

## Aldehyde dehydrogenase 2 活性別にみた

### 飲酒と特発性大腿骨頭壊死症の発症の関連

谷 哲郎 (大阪警察病院 整形外科)  
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)

飲酒は特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)だけでなく悪性腫瘍、高血圧などのリスクファクターとしても報告されているが、悪性腫瘍、高血圧については飲酒との関連の強さが aldehyde dehydrogenase 2 (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)。ONFH に関する過去の報告では、ALDH2 活性有無と ONFH 発症の関連を検討したものはあるが、ALDH2 活性別に分けて飲酒と ONFH 発症の関連を検討した報告、すなわち ALDH2 活性による作用修飾の観点から検討した報告はない。昨年度は、本班会議が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 活性別に評価した予備解析を行い、ALDH2 活性による作用修飾は有意ではなかったことを報告した。今回、異なる分析モデルを適用し、解析対象者数をより多く確保した上での検討を行ったが、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<sup>1-3)</sup>。このうち、飲酒に関しては、悪性腫瘍、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)<sup>4)</sup>。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、ALDH2 活性の有無は ONFH の発症と関連しないと報告されている。<sup>5, 6)</sup>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(ALDH2 活性による作用修飾があるか)という観点で検討した報告はない。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148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242例で、1症例に対して性別および年齢(5歳階級毎)をマッチングさせ、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。

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)現在飲酒する時も 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<sup>7,8)</sup>。

### 統計解析

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は、解析対象から除外した。

飲酒については、4 種類のステータスで検討した。すなわち、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+習慣飲酒なし/飲酒歴あり+習慣飲酒あり」、「飲酒歴なし/飲酒歴あり+多量飲酒なし/飲酒歴あり+多量飲酒あり」、「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/累積飲酒 3200 drink-years 未満/3200 drink-years 以上」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<sup>9)</sup>。累積飲酒は週当たりの飲酒量×飲酒期間(年)として算出した<sup>10)</sup>。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<sup>9,10)</sup>。

昨年度は、症例と対照のマッチングを保持するため、条件付き多重ロジスティック回帰モデルを用いた。しかし、本研究の仮説は、「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)」のため、主解析は ALDH2 活性の有無による層別解析となる。解析時にマッチングを保持することは必須ではないと考えられることに加え、マッチング保持による解析対象の減少(matched pair を形成できない症例と対照は解析対象から除外されてしまう)の影響を考慮し、今回の検討では、通常の(非条件付き)多重ロジスティック回帰モデルを用いた。マッチング変数である性別と年齢は、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 とともに、説明変数としてモデルに加えた。

飲酒と ONFH の関連に対する ALDH2 活性の作用

修飾は、ALDH2 活性の有無で層化した後、ONFH に対する飲酒のオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を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。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

解析対象は症例 118 例、対照 213 例であった。症例群と対照群で、年齢、性別、BMI に有意差を認めなかったが、就学年数のみ対照群の方が有意に長かった(表 2)。

ALDH2 活性別に飲酒と ONFH の関連を検討した結果、「習慣飲酒あり」では、ALDH2 活性無/有の OR: 1.6 (95% CI: 0.4 - 6.0) / 3.8 (95% CI: 0.4-41.4), 交互作用の p = 0.24 であった(表 3-a)。「多量飲酒あり」では、ALDH2 活性無/有の OR: 1.6 (95% CI: 0.5-5.7) / 2.1 (95% CI: 0.2-24.3), 交互作用の p = 0.31(表 3-b)、「週当たり 320g 以上の飲酒」では、ALDH2 活性無/有の OR: 3.9 (95% CI: 0.8-17.7) / 4.5 (95% CI: 0.4-49.3), p = 0.39(表 3-c)、「3200 drink-years 以上の累積飲酒」では、ALDH2 活性無/有の OR: 1.0 (95% CI: 0.3-3.9) / 3.3 (95% CI: 0.3-35.8), p = 0.19 であった(表 3d)。すなわち、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が、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 3a, b, c, d)。

### 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対して作用修飾を及ぼす可能性のある ALDH2 活性に着目して解析した。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。

近年、生活習慣病のうち高血圧、悪性腫瘍などの疾患では、ALDH2 の作用修飾が報告されている<sup>2)</sup>。高血圧に関しては飲酒習慣があると血圧が高くなる一方で、ALDH2 活性を有する者ではさらに血圧が高くなることが報告されている。その原因として、ALDH2

