

抗酸化作用を有する栄養素の食事からの摂取と特発性大腿骨頭壊死症の関連

～多施設共同症例対照研究の最終データセットを用いた分析～

福島 若葉	(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
山本 卓明	(福岡大学医学部 整形外科学)
坂井 孝司	(山口大学大学院医学系研究科 整形外科学)
谷 哲郎	(大阪警察病院 整形外科)
安藤 渉	(関西労災病院 整形外科)
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寄附講座)

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の発症に対して、ビタミン E をはじめとする抗酸化作用を有する栄養素を食事から摂取することが予防的であるかについて、2010 年 6 月～2016 年 3 月に対象者登録を行った多施設共同症例対照研究の最終データセットを用いた分析を行った。症例は、参加施設の整形外科を初診した患者で、初めて ONFH と確定診断された 20～74 歳の日本人である。対照は、症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者で、各症例に対し、性・年齢 (5 歳階級) が対応する患者 2 例である (1 例は整形外科、もう 1 例は他科)。食習慣の情報は、佐々木らの「自記式食事歴法質問票 (DHQ)」により収集した。多重ロジスティック回帰モデルを使用し、摂取量の第 1 三分位 (摂取量が最も低いカテゴリー) を基準とした場合の第 3 三分位 (摂取量が最も高いカテゴリー) の多変量調整オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。

121 症例 213 対照 (109 対照は整形外科から登録、104 対照は他科から登録) が解析対象となった。対象者全員の検討では、ビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取の OR は 0.37 (0.17-0.79) および 0.35 (0.16-0.75) であり、いずれも有意に低下した。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者でも、ビタミン E 摂取、クリプトキサンチン摂取の OR はいずれも有意に低下した (0.34 と 0.28)。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴あり」の者では、統計学的有意には到らなかったものの、ビタミン E 摂取の OR は対象者全員と同程度に低下したが (0.40)、クリプトキサンチンの OR はむしろ 1 を上回った (1.50)。年齢の 3 分位で層化したところ、いずれの層においてもビタミン E 摂取とクリプトキサンチン摂取の OR は低下したが、40 歳未満の層におけるビタミン E 摂取の OR が最も低く、かつ、唯一有意となった (0.11, 95% CI: 0.01-0.99)。

食事からのビタミン E とクリプトキサンチンの摂取は ONFH の発症リスクを下げる可能性が示された。ビタミン E 摂取による予防効果は、若年層で顕著であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) は多因子疾患であり、病因の 1 つとして抗酸化ストレスの影響が示唆されている。家兎ステロイド性骨壊死モデルでは、ステロイド投与後早期に、酸化による DNA 損傷が生じる¹⁾。ラットでは、ステロイド投与がなくても、一過性の過度な酸化ストレスにより骨壊死が誘発されることが示されている²⁾。

ビタミン E は、強力な抗酸化作用を有する脂溶性ビタミンの 1 種である。家兎ステロイド性骨壊死モデルにおいて、ビタミン E の投与は ONFH を予防するとともに^{3,4)}、骨壊死発生後早期に生じる骨髄造血細胞のアポトーシスや DNA 損傷が抑制されることが報告されている⁵⁾。しかしながら、ビタミン E の ONFH 予防効果について、人集団を対象に、食事からの摂取の観点で評価した研究はない。

本研究班では、1988～2004年にかけて、ONFHの00発症関連因子を評価するための多施設共同症例対照研究を3回実施し、主としてステロイドや飲酒に関する種々の論拠を報告してきた⁶⁻¹³⁾。その後、2010年6月～2016年3月に対象者登録を行った4回目の多施設共同症例対照研究は、ONFHの発症関連因子について、ステロイドや飲酒に限らず幅広く評価することを目的として計画したものであり、過去の研究班報告書で中間解析結果を報告してきた^{14,15)}。今回、ビタミンEをはじめとする抗酸化作用を有する栄養素を食事から摂取することがONFH発症に対して予防的であるかについて、最終データセットを用いて分析した結果を報告する。

2. 研究方法

デザインは多施設共同症例・対照研究であり、本研究班の班員が所属する28施設(表1)が参加した。

表1. 参加施設一覧(計28施設、五十音順)

