

Aldehyde dehydrogenase 2 活性を考慮した

飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の関連について

谷哲郎、安藤渉、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）
高尾正樹、濱田英敏（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学）
福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）

飲酒は各種疾病のリスクファクターであるが、食道癌あるいは高血圧などについては、飲酒との関連の強さが aldehyde dehydrogenase2 (ALDH2)活性によって異なることが報告されている(作用修飾:effect modification)。飲酒は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)のリスクファクターとしても報告されているが、過去の報告では ALDH2 活性の有無と ONFH 発症との関連を検討したのみであり、飲酒と ONFH の関連が ALDH2 活性により作用修飾を受けるかという視点では検討されていない。今回、本研究班で過去に実施した多施設共同症例・対照研究のデータを用いて、飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に評価した。今回検討した飲酒ステータスでは、ALDH2 活性による作用修飾は有意ではなかった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の危険因子としてステロイド全身投与、飲酒、喫煙が報告されている¹⁻³⁾。このうち、飲酒に関しては、食道癌、高血圧、痛風など他疾患の危険因子でもあるが、そのリスク推定値は ALDH2 の活性によって異なると報告されている(作用修飾)¹⁻³⁾。ONFH に関する過去の報告では、ALDH2 活性の有無と ONFH 発症との関連が検討されており、ALDH2 活性を有する者で ONFH の発症リスクは上昇しないと報告されている。しかしながら、同じ飲酒量であっても、ALDH2 活性の有無によって ONFH の発症リスクに違いがあるか(作用修飾があるか)は不明である。本研究の目的は、近年実施された疫学調査のデータを用いて、飲酒と ONFH 発症の関連が ALDH2 活性により作用修飾を受けるかを検討することである。

2. 研究方法

本研究で使用したデータは、特発性大腿骨頭壊死症研究班の班員所属施設が参加した多施設共同症例・対照研究である。症例は2010年6月から2016年3月まで参加施設の整形外科(表1)を初診で受診した患者、または他院で確定診断を受け1か月以内

に参加施設に紹介受診した患者で厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班(JIC)診断基準を満たした123例とした。除外基準は二次性 ONFH 患者、アルコール性精神症状での入院歴がある患者、認知症がある患者とした。対照は、症例の初診後に同一施設を初診で受診した他疾患患者217例で、1症例に対して性・年齢(5歳階級毎)を対応させて整形外科から1例、他科から1例を登録した。対照の除外基準は ONFH の既往がある患者、変形性股関節症のある患者、二次性 ONFH 患者、アルコール性精神症状で入院歴がある患者、認知症がある患者とした。自記式質問票を用いて、初診前の過去1年間のステロイド投与歴、初診前の飲酒状況と喫煙状況に関する情報を収集した。臨床情報については、研究班で運営中の疾病レジストリである定点モニタリングシステムの情報を利用した。

表 1: 多施設共同症例・対照研究: 参加施設一覧

参加施設一覧
旭川医科大学
大分大学
大阪大学
大阪市立大学
鹿児島大学
金沢大学
金沢医科大学
関西労災病院
九州大学
京都府立大学
佐賀大学
札幌医科大学
昭和大学藤が丘病院
諏訪赤十字病院
千葉大学
東京大学
東京医科歯科大学
長崎大学
弘前大学
広島大学
北海道大学
三重大学
山形大学
横浜市立大学
25 施設、50 音順

ALDH2 の遺伝子多型の代理変数として、飲酒時の flushing (顔面紅潮) の状況を自記式質問票で情報収集し、ALDH2 活性を推定した。1) 初めて飲酒した時、2) 現在飲酒する時の flushing の有無の状況から、1) 初めて飲酒した時 flushing 有かつ 2) 現在飲酒する時も flushing 有を A) ALDH2 の完全欠損、1) 初めて飲酒した時 flushing 有かつ 2) 現在飲酒する時は flushing 無を B) ALDH2 の部分欠損、1) 初めて飲酒した時に flushing 無かつ 2) 現在飲酒するも flushing 無を C) ALDH2 欠損無と定義し、A)+B) を ALDH2 活性無、C) を ALDH2 活性有と定義した^{4,5)}。自記式質問票で flushing の状況に関する情報が得られなかった者を除外した結果、解析対象は症例 101 例、対照 190 例であった。

