

特発性大腿骨頭壊死症の主要関連因子:年齢層別にみたリスク推定値

福島若葉、浄弘祐介、永木佑一良（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）
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）

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) のより効果的な予防戦略につながる知見を得るため、過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と ONFH の関連を年齢層別に検討した (2010 年 6 月～2016 年 3 月に 28 施設が 437 人を登録)。解析対象となった 123 症例 217 対照で検討したところ、最も高いリスク推定値を示した因子は、20～39 歳ではステロイド全身投与、40～54 歳では飲酒、55 歳以上では喫煙であった。年齢層ごとに特徴的なリスク因子が認められたものの、ステロイドについては背景となる基礎疾患の好発年齢や病態、飲酒・喫煙については各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映している可能性があるため、結果の解釈には注意すべきと考えられた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) は 30～50 歳に好発し¹⁾、主要リスク因子として、ステロイド全身投与²⁾、飲酒³⁾、喫煙^{3,4)}が報告されている。しかしそれらのリスク因子と ONFH との関連を年齢層別に検討した報告はない。年齢層ごとに特徴的なリスク因子を明らかにできれば、より効果的な予防戦略につながる知見を得られる可能性がある。今回、過去に実施した疫学研究のデータを用いて、ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と ONFH との関連を年齢層別に検討した。

2. 研究方法

ONFH 調査研究班で過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを使用して分析した。参加施設は、ONFH 調査研究班の班員が所属し、本研究の参加に同意が得られた 28 施設である (表 1)。対象者の登録は 2010 年 6 月～2016 年 3 月に行った。2014 年 5 月までの登録者に関する中間解析結果は過去の報告書に掲載している^{5,6)}。

症例の採用基準は 2010 年 6 月以降に参加施設の整形外科を初診した患者で、ONFH 調査研究班の診断基準により初めて ONFH と診断された 20～74 歳の日本人である。他院で確定診断後に参加施設を紹介受診した場合は、ONFH の診断が紹介受診前 1 か月以内であるものとした。除外基準は、二次性 (症候性)

大腿骨頭壊死症を有する者、アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者 (質問票への回答内容の信頼性に影響するため) とした。

表1. 参加施設一覧 (28施設、50音順)

旭川医科大学	諏訪赤十字病院
大分大学	千葉大学
大阪大学	東京大学
大阪市立大学	東京医科大学
鹿児島大学	東京医科歯科大学
金沢大学	長崎大学
金沢医科大学	名古屋大学
関西労災病院	弘前大学
九州大学	広島大学
京都府立医科大学	北海道大学
神戸大学	三重大学
佐賀大学	宮崎大学
札幌医科大学	山形大学
昭和大学藤が丘病院	横浜市立大学

対照は、病院対照のみとし、症例・対照比は 1:2 とした。採用基準は、症例の初診日以降、同一施設を受診した日本人患者とした。各症例に対し、性、年齢 (5 歳階級: 20～24 歳、25～29 歳、…、70～74 歳) が

対応する患者 2 例を選定し、1 例は整形外科の患者、もう 1 例は他科(総合診療科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科など)の患者とした。ONFH の既往がある者、変形性股関節症を有する者、アルコール性精神症状で入院歴がある者、認知症を有する者(質問票への回答内容の信頼性に影響するため)は除外した。

生活習慣・既往歴などの情報は自記式質問票で収集し、症例、対照ともに初診前の状況について回答を依頼した。過去 1 年間のステロイド投与歴(内服/点滴/吸入/関節内注射/塗布/点眼)、飲酒状況(非飲酒/過去飲酒/現在飲酒)、飲酒頻度、1 日当たりの平均飲酒量(アルコール種類別)、喫煙状況(非喫煙/過去喫煙/現在喫煙)、1 日あたりの平均喫煙本数、就学年数を調査した。飲酒頻度、平均飲酒量に関しては、「自宅での晩酌など『習慣的な飲み方』」と「宴会や接待など『機会があるときの飲み方』」に分けて質問した。症例の臨床情報は、ONFH 調査研究班で運用中の疾患レジストリである定点モニタリングシステムに報告された情報を用いた。

