

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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症の地域分布：全国疫学調査データを用いた検討（中間報告）

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）
共同研究者：谷 哲郎（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
共同研究者：坂井孝司（山口大学大学院医学系研究科整形外科学）
共同研究者：安藤 渉（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
共同研究者：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）の疾病頻度を都道府県別に算出して地域分布を検討し、地域偏在性と関連する因子を生態学的研究の手法で評価した。2015年実施のONFH全国疫学調査データ（調査対象年：2014年）を使用して、「患者の居住地」あるいは「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく都道府県別ONFH発症率（2014年）を算出し、カテゴリー化してマッピングした。外部データとして、全国疫学調査の調査対象年とおおむね対応させた、(a)患者調査による都道府県別のSLE受療率、(b)国民生活基礎調査による都道府県別の習慣飲酒率・多量飲酒率、(c)国民生活基礎調査による都道府県別の喫煙率を用い、Spearmanの相関係数で都道府県別ONFH発症率との相関を評価した。ONFH発症率は都道府県間で最大約6～15倍の違いがあり、地域偏在性が示唆された。都道府県別ONFH発症率と外部データの相関は、習慣飲酒と喫煙を組み合わせた保有率との比較のみ、中程度かつ有意な相関を認めたが（ $r=0.42$ 、 $p=0.03$ ）、その他については弱い相関であった。次年度は、年齢調整などを行った上での詳細検討を進める予定である。

A．研究目的

本研究班では、特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）調査研究班と共同で、日本におけるONFHの記述疫学像を種々の手法で明らかにしてきた。特に、1990年代から10年毎に3回実施してきたONFH全国疫学調査では、全国受療患者数と全国新患者数を推定し、わが国におけるONFHの疾病負担とその年次推移を示した¹⁻³⁾。一方、ONFH患者の地域分布はこれまで評価されていなかった。地域偏在性が示唆される場合は、その関連因子を検討することで、効果的な疾病予防施策の一助となる可能性がある。

本研究の目的は、(1) ONFHの疾病頻度を

都道府県別に算出して地域分布を明らかにすること、(2) 地域偏在性と関連する因子を生態学的研究の手法で検討することである。ONFHの疾病頻度については、予防施策に資するという点から、有病率ではなく、発症率を指標とすることにした。

B．研究方法

(1) 都道府県別ONFH発症率の算出

2015年に実施したONFH全国疫学調査のデータを使用した。当該調査では、前年の2014年1年間を調査対象年として、全国受療患者数が23,100人、年間有病率が人口10万

人あたり 18.2 であることを報告している。また、「新患」を「2014 年に ONFH で受療した患者のうち、同年(2014 年)に ONFH と確定診断された症例」と定義した場合、全国新患数は 2,100 人、年間発症率は人口 10 万人あたり 1.7 であった^{2,3)}。

本研究では、上記の疾病頻度のうち「2014 年の全国新患数 2,100 人」を用いて、図 1 に示すフローにより、「患者の居住地」あるいは「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率(2014 年)を算出し、カテゴリー化してマッピングした。

都道府県別 ONFH 発症率のカテゴリー化の際、ONFH 全国疫学調査・二次調査への回答率が 60%未満であった 19 都道府県は別カテゴリーに分類した。この理由は、回答率が低い都道府県で「二次調査への報告患者数 0 人」という例があり、図 1 に示すフローで算出すると当該都道府県における ONFH 発症率は「0」となってしまうものの、当該都道府県における ONFH 発症率が真に 0 であるのか、二次調査に回答しなかった診療科に ONFH 新患が受診していたのか、判断できないためである。残りの 28 都道府県については、算出した ONFH 発症率の 3 分位でカテゴリー化した。

(2) 地域偏在性と関連する因子の情報

これまでの疫学研究により、ONFH の主要リスク因子として、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている⁴⁻⁷⁾。また、ステロイド全身投与の対象疾患として、全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であることが示されている^{1-3, 8)}。

上記の点をふまえ、外部データとして、全国疫学調査の調査対象年とおおむね対応させた、(a)患者調査による都道府県別の SLE 受療率(2014 年)、(b)国民生活基礎調査による都道府県別の習慣飲酒率・多量飲酒率(2013 年)、(c)国民生活基礎調査による都道府県別の喫煙率(2013 年)、を用いた。国民生活基礎調査では、飲酒・喫煙に関する質問を含む健康票は、毎年ではなく 3 年毎に用いられており、2014 年の調査では飲酒・喫煙の情報が収集されていない。そのため、当該情報を入手できる最も近い年として、2013 年のデータを分析した。なお、国民生活基礎調査における「習慣飲酒」は「週に 3 日以上、1 日 1 合以上の飲酒」、「多量飲酒」は「1 日平均 3 合以上の飲酒」と定義されている。

(3) 統計解析

上記で得られた都道府県別の頻度の相関を、Spearman の相関係数で評価した。患者調査および国民生活基礎調査における「都道府県」はいずれも「患者あるいは住民の居住地」に基づく情報であることから、比較する都道府県別 ONFH 発症率は「患者の居住地」に基づくものとした。また、国民生活基礎調査による飲酒・喫煙の状況は 20 歳以上を対象に情報収集されていることから、20 歳以上の都道府県別 ONFH 発症率を再計算して比較した。

