

# 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 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)  
坂井 孝司 (山口大学大学院医学系研究科 整形外科)  
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 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

大腿骨頭壊死 (ONFH) は外傷・血液疾患・放射線などの影響で大腿骨頭への血液供給障害が引き起こされることで発症する一連の病態と考えられている<sup>1-6)</sup>。近年では疫学調査において、ステロイド投与、飲酒習慣、喫煙歴に関連して発症リスクが増加することが明らかになり、発症の危険性に関わるステロイド投与量・飲酒量・喫煙量について様々な報告がある<sup>7-14)</sup>。本邦におけるONFHの疫学を明らかにする大規模データソースには、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、厚生労働省 ONFH 調査研究班所属施設を対象に調査・分析されている<sup>11)</sup>。対象患者の疾患診断を所属班員が行っていることから診断信頼性は高いと考えられる一方で、特定の医療機関を対象にしており全国規模の疫学像ではない。一方、全国疫学調査は、厚生労働省 ONFH 調査研究班と厚生労働省難病疫学研究班の主導で1995年、2005年、2015年と10年ごとに実施され、前年1年間の疫学像が全国規模で調査分析された<sup>15)</sup>。臨個票は厚生労働省の管轄の元、治療費の給付対象として認定された難病患者を登録する制度であり、指定難病新規申請及び更新申請時に毎年データが蓄積されてきた。全国疫学調査および臨個票は全国規模の調査である点が共通している。一方で、全国疫学調査は全国の整形

外科から層化無作為抽出された診療科を受診した患者を対象としていること、臨個票は特定疾患医療補助金を受給している患者のみを対象としている点で、サンプリングが異なっている。

これまで臨個票を用いたONFHの疫学像調査は、都道府県規模の分析はあるが<sup>16, 17)</sup>、全国規模の疫学像は分析されていなかった。そのため臨個票から得られるONFHの全国規模の疫学像が、全国疫学調査で得られる疫学像に一致するかは不明だった。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ある。また、両調査の疫学像が一致しない場合、データ解析の段階で比較可能性を高める補正を行うことで、乖離を低減することができるかについても検討した。

## 2. 研究方法

### Diagnostic criteria

日本におけるONFHの診断は、厚生労働省ONFH調査研究班が推奨する基準に基づいて行われ、2014年に日本整形外科学会で同診断基準が承認された<sup>18, 19)</sup>。ONFHは、以下の画像所見ないしは組織学的所見の5つの診断基準うち2つ以上の所見を満たし、骨腫瘍または異形成を示さなかった場合に診断されている；(1)関節空間狭窄または放射線画像上

の寛骨臼異常のない大腿骨頭の圧壊(crescent signを含む)、(2)関節裂隙狭窄や寛骨臼異常を伴わない大腿骨頭の硬化像、(3)骨シンチグラムでの「cold in hot」の所見、(4)T1強調MRI上の低信号のバンド像(バンド様パターン)、(5)骨生体標本での骨壊死像。組織学的診断をゴールドスタンダードとして使用した場合、これらの診断基準には91%の感度と99%の特異性があると報告されている<sup>18)</sup>。本研究で使用するデータソースである全国疫学調査と臨個票は、いずれもこの診断基準に基づいている。

#### Data Source (1): 全国疫学調査(the Nationwide Epidemiologic Survey (NES))

全国疫学調査は、2015年に実施した調査のデータを使用した。厚生労働省難病疫学研究班が考案したマニュアルに従い、一次調査と二次調査の2段階で実施した<sup>15)</sup>。調査対象期間は、調査開始(2015年1月)から過去にさかのぼった2014年1年間である。調査対象診療科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。一次調査では、調査対象診療科における2014年1年間(2014年1月1日~12月31日)のONFH受診患者の有無と患者数について回答を依頼した。一次調査で「2014年1年間にONFH患者の受診あり」と回答した診療科に対して二次調査を依頼し、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」について、個人票により臨床疫学特性の報告を依頼した(図1)。情報収集項目は性別、生年月、発症年月、ステロイド投与歴の有無:ステロイド投与歴のある患者については以下の項目を聴取;ステロイド投与を行った対象疾患、対象疾患の確定診断年、投与期間(年月)と最大投与量(mg/day)、パルス投与の有無、習慣飲酒歴の有無:習慣飲酒歴のある患者は以下の項目を聴取した;一日当たりの平均飲酒量(合/day)、頻度(/週または月)、飲酒期間(/年)、喫煙歴、確定診断所見、手術の有無、他関節のONの有無、特定疾患医療補助の需給の有無などであった。本研究では、二次調査

に報告された2450名を分析対象とした。調査手法が示すように、本研究で使用する全国疫学調査の患者データは、一次調査の段階で、「2014年に調査対象診療科を受診した患者(prevalent case)」という条件つき(conditioning on...)のものである。すなわち、二次調査に報告されたONFH患者は2012年~2014年の新規診断例であるが、2012年と2013年に新規診断されていても、2014年に調査対象診療科を受診しなかった患者は、本研究対象に含まれていない。全国疫学調査の実施については、大阪大学大学院医学系研究科および大阪市立大学大学院医学研究科にて倫理委員会の承認を得た(承認番号:14239, 2998)。