統計解析では、自記式質問票の回答内容に基づいた過去 1 年間のステロイド全身投与歴(内服あるいは点滴)、週当たり飲酒量(=週当たりの飲酒頻度×1 日当たりの平均飲酒量)、1 日喫煙本数、就学年数を説明変数とした。週当たり飲酒量については、「習慣的な飲み方」と「機会があるときの飲み方」のうち、エタノール換算量が多いものを採用した。「現在飲酒」の週当たり飲酒量及び「現在喫煙」の 1 日喫煙本数は、それぞれ対照群の中央値で高曝露群、低曝露群に 2 分した。条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、ONFH に対する各因子のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。年齢による層別分析は、対照群の年齢の 3 分位(20-39 歳/40-54 歳/55 歳以上)で行った。

(倫理面への配慮)

多施設共同症例・対照研究の実施にあたっては、各参加施設において倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

2010 年 6 月～2016 年 3 月の期間に 437 人が登録された。本研究の解析対象は、図 1 に示すフローにより、123 症例 217 対照となった。

● 登録数 : 437 人 (2010年6月 ~ 2016年3月)

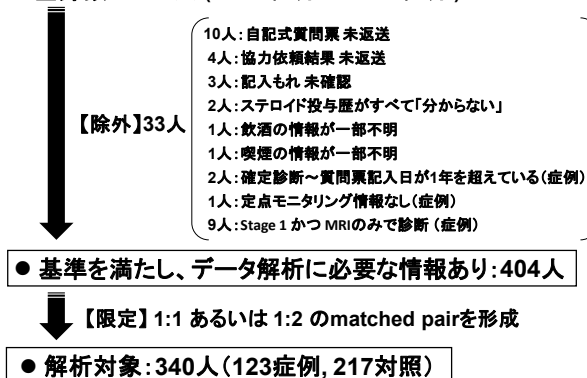


図 1. 解析対象の設定フロー

症例と対照の特性比較を表 2 に示す。年齢と性別はマッチング変数であるため差はなかったが、就学年数は対照群で有意に長くなった。

表2. 症例と対照の特性比較

	n(%)あるいは中央値(範囲)		P 値*
	症例 (N=123)	対照 (N=217)	
性(男性)	67 (54)	117 (54)	0.92
年齢(歳)	46 (21-72)	46 (20-74)	0.92
年齢(歳)			
20-39	41 (33)	75 (35)	0.96
40-54	43 (35)	73 (34)	
55-74	39 (32)	69 (32)	
就学年数	12 (9-27)	14 (9-29)	0.03
両側罹患	82 (67)	—	
病期分類**			
1	3 (2)	—	
2	14 (11)	—	
3A	63 (51)	—	
3B	29 (24)	—	
4	14 (11)	—	

* χ^2 乗検定またはウィルコクソン順位和検定

** 両側罹患の場合は進行度の高い方を採用

表 3 に、全対象者について、ONFH に対する各因子の OR を計算した結果を示す。多変量解析の結果、過去 1 年間のステロイド全身投与歴の OR が有意に上昇した(OR : 8.03, 95%CI : 4.11-15.7)。飲酒では現在飲酒のうち高曝露群の OR が有意に上昇した(OR: 2.48, 95%CI: 1.03-6.00)。喫煙では現在喫煙のうち高曝露群の OR が有意に上昇した(OR: 3.10、95%CI: 1.22-7.87)。

図 2 に、ONFH に対する各因子の調整 OR を年齢層別に示す(左側には、全対象者の結果を再掲)。過去 1 年間のステロイド全身投与の OR は、各年齢層で有意に上昇した(20-39 歳:105.5、40-54 歳:2.8、55 歳以上:6.7)。飲酒は、40-54 歳の層で現在飲酒の高曝露群の OR が境界域の有意性を伴って上昇した(OR: 5.0)。喫煙は、55 歳以上の層で、現在喫煙の高曝露群の OR が有意に上昇した(OR: 15.1)。

4. 考察

全対象者で検討したところ、「過去 1 年間のステロイド全身投与」、「週当たり飲酒量」の高曝露群、「1 日当たり喫煙本数」の高曝露群で有意な ONFH リスクの上昇を認めた。また、調整 OR の値は「過去 1 年間のステロイド全身投与」で最も高かった。ONFH 調査研究班では、過去にもリスク因子を検討するための症例・対照研究を実施している。例えば、Sakaguchi ら²⁾の研究では過去のステロイド内服歴の調整 OR は 20.3、Hirota ら³⁾の研究では現在飲酒(週当たり 320g 以上)の調整 OR は 14.8、Hirota ら³⁾と Takahashi ら⁴⁾の研究では現在喫煙(1 日当たり 20 本以上)の調整 OR は 2.6 と 3.9 であったと報告されている。今回の研究で算出された調整 OR はこれらと異なるが、過去の研究の対照は、整形外科受診者に限って 5 人まで登録したことに対し、本研究では整形外科とそれ以外の診療科から 1 人ずつ選定したというデザインの違いや、曝露変数のカテゴリー化の違い、さらに Hirota ら³⁾の研究では症例・対照ともにステロイド全身投与歴ありの者を除外していることも影響していると考えられる。しかし、全体的には過去の研究結果と大きく矛盾しておらず、整合しているといえる。

