

主論文の要旨

Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan

〔 日本における非外傷性大腿骨頭壊死症の疫学 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻

運動・形態外科学講座 整形外科学分野

(指導：西田 佳弘 准教授)

池内 一磨

【緒言】

1992 年に日本では非外傷性大腿骨頭壊死症が厚生労働省の定める難病性疾患に指定された。非外傷性大腿骨頭壊死症の患者は、各都道府県の自治体に臨床調査個人票を用いて申請すれば医療費助成が受けられる。この登録データを用いた研究はあるが、申請は書類のみの審査であり、画像を審査委員が評価することはない。愛知県では日本で唯一、審査委員が書類と画像から総合的に評価している。書類のみの審査では、非外傷性大腿骨頭壊死症ではない疾患も含まれている可能性がある。その場合は結果よりも過大評価されている可能性が高い。一方、ステロイド性大腿骨頭壊死症があっても SLE など特定疾患の申請を行い、医療費助成を受けている場合は、非外傷性大腿骨頭壊死症を申請せずに治療を受けている可能性が高い。これは実数を過小評価している可能性がある。

本研究の第 1 の目的は、愛知県にて非外傷性大腿骨頭壊死症を新規に申請した患者の臨床調査個人票と添付された画像を調査することである。第 2 の目的はステロイド投与によるステロイド性大腿骨頭壊死症の申請状況を当院に登録されている非外傷性大腿骨頭壊死症の全症例から調査することである。第 3 の目的は、本研究の結果より日本における非外傷性大腿骨頭壊死症の発生数と発生頻度を推計することである。

【対象及び方法】

調査は 2010 年 8 月から 2013 年 7 月までの 3 年間に、日本の愛知県（人口約 741 万人：2011 年）で新規申請された非外傷性大腿骨頭壊死症の患者を後ろ向きに評価した。診断基準や除外診断、病期・病型分類は日本の調査研究委員会にて提案されたものに従った。臨床調査個人票とレントゲンや MRI 画像の評価を行った。除外基準としては、非外傷性大腿骨頭壊死症の診断基準を満たさないものとした。臨床調査個人票の記載項目は、年齢、性別、発症時期、申請までの期間、診断基準項目、病期分類、病型分類、除外診断疾患、治療方法、ステロイド使用の原因疾患、ステロイドの使用量や使用期間、アルコールの摂取量や摂取期間がある。診断基準の項目には、単純レントゲン、MRI、骨シンチ、病理像などの所見の 5 項目のうち 2 項目以上を満たせば非外傷性大腿骨頭壊死症と診断される。

第 1 の研究は臨床調査個人票を用いて、申請時年齢、性別、レントゲン評価、MRI 評価、骨シンチ、病理組織を調査した。第 2 の研究は、当院に登録されている非外傷性大腿骨頭壊死症の全症例 895 例の特定疾患の申請状況をカルテの書類記載より調査した。特定疾患に対するステロイド使用に起因する大腿骨頭壊死症に対して治療中の患者を調査した。両疾患とも当院に通院中の患者について特定疾患の申請状況を調査した。第 3 の研究は、本研究の結果より年齢調整法（直接法）を用いて 1 年間での日本における新規発生数を推計した。この非外傷性大腿骨頭壊死症患者の疫学的研究は当院の施設の審査委員会にて承認された。

【結果】

調査期間中に非外傷性大腿骨頭壊死症として申請されたのは 327 例であった。全例でレントゲン検査（100%）が行われ、304 例（93.0%）に MRI 検査が行われていた。骨シンチグラフィ検査は 30 例（9.2%）に行われていた。病理学的検査は 7 例（2.1%）に行われていた。著者らが非外傷性大腿骨頭壊死症ではないと判断したのは 42 例であった（Table1）。285 例を新規の非外傷性大腿骨頭壊死症と認定した。診断基準の 5 つの大項目を満たしたものは単純レントゲンでの大腿骨頭圧潰 285 例中 224 例（78.6%）、帯状硬化像 285 例中 245 例（86.0%）、MRI（T1）での大腿骨頭内帯状低信号 266 例中 260 例（97.7%）、骨シンチ cold in hot 29 例中 23 例（79.3%）、病理所見 7 例中 6 例（85.7%）であった。新規に認定した症例の申請時の平均年齢は 50.4 ± 14.5 歳、男性 192 例（平均年齢 49.4 ± 13.7 歳）、女性 93 例（平均年齢 52.5 ± 15.9 歳）、男女比は 2.1 : 1 (Figure1)。病因はステロイド性 135 例 47.4%（平均年齢 50.8 ± 15.6 歳、男性 75 例 女性 60 例）、アルコール性 87 例 30.5%（平均年齢 48.5 ± 12.2 歳、男性 77 例 女性 10 例）、両方あり 14 例 4.9%（平均年齢 49.2 ± 12.6 歳、男性 10 例 女性 4 例）、両方なし 49 例 17.2%（平均年齢 53.0 ± 15.5 歳、男性 29 例 女性 20 例）であった（Table2）。ステロイド性大腿骨頭壊死症の基礎疾患としては、SLE 24 例、ネフローゼ症候群 13 例、皮膚疾患 9 例、特発性血小板減少性紫斑病 8 例と多かった。ステロイド性大腿骨頭壊死症の原因疾患の中で、特定疾患が原因疾患であった症例は 149 例中 52 例（34.9%）であった。

