

という仮説に沿った好成績が得られた。しかしSHRラット共同研の感染症発生のためにSHRSP/Izmの出荷停止し、追加実験が不可能となった。そこで長崎大学アニマルセンターで継代飼育されているSHRSP/Nagasakiを13から15週齢にかけての牡ラットを使用しHFC固形飼料とSP飼料の等量混合物投与の有無とステロイドホルモン負荷の有無で4群の実験を設定した(図5)。

ステロイドホルモン負荷はメチルプレドニゾロン10mgを1shotで背部に筋肉内注射を行った。

尚、HFC固形飼料とSP飼料を等量混合物投与の重点的観察のために10匹の15週齢ラットに4週間投与も行った。

### 【結果】

体重と血圧について: 15週齢で処置を開始したSP飼料のみ投与群(対照群)、HFC固形飼料とSP飼料を等量混合物投与群飼料のみ投与群(HFC+SP等量飼料投与群)、SP飼料のみ投与しステロイドホルモンを負荷した群(ステロイド負荷群)の3群を比較すると、対照群、HFC+SP等量飼料投与群、ステロイド負荷群の順で体重が増加していた。

血液生化学検査では総コレステロール値やトリグリセライド値が対照群に比較してHFC+SP等量飼料投与群、ステロイド負荷群ではほぼ倍値に上昇し高脂血症を呈したが、電解質は正常であった(図6)。HFC+SP等量飼料投与群間では総コレステロール値やトリグリセライド値の値にばらつきも見られた(図7)。

大腿骨頭の壊死の頻度は対照群が25%に比してHFC+SP等量飼料投与群、ステロイド負荷群は各々50%であった。またその壊死像は修復反応の少ない典型的なものが大部分であった(図8)。

### 【考察】

大腿骨頭の無腐性壊死のメカニズムとしてその疎血性変化の原因に血液凝固系の異常、血管およびその内皮の異常が最も考えられる。血管内皮に注目してみると内皮が傷害されると血栓をつくり、また血栓が生じれば血管内皮が傷害されるという悪循環が想定される。またNOは血管内皮細胞内のNOSで産生され血管平滑筋に作用し、主に血管拡張作用を有している。故に血流障害の原因として血管内皮およびNOは無腐性壊死のメカニズムのうえで重要である。

そこでNOS inhibitor投与でNO産生を阻害すれば大腿骨頭壊死発生に於ける血管内皮およびNOの関与が強調されるはずである。

一方厚生労働省の特定疾患研究では大腿骨頭壊死とステロイドホルモンやアルコールとの因果関係が疫学的調査から解明されつつある<sup>9)</sup>。ウサギなどの大腿骨頭壊死実験ではステロイドホルモン投与による高脂血症の関与が報告されている<sup>3)</sup>。一方、ラットは他の動物に比較して高脂血症を呈しにくい動物であるが他の動物に比較して純系で実験条件が均一化しやすく病因を解析することに適していると思われる。故にラットで高脂血症のモデルを樹立し大腿骨頭壊死の研究をすることは有意義と考えられる。NOS inhibitorと高コレステロール食を与えることで酸化コレステロールが作成されそれが血管壁に作用し取り込まれ動脈硬化や高脂血症を来すと考えられる。ラットでの高脂血症作成はIkeda等がSHRSPに心筋梗塞を作成方法を応用した<sup>2)</sup>。今回実験②、③からNOS inhibitorと高コレステロール食をSHRSPに投与すると大腿骨頭壊死の頻度が増加しており上記の仮説の正当性が窺える。

しかし今回の実験でHFC+SP等量飼料投与群間では総コレステロール値やトリグリセライド値の値にばらつきも見られたことは等量の混合飼料であり、餌が均一でなく、ラットに餌摂取の学習効果に起因すると考えられる。今後L-NNAの含有濃度を現行の1/3から1/4にした均一な飼料の作成が必要である。この飼料で凡そ15週齢のSHRSPに4週間以上の投与が可能となり、更に高頻度の壊死発生が期待できる。

