

特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイド値の検討

大倉俊昭、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

酸化ストレスは特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の病態と深く関与しており、In vivo では酸化ストレス単独で骨壊死が生じること、抗酸化剤であるビタミン E により骨壊死の発生が抑制されることが示されている^{1,2)}。カロテノイドは野菜や果物等に多く含まれる抗酸化栄養素であり、カロテノイド摂取が酸化ストレスに起因する生活習慣病の罹患リスクを低下させることが報告されているが³⁾、カロテノイドと ONFH の関連は明らかにされていない。

1. 研究目的

酸化ストレスにより ONFH 患者は健常者と比較し血清抗酸化栄養素値が低いと推定される。本研究の目的は ONFH 患者の抗酸化栄養素の血清値を健常者と比較することである。

2. 研究方法

2013 年 8 月から 12 月に当院外来を受診した ONFH 患者 39 例を ON 群とした(平均罹病期間 12.0 ± 8.7 年)。健常者として 2012 年 8 月の北海道八雲町住民健診の健診者 557 名を用い、股関節疾患、サプリメントの使用、内分泌代謝疾患、癌の既往のある者を除外し、ONFH 患者と年齢、性別、喫煙・飲酒有無をマッチさせ 1:2 で抽出した 78 例を健常群とした。血清抗酸化栄養素の測定項目はビタミン E として トコフェロール、カロテノイドとしてゼアキサンチン/ルテイン、クリプトキサンチン、リコペン、カロテン、カロテンを測定し、これらの総和を総カロテノイドと定義した。両群の血清抗酸化栄養素を HPLC 法で測定し比較検討した。また、サブグループ解析として喫煙者および飲酒者における比較検討を行った。さらに ON 群において全身ステロイド投与歴の有無で血清総カロテノイドおよび トコフェロールを比較検討した。

3. 研究結果

血清総カロテノイド値は ON 群で 2.36 ± 1.26 μmol/l、健常群で 3.79 ± 2.36 μmol/l であり、ON 群で有意に低値であった($p < 0.001$)。カロテノイドのうちゼアキサンチン/ルテイン、リコペン、カロテンは ON 群で有意に低値であった($p < 0.001$)。トコフェロールは ON 群で 26.37 ± 6.90 μmol/l、健常群で 26.24 ± 6.28 μmol/l であり、両群間に差を認めなかった($p = 0.920$)。(表 1)

また、喫煙者および飲酒者におけるサブグループ解析でも血清総カロテノイド値およびゼアキサンチン/ルテイン、リコペン、カロテンは ON 群で健常群より有意に低値であり、トコフェロールは差を認めなかった。(表 2、3)

ON 群においてステロイド投与者およびステロイド非投与者の血清総カロテノイドは 2.56 ± 1.32 μmol/l、2.12 ± 1.17 μmol/l ($p = 0.254$)、トコフェロールは 26.41 ± 7.14 μmol/l、26.31 ± 6.82 μmol/l ($p = 0.965$) であり、ステロイド投与による差はなかった。

表 1. 血清抗酸化栄養素値の比較

Parameter (μmol/l)	ON 群 (n = 39)	健常群 (n = 78)	p value
トコフェロール	26.37 (6.90)	26.24 (6.28)	0.920
ゼアキサンチン/ルテイン	0.96 (0.43)	1.42 (0.88)	<0.001*
クリプトキサンチン	0.24 (0.30)	0.27 (0.32)	0.630
リコペン	0.41 (0.35)	0.69 (0.41)	<0.001*
カロテン	0.23 (0.33)	0.27 (0.25)	0.467
カロテン	0.52 (0.51)	1.12 (1.26)	<0.001*

総カロテノイド	2.36 (1.26)	3.79 (2.36)	<0.001*
---------	----------------	----------------	---------

Values are shown as mean (SD).

* $p < 0.05$ with Student's *t*-test

表 2. 喫煙者におけるサブグループ解析

Parameter ($\mu\text{mol/l}$)	ON 群 ($n = 25$)	健常群 ($n = 50$)	p value
トコフェロール	27.93 (8.06)	25.33 (6.63)	0.141
ゼアキサンチン/ ルテイン	0.90 (0.44)	1.31 (0.92)	0.012*
クリプトキサン チン	0.19 (0.25)	0.20 (0.17)	0.809
リコペン	0.42 (0.37)	0.63 (0.39)	0.032*
カロテン	0.16 (0.13)	0.20 (0.15)	0.278
カロテン	0.35 (0.33)	0.66 (0.52)	0.003*
総カロテノイド	2.02 (1.01)	2.99 (1.39)	0.003*

Values are shown as mean (SD).

* $p < 0.05$ with Student's *t*-test

表 3. 飲酒者におけるサブグループ解析

Parameter ($\mu\text{mol/l}$)	ON 群 ($n = 30$)	健常群 ($n = 60$)	p value
トコフェロール	25.53 (6.33)	26.55 (6.67)	0.487
ゼアキサンチン/ ルテイン	0.93 (0.44)	1.40 (0.95)	0.002*
クリプトキサン チン	0.23 (0.29)	0.25 (0.34)	0.811
リコペン	0.37 (0.31)	0.64 (0.39)	0.001*
カロテン	0.21 (0.33)	0.24 (0.26)	0.600
カロテン	0.47 (0.50)	0.90 (0.94)	0.006*
総カロテノイド	2.21 (1.24)	3.44 (2.10)	<0.001*

Values are shown as mean (SD).

* $p < 0.05$ with Student's *t*-test

4. 考察

カロテノイドは酸化ストレスによる血管内皮機能障害に対して保護的に作用し、血清カロテノイド値が低い

ほど酸化ストレスに起因する疾病の罹患リスクが増加することが報告されている³⁾。ONFHも酸化ストレスによる血管内皮機能障害が一因であると考えられているが、これまで ONFH 患者の血清抗酸化栄養素値を測定した報告はない。本研究では ON 群のカロテノイド値は健常群より有意に低値であり、カロテノイドは ONFH の病態に関与している可能性が示唆された。本研究では ONFH 患者と健常者の集団背景が異なり、また ONFH 患者の罹病期間が長く ONFH 発生時の状態と異なる可能性が考えられ、今後より適切な症例及び対照集団を選択して評価することが望ましい。

5. 結論

ONFH 患者の血清カロテノイド値は健常者と比較して有意に低値であった。

6. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 大倉俊昭、関泰輔、池内一磨、竹上靖彦、天野貴文、石黒直樹、長谷川幸治：特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイドの検討、第29回日本整形外科学会基礎学術集会・鹿児島、2014.10.9-10

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, 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 Jul;63(7):2138-41.
- 2) 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 Feb;81(1):

154-60.

- 3) Saini RK, Nile SH, Park SW. Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. Food Res Int. 2015 Oct;76(3):735-50.