

厚生労働科学研究費補助金（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（最終結果）

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（保健医療経営大学保健医療経営学科）  
研究協力者：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
研究協力者：近藤亨子（大阪市立大学医学部・附属病院運営本部）  
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 涉（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：**

指定難病である特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発症率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。昨年度(平成30年度)は第1報としての結果を報告したが、今年度は評価方法を整理し、男女別に年齢調整して検討を進めた。

2015年に実施したONFH全国疫学調査(調査対象年:2014年)のデータを使用し、2014年の全国人口で年齢調整したONFH発症率を都道府県別に推定した。地域偏在性と関連する因子の評価では、ONFH発症と関連する生活習慣と報告されている飲酒・喫煙に着目し、調査対象年をおおむね対応させた国民生活基礎調査データ(2013年実施、健康票による飲酒・喫煙情報あり)を用いて、2014年の全国人口で年齢調整した習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率を都道府県別に算出した。年齢調整ONFH発症率と年齢調整飲酒率・喫煙率との相関は、Spearmanの相関係数で男女別に評価した。

年齢調整ONFH発症率(人口10万人あたり)は、都道府県間で約15倍の違いがあった(岩手県:0.35~石川県:5.38)。年齢調整ONFH発症率が高い都道府県は、視覚的には九州地方・中国地方に集積しており、男女別にみても同じ傾向であった。年齢調整飲酒率・喫煙率との相関は、男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認めた( $r=0.47$ 、 $p=0.01$ )。女性ではいずれの因子についても相関を認めなかった。

日本におけるONFHの発症率に地域偏在性が示唆された。偏在を説明する因子として、男性では1日20本以上の喫煙率が考えられた。

**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<sup>1-4)</sup>。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、発症率を指標とした。また、地域偏在性と関連する因子の評価では、ONFH 発症と関連する生活習慣と報告されている飲酒・喫煙<sup>4-7)</sup>に着目した。

昨年度(平成30年度)報告書では、第1報としての結果を報告した。今年度は、評価方法を整理し、男女別に年齢調整して検討を進めたので最終結果として報告する。

## 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<sup>3,4)</sup>。

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」に基づくONFH発症率を都道府県別・性別・年齢階級別(10歳毎)に算出し、2014年の全国人口で直接法による年齢調整を行った。

### (2) 都道府県別飲酒率・喫煙率の算出

データソースとして、ONFH全国疫学調査と調査対象年をおおむね対応させた、2013年実施の国民生活基礎調査データを用いた(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年毎に用いられていることから、2013年調査のデータが最も近い)。調査対象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)であり、今回は飲酒・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、喫煙率を都道府県別・性別・年齢階級別(10歳毎)に算出し、2014年の全国人口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。喫煙率は、「1日1本以上/10本以上/20本以上/30本以上」の定義別に算出した。

### (3) 統計解析

都道府県別の年齢調整ONFH発症率をカテゴリー化してマッピングする際、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」となるものの、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、算出した年齢調整ONFH発症率の3分位でカテゴリー化した。また、この28都道府県について、年齢調整後のONFH発症率と習慣飲酒率、多量飲酒率、喫煙率との相関を、Spearmanの相関係数で男女別に評価した。

### (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

年齢調整ONFH発症率(人口10万人あたり)は、都道府県間で約15倍の違いがあった(岩手県:0.35~石川県:5.38)。ONFH発症率が高い都道府県は、視覚的には九州地方・中国地方に集積しており、男女別にみても同じ傾向であった(図2、図3)。

表に、都道府県別の年齢調整 ONFH 発症率と年齢調整飲酒率・喫煙率との相関を男女別に示す。男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認めた( $r=0.47$ 、 $p=0.01$ )。女性ではいずれの因子についても相関を認めなかった。

#### D. 考察

本研究は、日本における ONFH 発症の地域差を示した初めての報告である。ONFH 発症率は石川県が最も高かった。また、九州地方・中国地方といった日本南西部に高い発症率を認め、男女ともに同様の地域分布を示した。ONFH 発症の主要関連因子とされている飲酒・喫煙の分布との相関を評価した結果、男性では「1日20本以上の喫煙率」についてのみ、中程度かつ有意な相関を認め、地域差を説明しうる因子と考えられた。