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	横浜国立大学

* 現:大阪公立大学

症例の採用基準、除外基準は以下の通りである。

<採用基準>

- ・ 参加施設の整形外科を初診した患者で、本研究班の診断基準により、初めてONFHと確定診断された20～74歳の日本人
- ・ 他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、確定診断が紹介受診前1ヵ月以内であ

る者

<除外基準>

- ・ 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)

対照は病院対照のみとし、症例・対照比は1:2とした。対照の採用基準、除外基準は以下の通りである。

<採用基準>

- ・ 症例の初診日以降、同一施設を初診した日本人患者
- ・ 各症例に対し、性、年齢(5歳階級:20～24、25～29、…、70～74)が対応する患者2例
- ・ 1例は整形外科の患者、もう1例は他科(総合診療科、眼科、耳鼻科、皮膚科など)の患者から選定

<除外基準>

- ・ ONFHの既往がある者
- ・ 変形性股関節症を有する者(ONFHの進行例と鑑別困難な場合があるため)
- ・ 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)

2010年6月～2016年3月の期間に対象者を登録した。各施設の負担を軽減するため、1施設あたり年間2セット(2症例・4対照)、450人の登録を目標に、前向きに継続して登録した。

食習慣に関する情報収集は、佐々木らの「自記式食事歴法質問票(Diet History Questionnaire: DHQ)」を使用し、登録時に対象者に記入を依頼した。DHQは過去1か月間の食習慣(150の食品+飲料)を調査可能な自記式質問票で、妥当性を検証済みである¹⁶⁾。その他の生活習慣・既往歴は、ONFHの関連要因に関する系統的レビュー結果に基づき^{17,18)}、過去に報告されている主要因子を網羅した自記式質問票を用いて、登録時に対象者に記入を依頼した。症例の臨床情報は、本研究班で実施しているONFH定点モニタリングシステム(疾患レジストリ)に新患調査票で報告された情報(診断時の病型・病期分類など)を使用した。

今回の研究では、ビタミンEの他、 α -カロテン、 β -カロテン、クリプトキサンチン、ビタミンC、レチノール、

ビタミン D、ビタミン K についても評価した。α-カロテン、β-カロテン、クリプトキサンチン、ビタミン C、レチノールは、抗酸化作用を有するカロテノイドあるいはビタミンである。ビタミン D は骨代謝、ビタミン K は血液凝固に関連するが、抗酸化活性を有しないため、本研究の仮説の下では関連がないという予想に基づき評価した。

統計解析では、DHQ の回答内容から推定した栄養素摂取量(日本食品標準成分表に基づく)を密度法でエネルギー補正し、対照の 3 分位でカテゴリー化した。多重ロジスティック回帰モデルを使用し、摂取量の第 1 三分位(摂取量が最も低いカテゴリー)を基準とした場合の第 3 三分位(摂取量が最も高いカテゴリー)の多変量調整オッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。症例と対照のマッチングを保持した分析では条件付きロジスティック回帰モデルを用いた。マッチングをはずした分析(ステロイド全身投与歴の有無による層化分析)では通常のロジスティック回帰モデルを用い、性・年齢を調整変数に加えた。

(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 月以降、倫理審査の承認を受けた施設から順次研究を開始し、2016 年 3 月までに 435 人が登録された。このうち、定点モニタリング新患調査票の内容からみて診断基準を満たしていないと考えられた 14 症例(MRI のみで診断された Stage 1 症例)および当該症例と対応する 19 対照を除外すると、対象者基準を満たす者は 402 人となった。

本研究の解析に必要な情報が欠損している 26 人を除外した後、症例と対照のペアを形成する 343 人(124 症例 219 対照、124 ペア)に限定した。さらに、ONFH 診断から質問票記入までの期間が 1 年を超えている 3 症例および当該症例とマッチする 6 対照を除外し、334 人(121 症例 213 対照、121 ペア)を解析対象とした。213 対照のうち、109 対照は整形外科からの登録、104 対照は他科からの登録であった。

