

特発性大腿骨頭壊死症の潜在的危険因子

九州大学大学院 医学系研究科 整形外科

宮西 圭太、山本 卓明、入佐 隆彦
野口 康男、岩本 幸英

【はじめに】

特発性大腿骨頭壊死 (ON) は、主に 20 歳～ 50 歳代に発症し、軟骨下骨折からその後は変形性関節症にまで進展することもある疾患である。特にステロイド性 ON は、膠原病や腎臓移植後など基礎疾患を有する比較的若年の患者に、原疾患治療の為に用いたステロイド剤によって引き起こされる重篤な合併症の 1 つである。これまでに有効な外科的治療も数多く開発されたが、これにも限界はあり今後は予防法開発が必須の課題である。壊死が発生する前に、ハイリスク患者をスクリーニングできれば、特にステロイド性 ON の予防には有用であろう。

冠動脈疾患領域では、血液中のコレステロール輸送の指標として Apolipoprotein B/apolipoprotein Al 比 (Apo B/apo Al 比) の有用性が報告されている。ON も冠動脈疾患と同じく虚血性の病変である。本研究の目的は、危険因子としての Apo B/apo Al 比と ON の関連を検討することである。

【対象と方法】

被験者

Body mass index 30 以上の肥満者、虚血性心臓病、糖尿病患者、利尿剤や B-blocker の使用者は、病歴、心電図、血液・尿検査から除外した。

特発性 ON グループは、1996 年 8 月から 1997 年 9 月までに特発性大腿骨頭壊死の診断にて当科を受診した 50 人の患者から構成された。このグループはさらに 3 つのサブグループに分かれ、基礎疾患に対するステロイド使用歴のある 20 人 (ステロイド性、男：女 = 9 : 11、平均 40.9±15.9 才)、週 400ml 以上エタノール分の飲酒歴のある 18 人 (アルコール性、男：女 = 18 : 0、平均 44.0±9.8 才)、危険因子をもたない特発性 12 人 (特発性、男：女 = 7 : 5、平均 51.0±18.5 才) から構成された。コントロールグループは、ON の危険因子、股関節痛のない 50 人の volunteer (男：女 = 34 : 16、平均 44.4±14.5 才) から構成された。

壊死自体や変形性股関節症の Apo B/apo Al 比への影響を除外するため、外傷性 ON 患者と変形性関節症(OA) 患者についても検討した。外傷性 ON グループは、同時期に当科を受診し、股関節外傷に起因する ON

と診断された 9 人 (男:女=5:4、平均 30.3±10.9 才)、から OA グループは、同時期に当科にて OA と診断された 23 人 (男:女=7:16、平均 45.7±16.5 才) から構成された。ON 後の OA は除外した。両グループの患者とも、壊死に対する危険因子を認めなかった。

血液学的検査

すべての被験者に対して、早朝空腹時採血を施行した。コレステロールとトリグリセリドは酵素法にて、Apo AI と Apo B は比濁免疫法にて測定した。Apo B/apo AI 比の正常値は、男性で 0.51-0.87、女性で 0.45-0.73 である。

統計分析

- 1) 特発性 ON グループとコントロールの間で、単変量解析を施行した。ステロイド歴には Fisher's exact test、性別には chi-square test を、年齢・アルコール量 (ml/週)・喫煙本数 (本/日)・コレステロール・トリグリセリド・Apo B/apo AI 比には Student's t-test を用いた。
- 2) 単変量解析にて $p=1.0000$ 以外の因子に対して、多変量解析として stepwise dis-

criminant analysis を用いて解析した。Confounding factor の調整は多変量解析の過程で施行された。

- 3) 判別関数を用いて、Apo B/apo AI 比の骨頭壊死に対する sensitivity と specificity を、ステロイドやアルコールとの各種組み合わせで検討した。
- 4) 各グループでの、Apo B/apo AI 比異常高値出現率を比較した (chi-square test)。
- 5) 各グループ間で Apo B/apo AI 比の多重比較 (Scheffe's test) を施行した。
 $p < 0.05$ を有意とし、統計解析には SAS software を使用した。

【結果】

単変量解析

ステロイド、アルコール、Apo B/apo AI 比は特発性 ON グループとコントロールの間で $p=0.0001$ と有意差を認めた。コレステロールやトリグリセリドは 2 群間で有意差を認めなかった (表 1)。

危険因子		特発性ON	コントロール	P
		(N=50)	(N=50)	
ステロイド	+	20	0	0.0001
	-	30	50	
性別	male	34	34	1.0000
	female	16	16	
年齢		44.4±14.9	44.4±14.5	1.0000
アルコール(ml/week)		388.0±401.0	82.9±142.0	0.0001
喫煙(no./day)		17.6±19.0	7.4±13.3	0.0027
コレステロール(mg/dl)		192.7±34.1	203.8±34.1	0.1081
トリグリセリド(mg/dl)		121.9±39.9	109.9±46.1	0.1685
Apo B/apo AI比		0.85±0.24	0.62±0.18	0.0001

表1 単変量解析

危険因子	partial R ²	P
Apo B/apo A1比	0.1239	0.0004
ステロイド	0.2500	0.0001
アルコール	0.3163	0.0001
喫煙	0.0005	0.8327
コレステロール	0.0067	0.4268
トリグリセリド	0.0000	0.9938

表2 多変量解析

多変量解析

壊死と有意に関連性を認めた因子は、ステロイド (partial R² = 0.2500, p = 0.0001)、アルコール (partial R² = 0.3163, p = 0.0001)、Apo B/apo A1比 (partial R² = 0.1239, p = 0.0004) であった (表2)。