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。一方、過去の症例・対照研究では、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。Matsuo ら、Hirota らによると、エタノール換算で 320g/週以上の飲酒のオッズ比(OR)は約9倍と有意に上昇した<sup>5,6)</sup>。本研究の結果とは乖離しているが、その理由として、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、先の報告の320gには及ばない。また、多量飲酒は1日あたりの平均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。すなわち、本研究で扱った飲酒習慣の程度が軽かったため、ONFH 発症率との相関を検出できなかった可能性がある。他の原因として、ALDH2の遺伝子多型<sup>8-9)</sup>や、アルコール関連 ONFH の疾患感受性遺伝子<sup>10)</sup>などの地域分布が影響しているとも考えられるが、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 ら、あるいは Sakata の報告では、ONFH との関連はないと報告されている<sup>8-9)</sup>。一方、Hirota ら、あるいは Takahashi 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<sup>6,7)</sup>、本研究はその報告を支持する結果となった。なお、Hirota

ら、Takahashi らの報告ともに、喫煙による ONFH リスクは有意な量反応関係を示しているが<sup>6,7)</sup>、本研究では、喫煙率を「1日喫煙本数30本以上」で定義すると、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と考えられるため、都道府県別喫煙率のばらつきが少なくなり、相関が検出されにくくなったと考えられる。同様に、女性の喫煙率は男性ほど高くないため、都道府県間のばらつきが少ないことから相関を検出できなかった可能性がある。

本研究の限界点として、生態学的研究(地域相関研究)であることがあげられる。分析の単位が集団(都道府県)であるため、本研究で認められた結果が、個人を分析単位とする疫学研究(症例・対照研究やコホート研究など)の結果とは一致せず、生態学的錯誤が生じる可能性がある。また、ONFH 全国疫学調査から推計した全国患者数や全国新患者数は、超幾何分布を仮定した所定の式により95%信頼区間を算出することができたが、本研究では、二次調査の情報から複数のパラメーターを使用し、年齢調整を行った上で都道府県別 ONFH 発症率を計算しているため、95%信頼区間の推計ができなかった。また、ONFH の最大のリスク因子であるステロイド全身投与歴については、その都道府県毎の状況を的確に表すことができる既存情報がないため、検討できなかった。

#### E. 結論

日本における ONFH の発症率に地域偏在性が示唆された。偏在を説明しうる生活習慣因子として、男性では1日20本以上の喫煙率が考えられた。

#### (文献)

- 1) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子ほか. 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年度研究報告書, pp 67-71, 1996.
- 2) 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(10):2715-24.
- 3) 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, pp 32-52, 2017.

- 4) 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, pp 33-45, 2018.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. J Epidemiol. 1996;6(1):37-43.
- 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. Kurume Med J. 2003;50(3-4):121-30.
- 10) Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fujie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y,

Ikegawa S. Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Sci Rep. 2017;7(1):15035.

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし

### 2 . 学会発表

福島若葉, 伊藤一弥, 大藤さところ, 近藤亨子, 中村好一. 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. 第78回日本公衆衛生学会総会(2019年10月24日)