活性が無い者では acetaldehyde が蓄積され、acetaldehyde の血管拡張作用により血圧が下がるためと報告されている。本研究では様々な飲酒ステータスでALDH2の作用修飾を検討したが、いずれの項目でも作用修飾は有意ではなかった。このことから、飲酒によるONFH発症の機序として acetaldehyde の関与は少ない可能性が考えられた。しかしながら、本研究の対象数は331例であり、Type II エラー(有意な交互作用を検出するには対象者数が十分でなかった)の可能性もある。Common disease である高血圧などと比較すると、難病である ONFH の対象症例を増やすことは難しいが、今後実施される疫学研究で考慮すべき事項と考えられる。

## 5. 結論

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。

表 1: 多施設共同症例・対照研究: 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  
京都府立医科大学  
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  
東京医科大学  
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

表 2: 対象者の属性

項目	症例 (118 例)	対照 (213 例)	p 値
年齢(歳)	45 (21-72)	45 (20-74)	0.76
性別			0.18
男	76 (64)	121 (57)	
女	42 (36)	92 (43)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 (15.9-41.2)	22.5 (16.2-39.4)	0.81
就学年数(年)	12 (9-27)	14 (9-29)	0.01

BMI: body mass index

表中の数値は、n (%) あるいは中央値 (範囲)

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

a: 習慣飲酒

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	
習慣飲酒			
飲酒歴なし	1	1	
習慣飲酒なし	1.0 (0.3 -3.2)	1.6 (0.2-17.6)	0.43
習慣飲酒あり	1.6 (0.4-6.0)	3.8 (0.4-41.4)	0.24
ステロイド内服歴			
無	1	1	

有	11.4 (4.2-30.7)	5.1 (2.3-11.3)	0.12
1日喫煙本数			
喫煙歴なし	1	1	
20本未満	2.0 (0.5-7.2)	1.2 (0.5-2.9)	0.90
20本以上	1.8 (0.5-6.8)	3.3 (1.3-8.2)	0.13

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

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: 多量飲酒

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	
多量飲酒			
飲酒歴なし	1	1	
多量飲酒なし	0.9 (0.3-3.0)	3.0 (0.3-34.3)	0.21
多量飲酒あり	1.6 (0.5-5.7)	2.1 (0.2-24.3)	0.31

ステロイド内服歴

無	1	1	
有	11.2 (4.17-30.3)	5.6 (2.5-12.3)	0.14

1日喫煙本数

喫煙歴なし	1	1	
20本未満	2.1 (0.57-7.42)	1.31 (0.54-3.17)	0.89
20本以上	1.9 (0.5-7.2)	4.1 (1.7-10.0)	0.11

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

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

c: 週あたり飲酒量

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	
週あたり飲酒量			
飲酒歴なし	1	1	
320g 未満	0.9 (0.3-2.9)	1.9 (0.2-19.5)	0.30
320g 以上	3.9 (0.8-17.7)	4.5 (0.4-49.3)	0.39
ステロイド内服歴			
無	1	1	
有	11.4 (4.2-31.1)	5.4 (2.5-12.0)	0.22
1日喫煙本数			
喫煙歴なし	1	1	
20本未満	2.0 (0.6-7.4)	1.1 (0.5-2.8)	0.99
20本以上	1.7 (0.5-6.7)	3.0 (1.2-7.7)	0.19

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

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

d: 累積飲酒量

因子	OR (95%CI)		交互作用の p 値
	ALDH2 活性無	ALDH2 活性有	
累積飲酒量 (drink-years)			
飲酒歴なし	1	1	
3200 未満	1.2 (0.4-3.8)	1.6 (0.2-18.2)	0.47
3200 以上	1.0 (0.3-3.9)	3.3 (0.3-35.8)	0.19
ステロイド内服歴			
無	1	1	
有	11.0	5.2	0.13

	(4.1-29.4)	(2.4-11.3)	
1 日喫煙本数			
喫煙歴なし	1	1	
20 本未満	2.3 (0.6-8.6)	1.2 (0.5-3.0)	0.83
20 本以上	2.1 (0.5-8.0)	3.3 (1.3-8.3)	0.12

OR: オッズ比、CI:信頼区間

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

## 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 ALDH2 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) Minegishi Y, Tsukino H, Muto M, Goto K, Gemma A, Tsugane S, et al. Susceptibility to lung cancer and genetic polymorphisms in the alcohol metabolite-related enzymes alcohol dehydrogenase 3, aldehyde dehydrogenase 2, and cytochrome P450 2E1 in the Japanese population. *Cancer*. 2007;110(2):353-62.
- 5) Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, et al. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis*. 2001;22(6):913-6.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

- 9) Tani T, Ando W, Fukushima W, Hamada H, Takao M, Ito K, et al. Geographic distribution of the incidence of osteonecrosis of the femoral head in Japan and its relation to smoking prevalence. *Modern rheumatology*. 2021:1-19.
- 10) 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.