Sensitivity と Specificity

Apo B/apo A1比の Sensitivity は、ステロイドやアルコール単独より高かった。Apo B/apo A1比との組み合わせにより、ステロイドとアルコールの Sensitivity は、25%以上の改善を認めた (表3)。

Apo B/apo A1比の異常高値出現率

特発性 ON グループでは 50% に異常高値を認め、コントロール群では 6% であった

(p < 0.0001)。外傷性 ON グループ、OA グループでの異常率はそれぞれ 11.1%、8.7% であった (表4)。

危険因子	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Apo B/apo A1比	71.5	78.0
ステロイド	40.0	100.0
アルコール	46.0	90.0
ステロイド & Apo B/apo A1比	71.5	92.0
アルコール & Apo B/apo A1比	74.0	84.0
ステロイド、アルコール & Apo B/apo A1比	76.0	96.0

表3 Apo B/apo A1比、ステロイド、アルコールの各種組み合わせによる壊死判別の Sensitivity と Specificity

特発性大腿骨頭壊死	50.0
ステロイド	60.0
アルコール	38.9
特発性狭義	50.0
コントロール	6.0
外傷性大腿骨頭壊死	11.1
変形性股関節症	8.7

表4 Apo B/apo A1比異常高値出現率 (%)

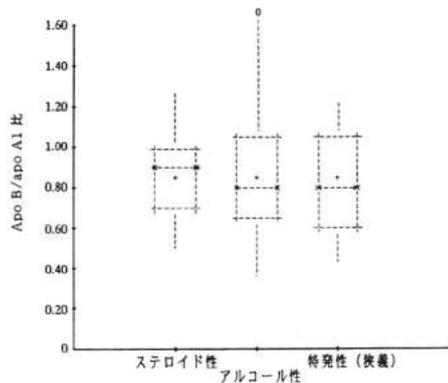
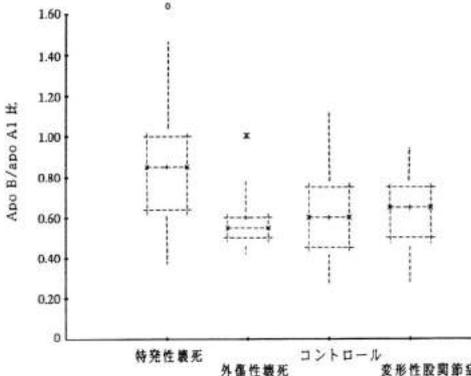


図1 Apo B/apo A1比の多重比較。特発性ONグループは、外傷性ON (p < 0.01)、コントロール (p < 0.001)、OAグループ (p < 0.001) より有意に高かった。外傷性ON、コントロール、OAグループおよびステロイド性、アルコール性、特発性グループの間には有意差は認めなかった。

多重比較

特発性 ON グループの Apo B/apo AI 比 (0.85 ± 0.24) は、外傷性 ON (0.59 ± 0.16 , $p < 0.01$)、コントロール (0.62 ± 0.18 , $p < 0.001$)、OA グループ (0.63 ± 0.18 , $p < 0.001$) より有意に高かった。外傷性 ON、コントロール、OA グループおよびステロイド性 (0.85 ± 0.20)、アルコール性 (0.86 ± 0.29)、特発性グループ (0.84 ± 0.24) の間には有意差を認めなかった (図 1)。

【考 察】

特発性大腿骨頭壊死症の自然経過では、MRI で壊死なしと診断された患者でさえも、数ヵ月後に壊死を発生していることがある。危険因子とされているステロイド服用者やアルコール多飲者では特にこの傾向が強い。このような controversial な偽陰性症例をコントロールから除外するため、本研究ではステロイド服用歴やアルコール多飲歴のある患者で、壊死発生を認めない患者は研究対象に含めなかった。多変量解析でのステロイド性とアルコール性グループのみかけ上の partial R^2 高値は、このコントロール群選択上の特殊性に影響されていると思われる。

本研究は、大腿骨頭壊死症の危険因子として、コレステロールやトリグリセリドといった一般に高脂血症の指標とされる検査項目より、Apo B/apo AI 比の方が優れた壊死患者

判別感度をもっていることを初めて示した。これは、コレステロールやトリグリセリドのような体内での静的な脂質量より、Apo B/apo AI 比で表される末梢へのコレステロール輸送傾向が重要であることを意味している。採血データ上、特発性 ON グループとコントロールの間でコレステロールやトリグリセリドに有意差を認めていないが、Apo B/apo AI 比高値による末梢への優位なコレステロール輸送と大腿骨頭自体がもつ脂質優位の解剖学的特徴により少なくとも局所的な脂質蓄積状態が起こっていたものと考えられる。壊死患者や動物モデルの大腿骨頭において過剰のコレステロール沈着が報告されているが、これはこの局所的脂質蓄積傾向に起因した結果ではないかと推察できる。

本研究は、cross-sectional な研究であるため、Apo B/apo AI 比と壊死の関連を確定するにはさらなる裏付けが必要である。しかし、この比と従来の危険因子であるステロイドやアルコールの組み合わせにより、壊死患者をより鋭敏に予測することが可能であり、今後特にステロイド性大腿骨頭壊死のハイリスク患者スクリーニングに有効である可能性が示唆された。

【結 論】

Apo B/apo AI 比高値と大腿骨頭壊死症は有意に関連を認めた。