## 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

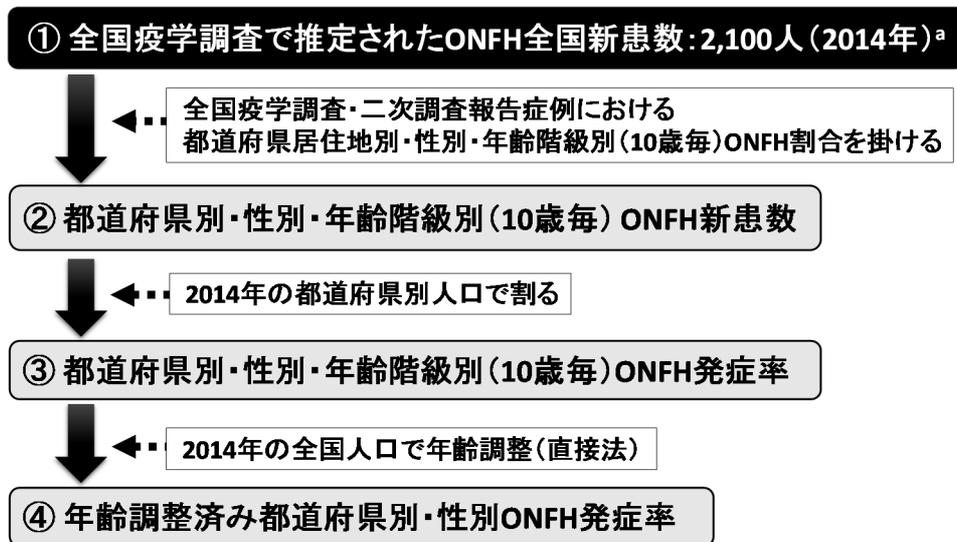


図1. 都道府県別ONFH発症率の推計フロー

<sup>a</sup> 出典：文献3, 4。

### 年齢調整ONFH発症率 男女計

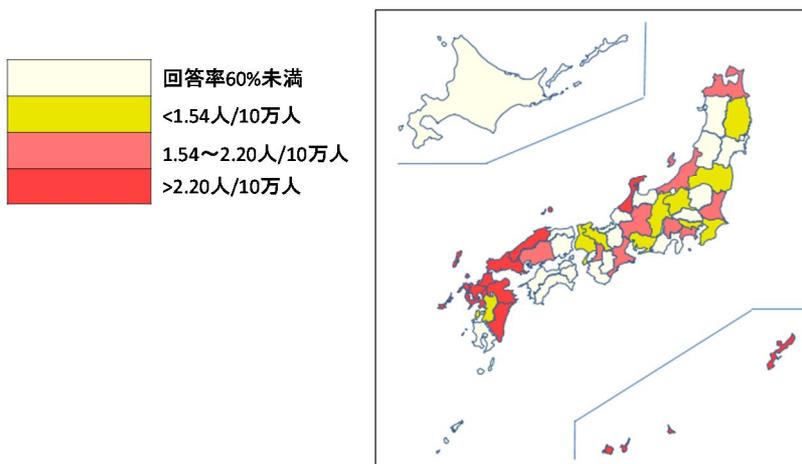


図2. 都道府県別にみた年齢調整ONFH発症率（男女計）<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 年齢調整は直接法による（基準人口：2014年の全国人口）。

年齢調整ONFH発症率 男性

年齢調整ONFH発症率 女性

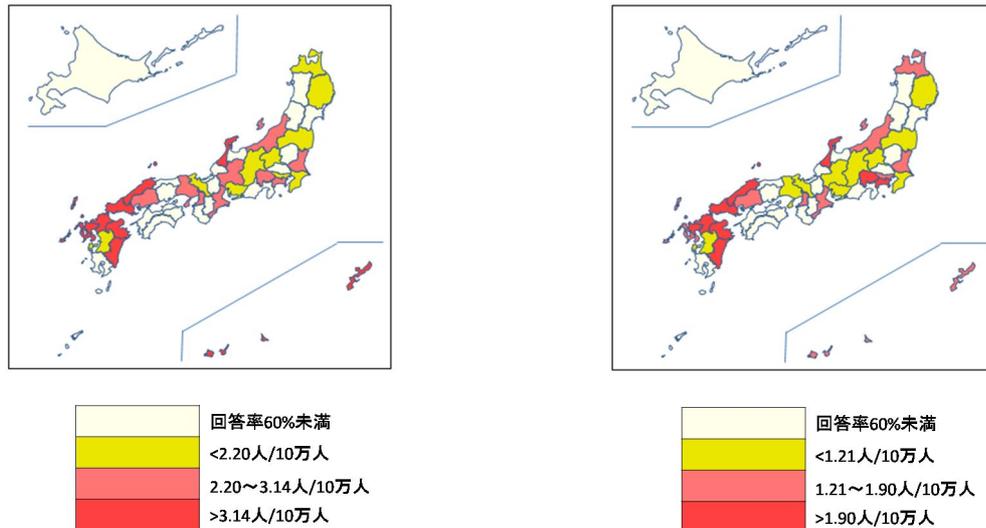


図3. 都道府県別にみた年齢調整ONFH発症率（男女別）<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 年齢調整は直接法による（基準人口：2014年の全国人口）。

表. 都道府県別にみた年齢調整ONFH発症率と年齢調整飲酒・喫煙率との相関<sup>a</sup>

因子	ONFH発症率との相関係数およびp値	
	男性	女性
習慣飲酒率 <sup>b</sup>	r = 0.02 (p=0.89)	r = - 0.11 (p=0.60)
多量飲酒率 <sup>c</sup>	r = - 0.18 (p=0.36)	r = 0.07 (p=0.74)
喫煙率（1本以上/日）	r = 0.11 (p=0.59)	r = 0.18 (p=0.56)
喫煙率（10本以上/日）	r = 0.09 (p=0.64)	r = 0.15 (p=0.45)
喫煙率（20本以上/日）	<b>r = 0.47 (p=0.01)</b>	r = 0.04 (p=0.83)
喫煙率（30本以上/日）	r = 0.26 (p=0.19)	r = 0.002 (p=0.99)

<sup>a</sup> 年齢調整は直接法による（基準人口：2014年の全国人口）。

<sup>b</sup> 習慣飲酒は、「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」と定義。

<sup>c</sup> 多量飲酒は、「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。