

臨床調査個人票による特発性大腿骨頭壊死症の関連因子に関する地域性の検討

安藤 渉、菅野伸彦、上村圭亮 (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)
谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)

臨床調査個人票データを用いて特発性大腿骨頭壊死症(ONFH) 新規登録患者の疫学像を調査し、ONFH 関連因子における地域性について検討した。2004 年から 2013 年までに臨床調査個人票に新規に登録された ONFH 患者 15386 名を対象とした。男女比は 1.3 倍であり、男性で 40 代、50 代に女性で 60 代に一峰性のピークを示した。都道府県別の ONFH 患者登録数は人口数と有意な相関を認めた。各関連因子の有無の割合について、全 ONFH 患者と各都道府県の ONFH 患者で比較したところ、ステロイド関連については、明らかな地域性は特定できなかった。アルコール関連については、性別に関わらず東京と沖縄が有意に多く、地域性があることが示唆された。

1. 研究目的

本邦における特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の疫学調査には、定点モニタリング、全国疫学調査、臨床調査個人票がある。定点モニタリングは毎年、難病疫学研究班所属施設を対象に調査・分析され、所属班員が疾患診断を行っていることから診断信頼性は高いと考えられている。全国疫学調査と臨床調査個人票は全国規模での調査であり、全国疫学調査は難病疫学研究班主導で 2004 年と 2014 年と 10 年毎に調査分析されている一方、臨床調査個人票は指定難病新規申請及び更新申請時に毎年調査がされている。両調査は全国規模の調査である点、及び難病疫学研究班所属施設以外の施設も含まれている点で共通している。両調査は、全国疫学調査が全国の整形外科から無作為抽出された施設の患者を対象としている点や、臨床調査個人票が難病受給者のみを対象としている点で異なっている。臨床調査個人票について、これまで全国規模での分析はなされていない。本研究の目的は ONFH 新規患者の臨床調査個人票における疫学像を調査集計した。

2. 研究方法

2004 年から 2013 年までに新規発症として、臨床調査個人票に登録された ONFH 患者 15049 名を対象とした。性別毎の年齢分布、両側性/片側性、type 分

類による病型分類、stage 分類による申請時の病期分類、関連因子を調査した。また、都道府県毎の ONFH 患者数に調査し、2009 年の各都道府県人口との相関を調べた。さらに、「ステロイド関連」、「アルコール関連」について全 ONFH 患者の割合に対する都道府県毎の割合のオッズ比について調査した。

3. 研究結果

登録患者は男性: 8591 例、女性: 6458 例と男女比は 1.33 であった。平均年齢は男性 48.2 才(8-91 才) 女性 55.8 才(9-92 才)であった。年齢別の割合として、男性で 40 代、50 代に女性で 60 代に一峰性のピークを示した(図 1)。罹患肢は両側:6518 例(49%) 片側: 6775 例(51%), 不明 1756 例 であった。

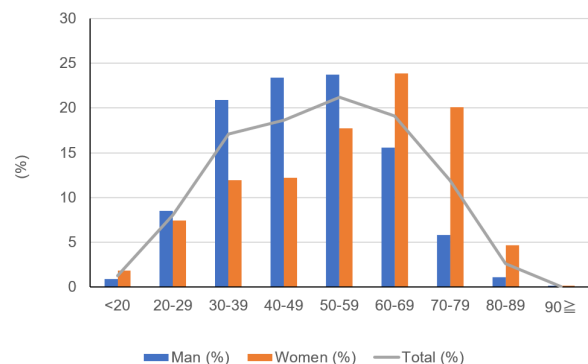


図 1: 年齢分布

Type 分類は Type A: 1080 股 (5.5%)、Type B: 2013 股(10.3%)、Type C-1: 5182 股 (26.5%)、Type C-2: 11278 股 (57.7%)、であった。

Stage 分類は、Stage 1: 2788 股 (14.1%)、Stage 2: 4713 股 (23.8%)、Stage 3(Stage 3a + stage 3b): 7842 股 (39.7%)、Stage 4: 4419 股 (22.4%)であった。

