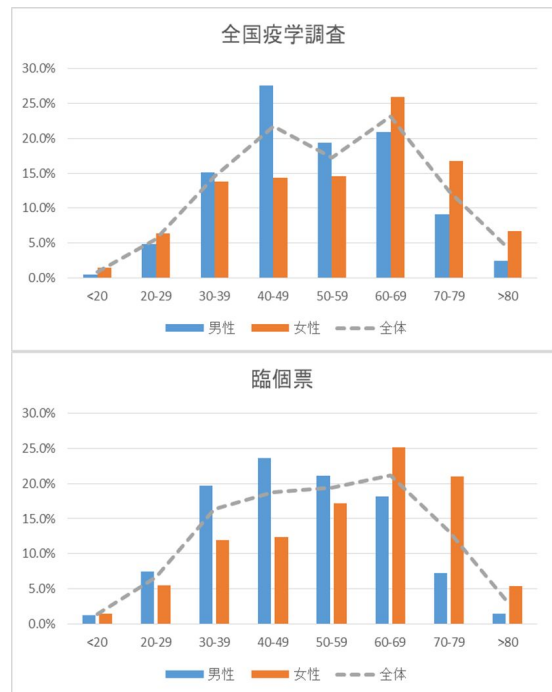


表 4: 年齢分布

要因分析(A)および(C)において、ステロイド関連とアルコール関連の分布が両調査で統計学的有意差を認めず、それぞれステロイド関連: 約 40%(39-41.6%)、アルコール関連: 約 30%(29.1-30.8%)だった。また、分析(E)ではステロイド関連のみ両調査で統計学的有意差を認めなかった。一方で、アルコール関連の低語

を修正した分析(B)と臨床個人調査票の補正を行った分析(D)では両調査の要因すべてで乖離を認めた(表 5-9)。

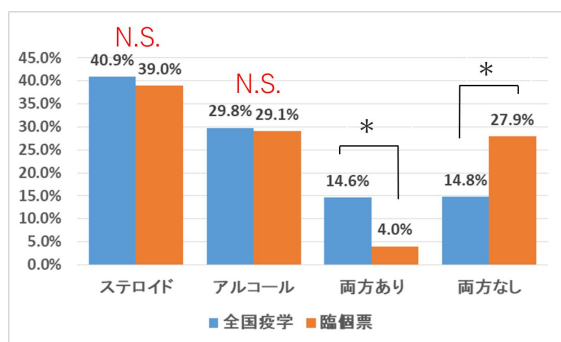


表 5: 要因分析(A)

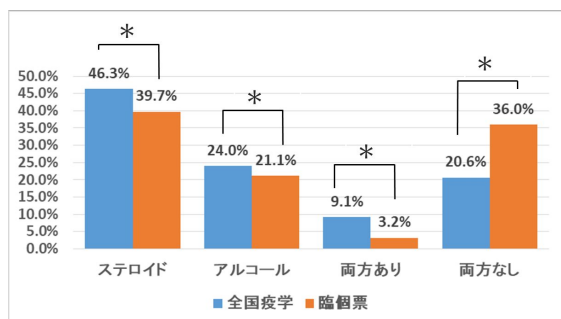


表 5: 要因分析(B)

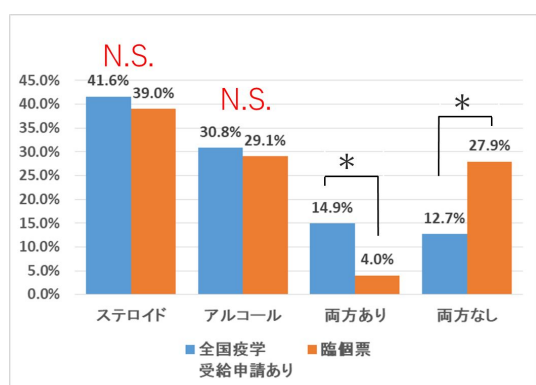


表 6: 要因分析(C)

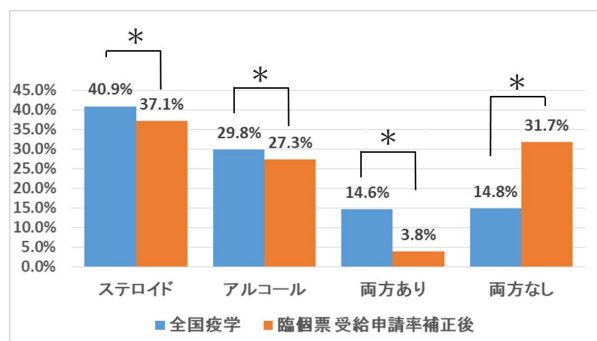


表 7: 要因分析(D)

