

定点モニタリングからみた特発性大腿骨頭壊死症の25年間の疫学的変遷

安藤 渉 (関西労災病院 整形外科)
伊藤一弥 (保健医療経営大学 保健医療経営学部)
福島若葉 (大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
高嶋和磨、上村圭亮 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)
濱田英敏、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)

1997年より開始した特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング調査の25年間の疫学的変遷について調査した。2022年8月までに登録された7210例中、1997年から2021年に確定診断された6597例を5年毎に集計した。男女比は1.3~1.5:1と大きな変化はないが、平均年齢は1997-2001年で男性42.7歳、女性43.2歳から2017-2021年で男性48.6歳、女性52.6歳と経年的に上昇していた。ステロイド関連の割合は54~60%と大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は1997-2001年で37%から2017-2021年で53%に増加していた。ステロイド投与の原因疾患としてSLEはその割合が低下していた一方、腫瘍性疾患は増加し、さらに臓器移植後の患者も増加していた。

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、定点モニタリングシステム^{1,2)}、全国疫学調査^{3,4)}、臨床調査個人票がある⁵⁻⁸⁾。定点モニタリングは1997年6月より難病疫学研究班所属施設を対象に調査・分析されている。対象施設から、ONFH新規症例、手術症例について、所定の調査票で大阪公立大学・公衆衛生学教室に毎年報告され集計され、このデータベースにより、ONFHの記述疫学特性を経年的・継続的に調査可能であり、1997年から2011年の症例についてはすでに報告している¹⁾。

本研究では定点モニタリングシステムに登録された1997年から2021年の25年間に登録された症例を解析し、ONFHの疫学的変遷について調査した。

2. 研究方法

1997年6月より所定の調査票で大阪公立大学・公衆衛生学教室に報告、集計されたデータベースを用いた。なお、調査票は3回改訂され、初版調査票(1997年6月)は23施設1599例、第2版(2006年4月)は23施設1599例、第3版(2009年9月)及び第4版(2014年9月)は合わせて38施設4678例が登

録されていた。計7210例中、重複例331例、1996年以前に診断された237例、2022年以降に診断された45例を除いた、1997年から2021年に診断された6507例を対象とした。これらを5年毎にわけ、性別毎の年齢分布、関連因子を調査した。また、ステロイド投与の原因疾患について調査した。

3. 研究結果

全期間での登録患者は男性:3954例(60%)、女性:2639例(40%)と男女比は1.33であった。5年毎の割合は以下の通りであり、男性が約6割、女性が約4割であった(表1)。

	N	男性	女性	男女比
1997-2001	799	61%	39%	1.56
2002-2006	1198	62%	38%	1.63
2007-2011	1465	61%	39%	1.56
2012-2016	1344	56%	44%	1.27
2017-2021	1776	60%	40%	1.50

表1. 5年毎の男女の割合

一方、確定診断時の平均年齢は経年的に上昇して

いた(表 2)。

	男性	女性
1997-2001	42.7 才	43.2 才
2002-2006	42.9 才	44.4 才
2007-2011	45.4 才	47.8 才
2012-2016	46.3 才	48.3 才
2017-2021	48.6 才	52.6 才

表 2. 5 年毎の男女別確定診断時年齢

期間毎の各年代の割合についてみると、男性ではピークは経時的に 30 代から 40 代にシフトしていた(図 1)。女性では 1997-2001 年ではピークを 20 代と 50 代の二峰性に認めたが、2017-2021 年で一峰性のピークを 60 代に認めた(図 2)。

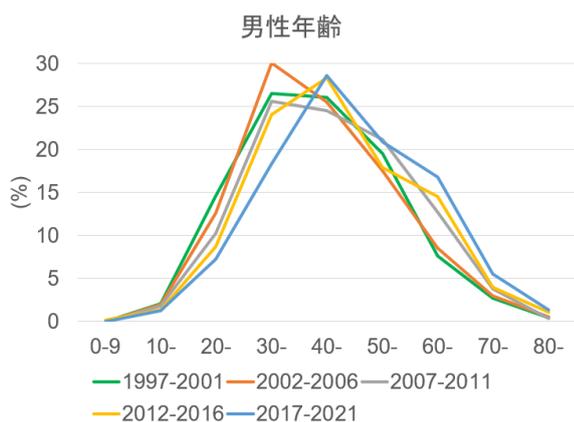


図 1. 5 年毎の男性の年齢分布

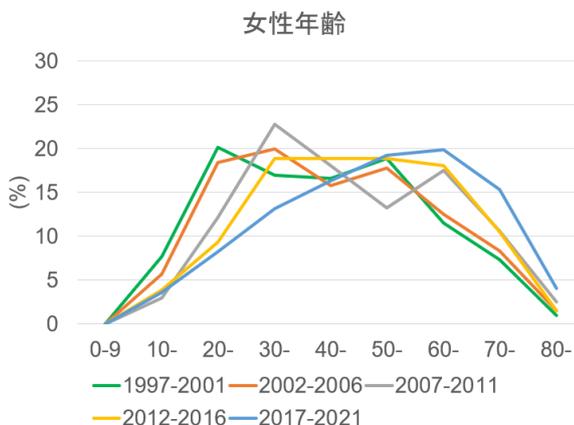


図 2. 5 年毎の女性の年齢分布

関連因子の割合は全期間での全体で、ステロイド

関連が 57%、アルコール関連が 44%であった。期間毎・性別では、ステロイド関連では男性は 43-49%、女性は 73-77%と大きな変化はなかった。一方、アルコール関連は男性が 1997-2001 年では 55%であったのが、2017-2021 年では 71%、女性が 1997-2001 年では 11%であったのが、2017-2021 年では 26%と男女とも 2012 年以降に増加していた。