関連因子の割合は男性で、ステロイド関連:2384 例 (28.6%)、アルコール関連:3939 例 (47.2%)、両方あり: 510 例 (6.1%)、両方なし: 1504 例 (18.0%)、女性で、ステロイド関連:3123 例 (49.8%)、アルコール関連:583 例 (9.3%)、両方あり: 113 例 (1.8%)、両方なし: 2446 例 (39.0%)、であった。

都道府県別の ONFH 患者登録数(表 1)及び 2008 年都道府県別人口との分布図(図 2)を示す。

北海道	201	滋賀県	13
青森県	266	京都府	419
岩手県	145	大阪府	1442
宮城県	246	兵庫県	813
秋田県	117	奈良県	55
山形県	155	和歌山県	93
福島県	308	鳥取県	96
茨城県	364	島根県	168
栃木県	379	岡山県	280
群馬県	281	広島県	430
埼玉県	840	山口県	366
千葉県	635	徳島県	78
東京都	1138	香川県	12
神奈川県	1578	愛媛県	61
新潟県	3	高知県	91
富山県	211	福岡県	402
石川県	269	佐賀県	17
福井県	230	長崎県	163
山梨県	108	熊本県	75
長野県	304	大分県	140
岐阜県	235	宮崎県	99
静岡県	284	鹿児島県	117
愛知県	540	沖縄県	197
三重県	124	海外	14

表 1: 都道府県別の ONFH 患者数(人)

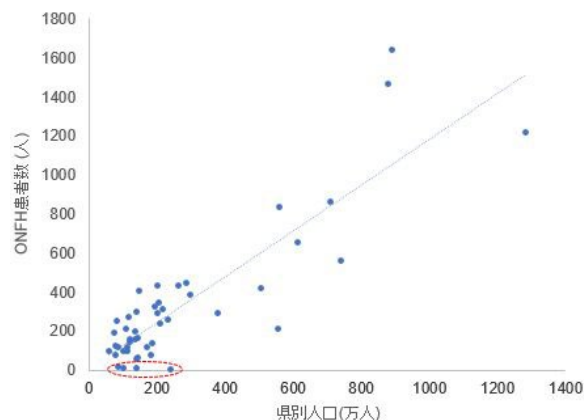


図 2: 都道府県別の ONFH 患者登録数と 2009 年都道府県別人口との分布図

両者に有意な相関 ($R^2=0.7564$, $P < 0.001$) を認めたが、登録数が 20 人以下という都道府県 (赤点線:新潟県、香川県、滋賀県、佐賀県) を認めた。

ONFH 関連因子がステロイドである割合が、全男性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのは栃木県、低値であったのは、オッズ比が低い順に高知県、沖縄県、石川県、福岡県、東京都であった (表 2, 図 3)。

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
栃木県	1.44 (1.08-1.90)	高知県	0.39 (0.20-0.78)
		沖縄県	0.64 (0.43-0.95)
		福岡県	0.69 (0.51-0.92)
		東京都	0.78 (0.66-0.92)

表 2: 男性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びオッズ比

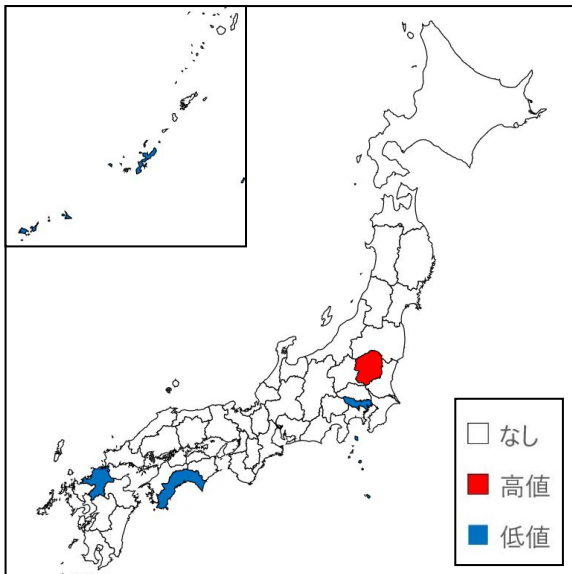


図 3: 男性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

全女性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのは、オッズ比が高い順に愛媛県、群馬県、岩手県、長崎県、愛知県、福島県、低値であったのは、オッズ比が低い順に東京都、静岡県、山口県、福井県であった (表 3, 図 4)。