表 2 に、症例と対照の特性比較を示す。症例は、過去 1 年間のステロイド全身投与歴を有する割合が高く、現在喫煙者の割合も高かった。

表 3 に、対象者全員での結果を示す。単変量解析、

多変量解析ともに、ビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取の第 3 三分位の OR が有意に低下した。その他のビタミンおよびカロテノイドについては、有意な関連を認めなかった。

表 2. 症例と対照の特性比較

	n (%) または 中央値 [四分位範囲]		P 値
	症例 (N=121)	対照 (N=213)	
性別 ^a			
男性	66 (55)	115 (54)	0.92
女性	55 (45)	98 (46)	
年齢 ^a	46 [38, 58]	45 [37, 58]	0.88
BMI (kg/m ²)	22.9 [21.0, 25.5]	22.4 [20.7, 24.9]	0.58
就学年数	12 [12, 15]	14 [12, 16]	0.13
過去 1 年間のステロイド全身投与歴 (あり) ^a			
なし	61 (50)	186 (87)	<0.01
あり	60 (50)	27 (13)	
現在の飲酒習慣			
なし	26 (21)	51 (24)	0.60
あり	95 (79)	162 (76)	
現在の喫煙習慣			
なし	78 (64)	159 (75)	0.04
あり	43 (36)	54 (25)	

^a マッチング変数

表 3. 食事からの各栄養素摂取と ONFH の関連(対象者全員:121 症例 213 対照)

変数	摂取量の第 3 三分位の OR (95%CI) ^a	
	単変量	多変量 ^b
ビタミン E	0.29 (0.15-0.57)	0.37 (0.17-0.79)
α-カロテン	0.65 (0.37-1.11)	0.91 (0.48-1.72)
β-カロテン	0.60 (0.34-1.06)	0.91 (0.47-1.74)
クリプトキサンチン	0.40 (0.22-0.75)	0.35 (0.16-0.75)
ビタミン C	0.69 (0.39-1.23)	0.79 (0.40-1.55)
レチノール	0.78 (0.46-1.33)	0.93 (0.49-1.75)
ビタミン D	0.90 (0.53-1.54)	1.22 (0.65-2.28)
ビタミン K	0.55 (0.30-1.00)	0.82 (0.41-1.63)

^a 条件付きロジスティック回帰モデル。摂取量の第 3 三分位は最も

高い摂取量の категория。OR 算出の基準カテゴリーは、摂取量の第 1 三分位(最も低い摂取量の категория)。

^b 調整変数: BMI、就学年数、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣。

さらに、表 3 で有意な OR の低下を認めたビタミン E とクリプトキサンチンについて、以下の様々な条件下での追加分析を行ったが、いずれの結果も表 3 とほぼ変わらなかった。

- ・ 調整変数追加 (肝疾患、脂質異常症、高尿酸血症の既往)
- ・ 整形外科対照のみと比較
- ・ 他科対照のみと比較
- ・ 診断から 1 か月以内に登録した症例に限定
- ・ サプリメントを服用していない者に限定

表 4 に、「過去 1 年間のステロイド全身投与歴の有無」で層化した結果を示す。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし」の者では、対象者全員での結果と同様、ビタミン E とクリプトキサンチンともに、第 3 三分位の OR が有意に低下した。「過去 1 年間のステロイド全身投与歴」ありの者では、統計学的有意には到らなかったものの、ビタミン E 摂取の OR は対象者全員と同程度に低下した(第 3 三分位の多変量 OR: 0.40)。一方、クリプトキサンチンの OR は、1 を上回った(第 3 三分位の多変量 OR: 1.50)

表 4. 食事からのビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取と ONFH の関連: 「過去 1 年間のステロイド全身投与歴」で層化

変数	摂取量の第 3 三分位の多変量 OR (95%CI) ^a
過去 1 年間のステロイド全身投与歴なし (61 症例 / 186 対照)	
ビタミン E	0.34 (0.14-0.80)
クリプトキサンチン	0.28 (0.11-0.68)
過去 1 年間のステロイド全身投与歴あり (60 症例 / 27 対照)	
ビタミン E	0.40 (0.09-1.66)
クリプトキサンチン	1.50 (0.42-5.26)