検索する限りでは、ONFH の主要リスク因子について年齢層別に評価した研究はない。本研究では、ステロイド全身投与は、すべての年齢層において、ONFH に対する有意なリスク上昇を示した。さらに、

年齢層別に最も高かった調整 OR をみると、20~39 歳ではステロイドによる影響(調整 OR : 105.5)、40~54 歳では飲酒による影響(調整 OR : 5.0)、55 歳以上では喫煙による影響(調整 OR : 15.1)がそれぞれ最も大きいと考えられ、各年齢層に特徴的なリスク因子が認められた。しかしながら、これらの解釈には注意が必要である。例えば、20~39 歳でステロイドによる ONFH リスクが約 100 倍という結果については、背景となる基礎疾患の好発年齢や病態を反映しているだけかもしれない。ステロイド全身投与の背景疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最多であり¹⁾、SLE は若年で後発する疾患であることから、ステロイド単独の影響ではないことが示唆される。また、40~54 歳における飲酒の影響、55 歳以上における喫煙の影響は、各習慣を「当該年齢まで継続した」ことによる累積効果を反映しているのかもしれない。過去には、飲酒・喫煙による ONFH リスクは、即時効果・累積効果の両面を持つと報告されている³⁾。

本研究の長所として、ONFH の診断基準を策定している厚生労働省の調査研究班で研究を実施したため、症例の診断が確実かつ正確であるという点が挙げられる。ONFH は難病であり、症例数が少ないため、整形外科専門医であっても診断が難しいことがある。また、選択バイアスを避けるため、疫学の原理に従って、対照は症例と同一の病院を受診した者を選定していることも長所であるといえる。短所として、年齢層別の解析を行うには対象者数が十分とは言えないことが挙げられる。また、今回の検討では、週当たり飲酒量や 1 日喫煙本数のカテゴリー化にあたり、対照群の中央値で高曝露群、低曝露群に 2 分した。この方法は疫学的にみて公平な分類であるが、より多量の飲酒・喫煙(例えば週当たり 320g 以上の飲酒、1 日 20 本以上の喫煙など)に関しては評価ができていない。

5. 結論

ONFH の主要リスク因子は、年齢層ごとに異なるリスク推定値を示した。年齢層別の予防啓発が効果的である可能性が示唆されるものの、結果の解釈には注意すべきであり、結論を得るためにはさらなる詳細分析が必要である。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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) 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(10):2715-24.
- 2) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y. 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 福島若葉, 高橋真治, 廣田良夫, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成25年度総括・分担研究報告書, 2014, pp 61-69.

設共同症例・対照研究. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成25年度総括・分担研究報告書, 2014, pp 61-69.

- 6) 福島若葉, 岩本幸英, 山本卓明, 本村悟朗, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究. 厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の治療法確立と革新的予防法開発にむけた全国学際研究 平成26年度委託業務成果報告書, 2015, pp 11-20.