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
愛媛県	2.34 (1.03-5.32)	東京都	0.57 (0.46-0.78)
群馬県	2.27 (1.58-3.26)	静岡県	0.64 (0.44-0.92)
岩手県	1.93 (1.06-3.51)	山口県	0.66 (0.49-0.89)
長崎県	1.76 (1.08-2.87)	福井県	0.67 (0.47-0.96)
愛知県	1.60 (1.19-2.15)		
福島県	1.49 (1.04-2.14)		

表 3: 女性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びオッズ比

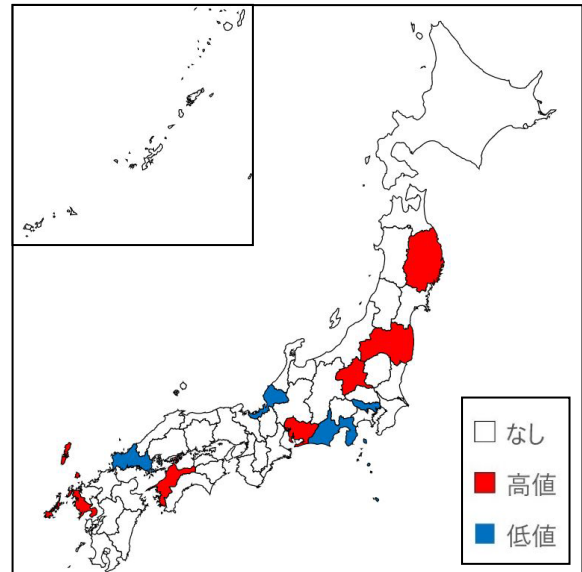


図 4: 女性におけるステロイド関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

ONFH 関連因子がアルコールである割合が全男性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのはオッズ比が高い順に沖縄県、東京都、神奈川県、低値であったのは、オッズ比が低い順に福井県、静岡県であった (表 4, 図 5)。

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
沖縄県	1.49 (1.04-2.13)	福井県	0.55 (0.37-0.82)
東京都	1.26 (1.08-1.47)	静岡県	0.73 (0.53-0.99)
神奈川県	1.16 (1.01-1.34)		

表 4: 男性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びそのオッズ比

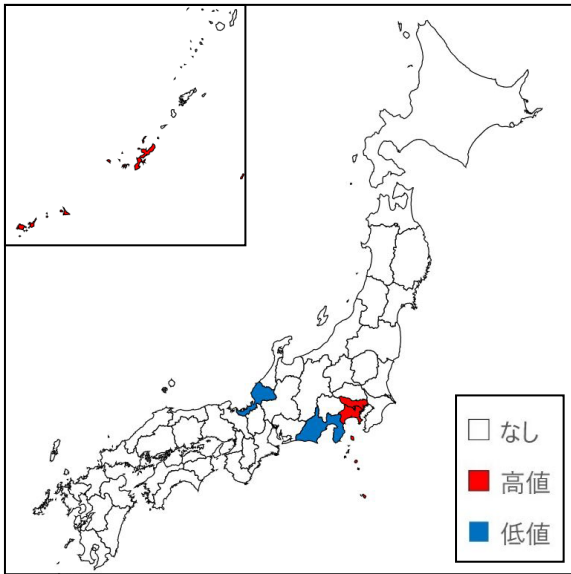


図 4: 男性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

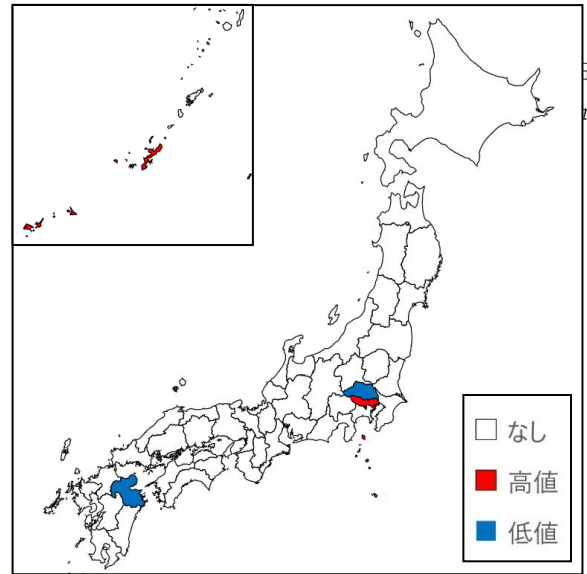


図 5: 女性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県の分布

高値の都道府県	オッズ比 (95% CI)	低値の都道府県	オッズ比 (95% CI)
沖縄県	2.94 (1.70-5.07)	大分県	0.00 (0.00-0.00)
東京都	1.95 (1.51-2.51)	埼玉県	0.53 (0.35-0.82)