統計解析

飲酒については、3 種類のステータスで検討した。すなわち、「飲酒歴なし/エタノール換算で週あたり 320g 未満/320g 以上」、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+習慣飲酒なし/飲酒歴あり+習慣飲酒なし」、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+多量飲酒なし/飲酒歴あり+多量飲酒なし」、で検討した。習慣飲酒と多量飲酒の定義は国民生活基礎調査で使用されている基準を用い、それぞれ、「1 週間で 3 日以上かつ 1 日あたり日本酒 1 合 (エタノール換算で約 20g) 以上の飲酒」、「1 日あたり平均して日本酒 3 合 (エタノール換算で約 60g) を超える飲酒」と定義した⁶⁾。喫煙については、喫煙歴なし/1 日当たり 20 本未満/20 本以上のカテゴリーで検討した^{6,7)}。条件付き多重ロジスティック回帰分析で ONFH に対する各因子のオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を算出した。モデルに含めた説明変数は、飲酒、喫煙、過去 1 年間のステロイド全身投与歴、就学年数、BMI とした。飲酒と ONFH の関連に対する ALDH2 活性の作用修飾は、ONFH に対する飲酒の OR を ALDH2 活性の有無で層化して算出することにより検討した。作用修飾の統計学的有意性は、飲酒の変数と ALDH2 活性の変数の積項を非条件付き多重ロジスティック回帰分析の説明変数に追加し、積項の p 値 (交互作用の p 値) を算出することで判定した。非条件付き多重ロジスティック回帰分析では性・年齢のマッチングを考慮しないため、調整変数に年齢、性別を追加した。すべての P 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

ALDH2 活性と ONFH の関連を検討した結果、単変量解析では、ALDH2 活性有の OR: 2.2 (95% CI: 1.2-3.9, $p = 0.03$) であった。多変量解析で、飲酒に関する変数として習慣飲酒/多量飲酒/週あたり 320g 以上の 3 種類のステータスで調整した場合、ALDH2 活性有の OR は各々 OR: 2.2 (95% CI: 0.95-4.9, $p = 0.07$)/ OR: 2.8 (95% CI: 1.2-6.3, $p = 0.02$)/ OR: 2.2 (95% CI: 0.98-4.8, $p = 0.06$) であった。すなわち、多量飲酒で調整した場合も有意な関連であり、習慣飲酒と週あたり 320g 以上で調整した場合は境界域の有意性を認めた (表 2)。

表 2:ステロイド全身投与、飲酒(習慣飲酒、多量飲酒、週間飲酒量)、喫煙、ALDH2 活性と特発性大腿骨頭壊死症の関連

a:習慣飲酒		OR (95%CI)	p 値
因子			
ALDH2 無		1	-
活性 有		2.2 (1.0-4.9)	0.07
飲酒	Never drinker	1	-
	非習慣飲酒	1.0 (0.3-3.2)	0.99
	習慣飲酒	1.5 (0.4-5.3)	0.52
ステロイド内服歴	無	1	-
	有	5.0 (2.3-10.7)	0.001*
喫煙	Never smoker	1	-
1 日本数	20 本未満	1.0 (0.4-2.4)	0.99
	20 本以上	2.9 (1.1-7.4)	0.02*

*:p<0.05. OR: オッズ比、CI:信頼区間
条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

b: 多量飲酒		OR (95%CI)	p 値
因子			
ALDH2 無		1	-
活性 有		2.8 (1.2-6.3)	0.02
飲酒	Never drinker	1	-
	非習慣飲酒	1.2 (0.4-3.9)	0.78
	習慣飲酒	1.0 (0.3-3.5)	0.99
ステロイド内服歴	無	1	-
	有	5.5 (2.5-12.0)	0.01
喫煙	Never smoker	1	-
1 日本数	20 本未満	1.0	0.95