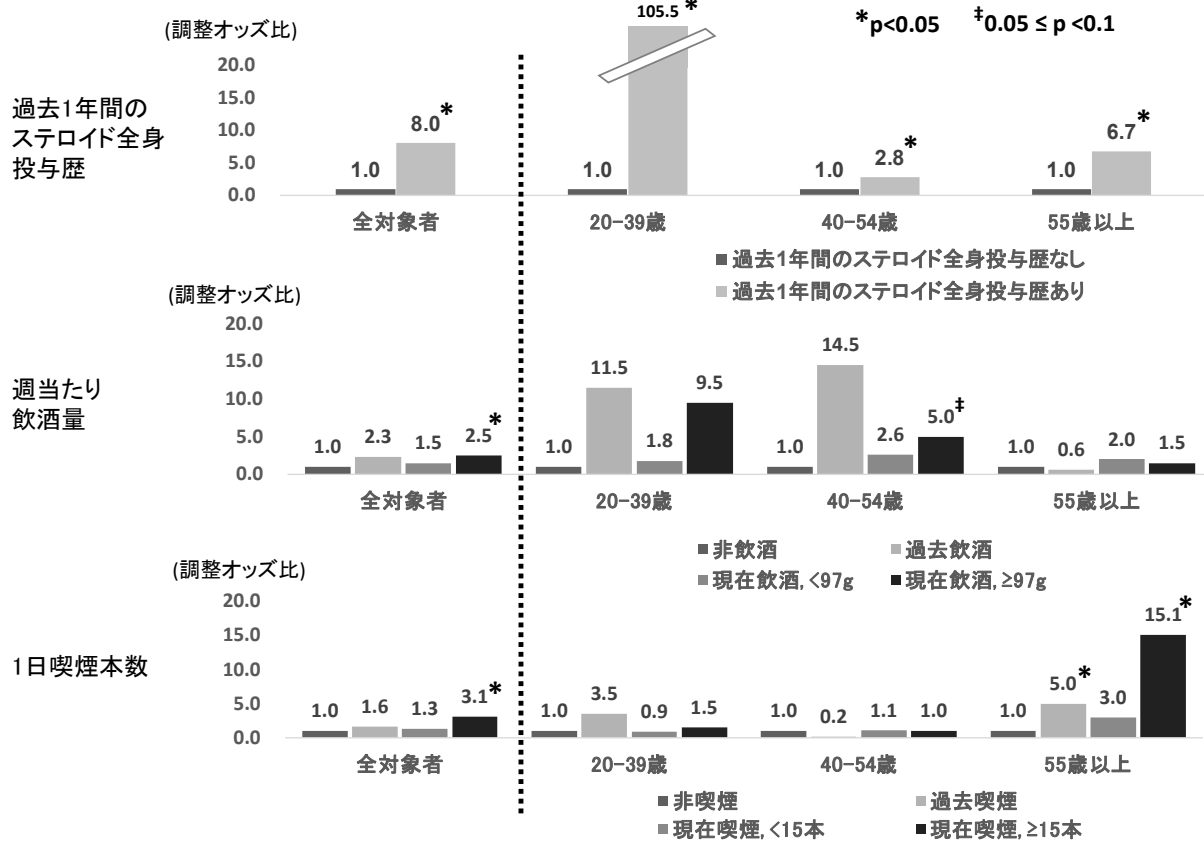
表3. 各因子とONFHの関連 (全対象者)

	n (%)		粗 OR*(95%CI)	調整 OR* [‡] (95%CI)
	症例 (N=123)	対照 (N=217)		
過去1年間のステロイド全身投与歴				
なし	62 (50)	27(12)	1	1
あり	61 (50)	190 (88)	7.47 (3.98-14.0)	8.03 (4.11-15.7)
週当たり飲酒量 (g)				
非飲酒	18 (15)	42 (19)	1	1
過去飲酒	8 (7)	11 (5)	1.55 (0.54-4.50)	2.26 (0.61-8.41)
現在飲酒、<97g	37 (30)	82 (38)	1.16 (0.58-2.33)	1.54 (0.63-3.73)
現在飲酒、≥97g	60 (49)	82 (38)	1.94 (0.96-3.90)	2.48 (1.03-6.00)
1日喫煙本数				
非喫煙	44 (36)	103 (47)	1	1
過去喫煙	36 (29)	59 (27)	1.53 (0.81-2.88)	1.57 (0.73-3.37)
現在喫煙、<15本	15 (12)	26 (12)	1.61 (0.75-3.46)	1.27 (0.47-3.45)
現在喫煙、≥15本	28 (23)	29 (13)	2.73 (1.32-5.65)	3.10 (1.22-7.87)

ONFH：特発性大腿骨頭壊死症、OR：オッズ比、CI：信頼区間

* 条件付きロジスティック回帰モデルにより算出 (マッチング変数である性・年齢を考慮)

‡ モデルに含めた変数：表中のすべての変数と、就学年数



* 条件付きロジスティック回帰モデルにより算出(マッチング変数である性・年齢を考慮)
 説明変数: 過去1年間のステロイド全身投与歴、週当たり飲酒量、1日喫煙本数、就学年数。

図2. 各因子とONFHの関連 (全対象者と年齢層別)