	男性	女性
ステロイド関連(+)		
1997-2001	43%	73%
2002-2006	43%	73%
2007-2011	44%	75%
2012-2016	46%	77%
2017-2021	49%	75%
アルコール関連(+)		
1997-2001	55%	11%
2002-2006	55%	14%
2007-2011	56%	13%
2012-2016	64%	20%
2017-2021	71%	26%

表 3. 5 年毎の男女別関連因子の割合

ステロイド投与の原因になる疾患についての年代別割合を表 4 に示す。SLE の割合は減少している一方で RA、PM/DM の割合は変化なかった。腫瘍性疾患は、1997-2001 年では 2.6%であったが、2017-2021 年では 7.6%と増加していた。

臓器移植は、1997-2001 年では 3.4%か 2007-2011 年に 1.9%に減少するも、2012-2016 年では 6.1%と増加していた(表 5)。臓器移植をうけ ONFH を発症した患者のなかで、造血細胞移植を受けた患者数は 1997-2001 年では 11 人/27 人(41%)であったのが 2007-2011 年には 53 人/88 人(60%)に増加していた。腎移植患者は 1997-2001 年で 15 人であったのが、2007-2011 年 7 人まで低下したが、その後上昇に転じ、2017-2021 年で 21 人であった。

	1997-2001	2002-2006	2007-2011	2012-2016	2017-2021
SLE	113 (26.9%)	159 (24.1%)	154 (19.6%)	159 (18.1%)	145 (11.7%)
RA	5 (1.2%)	9 (1.4%)	12 (1.5%)	19 (2.2%)	24 (1.9%)
PM/DM	22 (5.2%)	29 (4.4%)	36 (4.6%)	52 (5.9%)	65 (5.2%)
上記以外の膠原病	35 (8.3%)	66 (10.0%)	156 (19.8%)	163 (18.5%)	208 (16.8%)
腫瘍性疾患	11 (2.6%)	7 (1.1%)	13 (1.7%)	64 (7.3%)	94 (7.6%)
血液疾患(悪性)	28 (6.7%)	42 (6.4%)	50 (6.4%)	43 (4.9%)	41 (3.3%)
上記以外の血液疾患	34 (8.1%)	40 (6.1%)	45 (5.7%)	28 (3.2%)	32 (2.6%)
喘息	25 (6.0%)	39 (5.9%)	57 (7.2%)	39 (4.4%)	58 (4.7%)
上記以外の呼吸器疾患	5 (1.2%)	14 (2.1%)	16 (2.0%)	37 (4.2%)	158 (12.8%)
肝炎	6 (1.4%)	11 (1.7%)	20 (2.5%)	17 (1.9%)	27 (2.2%)
炎症性腸疾患	20 (4.8%)	17 (2.6%)	25 (3.2%)	13 (1.5%)	30 (2.4%)
ネフローゼ	27 (6.4%)	48 (7.3%)	51 (6.5%)	40 (4.6%)	53 (4.3%)
上記以外の腎疾患	12 (2.9%)	33 (5.0%)	35 (4.4%)	44 (5.0%)	48 (3.8%)
皮膚疾患	15 (3.6%)	20 (3.0%)	48 (6.1%)	44 (5.0%)	61 (4.9%)
眼疾患	18 (4.3%)	24 (3.6%)	33 (4.2%)	29 (3.3%)	58 (4.7%)
耳鼻咽喉疾患	14 (3.3%)	8 (1.2%)	15 (1.9%)	20 (2.3%)	23 (1.9%)
顔面神経麻痺	4 (1.0%)	8 (1.2%)	10 (1.3%)	3 (0.3%)	17 (1.4%)
その他	26 (6.2%)	87 (13.2%)	11 (1.4%)	65 (7.4%)	98 (7.9%)

表 4. ステロイド投与原因疾患の年代毎の割合

	1997-2001 N=800	2002-2006 N=1206	2007-2011 N=1466	2012-2016 N=1344	2017-2021 N=1780
総移植数	27	26	28	82	88
造血細胞移植	11 (41%)	14 (54%)	19 (68%)	64 (78%)	53 (60%)
臓器移植	16 (69%)	12 (46%)	9 (32%)	18 (22%)	35 (40%)
腎	15	10	7	9	21
肝	1	-	2	8	8
心	-	2	-	1	2
肺	-	-	-	-	2
角膜	-	-	-	-	1
皮膚	-	-	-	-	1