#### Data Source (2): 臨床個人調査票(the Specified Disease Treatment Research Program (SDTRP))

臨個票は厚生労働省が主体となる特定疾患治療研究プログラムにおいて使用されている登録票である。ONFHは1992年に厚生労働省によって公費助成対象に指定された。ONFHと新規診断された患者が公費助成を受けるためには、整形外科医によって記載された臨個票とともに、居住する都道府県当局に申請する。申請が認定されれば、特定疾患治療研究プログラムに基づく医療補助金を受けことができ、臨個票データも登録される。毎年1月から12月までの臨個票データが各病院から各都道府県庁に収集され、都道府県ごとに集計される。県庁により集計されたデータが厚生労働省に集められ、電子データベースとして保管される仕組みとなっている。したがって、調査対象は毎年調査・登録されている。臨個票データベースは日本の全ての病院をカバーしているが、臨個票登録者、すなわち特定疾患医療補助を受けている患者だけが網羅されている。臨個票の記載内容は、性別、生年月日、所在地、患者居住地、出生地、発症年、発症年齢、就労形態、家族歴、ステロイド投与歴の有無:ステロイド投与歴のある患者については以下の項目を聴取;ステロイド投与を行った対象疾患、対象疾患の確定診断年月、投与期間(ヶ月)と1日最大投与量(mg/day)(ただしパルス療法は含まない)、飲酒歴:飲酒歴のある患者は以下の項目を聴取した;一日当たりの平均飲酒量(合/day)、頻度(日/週または月または年)、飲酒期間(/年)、喫煙歴、確定診断所見、手術の有無である(図2)。本研究に

おける臨個票の分析対象は、全国疫学調査の分析対象にあわせて 2012 年～2014 年までの期間に ONFH と新規診断された患者を抽出し、分析項目に欠損のない 3590 名とした。臨個票データは厚生労働省から匿名化のうえ提供を受けたため、倫理面の配慮は免除された。

#### Statistical analysis

本研究では、両調査で収集されている基本特性のうち、性別分布、年齢分布、ONFH 発症の主要リスク因子であるステロイドとアルコールの要因保有状況を比較した。発症要因は、主治医が調査票に「ステロイド全身投与歴あり」と回答している場合は「ステロイド関連 ONFH」、「習慣飲酒歴あり」(全国疫学調査)あるいは「飲酒歴あり」(臨個票)と回答している場合は「アルコール関連 ONFH」と定義した。要因のカテゴリー化は、過去の報告に従い、「ステロイド関連」、「アルコール関連」、「両方あり」、「両方なし」の 4 つの相互に排他的なカテゴリー (mutually exclusive four categories) に分類した<sup>11, 15, 16)</sup>。また、各要因の「あり」、「なし」で 2 カテゴリーに分類した上での比較も行った (i.e., 「ステロイド関連」 vs. 「ステロイド関連」以外、「アルコール関連」 vs. 「アルコール関連」以外、「両方」 vs. 「両方」以外、「両方なし」 vs. 「両方なし」以外)。

分析では、まず、それぞれのデータソースから抽出した対象者の特性を単純に比較した[分析(A)]。しかし、要因分布や「両方あり」「両方なし」の割合で乖離を認めた (Table.2,3)。その原因として、要因定義の違いや両調査の手法に起因するサンプリングの違いが考えられた。よって要因分布の分析に関しては、以下の 4 つの分析を追加し、両データソースの比較可能性を向上させるための補正を試みた ;

分析(B): 分析(A)で定義した「アルコール関連 ONFH」は主治医見解に基づいたものであり、各患者の飲酒量等を考慮していない。アルコール関連 ONFH の発症について、Hirota らの報告では「1日 46 g 以上」で ONFH 発症の危険性が上昇することが報告されている<sup>10)</sup>。したがって Hirota らの基準に基づいて「アルコール関連 ONFH」と「両要因あり」の定義を修正し、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、定義修正を行わなかった。

分析(C): 全国疫学調査には特定疾患医療費の受給有無にかかわらず患者が報告されるが、臨個票では特定疾患医療費の受給者のみが登録される。公費負担を受けているという観点から患者背景一致させるために、全国疫学調査データを、特定疾患医療費を受給している患者に限定した (1608 名、65.6%)。

分析(D): 分析(C)と同じく特定疾患医療費の受給有無という観点から患者背景を一致させるため、臨個票における要因分布を、全国疫学調査のデータを用いて補正した。まず、全国疫学調査における特定疾患医療補助の申請率を 10 歳階級かつ要因状況の別に算出した。次に、臨個票の当該カテゴリーに対応する人数を申請率で割ることによって、補正人数を算出した。

分析(E): 全国疫学調査、臨個票ともに、分析対象は 2012 年～2014 年の新規診断例である。しかし、全国疫学調査については、前述の通り、一次調査の段階で「2014 年に調査対象診療科を受診した患者 (prevalent case)」という条件が付けられている。2012 年と 2013 年に新規発症した ONFH 患者で、2014 年に調査対象診療科を受診しなかった者は脱落した可能性があるため、両調査において調査脱落によるバイアスが生じないと考えられる 2014 年を対象に単年度分析を行った。

性別分布、年齢分布、発症要因の分布の比較分析は、JMP 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用して 2 検定で行った。p < 0.05 を統計学的有意差ありと定義した。

