

日本の大腿骨頭壊死症の地域性と生活習慣の地域性の関連

谷 哲郎、安藤 渉、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)
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)
坂井 孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)
伊藤 一弥 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)
福島 若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)

我々は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発症に地域性があり、喫煙かつ飲酒者の地域性と弱い相関を報告した。しかし、各地域の人口構成を考慮していないため、年齢調整を行うことでより詳細な検討を行う必要がある。本研究は大腿骨頭壊死症の地域性の検討の最終報告である。今回、全国疫学調査、国民生活基礎調査、国勢調査を用いて年齢調整 ONFH 発症率の地域差を明らかにし、関連する因子を検討した。2015 年に実施した ONFH 全国疫学調査のデータを使用し、2014 年の ONFH 発症率を都道府県別に推定した。国勢調査から各都道府県の年齢別人口を用いて各都道府県別、年齢調整 ONFH 発症率を男女別に算出し、国民生活基礎調査から算出した都道府県別習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率との相関を評価した。ONFH 発症率は中国、九州地方に多い傾向を認め、喫煙歴と中等度の関連を認めた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)は指定難病であり、ONFH 発症に関連する生活習慣因子として飲酒、喫煙が報告されている(1, 2)。ONFH 発症に地域性があれば、当該地域の飲酒・喫煙状況が関連している可能性があるが、そのような報告はない。生活習慣は改善可能であり、関連を明らかにすることにより、ONFH の発症を予防できるかもしれない。今回の目的は、2つの全国規模データ(全国疫学調査と国民生活基礎調査のデータ)を用いることで、1)ONFH 発症の地域差を明らかにすること、2)飲酒・喫煙状況の地域差が ONFH の発症の地域差にどの程度関連するかを検討することである。

2. 研究方法

都道府県別の ONFH 発症率は、厚生労働省研究班(ONFH 研究班と難病疫学研究班)が 2015 年に実施した ONFH 全国疫学調査データを用いて計算した。当該調査は、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て全国受診患者数を推計する一次調査と、「受診患者あり」と返答のあった診療科に個人票を送付して臨床疫学特性を評価する二次

調査からなる。診断基準は、感度 91%、特異度 99% で診断することができる ONFH 研究班提唱の基準を用いた^{3, 4)}。調査の主要分析結果から、2014 年に ONFH と確定診断された全国の新患者数は 2100 人と推計されている⁵⁾。今回の研究では、この全国新患者数に、二次調査報告症例における性・年齢(10 歳階級毎)・居住都道府県別の割合を掛け合わせることで、性・年齢階級別 ONFH 新患者数を都道府県毎に算出した。さらに 2014 年の都道府県別人口を用いて人口 10 万人当たりの都道府県別発症率とし、2014 年の男女別日本人口(10 歳階級毎)を基準として直接法による年齢調整を行った。なお、ONFH は、ステロイド関連、アルコール関連として分類されることもあるが、そのメカニズムは十分に解明されていない。そのため今回は全 ONFH を対象とした。

都道府県別の飲酒率・喫煙率は、2013 年の国民生活基礎調査データを使用して計算した。国民生活基礎調査は 3 年に 1 回行われる政府主体の調査であり、2013 年は層化無作為抽出した全国の世帯(29 万世帯)及び世帯員(71 万人)が調査対象であった。今回の研究では、飲酒・喫煙の情報を含む健康票への回答があった約 47 万人のデータを分析した。各都道

府県における習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率を性・年齢(10歳階級毎)別に算出し、ONFH発症率と同じ方法で直接法による年齢調整を行った。習慣飲酒と多量飲酒の定義は国民生活基礎調査で使用されている基準を用い、それぞれ、「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合(エタノール換算で約20g)以上の飲酒」、「1日あたり平均して日本酒3合(エタノール換算で約60g)を超える飲酒」と定義した⁶⁾。喫煙率は、喫煙本数1本/日以上、10本/日以上、20本/日以上、30本/日以上別に検討した。

3. 研究結果

都道府県別ONFH発症率(人口10万人あたり)は、男性では1.03 - 6.63人、女性では0.00 - 5.95人の範囲であった。発症率が一番高い県は男女ともに石川県であった。また、全体として発症率は九州、中国地方が高く、石川県を除き、西高東低の傾向を認めた(図1、2)。これらの傾向は男女ともに同様であり、 $r=0.86$ と強い相関を認めた。