表 5. 移植歴の年代毎の症例数

4. 考察

本研究で用いた定点モニタリングシステムは1997年6月より難病疫学研究班所属施設を対象に調査されており、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。

本研究において男女比は約1.33倍で、男性が約

6割、女性が約4割で推移していた。一方、年齢分布については、男女とも経年的に上昇しており、特に女性の分布においては20代、50代の二峰性のピークから60代の一峰性のピークへと変化していた。

本邦において、2005年における全国の整形外科か

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³⁾。臨床調査個人票を用いた報告では2004年から2013年において、男女比は1.33倍であり、男性は40才代、50才代に、女性は60才代をピークとした年齢分布であったと報告している⁸⁾。調査や時期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、今回の調査を含めたこれらの調査は、年代別の人口構成比率は考慮されていない。本邦では第二次世界大戦後の第一次ベビーブーム(1947年～1949年生まれ)及び、第二次ベビーブーム(1971年～1974年生まれ)において出生数が多いことが知られており、これらの人口構成比が発症年齢平均の高齢化につながっているかもしれない。

関連因子に関しては、ステロイド関連の割合が男性及び女性とも、年代によって大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は男女とも2012年以降に増加していた。本邦における飲酒習慣者の年次推移について、男性は低下傾向があるが、女性は微増している⁹⁾、単純に飲酒習慣者の割合だけでは説明できず、その年代の人口構成比を検討する必要があるかもしれない。

ステロイド投与の原因になる疾患について、SLEの割合が低下していた。ループス腎炎で免疫抑制剤併用によりグルココルチコイドを減量しようとする傾向が増加しており¹⁰⁾、その結果としてSLRの割合が低下している可能性がある。

腫瘍性疾患の割合が増加している理由として、定点モニタリングの調査票改訂により、腫瘍性疾患の項目が、以前は「その他」での自由記載であったが、調査票④(2014～)より腫瘍性疾患の項目について明記されたため、その項目が増えていると考えられる。

移植歴も同様に、以前は臓器移植に骨髄移植が含まれるか調査票に明記されていなかったが、最新版より骨髄移植について明記された。本邦における造血細胞移植件数は2010年で4161件であるのが、2020年で5108件程度の増加であり¹¹⁾、2012年以降に骨髄移植例が増加している理由として、調査票の変更も一つの要因であると考えられる。

腎移植については免疫抑制剤投与による腎移植後

ONFH発生の減少が報告されたが¹²⁾、腎移植患者数は2006年には年間1,000例を超え、さらに2019年に2,000例を超え、経年的に増加している¹³⁾。調査票には初版より記載する項目としてあった。そのため、移植患者全体の増加が、腎移植後ONFH患者の増加につながっているかもしれない。

5. 結論

定点モニタリング調査の25年間の疫学的変遷について調査した。男女比は大きな変化はないが、平均発症年齢は男女とも経年的に上昇していた。ステロイド関連の割合は大きな変化はなかったが、アルコール関連の割合は増加していた。ステロイド投与の原因疾患としてSLEはその割合が低下していた一方、腫瘍性疾患、また移植後患者は増加していた。

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) (JIC) 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.
- 2) Kaneko S, Takegami Y, Seki T, Fukushima W, Sakai T, Ando W, Ishiguro N, Sugano N. Surgery trends for osteonecrosis of the femoral head: a

- fifteen-year multi-centre study in Japan. *Int Orthop.* 2020 Apr;44(4):761-769.
- 3) (NES) 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.
 - 4) (NES) Tani T, Ando W, Fukushima W, Hamada H, Takao M, Ito K, Sakai T, Sugano N. Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence. *Mod Rheumatol.* 2022 Jan 5;32(1):186-192. doi: 10.1080/14397595.2021.1899452. PMID: 33719872.
 - 5) (DID) 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 Oct;63(10):3169-73.
 - 6) (DID) 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 Mar;25(2):278-81.
 - 7) 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.* 2022 Jul 1;32(4):808-814.
 - 8) 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 disease database in Japan. *Mod Rheumatol.* 2022 Jul 1;32(4):808-814.
 - 9) 厚生労働省ホームページ. アルコール情報ページ. 飲酒習慣者の年次推移(性・年齢階級別). <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/alcohol/siryu/insyu.html>.
 - 10) Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1432-41.
 - 11) 一般社団法人日本造血細胞移植データセンター. 日本における造血細胞移植. 2021年度全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター / 日本造血・免疫細胞療法学会. <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2021/>
 - 12) Takao M, Abe H, Sakai T, Hamada H, Takahara S, Sugano N. Transitional changes in the incidence of hip osteonecrosis among renal transplant recipients. *J Orthop Sci.* 2020 May;25(3):466-471.
 - 13) 一般社団法人日本移植学会. データで見る臓器移植. 日本における腎移植数・透析患者数の推移. <http://www.asas.or.jp/jst/general/number/>