^a ロジスティック回帰モデル。摂取量の第 3 三分位は最も高い摂取

量の категория。OR 算出の基準カテゴリーは、摂取量の第 1 三分位(最も低い摂取量の categoria)。調整変数: 性別、年齢、BMI、就学年数、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣。

表 5 に、年齢の 3 分位で層化した結果を示す。40 歳未満、40~54 歳、55 歳以上のいずれの層においても、ビタミン E 摂取とクリプトキサンチン摂取の OR は低下したが、40 歳未満の層におけるビタミン E 摂取の OR が最も低く、かつ、唯一有意となった(0.11, 95%CI: 0.01-0.99)。

表 5. 食事からのビタミン E 摂取およびクリプトキサンチン摂取と ONFH の関連: 年齢の 3 分位で層化

変数	摂取量の第 3 三分位の多変量 OR (95%CI) ^a
< 40 歳 (41 症例 / 75 対照)	
ビタミン E	0.11 (0.01-0.99)
クリプトキサンチン	0.22 (0.03-1.49)
40-54 歳 (43 症例 / 73 対照)	
ビタミン E	0.22 (0.04-1.04)
クリプトキサンチン	0.36 (0.08-1.62)
≥ 55 歳 (37 症例 / 65 対照)	
ビタミン E	0.40 (0.11-1.45)
クリプトキサンチン	0.35 (0.09-1.33)

^a 条件付きロジスティック回帰モデル。摂取量の第 3 三分位は最も高い摂取量の categoria。OR 算出の基準カテゴリーは、摂取量の第 1 三分位(最も低い摂取量の categoria)。調整変数: BMI、就学年数、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、現在の飲酒習慣、現在の喫煙習慣。

4. 考察

本研究班の班員が所属する 28 施設の協力を得て実施した多施設共同症例対照研究のデータを用いて、抗酸化作用を有する栄養素の食事からの摂取と特発性大腿骨頭壊死症の関連を検討した。食事からのビタミン E 摂取あるいはクリプトキサンチン摂取は、ONFH 発症に対して予防的であることが示唆された。

ビタミンEによる予防効果は、動物モデルを用いた複数の既報と整合していた³⁻⁵⁾。クリプトキサンチンは柑橘類に含まれる抗酸化カロテノイドであり、食事からの摂取による骨粗鬆症予防効果の報告が散見されるが¹⁹⁻²¹⁾、骨壊死についての報告は本報告が初めてである。

本研究は、現時点で、人集団を対象に抗酸化作用を有する栄養素摂取とONFHの関連を評価した唯一の研究である。なお、人集団を対象に、血清中のカロテノイド濃度を評価した研究は、すでに日本から報告されている。名古屋大学で診断されたONFH症例(39人)と、年齢、性、喫煙状況、飲酒状況を対応させた北海道八雲市の健診受診者(78人)を比較したところ、全カロテノイドの値は、健診受診者よりもONFH症例で有意に低かったが、 α -トコフェロール(ビタミンE)、 β -クリプトキサンチンについては有意差を認めなかった²²⁾。血清バイオマーカーは一時点の血中濃度を評価している一方、本研究で用いたDHQは過去1か月の食習慣を反映しているという違いが影響していると考えられる。

サブグループ解析として、過去1年間のステロイド全身投与歴ありの者に限って検討した結果、ビタミンEの高摂取によりORは低下したが(第3三分位のOR:0.40)、クリプトキサンチンの高摂取によりORはむしろ上昇した(第3三分位のOR:1.50)。当該グループでは対照の人数よりも症例の人数が多いことから、リスク推定値が不安定となった可能性がある。一方、年齢層別のサブグループ解析では、いずれの層においても、ビタミンE摂取とクリプトキサンチン摂取のORは低下したが、40歳未満の層におけるビタミンE摂取のORが最も低く、かつ、唯一有意となった。すなわち、若年層では、ビタミンE摂取による予防効果が顕著であった。なお、症例のうち、過去1年間のステロイド全身投与歴を有する割合は、40歳未満では63%、40-54歳では42%、55歳以上では43%と、40歳未満で最も高かった。ステロイド全身投与歴ありの者で得られた結果とあわせて考えると、若年層におけるビタミンE摂取の有意な予防効果は、ステロイド関連ONFHに対するビタミンEの予防効果を示唆しているのかもしれない。