大腿骨頭壊死の実験モデルとして使用される動物をMEDLINEで検索するとブタ、犬、ニワトリ、ウサギ、ラットの約70件の文献が渉猟できる。それらの文献の実験方法はステロイドホルモンの薬物負荷と外科的に血行遮断に大別される。ラットを使用した実験では血行遮断の報告はみられるがステロイドホルモンの負荷は成功していないようである。今回のステロイド負荷群が対照群に比較して総コレステロール値やトリグリセライド値がほぼ倍で、骨頭壊死の発生頻度が総じてHFC+SP等量飼料投与群と同様に50%であったことは予想された好結果であろう。しかし体重の減少即ち、異化の亢進は体重200gのラットにメチルプレドニゾロン10mgを1shot投与が過多と考えられ、減量投与や投与時期な

どの検討が必要である。ラットは純系で実験条件を均一化しやすく、病因の解析に適するが、高脂血症を呈しにくく、ステロイドホルモンの代謝やレセプターなども他の動物に比較して若干異なることに起因しているかもしれない。しかしステロイドホルモン負荷が壊死頻度に影響を及ぼす傾向が見られたことは人体の大腿骨頭壊死と類似し興味深い。今後この4群の実験数の増加やNOS inhibitor投与による影響はみるためeNOS iNOS それに関連するendothelin。I, II等の免疫組織化学検索が必要である。

### 【まとめ】

・SHRSPにNOS inhibitor含有高コレステロール食投与やステロイドホルモンの負荷を行い、大腿骨頭壊死の動態を観察した。

・SHRSPの大腿骨頭壊死に血管内皮細胞、NOSや高脂血症の壊死への関与が示唆された。

・また実験数が少ないがSHRSPにおいてステロイドホルモン負荷が大腿骨頭壊死の頻度に影響を及ぼす傾向が見られた。

### 【研究発表】

#### 1. 論文発表

Kenji kumagai, Masahiro Wada, Masahiko Suzuki, Masami Niwa, Hiroyuki Shindo: Osteonecrosis of the Femoral Head in Spontaneously Hypertensive Rat (SHR). *Clinical and experimental hypertension* 23(5). 408,2001.

熊谷謙治、和田政浩、丹羽正美、進藤裕幸: SHRにおける大腿骨頭壊死のNOS阻害薬の影響。日本リウマチ関節外科学会誌 19巻. Suppl. 144, 2000

#### 2. 学会発表

熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、村田雅和、丹羽正美、進藤裕幸 SHR大腿骨頭壊死における高脂血症の関与 第37回SHR学会（平成13年10月6日長崎市）

熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、村田雅和、丹羽正美、進藤裕幸 SHRにおける大腿骨頭壊死 第22回九州リウマチ学会（2001年9月9日熊本市）

K. Kumagai, M. Wada, M. Suzuki, M. Niwa, H. Shindo Osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rat (SHR) strains 10th

International Symposium on SHR and Molecular Medicine May 2-4 2001 Berlin-Buch

熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、丹羽正美、進藤裕幸 第10回国際SHR学会（2001年5月2～4日ドイツ国ベルリン・ブッフ市）

熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、村田雅和、丹羽正美、進藤裕幸 SHRにおける大腿骨頭壊死のNOS阻害薬の影響 第28回日本リウマチ・関節外科学会（平成12年10月21日岡山市）

熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、村田雅和、丹羽正美、進藤裕幸 SHR大腿骨頭壊死モデルの至適条件 第36回SHR学会（平成12年7月15日京都市）

