

特発性大腿骨頭壊死症の危険因子の新たな知見

～飲酒と喫煙は生物学的交互作用を示す～

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）

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の危険因子としてステロイド、飲酒、喫煙が報告されている。このうち、生活習慣因子である飲酒と喫煙については、飲酒の方が強い危険因子と報告が散見されるが、1980年代のdataであり、生活習慣が変化している現在では関連の強さは変化している可能性がある。また、ステロイドと飲酒、喫煙についての交互作用の報告はあるが、生活習慣因子同士の交互作用があるかは不明のままである。今回、1)ONFHと危険因子(飲酒、喫煙)の関連、2)それらの因子の交互作用を検討した。今回、ONFH 厚労省研究班による多施設共同症例対照研究を使用し、症例は新たにONFHと確定診断された123例、対照は性・年齢を対応させた217例とした。週あたり320g以上の飲酒歴、喫煙歴(1日当たり20本以上)のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出し、生物学交互作用を検討した。ONFHの発症に対して週あたり320g以上の飲酒と20本/日以上喫煙は同等の関連を認め、さらに2因子の組み合わせはONFHの発症に対して相乗効果を示した。

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⁾。生活習慣因子である飲酒と喫煙については、飲酒の方がONFHと強い関連を示すと考えられてきたが、この結果は1988-90年の疫学調査に基づいている¹⁾。近年、喫煙率や習慣飲酒率が低下するなど、生活習慣は時代と共に変遷している。また、我々が実施した生態学的研究によると、日本における2014年のONFH発症率の地域性は飲酒率の分布より喫煙率の分布と相関していた⁴⁾。このように、近年調査に基づいて生活習慣とONFH発症との関連を改めて検討することが必要である。さらに、例えば循環器疾患の有病率は喫煙、飲酒、肥満を併せ持つと高くなると報告されているが⁵⁾、ONFHに対する各生活習慣の交互作用をみた報告はなく、交互作用を明らかにすることでONFHの病因究明につながる可能性がある。本研究の目的は、近年実施された疫学調査データに基づいて、1)ONFHと生活習慣因子の関連を検討する

こと、2)生活習慣因子の交互作用を検討することである。

2. 研究方法

本研究は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か月以内に対象施設に紹介受診した患者でJIC診断基準を満たした123例とした。除外基準は二次性ONFH、アルコール性精神症状での入院歴、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、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。

統計解析

飲酒歴については、飲酒歴なし/エタノール換算で週あたり 320g 未満/320g 以上の 3 カテゴリー^{1,6)}、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 3 カテゴリーで検討した。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。ONFH に対する飲酒と喫煙の交互作用は、「週あたり 320g 未満の飲酒」「1 日当たり 20 本未満の喫煙」を除外した extreme category で検討した。すなわち、飲酒歴なし・喫煙歴なし(reference category)/週あたり 320g 以上・喫煙歴なし(ORA)/飲酒歴なし・1 日当たり 20 本以上(ORB)/週あたり 320g 以上・1 日当たり 20 本以上(ORAB)の 4 カテゴリーについて、Rothman らによる synergy index[(ORAB-1)/(ORA+ORB-2)]を算出し、synergy index が 1 を超える場合に生物学的交互作用ありと判定した⁷⁾。交互作用を検討する際の OR と 95% CI は、非条件付き多重ロジスティック回帰分析を使用し、調整変数に年齢、性別を追加して算出した。P 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果

単変量解析では、ステロイド全身投与歴は OR :7.5 (95%CI: 4.0-14.0)、週あたり 320g 以上の飲酒は OR: 3.2 (95%CI: 1.5-7.1)、1 日当たり 20 本以上の喫煙は OR: 2.9 (95%CI: 1.5-5.5)と各々有意に上昇した。多変量解析でも、ステロイド全身投与歴は OR:9.3(95% CI 4.5- 19.2)、週あたり 320g 以上の飲酒は OR: 4.3(95%CI 1.6-11.6)、1 日当たり 20 本以上の喫煙は OR:3.0(95%CI 1.3-6.9)であり、いずれも有意であった。(表 1)