### 3. 研究結果

両調査の男女比に統計学的有意差は認めなかった (表 1)。年齢分布は全国疫学調査で 40 代と 60 代に二峰性のピークを、臨個票では 60 代の一峰性のピークを認め、chi-square test では統計学的な有意差を認めた (p < 0.001)。男女別に分析を行うと、両調査ともに男性 40 代、女性 60 代にピークを示したが、chi-square test では分布に統計学的有意差を認めた (男性: p = < 0.001; 女性: 0.03) (図 3)。要因分析について、元データで分析した分析(A)では要因の分布に乖離を認めた (p < 0.0001、表 2)。各要因の「あり」、「なし」で 2 カテゴリーに分類したところ、「ステロイド関連」と「アルコール関連」で分布の割合に差を認めなかったが (ステロイド関連: NES 40.9%、SDTRP 39.0%、

p=0.143; アルコール関連: NES 29.8%, SDTRP 29.1%, p=0.538)、「両方あり」「両方なし」では割合に統計学的有意差を認めなかった(両方あり: NES 14.6%, SDTRP 4.0%, p<0.0001; アルコール関連: NES 14.8%, SDTRP 27.9%, p<0.0001)。分析(A)で分布の乖離を認めため、要因定義や患者背景にそれぞれ修正を加えた分析(B)~(E)、さらに飲酒量・特定疾患医療補助の需給の有無や調査年度を複合的に修正した分析法において、4×2 分割表を用いて評価した。分析(B)では「アルコール関連」と定義する飲酒量のカットオフを「1日 46g以上」と定義して患者割合を修正したところ、「アルコール関連」が 8%減少し、「両方なし」が 8%増加した。一方で、「アルコール関連」や「両方あり」結果として全ての分析で有意差が認められ、ONFH 発生要因の分布は両データにおいて異なることが示された(表 2)。次に各要因の患者割合を以下のように 2×2 分割表で解析した;「ステロイド関連」vs.「ステロイド関連」以外、「アルコール関連」vs.「アルコール関連」以外、「両方」vs.「両方」以外、「両方なし」vs.「両方なし」以外(表 3)。分析(A)と給付金受給者のみを対象とした分析(C)において「両方あり」、「両方なし」で患者割合に乖離を認めた。しかし、2014 年のみを対象とした分析(E)ではさらに「アルコール関連」の患者割合に乖離を認め、「アルコール関連」の定義を修正した分析(B)と臨床個人調査票の補正を行った分析(D)では両調査のすべての要因割合で乖離を認めた。(B)~(E)の手法を複合的に用いて分析を行ったが、患者割合の乖離は補正されなかった。

#### 4. 考察

これまで日本の ONFH 患者の疫学像は定点モニタリングと全国疫学調査によって報告されてきた。しかし、臨床個人調査票については各都道府県からの報告はあったが、全国規模での疫学像の分析はされていなかった。本研究では全国疫学調査と臨個票の ONFH 患者の疫学像を分析比較した。

本研究では、両調査において男女比率は統計学的に差が認められなかったが、年齢分布や要因分析において患者分布に統計学的な有意差を認める結果であった。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診療科を受診

し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。乖離が特に大きい要因分布において、患者割合に影響すると考えられる背景要因を様々に修正して調査を行ったが、各要因の患者割合は一致しなかった。

新規診断患者の男女比率について、過去の臨個票を用いた一都道府県の疫学調査と比較して男女比は異なっていた(愛知県;2.1、福岡県;1.6)<sup>16, 17)</sup>。日本全体で評価した本研究においては 1.3 と、これまでの報告と同様で男性に多い傾向を認めたが、男女比は小さかった。一都道府県での分析ではデータのばらつきが大きく値が安定しないことに加え、男女別の発症率に地域差が関係している可能性もあるかもしれない。臨個票を用いた年齢分布の調査について、Ikeuchi らは 2010 年から 2013 年に新規診断された患者において、男性は 30 代、女性は 40 代と 60 代のピークがあることを報告した<sup>16)</sup>。また Yamaguchi らは 1999 年から 2008 年の新規診断患者を対象に調査し、男性は 40 代と 50 代に、女性は 50 代と 70 代ピークがあることを報告した<sup>17)</sup>。両報告は日本国内の一都道府県を対象とした疫学調査であるが、本研究の臨個票においても同様のピークを認めた。しかし、全国疫学調査との各年齢の分布特性には統計学的有意差を認めており、議論の余地があると考えられる。

要因分布の分析において、集計データをそのまま使用すると分布に違いを認めた。原因として要因定義の違いや両調査の手法に起因するサンプリングの違いが考えられた。これらの観点から比較可能性を向上させるため、両調査において背景因子の修正を行った。まず「アルコール関連 ONFH」の定義を統一して解析を行った(分析(B))。ONFH の疫学研究において、発症リスクを有意に高めるとする飲酒量について、Hirota らは「1日 46g以上」<sup>10)</sup>、Uesugi らは、日本の国民健康栄養調査で用いられている「1日 20g以上+週 3日以上」<sup>12)</sup>、Yoon らは「週 400g以上+6か月以上」としているなど<sup>14)</sup>、様々な定義が用いられている。本研究では、臨個票の 2014 年まで使用されていたフォーマットにおいて「飲酒頻度」の記載がないため、Uesugi らの使用した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 46g以上」という定義を採用した。しかし要