### 【参考文献】

- 1) Hirano, T., Iwasaki, K. and Yamane Y.: Osteonecrosis of the femoral head of growing spontaneously hypertensive rats. *Acta Orthop.* 59:530-535 1988.
- 2) Ikeda .K.: Nitric oxide deficiency induces myocardial infarction in hypercholesterolaemic stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 24. 0344-348, 1997.
- 3) Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jinguishi S, Noguchi Y, Iwamoto Y. : A high low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a potential risk factor for corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology* 40 ( 2 ) :196-201, 2001.
- 4) Naito S et al.: Femoral head necrosis and osteopenia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs). *Bone*, 14 ( 5 ) .745-753, 1993
- 5) 田中 隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング—4年間の集計報告—：厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成12年度研究報告書.1-4

# 特発性大腿骨頭壊死症における修復血行のvariation

柘原 俊久、渥美 敬、平沼 泰成、戸嶋 潤、玉置 聡  
(昭和大学藤が丘病院整形外科)

骨頭の虚血を基盤とする疾患である特発性大腿骨頭壊死症の病態を理解する上で、我々は大腿骨頭栄養動脈の選択的動脈造影を行い、in-vivoでの血行動態を調査してきた。以前から報告してきた我々の手技により、解剖学的破格が存在してもSRA (superior retinacular artery)、IRA (inferior retinacular artery) という2つの主たる骨頭栄養動脈を描出しうる。今回の検討では、単純X線像より帯状硬化像を基準に算出した壊死範囲の大きさと血管造影所見を対比させることにより、本疾患における『病変の大小』と血行との関係を調査した。

## 目的

特発性大腿骨頭壊死症罹患骨頭の血行変化をin-vivoにて明らかにするために我々の施設では大腿骨頭栄養動脈の選択的動脈造影を行い報告してきたが<sup>1) 2)</sup>、平成4年度デジタルX線画像診断装置導入以降所見をDigital subtraction angiography (以下、DSAと略す。)として記録しており、目的とする血管のより詳細な検討が可能となった<sup>3) 4)</sup>。今回の研究では骨頭の主たる栄養動脈であるsuperior retinacular artery (以下、SRAと略す)のみならず、Inferior retinacular artery (以下、IRAと略す)も含めた血管走行と壊死域の大きさとの関係を検討し、本疾患における病変の大小と栄養血管の関係を検討することである。

## 対象および方法

デジタル画像診断装置を用いて大腿骨頭栄養動脈の選択的動脈造影を施行した特発性大腿骨頭壊死症18例21関節を対象とした。症例の内訳は男性14例女性4例、ステロイド性9例9関節、アルコール性6例8関節、狭義の特発性3例4関節、病期はStage 2が10関節、Stage 3が8関節、Stage 4が3関節、検査時年齢は平均38歳(25-59歳)であった。これらの症例に対し、単純X線像より骨頭全体にしめる壊死域の割合をデジタイザーにて算出し壊死域のvolumeとした。このうち、単純X線正面像におけるvolumeをAPV、側面像におけるvolumeをLVとした。

血管造影所見は分界部に流入するSRA、IRAに注目した結果よりTypeA、B、Cの3群に分類した。TypeAはSRAが骨頭荷重部を越えて内側まで進入しIRAには増生、延長を認めないタイプであり、分界部はSRA由来の血行により造影される。TypeBはSRAが骨頭荷重部を越えて内側まで進入しIRAに増生、延長を認めるタイプであり、分界部はSRAおよびIRA由来の血行により造影される。TypeCは増生、延長するIRAは観察されるものの、骨頭荷重を越えて内側に進入するSRAが観察されないタイプであり、分界部はSRAおよびIRA由来の血行により造影される。そして今回計測したAPV、LVの結果と血管造影所見を対比させることにより、本症罹患骨頭に観察される血行形態と壊死の大きさの関係に対する検討を行った。

## 正常大腿骨頭の造影所見

大腿骨頭の正常血管系に関しては、大出<sup>5)</sup>の報告を参考にした。骨頭内に描出されるのは主にSRAの本幹であり、epiphyseal scarの中枢側を弧状を描いて骨頭中央まで描出される。それより末梢の血管は正常例では明らかには造影されない。IRAは内側回旋動脈の起始部より直接分岐し骨頭内下方に達するが正常では造影されない(図1)。