表 4: 女性におけるアルコール関連の割合が全国での割合と比し有意差を認める都道府県及びそのオッズ比

全女性 ONFH 患者に対して各都道府県での割合が有意に高値であったのは、オッズ比が高い順に沖縄県、東京都、低値であったのは、オッズ比が低い順に大分県、埼玉県であった(表 5, 図 6)。

4. 考察

本研究で用いた臨床調査個人票のデータは ONFH に対する難病受給申請のために患者自身が地方自治体に申請して、地方自治体から各医療機関に臨床調査個人票記載の依頼を行い地方自治体が国に登録して得られたデータである^{1,2)}。この臨床調査個人票の 10 年間のデータを収集し、各都道府県における ONFH 患者数及び、その関連因子について調査した。過去には臨床調査個人票を用いた県レベルでの報告はあるが^{3,4)}、本研究は臨床調査個人票を用いた全国レベルで調査した最初の研究である。また、登録症例数についても他の国における ONFH 疫学での報告⁵⁻⁷⁾ と比べ、過去最大レベルである。

登録患者数は経年的に 2012 年まで増加していた。2013 年に登録用紙の minor change があり、データが登録されていない可能性がある。日本における推定年間 ONFH 新規発症率は人口 10 万人あたり 1.77 人(1.34 人~2.35 人)であり、これまで、限定された地域においては、人口 10 万人あたり 2.58 人³⁾、また、日本における推定新規発生率が 1.91 人⁴⁾と報告され、ほぼ一致している。各都道府県の ONFH 登録数は人口と有意に相関を認めたものの、一部に登録患者数が極端に低い都道府県も散見された。これらの都道府県は特定の地域に偏在しているわけではなく、

その都道府県で ONFH が発生・発症していないとは考えにくく、地方自治体によっては、ONFH 難病登録が適切に行われていない可能性がある。そのため、今回の年間新規発症率が以前の報告より少なかったのかもしれない。

本研究において男女比は約 1.33 倍であり、年齢分布について、男性は 40 代、50 代に、女性は 60 代に一峰性のピークを示した。日本における特定専門病院 11 施設における 1997-2011 の定点モニタリング調査によると、男女比で 1.7 倍、男性・女性とも 30 代をピークとした年齢分布であったと報告している⁸⁾。また、本邦において、全国の整形外科から無作為抽出された施設の患者を対象とした全国疫学調査について報告では、男女比は 1.44 倍で、また男性は 40 才代、女性は 30 才代をピークとした年齢分布であったと報告している⁹⁾。本研究では、患者自身が医療費助成の目的を含めて申告し収集されたデータである点がこれらのデータとは異なる。同じ臨床調査個人票を用いた福岡県での報告では男女比は 1.56 倍であるが[4]、男女とも 50 才代が最も多い年齢分布であり、全国で調べた自験例と同等の傾向を示していた。調査の違いによりその患者背景も異なっていることが示され、その違いを踏まえた上で、それぞれの研究結果を解釈する必要がある。また、調査期間において、疫学的特性は経時的に変化していなかった。

都道府県別の関連因子の ONFH 発生に対する関与を全 ONFH 登録患者と比較検討した。国内での関連因子の違いについての報告としては、初めての報告である。男性はアルコール関連が多い一方、女性はステロイド関連が多かった。ステロイド関連が全国分布より有意に高かった都道府県は各地に分散しており一定の傾向はなかった。ステロイドを使用する原疾患は様々であり、そのため地域性はないであろうと考えられた。一方、アルコール関連が有意に高値を示す県は、男女とも沖縄県と東京都であった。ステロイド関連において東京で男女とも有意に低値であった。アルコール摂取については地域によって異なることが知られている。US においてはいくつかの報告で、飲酒率は大都市が非大都市に比べ高かったと報告している¹⁰⁾。一方、インドの Building a Knowledge Base on Population Aging in India (BKPAI)のデータによるとアルコール飲酒率は田舎の方が都会より多かったと報告されている¹¹⁾。このように国ごとにより、また地