本研究の限界点として、佐々木らのDHQによる栄養素摂取量の推定は、「16日間半秤量式食事記録法」と比較した相関係数で見ると、ビタミンEは男性で

0.43、女性で0.41、クリプトキサンチンは男性で0.53、女性で0.48と報告されていることから¹⁶⁾、ビタミンEについては推定の精度が高いとは言えないことがあげられる。ビタミンEは植物油などに多く含まれているため、自記式質問票で捉えることができる摂取量には限界があり、これは食習慣に関する質問票全般に当てはまることである。しかし、自記式質問票で捉えがたいということは、言い換えると、ビタミンE摂取について「ONFH症例がビタミンE含有食品の摂取量をより過小に申告する」あるいは「対照がビタミンE含有食品の摂取量をより過大に申告する」といった状況は起こりにくともいえる。すなわち、本研究におけるビタミンE摂取量の誤分類(misclassification)は、症例・対照間で同程度に生じる非差異誤分類

(non-differential misclassification)と考えられる。この結果、ビタミンE摂取とONFHの関連は希釈されるものの、真の関連は観察された関連よりも強いと解釈できるため、本研究の妥当性を損なうものではない。また、DHQは、質問票回答時から遡って過去1ヵ月以内の食習慣を評価するものであること、サプリメントからの栄養素摂取は評価できないことなども限界点であるかもしれない。この点については、「ONFH確定診断日～質問票記入日が1ヵ月以内」の症例に限定した解析、サプリメントを飲んでいない者に限定した解析でも、ビタミンE摂取やクリプトキサンチン摂取とONFHの関連はほとんど変わらなかったことから、本研究の結果は頑健性があるといえる。

5. 結論

本研究班の班員が所属する28施設の協力を得て実施した多施設共同症例対照研究により、食事からのビタミンE摂取とクリプトキサンチンの摂取がONFHの発症リスクを下げる可能性が示された。ビタミンE摂取による予防効果は、若年層で顕著であった。

(謝辞)

DHQの使用許可をいただきました佐々木敏先生(東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野)、ならびに、本研究の対象者登録にご協力いただきました下記の先生方(所属施設の五十音順に氏名を掲載、所属は研究実施当時)に深く感謝申し上げます。

- ・ 伊藤浩先生、谷野弘昌先生、松野丈夫先生(旭

- 川医科大学)
- ・ 加来信広先生(大分大学)
- ・ 西井孝先生、高尾正樹先生(大阪大学)
- ・ 溝川滋一先生、中村博亮先生、高橋真治先生、岩城啓好先生(大阪市立大学)
- ・ 小宮節郎先生、石堂康弘先生、有島善也先生(鹿児島大学)
- ・ 加畑多文先生、楫野良知先生(金沢大学)
- ・ 松本忠美先生、兼氏歩先生、市堰徹先生、島田賢一先生(金沢医科大学)
- ・ 大園健二先生、花之内健仁先生(関西労災病院)
- ・ 岩本幸英先生、本村悟朗先生(九州大学)
- ・ 久保俊一先生、齊藤正純先生、藤岡幹浩先生、石田雅史先生、上島圭一郎先生(京都府立医科大学)
- ・ 藤代高明先生、西山隆之先生、林申也先生(神戸大学)
- ・ 馬渡正明先生、北島将先生、河野俊介先生(佐賀大学)
- ・ 名越智先生、岡崎俊一郎先生、山本元久先生(札幌医科大学)
- ・ 渥美敬先生、中西亮介先生(昭和大学藤が丘病院)
- ・ 小林千益先生(諏訪赤十字病院)
- ・ 岸田俊二先生、中村順一先生(千葉大学)
- ・ 田中栄先生、田中健之先生、伊藤英也先生(東京大学)
- ・ 山本謙吾先生(東京医科大学)
- ・ 神野哲也先生、古賀大介先生(東京医科歯科大学)
- ・ 尾崎誠先生、穂積晃先生、前田純一郎先生、後藤久貴先生、進藤裕幸先生(長崎大学)
- ・ 長谷川幸治先生、関泰輔先生(名古屋大学)
- ・ 石橋恭之先生、田中大先生、中村吉秀先生、岸谷正樹先生(弘前大学)
- ・ 山崎琢磨先生、安永裕司先生(広島大学)
- ・ 高橋大介先生、浅野毅先生、眞島任史先生、井上正弘先生、渥美達也先生、藤枝雄一郎先生(北海道大学)
- ・ 須藤啓広先生、長谷川正裕先生(三重大学)
- ・ 帖佐悦男先生(宮崎大学)
- ・ 高木理彰先生、佐々木幹先生(山形大学)