	(0.4-2.5)	
20 本以上	3.2 (1.2-8.2)	0.02

*:p<0.05. OR: オッズ比、CI:信頼区間
条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

c: 週間飲酒量		OR (95%CI)	p 値
因子			
ALDH2 無		1	-
活性 有		2.2 (1.0-4.8)	0.06
飲酒	Never drinker	1	-
	320g 未満	1.0 (0.3-3.1)	0.96
	320g 以上	2.0 (0.5-7.6)	0.29
ステロイド内服歴	無	1	-
	有	5.0 (2.4-10.8)	0.001
喫煙	Never smoker	1	-
1 日本数	20 本未満	0.9 (0.4-2.3)	0.89
	20 本以上	2.6 (1.0-6.8)	0.04

*:p<0.05. OR: オッズ比、CI:信頼区間
条件付きロジスティック回帰モデル(年齢、性のマッチングを考慮)、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数

飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性の有無で層化して検討した結果、どの飲酒ステータスでも、ONFH に対する飲酒の OR は、ALDH2 活性無の層よりも ALDH2 活性有の層で高かった。しかし、その差が有意であるかを交互作用の p 値で評価した結果、いずれも有意ではなかった(表 3)。

表 3 ALDH2 活性別にみた、ステロイド全身投与、飲酒(習慣飲酒、多量飲酒、週間飲酒量)、喫煙と特発性大腿骨頭壊死症の関連

a:習慣飲酒

因子	ALDH 活性		交互作用の p 値
	有 OR (95%CI)	無 OR (95%CI)	
ALDH 2 活性	無 1 有 1.2 (0.4-4.1)	無 1 有 2.0 (0.2-24.7)	0.43
飲酒	Never 1.1 drinker 1 非習慣飲酒 14.9 習慣飲酒 (4.9-45.2)	Never 3.9 drinker 1 非習慣飲酒 5.6 習慣飲酒 (2.4-13.3)	0.15
ステロイド内服歴	無 1 有 2.5 (0.6-10.5)	無 1 有 1.1 (0.4-3.0)	0.87
喫煙	Never 2.1 smoker (0.5-9.1)	Never 4.0 smoker (1.5-10.7)	0.07
1 日本数	20 本 1 未満 1 20 本 1.2 以上 (0.4-4.1)	20 本 1 未満 1 20 本 2.0 以上 (0.2-24.7)	0.43

OR: オッズ比、CI:信頼区間

非条件付きロジスティック回帰モデル、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

b:習慣飲酒

因子	ALDH 活性		交互作用の p 値
	有 OR (95%CI)	無 OR (95%CI)	
ALDH 2 活性	無 1 有 1.1 (0.3-3.9)	無 1 有 3.5 (0.3-48.4)	0.25
飲酒	Never 1.2 drinker 1 非習慣飲酒 15.0 習慣飲酒 (5.0-43.6)	Never 2.2 drinker 1 非習慣飲酒 6.3 習慣飲酒 (2.6-15.2)	0.23
ステロイド内服歴	無 1 有 2.4 (0.6-10.1)	無 1 有 1.2 (0.5-3.2)	0.86
喫煙	Never 2.1 smoker (0.5-8.6)	Never 5.2 smoker (2.0-13.8)	0.05
1 日本数	20 本 1 未満 1 20 本 1.1 以上 (0.3-3.9)	20 本 1 未満 1 20 本 3.5 以上 (0.3-48.4)	0.25

OR: オッズ比、CI:信頼区間

非条件付きロジスティック回帰モデル、モデルに含めた変数:表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

b: 週間飲酒量

因子		ALDH 活性		交互作用の p 値
		有 OR (95%CI)	無 OR (95%CI)	
ALDH 2 活性	無	1	1	0.29
	有	1.0 (0.31-3.2)	2.2 (0.18-27.4)	
飲酒	Never	2.5 (0.5-13.2)	4.4 (0.3-55.6)	0.31
	320g 未満	1	1	
	320g 以上	14.4 (4.7-43.8)	6.0 (2.5-14.1)	0.23
	ステロイド内服歴	無	1	
	有	2.3 (0.5-9.4)	1.1 (0.4-3.0)	
喫煙	Never	1.9 (0.5-8.1)	3.9 (1.5-10.6)	0.11
	smoker			
	1 日 本数	20 本 未満	1	1
	20 本 以上	1.0 (0.31-3.2)	2.2 (0.18-27.4)	

