

γGTP はアルコール関連特発性大腿骨頭壊死症における 習慣性飲酒の有用なマーカーである

濱田英敏、高尾正樹、
安藤渉、上村圭亮、菅野伸彦

(大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学)

(大阪大学大学院医学系研究科 運動器医工学治療学)

飲酒は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の関連因子であるが、飲酒量に関する情報は自己申告に依存し、客観性に乏しい。血液検査所見は、ONFHの関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標となると仮説を立て、日常使用する血液検査で、ONFHの関連因子が習慣性飲酒であると予測する能力を検証した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発生に関連する因子として、ステロイド投与、習慣性飲酒、喫煙が報告されている。ステロイド投与量に関しては、プレドニゾロン換算で16.6mg以上/日がONFH発生と関連していると報告されており¹⁾ 診療情報で確認が可能である。一方、習慣性飲酒に関しては、1週当たり摂取エタノール量(g/週)と飲酒年数の積が3200以上、喫煙に関しては20本/日以上、がONFH発生と関連していると報告されているが²⁾、これらの情報は自己申告に依存しており、その自己申告量には過少申告の可能性がある。³⁾さらに画像や従来からの骨頭病理標本で関連因子の明確な区別は不能である。我々は、飲酒により異常値を来す血液検査項目に注目し、ONFH患者のGGT (gamma glutamyl- transferase), MCV (mean corpuscular volume), AST (aspartate aminotransferase), ALT(Alanine trans aminase)の検査値は、ONFHの関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標となる、と仮説を立てた。本研究の目的は、日常使用する血液検査値(GGT, MCV, AST,ALT,TC,TG)における、ONFHの関連因子が習慣性飲酒と予測する能力を検証することである。

2. 研究方法

対象は、2010年1月から2018年4月の間にONFHに対して当科で初回手術を施行された連続症例109

人109関節である。1週間当たり摂取エタノール(g/週)と飲酒年数の積が3032(drink-years)以上となる対象をアルコール関連ONFHと定義した⁴⁾。26人(女5/男21)がアルコール関連(AL群)、残りの83人(女59/男24)がアルコール非関連(NO群)に分類され、男女比に有意差を認めた。調査項目は手術前1-3週時の血液検査におけるGGT, MCV, ALT, AST, T-Cho, TGの値である。検討項目は、AL群とNO群の2群間で各検査値を比較すること、性、年およびBMIをマッチさせた2群間で各検査値を比較すること(Mann-Whitney U test)、各検査値とアルコール関連ONFH診断の関係を示すROC曲線作成し、各検査項目の感度、特異度、Area under the curve (AUC)を算出し、予測能力を評価すること、である。

3. 研究結果

AL群とNO群の2群間で比較すると、AL群で、GGT, AST, ALTが有意に高値であった。(表1)性別と年齢、BMIをマッチさせた2群間で比較すると、アルコール関連では、GGT, AST, MCVが有意に高値であった。(表2)検査値とアルコール関連診断の関係を示すROC曲線を作成すると、GGT, AST, ALT, MCV, T-Cho, TGのAUCは各々0.795、0.731、0.709、0.600、0.459、0.535、正確度は各々moderate、moderate、moderate、low、low、lowであり、GGTの予測能が最も高かった。関連因子が習慣性飲酒であ

ると予測する GGT の特異度/感度は、カットオフ値を 36.5U/L とすると 80% / 76% であった(表 3)