表 1:ステロイド全身投与、飲酒、喫煙と特発性大腿骨頭壊死症の関連

項目	症例 (例)	対照 (例)	Crude OR(95%CI)	Adjusted OR(95%CI)
ステロイド全身投与歴無	61	190	1	1
ステロイド全身投与歴有	62	27	7.5* (4.0- 14.0)	9.3* (4.5- 19.2)
週あたりエタノール量(g)				
Never-drinker	18	42	1	1
<320	59	131	1.1 (0.59-2.2)	1.7 (0.73-3.9)
≥320	46	44	3.2* (1.5-7.1)	4.3* (1.6-11.6)
			Trend p=0.0014	Trend p=0.0022
喫煙本数/日(本)				
Never-smoker	44	103	1	1
<20	29	60	0.38 (0.72-2.4)	1.1 (0.48-2.4)
≥20	50	53	2.9* (1.5-5.5)	3.0* (1.3-6.9)
			Trend p=0.0023	Trend p=0.0098

OR: オッズ比、CI:信頼区間 *:p<0.05
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

交互作用の検討では、飲酒あり(週当たり 320g 以上)かつ喫煙あり(1 日当たり 20 本以上)のカテゴリーの OR:14.2(95%CI:4.3-47.3)であった。Synergy index は 13.3 (95%CI:1.1-159)であり、有意な生物学的交互作用を認めた。(表 2)

表 2:特発性大腿骨頭壊死症に対する飲酒と喫煙の交互作用

		喫煙本数 Adjusted OR(95%CI)			Synergy index (95% CI)
		Never smoking	<20 本 /日	≥20 本 /日	
飲酒量 Adjusted OR(95%CI)	Never drinki ng	1	2.4 (0.4-13.1)	1.5 (0.3-7.7)	13.3 (1.1-159.5)
	<320g /週	1.7 (0.6-4.7)	1.7 (0.5-5.2)	2.6 (0.8-8.7)	
	≥320g /週	2.2 (0.5-9.6)	2.2 (0.5-8.7)	14.2 (4.3-47.3)	

ロジスティック回帰モデル、調整変数: 年齢、性、ステロイド全身投与歴、BMI、就学年数

Synergy indexは、「<320g/週」「<20 本/日」を除外した extreme category で検討

4. 考察

本研究は ONFH 関連因子のうち生活習慣である飲酒、喫煙について、過去の報告で提唱している閾値を用いて ONFH の発症リスクを算出するとともに、各々の交互作用を検討した初めての報告である。ステロイドの OR が最も高かったが、飲酒(エタノール 320g/週以上)と喫煙(20 本以上/日)の OR は同程度であり、喫煙と飲酒は同等の危険因子であった。また、飲酒、喫煙各々の習慣を両方有することで ONFH の発症リスクがさらに上がることが示された。

飲酒に関しては、骨循環研究国際会議である Association Research Circulation Osseous(ARCO)は危険因子として週当たり 320g 以上の飲酒を挙げている⁶⁾。この量は過去の報告¹⁾でも ONFH 発症の閾値で

ある可能性が示されており、本研究でも危険因子となることが示された。一方、過去の報告では週当たり 320g 以上の OR は 10 倍以上であるが、本研究では OR は 4 倍程度であった。この違いの理由として2つのことが考えられた。1つ目は、過去の報告では対象者からステロイド全身投与歴を有する者を除外しているという点である。本研究にはステロイド全身投与歴を有する患者が含まれていることから、対象者の飲酒量は全体として低く、飲酒と ONFH の関連が過小評価されている可能性がある。さらに、もう1つの理由として、1980 年代から現在に至る生活習慣の変化として、日本人男性の習慣飲酒率、多量飲酒率が減少していることも、関連を検出しづらい一因と考えられた。Hirota らの報告によると週当たりエタノール 320-799g の OR9.4 に対して週当たりエタノール 800g 以上の OR14.8 と上昇しており、320g を超えてもプラトーには達しておらず飲酒量が増えるほど OR は上昇している。本研究では近年の週当たりの飲酒量が少なくなっており、相対的に飲酒の OR が小さくなっている可能性があると考えられた。