因修正の解析により、「アルコール関連」が減少し、「両方なし」が増加した結果となり全体の分布のさらなる乖離が生じた。全国疫学調査の調査票では「習慣飲酒歴の有無」について尋ねているが、臨個票では「飲酒歴の有無」を尋ねている。臨個票では、全国疫学調査と比し、「アルコール関連 ONFH」の定義を統一したことによって要因の保有状況が修正された患者が多かったことが影響したと考えられた。2017 年より使用されている臨個票の最新フォーマットでは飲酒頻度の記載欄がある。今後、最新フォーマットで登録された臨個票を使用し、新たに国民健康栄養調査の定義を使用した検討を行うことも有用かもしれない。次に患者背景を一致させる目的で、全国疫学調査の対象者を特定疾患医療補助の受給者のみに限定した解析(分析(C))や、特定疾患医療受給者証申請率データを用いて臨個票における要因分布の補正(分析(D))を行った。分析(C)は集計データをそのまま使用した分析(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。一方で、分析(D)では両調査の要因分布の乖離がむしろ大きくなる結果であった。分析(E)では、全国疫学調査では、2012 年、2013 年の受診時に新規診断された患者であっても、2014 年に医療機関を受診していない患者は対象に含まれない点を考慮したが、その手法でもサンプリングバイアスは残存した。最終的に要因修正やサンプリングの修正を組み合わせた分析も行ったが、要因の乖離は解消できなかった。これらの結果から、調査手法に起因する違いを完全に補正することは難しいため、現時点においては、各々の調査の特徴を適切に理解した上でデータを活用する必要があると考えられた。

本研究にはいくつかの limitation がある。第 1 に、ONFH の要因定義に Universal な定義がないことである。本研究ではアルコール関連の診断基準を「1 日 2 合以上」と定義したが 10、臨個票において 8%程度の要因修正が必要であった。Yoon らの報告した Delphi study では日本を含めた世界中の 28 人の ONFH や Bone circulation における 28 人の専門家を対象に、ONFH の発症に関わるステロイド投与量や飲酒量のカットオフ値について見解を聴取した<sup>13,14</sup>。ステロイド投与量については最も多い意見が「発症 3 か月以内の累積投与量 2g 以上」であったが、専門家の 41%の意見であり、過半数は異なる意見であった<sup>13</sup>。飲酒

量について最も多数を占めた「週 400g(=15 合)以上 + 6 か月以上」という基準でも全体の 25%と意見が分かれる結果であった<sup>14</sup>。ONFH の要因となるステロイド投与量や飲酒量については未だに議論の余地があり、使用する基準によって要因分布が異なる可能性がある。第 2 に ONFH の診断基準が臨床現場で正しく適応されていない可能性があることである。日本における ONFH の画像診断は 2014 年に日本整形外科学会が承認した方針に基づいて、2014 年以前から厚生労働省 ONFH 調査研究班によって推奨されてきた。しかし Ando らは、一般整形外科医師が ONFH と診断した症例を専門施設で再診断した場合、約半分が ONFH ではなかったと報告している<sup>20</sup>。ONFH ではなかった患者の平均年齢は 62.9 歳であり、高齢者で誤診断される傾向を認めたと報告している。本研究でも両調査において年齢分布では 60 代にピークを認めているが、高齢患者における変形性股関節症や外傷との誤診例が含まれている可能性が考えられた。

## 5. 結論

本研究では ONFH 新規診断患者において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比較調査した。両調査において性別分布では統計学的な差は認めなかった。年齢分布について男女別の発症ピークは一致していたが、分布に統計学的有意差を認めた。ONFH の主要リスク因子であるステロイドと飲酒の要因分布には両調査で乖離があった。乖離の原因として調査手法の違いや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ため、両調査から得られるデータの比較可能性を高めるための種々の補正を行ったが、乖離は残存した。現時点では両調査ともに日本における ONFH の疫学的特徴を明らかにするための重要な情報源であり、各々の調査の特徴を適切に理解した上でデータを活用する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、第45回日本股関節外  
科学会、名古屋、2018.10.27

**特発性大腿骨頭壊死症(ION)全国疫学調査 二次調査個人票**

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患及領域研究事業  
「特発性大腿骨頭壊死症の疫学調査」助成標準 重点疫学分野の疫学調査がイテラン「疫学」を目的とした疫学調査研究  
「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」

調査対象者番号: \_\_\_\_\_ 性別: \_\_\_\_\_ 性 1. 男 2. 女 生年月日: (1)期 2次 3期 4年) \_\_\_\_\_ 年 月 現在( )歳  
別紙対応表 参照 居住都道府県: \_\_\_\_\_ 出生時( )-不明 発病時( )-不明