## 結果

分界部に流入するSRA、IRAに注目した今回の造

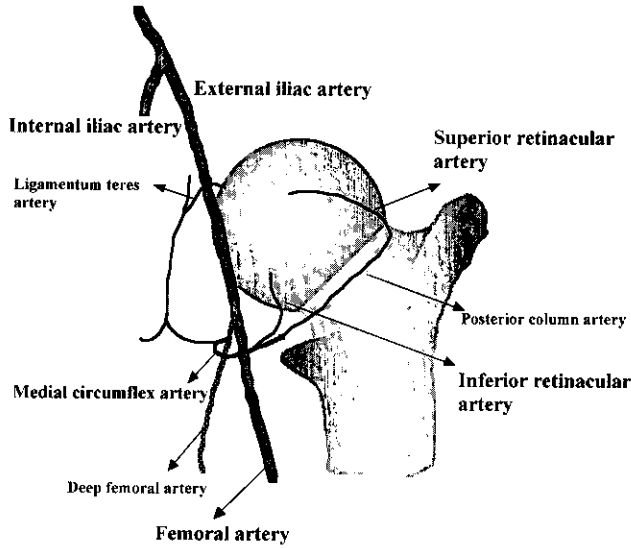


図1. 選択的動脈造影で観察される血行経路

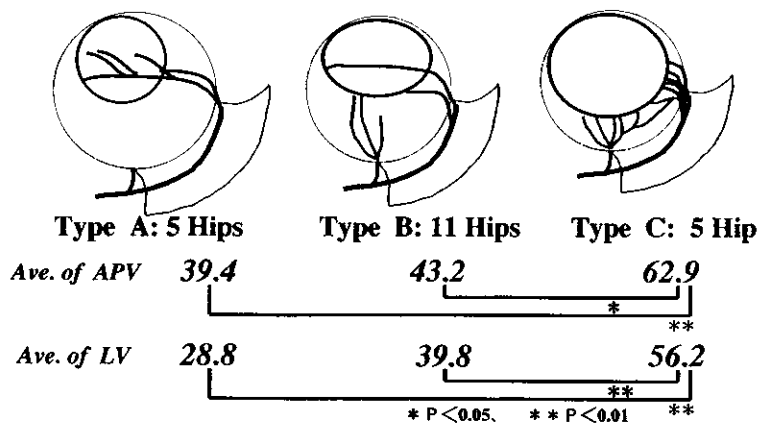


図2. DSAと壊死域volumeの関係

影所見の分類より、対象とした21関節はTypeA 5関節、TypeB 11関節、TypeC 5関節に分類された。造影所見とAPVの関係においては、骨頭荷重部を越えて内側まで進入するSRAを認めるタイプであるTypeA、Bの症例に比べ、骨頭荷重部を越えて内側まで進入するSRAが認められないTypeCの症例において有意に壊死volumeが大きい傾向を認めた。また、造影所見とLVの関係においても同様に骨頭荷重部を越えて内側まで進入するSRAを認めるタイプであるTypeA、Bの症例に比べ、骨頭荷重部を越えて内側まで進入するSRAが認められないTypeCの症例において有意に壊死volumeが大きい傾向が認められた(図2)。

## 症例

症例1 :25歳男性、アルコール性大腿骨頭壊死症 厚生労働省分類ではStage 4、Type C-1である。単純X線正面像から算出したAPVは34.6%と比較的小範囲の壊死域を有する。骨頭栄養動脈の造影ではSRAが骨頭荷重部を越えて内側にまで達しており、IRAは増生を認める。分界部への血行はSRA、IRA両方から観察される。造影所見の分類ではTypeBに分類される(図3)。