- ・ 稲葉裕先生、小林直美先生(横浜市立大学)

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) Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T. DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):456-60.
- 2) Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Nakagawa S, Mikami T, Fukui K, Matsumoto T. Osteonecrosis development in a novel rat model characterized by a single application of oxidative stress. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):2138-41.
- 3) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop*. 2010;81(1):154-60.
- 4) Mikami T, Ichiseki T, Kaneuji A, Ueda Y, Sugimori T, Fukui K, Matsumoto T. Prevention of steroid-induced osteonecrosis by intravenous administration of vitamin E in a rabbit model. *J Orthop Sci*. 2010;15(5):674-7.
- 5) Jia YB, Jiang DM, Ren YZ, Liang ZH, Zhao ZQ, Wang YX. Inhibitory effects of vitamin E on osteocyte apoptosis and DNA oxidative damage in bone marrow hemopoietic cells at early stage of steroid-induced femoral head necrosis. *Mol Med Rep*. 2017;15(4):1585-1592.

- 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) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; nationwide epidemiologic studies in Japan. *Osteonecrosis—Etiology, Diagnosis and Treatment*, ed. by Urbaniak JR and Jones JP Jr, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois, pp 51-58, 1997.
- 8) 廣田良夫, 竹下節子, 杉岡洋一, ほか:ステロイドの種々投与法と特発性大腿骨頭壊死症との関連—SLE患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成7年度研究報告書, 17~22頁, 1996.
- 9) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, ほか:ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因—腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班平成10年度研究報告書, 169~174頁, 1999.
- 10) 大園健二, 李勝博, 安藤渉, 高尾正樹, 菅野伸彦, 西井孝, 廣田良夫. 膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生の危険因子. *リウマチ科* 2002;27:114-117.
- 11) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y, for the Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. 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.
- 12) 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.
- 13) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J.* 2013;95-B(3):320-5.
- 14) 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 難治性疾患等克服研究事業 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, 61~69頁, 2014.
- 15) 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. 厚生労働科学研究費補助金 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, 11~20頁, 2015.
- 16) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol.* 2012;22(2):151-9.
- 17) 福島若葉, 阪口元伸, 廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー(中間報告). 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予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成19年度総括・分担研究報告書, 1~17頁, 2008.
- 18) 阪口元伸, 福島若葉, 廣田良夫. 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー(続報). 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予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成20年度総括・分担研究報告書, 1~13頁, 2009.
- 19) Regu GM, Kim H, Kim YJ, Paek JE, Lee G, Chang N, Kwon O. Association between Dietary Carotenoid Intake and Bone Mineral Density in

Korean Adults Aged 30–75 Years Using Data from the Fourth and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (2008–2011). *Nutrients*. 2017;9(9):1025.

- 20) Kim SJ, Anh NH, Diem NC, Park S, Cho YH, Long NP, Hwang IG, Lim J, Kwon SW. Effects of β -Cryptoxanthin on Improvement in Osteoporosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Foods*. 2021;10(2):296.
- 21) Kan B, Guo D, Yuan B, Vuong AM, Jiang D, Zhang M, Cheng H, Zhao Q, Li B, Feng L, Huang F, Wang N, Shen X, Yang S. Dietary carotenoid intake and osteoporosis: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2018. *Arch Osteoporos*. 2021;17(1):2.
- 22) Okura T, Seki T, Suzuki K, Ishiguro N, Hasegawa Y. Serum levels of carotenoids in patients with osteonecrosis of the femoral head are lower than in healthy, community-living people. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(2):2309499018770927.