貴施設初診年月: (1期 2平) \_\_\_\_\_ 年 月 確定診断年月: (1期 2平) \_\_\_\_\_ 年 月 不明・未発症

確定診断した医療機関: 1. 貴施設 2. 他施設 確定診断年月: (1期 2平) \_\_\_\_\_ 年 月 不明

対象疾患(複数回答可):  
1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. その他の膠原病(病名: \_\_\_\_\_)  
5. 腫瘍性疾患 (a. 良性 b. 悪性) [部位: a. 血液 b. 脳 c. その他 ( )]  
6. 血小版減少性疾患 7. 再生不良性貧血 8. その他の血液疾患(病名: \_\_\_\_\_)  
9. 喘息 10. COPD 11. 間質性肺炎 12. その他の呼吸器疾患(病名: \_\_\_\_\_)  
13. 肝炎 14. 炎症性腸疾患 (a. 潰瘍性大腸炎 b. クローン病)  
15. ネフローゼ症候群 16. 腎炎 17. その他の腎疾患(病名: \_\_\_\_\_)  
18. 皮膚疾患(病名: \_\_\_\_\_) 19. 眼疾患(病名: \_\_\_\_\_)  
20. 耳疾患(病名: \_\_\_\_\_) 21. 顔面神経麻痺 22. その他( ) 23. 不明

上記対象疾患のうち 確定診断が最も早いもの  
疾患番号 \_\_\_\_\_ 上記より選択 ( )  
確定診断年 (1期 2平) \_\_\_\_\_ 年・不明  
投与期間 ( ) \_\_\_\_\_ 年( )か月・不明  
ステロイド 投与量 \_\_\_\_\_ ※バルスは除いて( )mg/日・不明  
パルス投与 なし・あり・不明

移植歴 1. なし 2. あり → 移植臓器 (a. 腎 b. 骨髄 c. その他( ))  
習慣飲酒歴 1. なし 2. あり → 1日当たりの平均量(日本酒換算 ※欄外参照): ( )合・不明  
頻度: ( )日/(1. 週 2. 月)・不明 期間: ( )年・不明  
喫煙歴 1. なし 2. あり → 1日当たりの平均本数: ( )本・不明 期間: ( )年・不明

右 左

IONの有無 1. なし(正常) 2. あり

確定診断時  
画像所見(有する項目に○)  
1. X線: 骨頭内「crescent sign」(骨頭軟骨下骨折線) 2. X線: 骨頭内「crescent sign」(骨頭軟骨下骨折線)  
3. X線: 骨頭内の帯状硬化像の形成 4. X線: 骨頭内の帯状硬化像の形成  
5. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像 6. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像  
7. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調像) 8. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調像)  
9. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像 10. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像

1, 2. については、関節脱臼が狭小化していないこと、白濁と異常所見がないことを要する

病型(Type) A・B・C-1・C-2・不明 A・B・C-1・C-2・不明  
病期(Stage) 1・2・3A・3B・4・不明 1・2・3A・3B・4・不明

施行有無 1. 未施行 2. 施行 1. 未施行 2. 施行

手術日(初回) (1期 2平) \_\_\_\_\_ 年 月 不明 (1期 2平) \_\_\_\_\_ 年 月 不明

術式(初回) 1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工骨頭置換術 5. その他( ) 6. 不明  
1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工骨頭置換術 5. その他( ) 6. 不明

術後診断による 大腸骨頭以外の骨壊死(これまで) 1. 検査なし 2. 検査あり(1. 壊死なし 2. 壊死あり → [部位: a. 肩関節 b. 肘関節 c. 足関節 d. その他( )])  
3. 不明

公費負担(現在) IONによる特定疾患医療受給者証の申請 1. なし 2. あり

最終受診日 平成 \_\_\_\_\_ 年 月 日

※ 日本酒換算: ビール大瓶1本→日本酒1合 ウイスキーダブル1杯→日本酒1合 焼酎1合→日本酒1合半 ワイン1/3本→日本酒1合 と同等です

Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head  
Personal Questionnaire for the Second Query

Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Intractable Diseases  
The Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head  
The Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases

Address of your facility  
Name of your facility: \_\_\_\_\_ Name of descriptor: \_\_\_\_\_  
Department: 1. Orthopedic surgery 2. Other ( ) Date of description (year/month/day): 2015 / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

This questionnaire is used only for investigation and private information is strictly secured.  
Please be kind to select an appropriate number(s) or fill out.