症例2 :36歳男性、ステロイド性大腿骨頭壊死症 厚生労働省分類ではStage2 TypeC-2である。単純X線正面像から算出したAPVは72.0%と広範な壊死域を有する。骨頭栄養動脈の造影では骨頭荷重部を越えて内側にまで達するSRAは観察されずIRAも増生は認めるものの骨頭荷重部には達せず、骨頭荷重部に広範な無血管野を認める。分界部への血行はSRA、IRA両方から観察される。造影所見の分類ではTypeCに分類される(図4)。

## 考案

以前から我々が報告してきた手技により、内腸骨動脈と外腸骨動脈の両方の経路からアプローチすることによりSRA、IRA両方の血行をより確実に明瞭に描出可能となった<sup>3)</sup>。今回の研究においてはこのSRA、IRAから分界部へ達する修復血行を詳細に検討した。今回の検討において得られた所見のうち特に注目すべき点は2つある。まずひとつは血管造影所見の分類においてTypeBやTypeCに分類された症例に認められたように分界部に流入する血行にはSRAのみならずIRA由来の血行が存在することである。これは本症罹患関節において一度生じた骨頭の虚血状態に対しSRAのみならずIRAからも修復に関与する血行が存在するものと考えられる。もう一点は、骨頭荷重部を越えて内側まで進入するSRAを認めるタイプであるTypeA、Bの症例に比べ、骨頭荷重部を

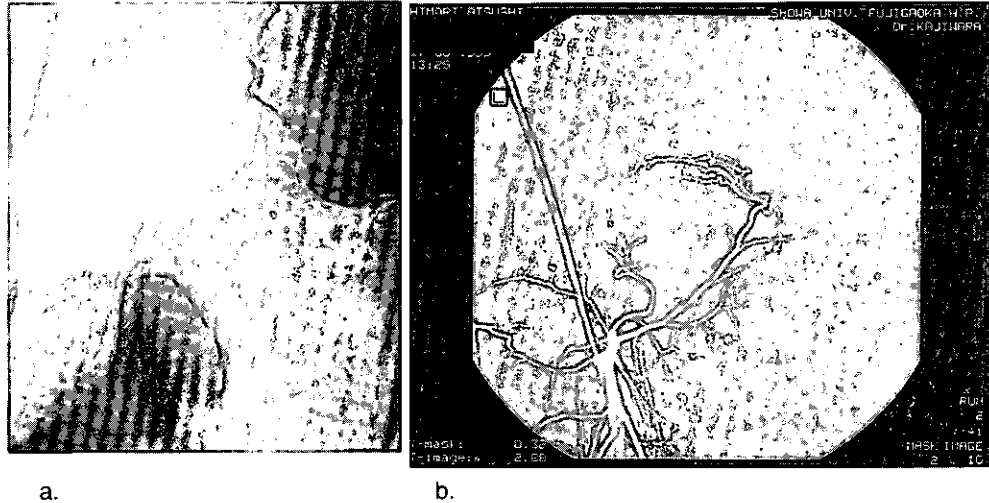


図3. 症例1 25歳男性 アルコール性大腿骨頭壊死症  
 a 単純x線正面像における壊死域volume (APV) は34.6%  
 b 血管造影所見の分類ではTypeBに分類される。