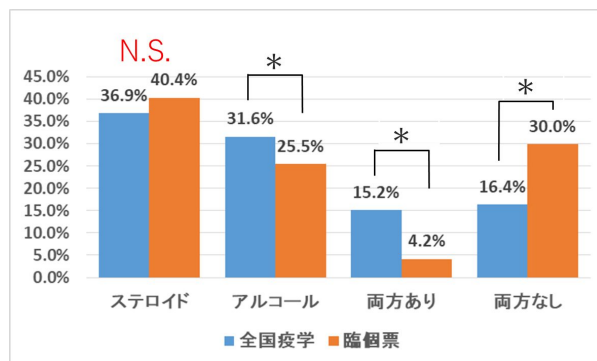


表 8: 要因分析(E)

#### 4. 考察

臨個票は難病受給者申請ありの患者のみが集計され、全国疫学調査は全国規模ではあるが層化無作為抽出で選ばれた患者が集計されているといったサンプリングバイアスが存在する。本研究において、年齢分布は男性 40 代、女性 60 代で一峰性のピークを認め、両調査において結果は一致していた。一方、「ステロイド関連」と「アルコール関連」では両調査において同程度の分布を示したのに対し、「両方あり」、「両方なし」については分布特性が異なった。

そこで、今回、分布の乖離に影響すると考えられる要因を修正して調査を行った。しかし、要因の一致は認められず、集計時にできるサンプリングバイアスが集計結果の乖離に関与する可能性は示唆された。

要因修正として、「アルコール関連」の修正を行った。ONFH 疫学研究における、「アルコール関連あり」とする飲酒量について、Hirota ら<sup>1)</sup>「1 日 2 合以上」、Uesugi ら<sup>2)</sup>は、国民健康栄養調査で用いられている「1 日 1 合以上 + 週 3 日以上」、また、Yoon ら<sup>3)</sup>は、「週 400g(=15 合)以上 + 6 か月以上」としているなど、様々な定義が用いられている。本研究では、臨個票の平成 26 年(2014 年)までのフォーマットにおいて「飲酒頻度」の記載がないため、国民健康栄養調査の定

義は使用できなかった。また、臨個票には飲酒期間についての記載箇所はあるものの、欠落しているものが多く、本検討では飲酒期間の因子を含まない Hirota らの「1 日 2 合以上」という定義を採用した。しかし要因修正により、「アルコール関連」が減少し、「両方なし」が増加したため全体の分布のさらなる乖離が生じた。臨個票ではアルコール飲酒歴をもってアルコール関連と定義されている症例が多く、全国疫学調査と比し、修正量が多かったことがあげられ、注意深く解析する必要があると考えられた。

平成 27 年(2015 年)より使用されている臨個票の最新版では飲酒頻度の記載欄がある。今後、平成 27 年以降の臨個票を使用し、新たに国民生活基礎調査の定義を使用した調査を行っていく。

患者背景を一致させる目的で難病受給申請者のみでの解析も行った(分析(C))。分布は元データの解析を行った分析(A)と同じ結果となり、「両方あり」「両方なし」ともに乖離は補正できなかった。臨個票において、難病申請を行う患者に重症例が多く、軽症例が申請されていない背景があることが結果に影響すると考えられた。

## 5. 結論

今回、ONFH 新規患者の臨個票における疫学像と全国疫学調査における疫学像を調査し、比較検討することで臨個票の有用性を評価した。両調査において性別分布、年齢分布について統計学的な差は認めなかった。ONFH の要因乖離の原因としてサンプリングバイアスが影響している可能性が考えられた。ONFH の要因解析において、現時点では両調査を使用して、多角的な検討を進めていく必要があると考えられた。

## 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 佐藤龍一, 濱田英敏, 安藤渉, 高尾正樹, 伊藤一弥, 坂井孝司, 福島若葉, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討、平成 30 年度 第 1 回難病疫学班班会議. 大阪, 2018.6.15
  - 2) 佐藤龍一, 濱田英敏, 安藤渉, 高尾正樹, 伊

藤一弥, 坂井孝司, 福島若葉, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討、第 45 回日本股関節外科学会. 名古屋, 2018.10.27

- 3) 佐藤龍一, 濱田英敏, 安藤渉, 高尾正樹, 伊藤一弥, 坂井孝司, 福島若葉, 菅野伸彦: 特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査における臨床個人調査票の有用性の検討、平成 30 年度 第 2 回難病疫学班班会議. 大阪, 2018.12.8

## 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) Hirota Y HT, 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) Uesugi Y, Sakai T, Seki T, Hayashi S, Nakamura J, Inaba Y, et al. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. *Int Orthop.* 2018 Jul;42(7):1517-25.
- 3) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2: Alcohol-Associated Osteonecrosis. *J Arthroplasty.* 2018 Sep 22. Epub 2018/10/24.