Number of subject to be investigated (Please refer to a separate index sheet)	Gender	1. Male 2. Female	Birth date	year/month : / / Present age : ( ) years
Estimated date of onset	year/month : / /	Unknown	Location of residence	Unknown
Medical facility that made a diagnosis	1. Your facility 2. Other facility 3. Unknown		Date of diagnosis	year/month : / / Unknown
In case of a positive history of systemic steroid administration: please mark underlying illness(es) that underwent steroid therapy	1. Systemic lupus erythematosus 2. Rheumatoid arthritis 3. Polymyositis / dermatomyositis 4. Other type of collagen disease ( ) 5. Tanzer (a. Henign b. Marignani) (location: a. Blood b. Brain c. Others ( )) 6. Thrombocytopenic purpura 7. Aplastic anemia 8. Other blood disease(s) ( ) 9. Bronchial asthma 10. Chronic obstructive pulmonary disease 11. Interstitial pneumonia 12. Other respiratory disease(s) ( ) 13. Hepatitis 14. Inflammatory bowel disease (a. Ulcerous colitis b. Crohn's disease) 15. Nephrotic syndrome 16. Nephritis 17. Other renal disease(s) ( ) 18. Skin disease ( ) 19. Eye disease(s) ( ) 20. Facial nerve palsy 21. Others ( ) 22. Unknown			
1. No 2. Yes →	Disease number: select from the above numbers ( )		Year when a diagnosis was established : Unknown	
Duration of steroid administration	( ) month(s)		Daily maximum dose - ( ) mg / day	
History of systemic steroid administration	1. Yes 2. No 3. Unknown			
In case of a positive history of organ transplantation	1. No 2. Yes a. Kidney b. bone marrow c. Others ( )			
History of habitual alcohol drinking	1. No 2. Yes Frequency: ( ) days / 1. week 2. month 3. year Alcohol consumption: ( ) mg / day Duration: ( ) year(S)			
Smoking history	1. No 2. Yes Amount: ( ) / day Duration: ( ) year(S)			
Findings at time of diagnosis	Right		Left	
	Hip joint X-ray	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
	Bone scintigram	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
	MRI	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
	Bone biopsy	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	1. Normal 2. Borderline 3. Abnormal 4. Not done	
Disease stage	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. Normal		1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. Normal	
	1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. Normal		1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. Normal	
Operation	1. Not yet done 2. Performed Date of operation (year/month) : / /		1. Not yet done 2. Performed Date of operation (year/month) : / /	
	1. Osteotomy 2. Bone transplantation 3. Hip replacement 4. Other procedure(s)		1. Osteotomy 2. Bone transplantation 3. Hip replacement 4. Other procedure(s)	
Osteonecrosis other than femoral head as detected by image diagnosis	1. No 2. Yes [site: a. Shoulder joint b. Knee joint c. Ankle joint d. Others ( )] 3. Unknown			
Public expenditure for medical charge	1. No 2. Yes 3. Unknown			
Date of the last visit (year/month/day)	/ /			

図.1 Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head Personal Questionnaire for the Second Query

臨床調査個人票 071. 特発性大腿骨頭壊死症（新規）

■基本情報			
氏名			
姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな)	名(かな)
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年	月 日 性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名(変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	姓(かな) 名(かな)
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦 年 月		
社会保険			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし		要介護度 1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのが困難はない 2.いくらか困難がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに困難はない 2.いくらか困難がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
連絡事項			
■診断			
病型分類			
右	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal	左	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal
病期分類			
右	1 2 3.3A 4.3B 4 6. normal	左	1 2 3.3A 4.3B 4 6. normal
■発症と経過			
生活歴			
飲酒歴	1.あり 2.なし 頻度: 日/ 単位: 1.盃 2.月 3.年 1日平均日本酒に換算した酒量(注1): 合 年数: 年		
喫煙歴	1.あり 2.なし 期間: 年 1日平均本数: 本 注1) アルコール量を日本酒1日に換算すると、ビール大瓶1本、ウイスキーダブル1杯、焼酎2/3合、ワイン1/3本		
経過			
ステロイド全身投与歴	1.あり 2.なし		
その対象疾患(最も重要なものを1つ)	1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. MCTD 5. シェーグレン症候群 6. その他の膠原病 7. ネフローゼ症候群 8. 腎炎 9. 腎移植 10. 血小版減少性疾患 11. 再生不良性貧血 12. 肝炎 13. 喘息 14. 皮膚疾患 15. 眼疾患 16. その他 その他の膠原病 其の内容		
上記疾患の確定診断の有無	1.あり 2.なし 3.不明 確定診断の時期 西暦 年 月		
ステロイド投与期間	ヶ月間 1日最大投与量 mg/日(注2)		
注2) 1日最大投与量(パルス療法は含まない)(プレドニゾン換算: プレドニゾン1(3mg) = メドロール1(4mg) = リンデロン1(0.5mg))			

■ Patient Data			
Name			
Last Name		First Name	
Location of residence			
Zip Code		Adress	
Birth date etc.			
Birth date	(year/month/day) : / /		Gender 1.Male 2.Female
Location of Birth (City, Prefecture)			
Birth Name (if Last name was changed for any reasons)		Last Name : First Name :	
Family History			
History of Osteonecrosis of the Femoral Head in close relatives	1. Yes 2.No 3. Unknown	a. Father b. Mother c. Children d. Brother e. Sister f. Paternal grandfather g. Paternal grandmother h. Maternal grandfather i. Maternal grandmother j. Cousin k. Others ( )	
Close marriage of patients	1. Yes ( ) 2.No 3. Unknown		
Date of diagnosis (year/month/day) : / /			
Social Guarantee			
Care certification	1. Nursing care 2. Need assistance 3. No	Grade of Care certification	a. 1 b. 2 c. 3 d. 4 e. 5
Activity of Daily Living			
Walking	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Life action	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Daily operation	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Pain	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
Mental	1. No problem 2. With some problems 3. With serious problems		
■ Diagnosis			
Classification			
Right	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal	Left	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. normal
Stage			
Right	a. 1 b. 2 c. 3A d. 3B e. 4 f. normal	Left	a. 1 b. 2 c. 3A d. 3B e. 4 f. normal
■ Preference and Drug history			
Preference			
History of habitual alcohol drinking	1. Yes 2. No Frequency: ( ) days / 1. week 2. month 3. year Alcohol consumption: ( ) mg / day Duration: ( ) year(S)		
Smoking history	1. Yes 2. No Ammount: ( ) / day Duration: ( ) year(S)		
Drug history			
History of systemic steroid administration	1. Yes 2. No		
In case of a positive history of systemic steroid administration, please mark underlying illness(es) that underwent steroid therapy	1. Systemic lupus erythematosus 2. Rheumatoid arthritis 3. Polymyositis / dermatomyositis 4. Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) 5. Sjogren syndrome 6. Other type of collagen disease ( ) 7. Nephrotic syndrome 8. Nephritis 9. Renal transplantation 10. Thrombocytopenic purpura 11. Aplastic anemia 13. Hepatitis 13. Bronchial asthma 14. Skin disease 15. Eye disease 16. Others ( )		
Date of diagnosis	1. Yes (year/month) : / 2.No 3. Unknown		
Duration of steroid administration	( ) month(s) Daily maximum dose: ( ) mg / day		