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

非条件付きロジスティック回帰モデル、モデルに含めた変数: 表中に示すすべての因子、BMI、就学年数、年齢、性別

4. 考察

本研究は ONFH 関連因子のうち、生活習慣の1つである飲酒と、そのリスク推定値に影響する可能性のある ALDH2 活性に着目して解析した。ALDH2 活性そのものについては、飲酒で調整後も、活性が有ると ONFH に対する OR が高くなる傾向を示した。また、飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に層化して解析したところ、ALDH2 活性による有意な作用修飾は認めなかった。

ALDH2 活性有無と ONFH の関連に関する過去の報告によると、単変量解析では有意な正の関連を認めるものの、飲酒を含む他の因子で調整した多変量解析を行うと関連は消失した。つまり、単変量解析では、「ALDH2 活性有の者のほうが飲酒する機会や量

も多い」といった、見かけ上の関連が反映されたと考察されている^{8,9)}。しかし、これらの報告は男性のみを対象とした検討であり、さらにステロイド内服患者は対象から除外されている。今回、男女あわせて、かつ、ステロイド内服患者を含めての検討を行った結果、単変量解析では、過去の報告と同様に有意な正の関連を認めた。一方、多変量解析では、多量飲酒で調整した場合は有意な正の関連が残り、習慣飲酒あるいは過量飲酒 320g 以上で調整した場合は境界域の有意性を伴う正の関連が残った ($0.05 \leq p < 0.1$)。過去の報告とは対象が異なることが一因と考えられるが、今後、飲酒ステータスをさらに細かく分類し検討していく必要がある。

本研究で飲酒と ONFH の関連を ALDH2 活性別に層化して解析したところ、いずれの飲酒ステータスでも、ALDH2 活性による有意な作用修飾は認めなかった。近年、生活習慣病のうち高血圧、痛風、食道癌などの疾患では、同じ飲酒量でも ALDH2 活性を有すればリスクが高いという報告が散見される¹⁻³⁾。本研究でも、OR の点推定値をみると同様の傾向を示したものの、有意には至らなかった。しかしながら、近年、日本人の飲酒量は低下傾向にあることから、より少ない飲酒量での検討が必要と考えられる。

5. 結論

ALDH2 活性がある者は、ONFH 発症のリスクが高くなる傾向を示した。今回検討した飲酒ステータスでは、飲酒と ONFH の関連に対する ALDH2 活性の作用修飾は有意ではなかった。

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. Yukawa Y, Ohashi S, Amanuma Y, Nakai Y, Tsurumaki M, Kikuchi O, et al. Impairment of aldehyde dehydrogenase 2 increases accumulation of acetaldehyde-derived DNA damage in the esophagus after ethanol ingestion. *American journal of cancer research*. 2014;4(3):279-84.
2. Tsuchihashi-Makaya M, Serizawa M, Yanai K, Katsuya T, Takeuchi F, Fujioka A, et al. Gene-environmental interaction regarding alcohol-metabolizing enzymes in the Japanese general population. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32(3):207-13.
3. 崎山 真, 松尾 洋, 中山 昌, 大山 博, 清水 徹, 四ノ宮 成. アルデヒド脱水素酵素 <i>ALDH2</i>遺伝子のミスセンス変異 rs671 は痛風発症リスクを低下させる. *痛風と核酸代謝*. 2017;41(1):37-8.
4. Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(11 Pt 1):1227-33.
5. Fukushima W, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Alcohol drinking and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *BMC neurology*. 2010;10:111.
6. 菅野伸彦 谷安福濱高伊坂. 日本の大腿骨頭壊死症の地域性と生活習慣の地域性の関連. 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疫学調査・診断基準・重症度分類の改訂と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究 令和元年度総括・分担研究報告書. 2019.
7. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *American journal of epidemiology*. 1993;137(5):530-8.
8. Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *The Kurume medical journal*. 2003;50(3-4):121-30.
9. Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, et al. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *Journal of epidemiology*. 1996;6(1):37-43.