都道府県別の習慣飲酒率・多量飲酒率は、男女ともに、都道府県別ONFH発症率と相関を認めなかった。都道府県別の喫煙率は、男性では1日20本以上で都道府県別ONFH発症率と有意な相関を認めた。(表1)

4. 考察

ONFHの発症の生活習慣の関連因子としてアルコール、喫煙がある。今回、都道府県別の習慣飲酒率、多量飲酒率は、都道府県別ONFH発症率と有意な相関を認めなかった。過去の報告では、週あたり飲酒量や生涯積算飲酒量とONFH発症リスクの関連が報告されている。Hirota、Matsuoらは、症例対照研究により、エタノール換算で320g/週以上の飲酒のオッズ比(OR)が約11倍と有意に上昇したことを報告した(1、2)。本研究の結果とは乖離しているが、その原因として、本研究で使用した習慣飲酒、多量飲酒の基準が影響したと考えられる。例えば、習慣飲酒の定義は「1週間で3日以上かつ1日あたり日本酒1合(エタノール換算で約20g)以上の飲酒」であるが、週あたりに換算すると60g以上にしかならず、320gには及ばない。また、多量飲酒は1日あたり飲酒量のみで定義されており、飲酒頻度が考慮されていない。以上より、本研究ではONFH発症率との関連が過小評価され

ている可能性が考えられる。他の原因として、ALDH2の遺伝子多型⁷⁾や、アルコール関連ONFHの疾患感受性遺伝子⁸⁾などの地域分布が影響している可能性が考えられるが、いずれの項目も地域差を示すことは難しく、本調査の限界である。

喫煙については、Shibata、Sakataらの報告では、ONFHとの関連はないと報告されている^{7、9)}。一方Hirotaらは1日20本以上の喫煙でONFHのリスクが上昇することを示しており¹⁾、本研究はその報告を支持する結果となった。喫煙によるONFHリスクは量反応関係が有意であることが示されているが¹⁾、今回は1日喫煙本数30本以上で喫煙率を定義すると、むしろ相関が弱くなった。1日30本以上の喫煙者は全国でも少ないため、都道府県別喫煙率のばらつきが少なくなり、関連が検出されにくくなったと考えられる。同様に女性で1日20本以上の喫煙で相関が認められなかったことについても、女性での喫煙率が低いことでも都道府県別喫煙率のばらつきが少なくなり本研究では相関が認められなかったと考えられる。

5. 結論

日本において、ONFH発症には地域差が存在する可能性が示された。ONFH発症率は石川県が最も高く、九州、中国地方で高い傾向を認めた。飲酒率・喫煙率との関連を評価した結果、男性では1日20本以上の喫煙がONFHの地域性を説明し得る因子と考えられ、喫煙を減らすことでONFHの発症を予防できる可能性が示唆された。

関連因子	ONFH 発症率	
	男性	女性
習慣飲酒率 (1000 人あたり)	r = 0.02 (p = 0.89)	r = -0.11 (p = 0.60)
多量飲酒率 (1000 人あたり)	r = -0.18 (p = 0.36)	r = 0.07 (p = 0.74)
喫煙率 (1000 人あたり)		
1 本以上/日	r = 0.11 (p = 0.59)	r = 0.18 (p = 0.56)
10 本以上/日	r = 0.09 (p = 0.64)	r = 0.15 (p = 0.45)
20 本以上/日	r = 0.47 (p = 0.01)*	r = 0.04 (p = 0.83)
30 本以上/日	r = 0.26 (p = 0.19)	r = 0.002 (p = 0.99)

表 1. 都道府県別 ONFH 発症率と関連因子の相関
ONFH=大腿骨頭壊死症 osteonecrosis of the femoral head 発症率、飲酒率、喫煙率は、2014 年の男女別日本人口を基準として直接法で年齢調整した *有意差あり P<0.05