ases under the Specified Disease Treatment Research Program

(SDTRP)

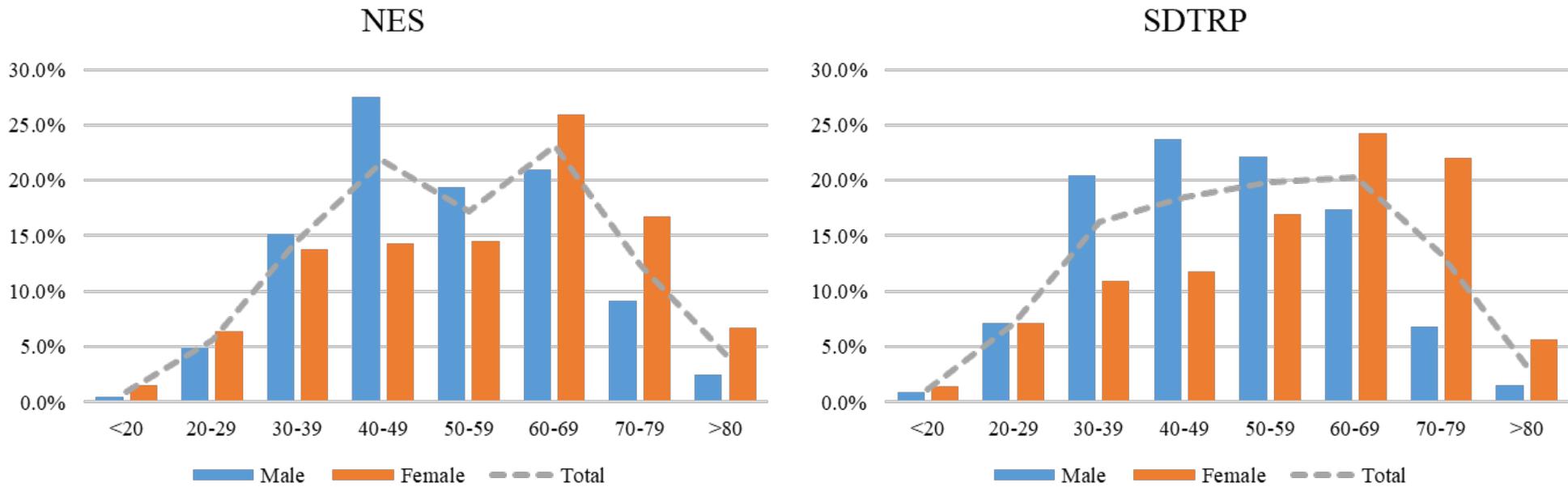


Figure 3.3 Age distribution in both surveys. There were a peak on the same generation for each male and female between both surveys.

NES: the National Epidemiologic Survey ; SDTRP: the Specified Disease Treatment Research Program

表.1 Demographic data of the surveys

Data	Total	Male	Female	male-to-female ratio	p value
NES	2450	1371 (56.0%)	1079 (44.0%)	1.3	0.63
STDRP	3590	2031 (56.5%)	1559 (43.4%)	1.27	

Data are presented as the number or as the percentage. There were no significant difference.

NES: the National Epidemiologic Survey ; SDTRP: the Specified Disease Treatment Research Program

表.2 Comparison of the distribution of potential causative factors between the surveys

Analysis	Data	Steroid - associated	Alcohol - associated	Both	Neither	p value
(A)	NES	1001 (40.9%)	730 (29.8%)	357 (14.6%)	362 (14.8%)	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	1400 (39.0%)	1043 (29.1%)	144 (4.0%)	1003 (27.9%)	
(B)	NES	1134 (46.3%)	587 (24.0%)	224 (9.1%)	505 (20.6%)	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	1427 (39.7%)	757 (21.1%)	115 (3.2%)	1294 (36%)	
(C)	NES	669 (41.6%)	495 (30.8%)	240 (14.9%)	204 (12.7%)	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	1400 (39.0%)	1043 (29.1%)	144 (4.0%)	1033 (27.9%)	
(D)	NES	1001 (40.9%)	730 (29.8%)	357 (14.6%)	362 (14.8%)	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	2089.6 (37.1%)	1537.9 (27.3%)	214.0 (3.8%)	1785.7 (31.7%)	
(E)	NES	338 (36.9%)	290 (31.6%)	139 (15.2%)	150 (16.4%)	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	136 (40.4%)	86 (25.5%)	14 (4.2%)	101 (30.0%)	

(A) Original data without any restrictions or adjustments were analyzed; (B) Subjects were corrected the definition of the “alcohol-associated” ONFH according to Hirota et al reported. (C) Subjects from the nationwide epidemiologic survey was limited to those who received public expenditure against intractable disease. ; (D) The number of patients in the SDTRP data were corrected in consideration of the proportion of patients receiving public expenditure against intractable diseases in Japan. ; (E) Data only in 2014 were analyzed.