4. 考察

ONFH の血液検査値(γ GT, AST, ALT, MCV, TG, TC)を解析し、関連因子がアルコールであるか否かを判別する能力を検証した。関連因子がアルコールであると予想する指標としては、今回の 6 つの指標の中では、 γ GT が最も鋭敏であり、その精度は中等度であった。血液検査所見が ONFH の関連因子を予想する指標として有用かを検討した報告は我々が渉猟しえた限りではない。 γ GT 値に関しては、35U/L 以上がアルコール多飲の閾値であること、多量飲酒の検出精度が 70-90%であること、多量飲酒後 2 週以内に上昇、断酒後 6 週で低下することなどが報告されており、アルコール多飲の検出能は γ GT が最も鋭敏と報告されてきた。⁵⁻⁷⁾ これらが反映され、本研究でも ONFH の関連因子が習慣性飲酒であると予想するのには、 γ GT が有用という結果を招いたと考えられた。関連因子不明の ONFH で γ GT が 36.5 以上ならば、飲酒量の過小申告の可能性もあるので、アルコール関連 ONFH も疑うべきと考えられた。習慣性飲酒の継続は、対側 ONFH 発生を招くことが報告されている。⁸⁾ γ GT 高値で片側罹患の症例では、対側の骨頭壊死発生予防のために、申告の飲酒量に関わらず、断酒指導するべきである。本研究の Limitation は、アルコール関連の定義が問診由来である点、血液検査値は飲酒や検査のタイミング、併存疾患により変動する点、である。

5. 結論

ONFH の関連因子が習慣性飲酒であると診断する客観的指標としては、股関節手術前 1-3 週の γ GT, AST, ALT, MCV, TG, TC の血液検査項目の中では、 γ GT が最も鋭敏であった。カットオフ値は γ GT 36.5U/L で、感度 76%、特異度 80%であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
Hamada H, Ando W, Takao M, Sugano N. Gamma-Glutamyl Transferase: A Useful Marker of Habitual Drinking in Cases of Alcohol-Associated Osteonecrosis of the

Femoral Head. Alcohol Alcohol. 2020 Nov 12;agaa117. doi: 10.1093/alcalc/agaa117. Epub ahead of print. PMID: 33179047.

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) 大園健二, 他: 膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の危険因子. リウマチ科27: 114-117, 2002.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoralhead AmJEpidemiol. 1993. 137:530-8.
- 3) MacKenzie D, Langa A, Brown TM. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions: a comparison of audit, cage and brief mast. AlcoholAlcohol. 1996. 31: 591-9.
- 4) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, et al. 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.
- 5) Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, et al. WHO/ISBRA Study Group. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. Alcohol Clin Exp Res. 2002. 26 (3):332-9.
- 6) Jastrzębska I, Zwolak A, Szczyrek M, et al. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. Prz Gastroenterol. 2016. 11: 78-89.
- 7) Hietala J, Koivisto H, Anttila P, et

al. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. Alcohol Alcohol. 2006. 41 (5) :528-33.

- 8) Sugano N, Nishii T, Shibuya T, et al. Contralateral hip in patients with unilateral nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 1997. (334) :85 - 90.

図1:

		AL 群 (n=26)	NO群 (n=83)	P- values
female/male		5/21	59/24	<0.001
Age	(yr)	42	45	0.54
BMI	(kg/m/m)	22	22	0.16
weekly ethanol consumption (g/week)		506	49	<0.00
ethanol drink-years ((g/week) * years)		11298	1666	<0.00
γGT		53	25	<0.001
AST		24	19	<0.001
ALT		22	15	0.001
MCV		96	93	0.13
TC		194	203	0.53
TG		140	127	0.59

図2

		AL 群 (n=25)	NO群 (n=25)	P- values
female/male		4/21	4/21	1
Age	(yr)	43	45	0.756
BMI	(kg/m/m)	22	23	0.46
weekly ethanol consumption (g/week)		506	49	<0.00
ethanol drink-years ((g/week) * years)		11396	882	<0.00
γGT		57	29	0.017
AST		23	21	0.037
ALT		22	19	0.33
MCV		97	93	0.049
TC		193	191	0.71
TG		143	146	0.46

図3

		カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)
GGT	36.5	(U/L)	76	80
AST	21.5	(U/L)	69	69
ALT	16.5	(U/L)	73	60
MCV	95	(fL)	58	61
TG	138	(U/L)	54	58
TC	209	(U/L)	39	59