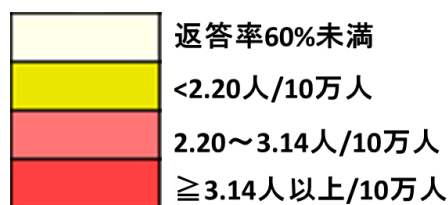
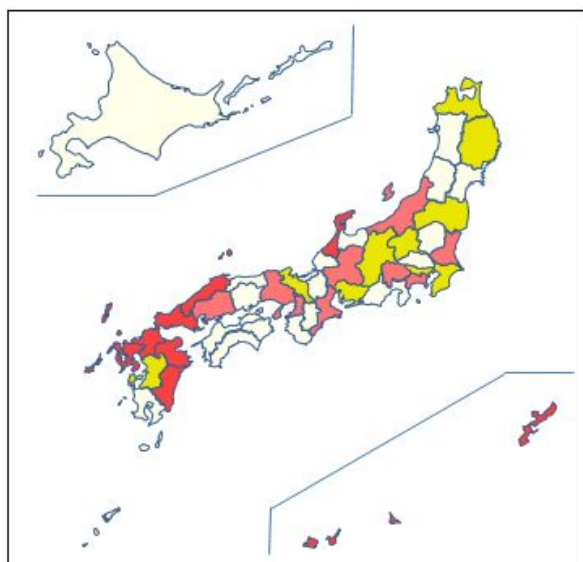


図 1 都道府県別年齢調整 ONFH 発症率:男性
都道府県別発症率を 3 分位で分類 白は分析から除外した都道府県、青は 10 万人当たり 2.20 人未満、黄色は 2.20 人以上 3.14 人未満、赤は 3.14 人以上の発症率

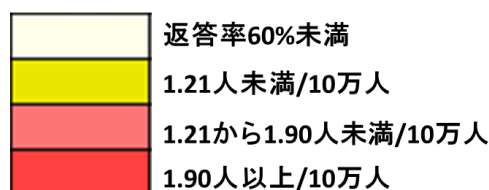
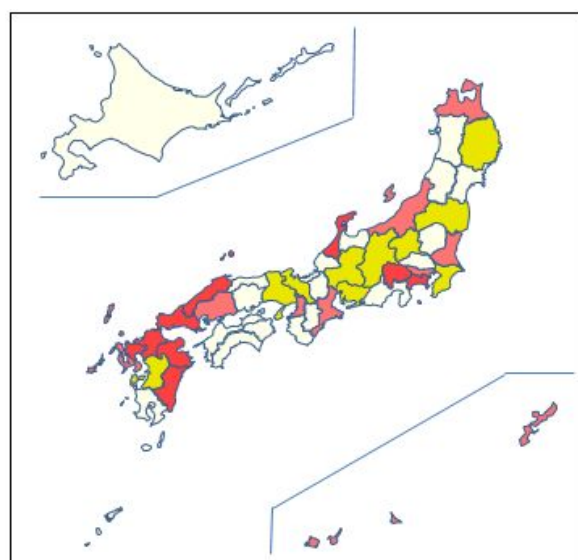


図 2 都道府県別年齢調整 ONFH 発症率:女性
都道府県別発症率を 3 分位で分類 白は分析から除外した都道府県、青は 10 万人当たり 1.21 人未満、黄色は 1.21 人以上 1.90 人未満、赤は 1.90 人以上の発症率

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Tani T, Ando W, Takao M, Hamada H, Ito K, Fukushima W, Sakai T, Sugano N: Are there any geographic differences of osteonecrosis of the

femoral head in Japan? Analysis of data from nationwide epidemiologic survey in comparison to external national data. ARCO. 大連、2019.5.4
 ・谷哲郎 安藤渉 高尾正樹 濱田英敏 伊藤一弥 福島若葉 坂井孝司 菅野伸彦:日本での大腿骨頭壊死症の発症に地域差はあるのか～全国疫学調査と国民生活基礎調査による解析 第 92 回日本整形外科学会学術集会. 横浜 2019.5.11
 ・谷哲郎 安藤渉 高尾正樹 濱田英敏 伊藤一弥 福島若葉 坂井孝司 菅野伸彦: 大腿骨頭壊死症の地域偏在性の検討～全国疫学調査と国民生活基礎調査による解析 第 46 回日本股関節学会. 宮崎 2019.10.25

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, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. American journal of epidemiology. 1993;137(5):530-8.
- 2) 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. Clinical orthopaedics and related research. 1988(234):115-23.
- 3) 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. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2002;7(5):601-5.
- 4) Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, et al. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1999;81(4):590-5.
- 5) 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克服研究事業 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, pp10-33, 2017.
- 6) Uesugi Y, Sakai T. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. 2018;42(7):1517-25.
- 7) Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, et al. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. Journal of epidemiology. 1996;6(1):37-43.
- 8) Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, et al. Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. 2017;7(1):15035.
- 9) Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. The Kurume medical journal. 2003;50(3-4):121-30.