ステロイド性大腿骨頭壊死症とその原因となった特定疾患の両疾患ともに当院にて治療中の患者 31 例は、SLE が 18 例、次いで特発性血小板減少性紫斑病 4 例であった。31 例の中で特定疾患を両疾患ともに申請しているのは 6 例、非外傷性大腿骨頭壊死症のみ申請していたのは 3 例、非外傷性大腿骨頭壊死症だけを申請していなかったのは 13 例、両疾患ともに申請していなかったのは 9 例であった。以上より特定疾患が原因疾患であるステロイド性大腿骨頭壊死症は 31 例中 9 例（29.0%）が申請していた。

われわれは非外傷性大腿骨頭壊死症のリスクが日本人と愛知県の住人と同様と仮定して発生頻度を推計した。愛知県にて 3 年間で新規発生した非外傷性大腿骨頭壊死症は 285 例であり、申請頻度は年齢調整（age-adjusted）を行い、 $1.31/100,000$ であった。そのうちの 52 例（18.2%）で特定疾患が原因疾患である非外傷性大腿骨頭壊死症であることから、当院での患者の特定疾患の申請状況と愛知県の申請状況が同じと仮定すると、3 年間に 130.5 例が未申請である。この未申請を加えると 3 年間に 415.5 例が新規発生していると推計される。よって愛知県（人口 741 万人：2011 年）にて 1 年間で非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は 138.5 例となり、日本（人口 12.806 万人：2011 年）での非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は約 2446 例、発生頻度は $1.91/100,000$ と推計された。

【考察】

非外傷性大腿骨頭壊死症における全国的な発生頻度や疫学的検討を行った報告は少ない。Kang らは韓国の保健請求の登録データを用いて、年間の罹患患者数を 14,103

例と推計した。韓国の人口（約 4,800 万人：2010 年）では有病率 28.91/100,000 であった。書類のみの審査であるため、診断が不正確な例が含まれている可能性があるとも報告している。日本において福島らは全国調査にて年間の罹病患者数は 11,400 例、新規発生数を年間 2,200 例と推計している。ほかの同様の報告では、山口らは日本の福岡県（人口約 500 万人）での非外傷性大腿骨頭壊死症の発生頻度は 2.51/100,000 と推計した。本研究において非外傷性大腿骨頭壊死症の 1 年間の発生数は約 2446 例、発生頻度は 1.91/100,000 と推計した。一方、全国の登録データより 2011 年度の日本での非外傷性大腿骨頭壊死症の全登録数（罹病患者数）は 14,812 例である。愛知県での申請頻度は 8.04/100,000、一方福岡県では 15.24/100,000 であり約 2 倍の差があった。最も多い県は岡山県で 23.03/100,000、最も少ない県は三重県で 6.50/100,000 であった。最小と最大では 3.5 倍の差があった（figure2）。

本研究では、研究班員が臨床調査個人票と画像を総合的に評価しているので、より正確な診断ができています。しかし、未申請例を考慮すると発生頻度が過小評価されている可能性が高い。本研究でもステロイド性大腿骨頭壊死症患者で特定疾患がステロイド投与の原因疾患であった場合の非外傷性大腿骨頭壊死症の申請状況は 31 例中 9 例（29.0%）と少なかった。本研究の Limitation としては、日本の 1 つの県でしか調査を行っていないこと。このために症例数が少なく、調査期間が 3 年間と短いことが問題である。今後も長期的に画像を評価することを行えば、正確な発生頻度が判明すると考えている。

【結語】

愛知県における 1 年間の非外傷性大腿骨頭壊死症の新規発生数は 138.5 例となり、日本（人口 12.806 万人）での新規発生数は約 2446 例、発生頻度は 1.91/100,000 と推計された。