喫煙については、過去の報告と同様に、本研究でも 1 日 20 本以上で有意にリスクが上昇し、OR は飲酒と同程度の 3 倍であった。このことから喫煙も ONFH の発症に対する主要な危険因子であり、1 日 20 本の喫煙が ONFH 発症の閾値であることが示された。近年日本では飲酒と同様に喫煙率は減少傾向にあるが、飲酒と違い喫煙の OR が過去の報告と相違がなかったことの原因として、飲酒と違い、喫煙の量反応関係は 20 本を超えると量反応関係がプラトーに達している可能性が考えられた。

本研究では、飲酒と喫煙は ONFH の発症の構成要因であるだけでなく、ONFH 発症に対して生物学的交互作用を示した。すなわち、飲酒と喫煙による ONFH 発症のメカニズムは類似している可能性がある。例えば、ONFH 発症メカニズムの1つとして循環障害の関与が報告されている⁸⁾。飲酒については一定量であれば血管拡張作用などが報告されているが、一定量を超えると血管収縮作用が出現し高血圧に関与することが報告されている⁹⁾。さらに1日飲酒 2 合以上の飲酒であれば心血管系のリスクが上がることを報告されており¹⁰⁾、「毎日 2 合」と考えれば本研究で検討した飲酒量(週当たり 320g 以上)と同程度である。また、喫煙は血管内皮細胞への障害により血管収縮、

高血圧、動脈硬化などをもたらす。したがって、飲酒と喫煙の血管収縮作用が合わさることにより ONFH の発症リスクがさらに上昇するという解釈も成り立つかもしれない。なお、飲酒、喫煙の ONFH の発症機序として血管収縮作用が関与しているかについては、今後基礎研究を含めた検証が必要である。

本研究の Limitation は、自記式質問票で情報を収集していることである。飲酒者、喫煙者は、飲酒量や喫煙本数を過小に報告する傾向があるかもしれない。ステロイド全身投与歴に関しては、各参加施設の担当医から対象者に尋ねたり、診療録から情報を転記することが一般的かもしれないが、本研究の症例は ONFH 患者、対照は非 ONFH 患者であり、思い出しバイアスや聞き取りバイアスの影響により、症例と対照で比較可能な情報を入手できない。そのため、自記式質問票の情報を使用せざるを得なかったが、ステロイドの量、期間について検討できなかったことは限界点である。

5. 結論

ONFH の発症に対して週当たり 320g 以上の飲酒と 1 日 20 本以上の喫煙は有意なリスク因子であり、関連の大きさは同等であった。さらにこれらの 2 因子は ONFH の発症に対して生物学的交互作用を示した。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 谷哲郎 安藤渉 高尾正樹 濱田英敏 福島若葉 菅野伸彦:特発性大腿骨頭壊死症発症の関連因子の検討～飲酒と喫煙は同等の関連があり相乗効果を示す第 47 回日本股関節学会。三重 2020.10.23-24

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) 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.
- 2) Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clinical orthopaedics and related research. 1988(234):115-23.
- 3) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2010;15(2):185-91.
- 4) 谷哲郎 安藤渉 福島若葉 濱田英敏 高尾正樹 伊藤一弥ら. 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.
- 5) Tanaka S, Yamamoto S, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Iso H, et al. Projecting the probability of survival free from cancer and cardiovascular incidence through lifestyle modification in Japan. Preventive medicine. 2009;48(2):128-33.
- 6) Yoon BH, Jones LC, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, Drescher W, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis Part 2:

Alcohol-Associated Osteonecrosis. The Journal of arthroplasty. 2019;34(1):169-74. e1.

- 7) Rothman KJ. Epidemiology: an introduction. New York: Oxford University Press. 2002.
- 8) Jarvik ME. Biological influences on cigarette smoking. NIDA research monograph. 1979(26):7-45.
- 9) Criqui MH, Langer RD, Reed DM. Dietary alcohol, calcium, and potassium. Independent and combined effects on blood pressure. Circulation. 1989;80(3):609-14.
- 10) Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2020;43(6):477-81.