(倫理面の配慮)

全国疫学調査の実施計画については、倫理委員会の承認を受けた(大阪大学での承認番号:14239、大阪市立大学での承認番号:2998)。

外部データとして使用した患者調査、国民生活基礎調査の情報は、厚生労働省に研究目的の利用を申請して入手したものである。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 29 年 2 月 28 日一部改正)」では、「既に匿名化されている情報(特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る)」に相当し、適用範囲にはあたらないことから、倫理面の配慮は要しない。

C. 研究結果

(1) 都道府県別 ONFH 発症率

ONFH 発症率(人口 10 万人あたり)は、都道府県間で最大約 6~15 倍の違いがあった。「患者の居住地」でみると、岩手県:0.35 vs. 石川県:5.38、「患者が受療する医療機関の所在地」でみると、三重県:0.56 vs. 福岡県:3.31。「患者の居住地」に基づく ONFH 発症率と比べて、「患者が受療する医療機関の所在地」に基づく発症率は、首都圏で高い傾向にあった。また、「患者の居住地」「患者が受療する医療機関の所在地」のどちらでみても、ONFH 発症率が相対的に高かった都道府県は、福岡県、宮崎県、佐賀県、山口県、島根県、石川県であり、視覚的には九州地方・中国地方に集積していた(図 2)。

(2) 都道府県別 ONFH 発症率と外部データの相関

表に相関係数と p 値の一覧を示す。習慣飲酒と喫煙を組み合わせた保有率との比較のみ、中程度かつ有意な相関を認めた($r=0.42$ 、

p=0.03)。その他については弱い相関であった。

D．考察

本研究では、ONFHの発症率を都道府県別に算出し、地域分布を明らかにした。使用するデータソースとしては全国疫学調査を採用したが、これまで研究班で実施してきたONFH定点モニタリングシステム、行政資料である臨床調査個人票データと比べて、全国におけるONFHの疫学像を代表する情報として最も適切であると考えた。本研究の結果、ONFH発症率は都道府県間で最大約6～15倍の違いがあり、地域偏在性が示唆された。

過去の分析疫学研究により、ONFHの主要リスク因子として、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている。本研究では、これら主要リスク因子を考慮した外部データと都道府県別ONFH発症率の相関を評価したが、いずれも高くなかった。高い相関を認めなかった理由として、本検討手法が観察単位を集団（都道府県）とする生態学的研究であるため、観察単位を個人とする分析疫学研究の結果とは必ずしも一致しないという現象（生態学的錯誤）を反映したと考えられる。また、SLE有病率については、ONFHの主要リスク因子である「ステロイド全身投与」の一部のみ反映しているに過ぎない。さらに、臨床的には、SLE患者におけるONFH発症はステロイド投与開始後数か月で出現すると報告されている。すなわち、本研究の外部データとして使用すべきは、SLEの有病率ではなく罹患率（発症率）であるが、行政データとしての入手は難しい状況である。

いずれの外部データについても、地域偏在性により言及するためには、都道府県人口の年齢構成の違いを考慮した年齢調整が必要であろう。また、都道府県別ONFH発症率との比較を男女別に行うことで、より鮮明な結果が得られるかもしれない。

E．結論

ONFH発症には地域偏在性がある可能性が示唆された。その偏在を説明する因子として、ONFHの主要リスク因子である飲酒、喫煙、ステロイド全身投与歴の投与対象の主疾患であるSLEなどの保有率・有病率との関連を生態学的研究で評価したが、相関は高くなかった。

次年度は、年齢調整などを行った上で、よ

り詳細な検討を進める予定である。

（参考文献）

- 1) Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi Akiko, Nagai M, Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:2715-2724.
- 2) 福島若葉, 坂井孝司, 菅野伸彦, 中村好一. 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（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 平成28年度総括・分担研究報告書, pp32-52, 2017.
- 3) Fukushima W. Descriptive and analytic epidemiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head in Japan. In: Washio M, Kobashi G, editors. Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease. Springer, pp33-45, 2018.
- 4) 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.
- 5) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y; 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) 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.
- 7) 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.

- 8) 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.