Data are presented as the number and the percentage of each factor. Boldface numbers indicate significance.

NES: the nationwide epidemiologic survey; SDTRP: the Specified Disease Treatment Research Program

表.3 Comparison between each potential causative factor and remaining factors

Analysis	Data	Steroid - associated	the others	p value*	Alcohol - associated	the others	p value**	Both	the others	p value***	Neither	the others	p value****
(A)	NES	40.9%	59.1%	0.143	29.8%	70.2%	0.538	14.6%	85.4%	<b>&lt;0.0001</b>	14.8%	85.2%	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	39.0%	61.0%		29.1%	70.9%		4.0%	96.0%		27.9%	72.1%	
(B)	NES	46.3%	53.7%	<b>&lt;0.0001</b>	24.0%	76.0%	<b>&lt;0.0001</b>	9.1%	90.9%	<b>&lt;0.0001</b>	20.6%	79.4%	<b>0.008</b>
	SDTRP	39.7%	60.3%		21.1%	78.9%		3.2%	96.8%		36.0%	64.0%	
(C)	NES	41.6%	58.4%	0.073	30.8%	69.2%	0.21	14.9%	85.1%	<b>&lt;0.0001</b>	12.7%	87.3%	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	39.0%	61.0%		29.1%	70.9%		4.0%	96.0%		27.9%	72.1%	
(D)	NES	40.9%	59.1%	<b>0.002</b>	29.8%	70.2%	<b>0.023</b>	14.6%	85.4%	<b>&lt;0.0001</b>	14.8%	85.2%	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	37.1%	62.9%		27.3%	72.7%		3.8%	96.2%		31.7%	68.3%	
(E)	NES	36.9%	63.1%	0.26	31.6%	68.4%	<b>0.04</b>	15.2%	84.8%	<b>&lt;0.0001</b>	16.4%	83.6%	<b>&lt;0.0001</b>
	SDTRP	40.4%	59.6%		25.5%	74.5%		4.2%	95.8%		30.0%	70.0%	

Data are presented as the percentage of each factor. Boldface numbers indicate significance.

Pearson's chi-square test was performed to investigate significance; \*: patients in "Steroid-associated" versus those remaining, \*\*: patients in "Alcohol-associated" versus those remaining, \*\*\*: patients in "Both-associated" versus those remaining, \*\*\*\*: patients in "Neither" versus those remaining.

NES : the nationwide epidemiologic survey ; SDTRP : the Specified Disease Treatment Research Program

## 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) Lavernia CJ SR, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. J Am Acad Orthop Surg. 1999;Jul-Aug;7:250-61.
- 2) Sugano N MK, Nakamura N, Ochi T, Hirooka A, Hayami Y. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. J Bone Joint Surg Br. 1996;78:253-7.
- 3) McCALLUM RI SJ, WALDER DN, PATON WD. Avascular necrosis of the femoral heads in a compressed air worker. J Bone Joint Surg Br. 1954;36:606-11.
- 4) Upadhyay SS MA, Srikrishnamurthy K. An analysis of the late effects of traumatic posterior dislocation of the hip without fractures. J Bone Joint Surg Br. 1983;65:150-2.
- 5) Blau S HD. Aseptic Necrosis of the Femoral Heads in Sickie-A Hemoglobin Disease. Arthritis Rheum. 1967;10:397-402.
- 6) Delaere O OS, Autrique JC, Nyssen-Behets C, Dambrain R, Dhém A. Long-term sequelae of pelvis irradiation: histological and microradiographical study of a femoral head. Clin Rheumatol. 1991;10:206-10.
- 7) Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. Autoimmun Rev. 2010;9:721-43.
- 8) Matsuo K HT, 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.

- 9) Kubo T, Ueshima K, Saito M, Ishida M, Arai Y, Fujiwara H. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan. J Orthop Sci. 2016;21:407-13.
- 10) 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;137:530-8.
- 11) Takahashi S, Fukushima W, Yamamoto T, Iwamoto Y, Kubo T, Sugano N, et al. 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;25:437-44.
- 12) 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;42:1517-25.
- 13) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-Associated Osteonecrosis. J Arthroplasty. 2018.
- 14) 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.
- 15) 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;468:2715-24.
- 16) Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral

head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25:278-81.

- 17) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3169-73.
- 18) Sugano N AT, 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;7:601-5.
- 19) N. Sugano TK, K. Takaoka, K. Ohzono, T. Hotokebuchi, T. Matsumoto, H. Igarashi, S. Ninomiya. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head A MULTICENTRE STUDY. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1999;81:590-5.
- 20) Ando W, Yamamoto K, Koyama T, Hashimoto Y, Tsujimoto T, Ohzono K. Radiologic and Clinical Features of Misdiagnosed Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthopedics*. 2017;40:e117-e23.