域ごとにより飲酒の傾向は異なる。日本において、一人当たりのアルコール摂取量が最も多いのは東京であった¹²⁾。先進国ではアルコール摂取量は田舎に比べ大都市の方が多いのかもしれない。また、このことが東京でアルコール関連が有意に高いことの原因の一つかもしれない。

アルコールの過剰摂取は、他の病気に関連していることはよく知られている。アルコール過剰摂取により、肝疾患が生じることはよく知られており、2010 年の日本での肝疾患年齢調整死亡率をみると、男性では沖縄県が全国で最も高く、東京は第 3 位である。女性でも沖縄県が 2 位である¹³⁾。このように沖縄県は肝疾患死亡率が他の都道府県と比べ高い。常染色体 SNP を用いた遺伝子型データの解析による、日本人の遺伝的集団構造を調べた研究で、琉球人(主に沖縄県)は本土人(沖縄県以外の 46 都道府県)が遺伝的に明瞭に分かれることが確認されており¹⁴⁾、何らかの遺伝的背景の違いがアルコール代謝に影響を及ぼし、アルコール関連 ONFH の発生を含めたアルコールに関連する疾患の発生に寄与している可能性がある。

5. 結論

臨床調査個人票のデータを収集し、各都道府県における ONFH 患者数及び、その関連因子について全国の割合と比較検討した。特定の都道府県においては、関連因子の割合が有意に全国の割合異なっていた。

6. 研究発表

1. 論文発表

Ando W, Takao M, Tani T, Uemura K, Hamada H, Sugano N. Geographical distribution of the associated factors of osteonecrosis of the femoral head, using the Designated Intractable Diseases database in Japan. *Mod Rheumatol* (in press).

2. 学会発表

安藤 渉ほか：臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の関連因子に関する地域性の検討．第 48 回日本股関節学会．奈良 2020/10/23-24.

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) Sato R, Ando W, Fukushima W, Sakai T, Hamada H, Takao M, Ito K, Sugano N. Epidemiological Study of Osteonecrosis of the Femoral Head using the National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan. *Mod Rheumatol* (in press).
- 2) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017; 15;57(1):1-7.
- 3) 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(2):278-81.
- 4) 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(10): 3169-73.
- 5) Tan B, Li W, Zeng P, Guo H, Huang Z, Fu F, Gao H, Wang R, Chen W. Epidemiological Study Based on China Osteonecrosis of the Femoral Head Database. *Orthop Surg*. 2021;13(1): 153-60.
- 6) Vardhan H, Tripathy SK, Sen RK, Aggarwal S, Goyal T. Epidemiological Profile of Femoral Head Osteonecrosis in the North Indian Population. *Indian J Orthop*. 2018;52(2):140-6.
- 7) Sung PH, Chiang HJ, Yang YH, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, Lee MS. Nationwide study on the risk of unprovoked venous thromboembolism in non-traumatic osteonecrosis of femoral head. *Int Orthop*. 2018;42(7):1469-78.
- 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.
- 9) 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.
- 10) Dixon MA, Chartier KG. Alcohol Use Patterns Among Urban and Rural Residents: Demographic and Social Influences. *Alcohol Res*. 2016;38: 69-77.
- 11) Muhammad T, Govindu M, Srivastava S. Relationship between chewing tobacco, smoking, consuming alcohol and cognitive impairment among older adults in India: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021;21:85.
- 12) 国税庁. 間接税. 酒税.平成25年度. 都道府県別 販売 (消費) 数量 . <https://www.nta.go.jp/publication/statistics/ko kuzeicho/sake2013/shuzei.htm>
- 13) 主な死因の都道府県別年齢調整死亡率の年次比較 平成22年度 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou u/other/10sibou/dl/04.pdf>
- 14) Watanabe Y, Isshiki M, Ohashi J. Prefecture-level population structure of the Japanese based on SNP genotypes of 11,069 individuals. *J Hum Genet*. 2021;66(4):431-7.