F . 研究発表

1 . 論文発表
なし

2 . 学会発表
なし

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

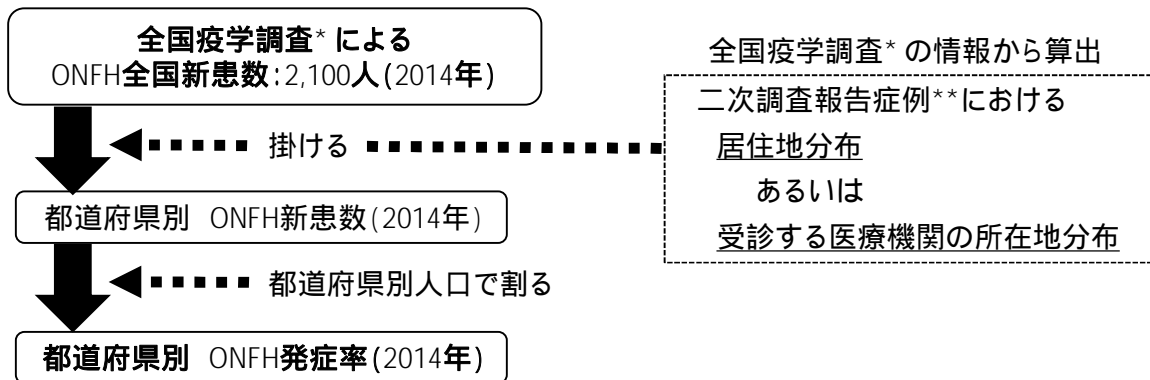


図1. 「患者の居住地」あるいは「患者が受診する医療機関の所在地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率の推計フロー.

* 出典：文献番号2. ** 精度の点から、二次調査に報告された全症例(確定診断年：2012～2014年)を用いた.

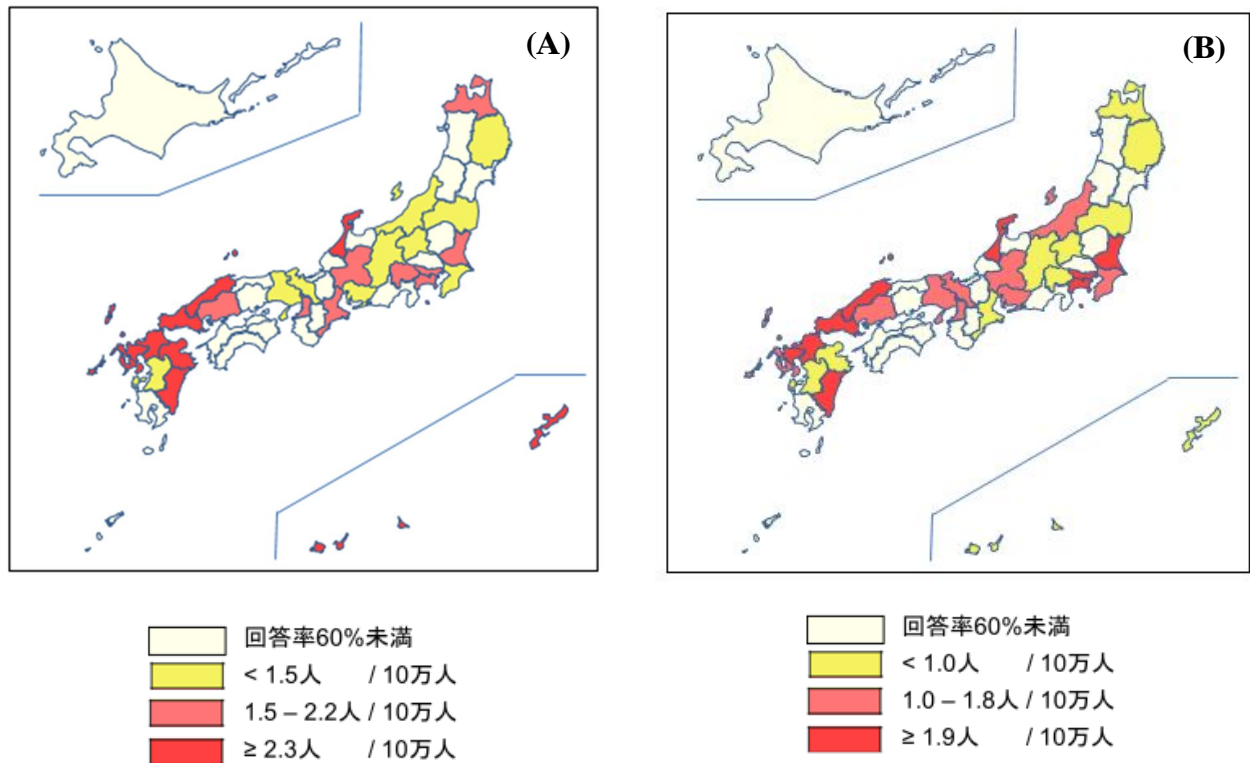


図2. (A) 「患者の居住地」および(B) 「患者が受診する医療機関の所在地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率

表. 「患者の居住地」に基づく都道府県別 ONFH 発症率と、ONFH の主要リスク因子を考慮した都道府県別有病率・保有率との相関

都道府県別有病率・保有率*	「患者の居住地」に基づく 都道府県別 ONFH 発症率との相関
全身性エリテマトーデス有病率	$r = -0.09$ ($p=0.62$)
習慣飲酒率	$r = -0.01$ ($p=0.92$)
多量飲酒率	$r = -0.15$ ($p=0.42$)
喫煙率	$r = 0.35$ ($p=0.07$)
習慣飲酒 × 喫煙率	$r = 0.42$ ($p=0.03$)
多量飲酒 × 喫煙率	$r = 0.15$ ($p=0.44$)

* 全身性エリテマトーデス有病率は患者調査 (2014 年)、その他は国民生活基礎調査 (2013 年) による。