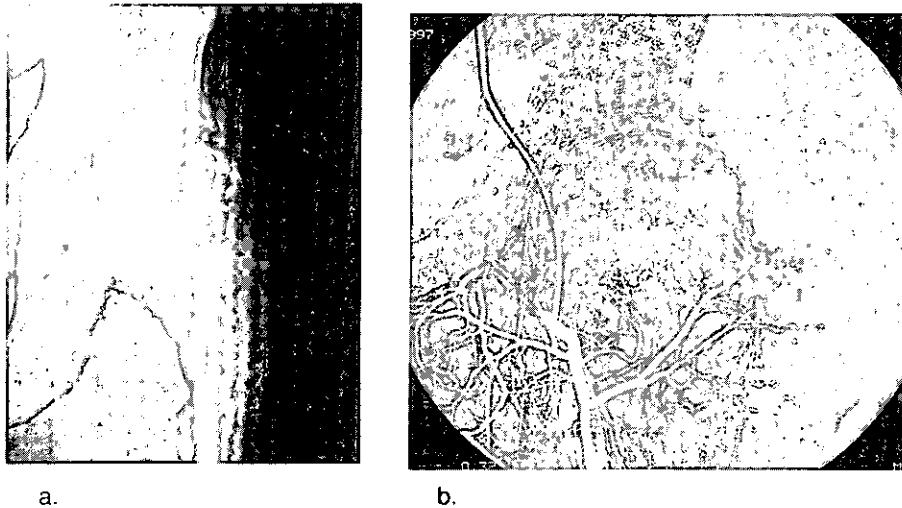


図4. 症例2 35歳男性 ステロイド性大腿骨頭壊死症  
 a 単純x線正面像でのAPVは72.0%  
 b 血管造影所見の分類ではTypeCに分類される。

越えて内側まで進入するSRAが認められないTypeCの症例において有意に壊死volumeが大きい傾向を認めた点である。つまり、ひとたび生じた骨頭の虚血に対しSRAのみならずIRAもその修復に関与するが、SRA由来の修復血行のパターンが本症の壊死域の大小を決める要因となっている可能性が示唆されたものと考えている。

#### 参考文献

- 1) 渥美 敬：大腿骨頭壊死症の治療における選択的動脈造影の意義. 日整会誌, 72: 407-417, 1998.
- 2) Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K, et al. Revascularization in nontraumatic osteonecrosis of the femoral

head. Clin Orthop 1996; 325: 168-173.

- 3) 柘原俊久ほか：デジタルX線画像診断装置を用いた大腿骨頭栄養動脈の選択的動脈造影法。別冊整形外科38：51-57, 2000.
- 4) 柘原俊久ほか：特発性大腿骨頭壊死症に対するDigital subtraction angiogram-Inferior retinacular artery およびLigamentum teres arteryからの血行の検討 - 厚生省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会平成11年度研究報告書:61-62, 2000.
- 5) 大出武彦：選択的血管造影からみた特発性大腿骨頭壊死. 日整会誌, 53, 293-305, 1979.

# 壊死域局在と臼蓋の三次元的位置関係

柁原 俊久、渥美 敬、平沼 泰成、戸嶋 潤、玉置 聡  
(昭和大学藤が丘病院整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症における荷重と壊死域局在の関係を三次元的に把握するため、単純X線像に加え種々の股関節屈曲位で撮影したCTを用いて骨頭の壊死域局在と臼蓋の位置関係を検討した。TypeA、TypeBなどの極めて限局した壊死域を有する症例においてもCTでの帯状硬化像と臼蓋前縁が種々の股関節屈曲位においても一致する症例が多く認められ、小範囲型の壊死においても壊死発生に際しては荷重の影響を受けているものと考えられた。

## 目的

特発性大腿骨頭壊死症（以下、IONと略す。）はその局在の面からも種々のvariationが存在し、本研究班が提示したごとく臼蓋との位置関係により4 Typeに分類される。このうちType C1、C-2などの広範な壊死域を有する例では、臼蓋荷重部に相対する骨頭荷重部に壊死域が存在することから、荷重と壊死域局在の関係が理解しやすいが、内側に限局した壊死域を有し外側に十分な健常域の残存を認めるType AやType Bの症例においては、荷重と壊死域局在の関係が理解しにくい。本研究の目的は、日常の股関節の動きのなかでの臼蓋に対する壊死域局在を

独自の方法で撮影したCTを用いて詳細に検討することである。

## 対象および方法

対象は特発性大腿骨頭壊死症36例50関節、男性26例女性10例、誘因はステロイド性18例、アルコール性10例であり、検査時年齢は平均39歳（16-59歳）であった。厚生労働省新分類での病期Stage 2 が15関節、Stage 3 が28関節、Stage 4 が7関節であり、病型は壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるType Aが2関節、壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3以上2/3未満に存在するType Bが10関節、壊死域が

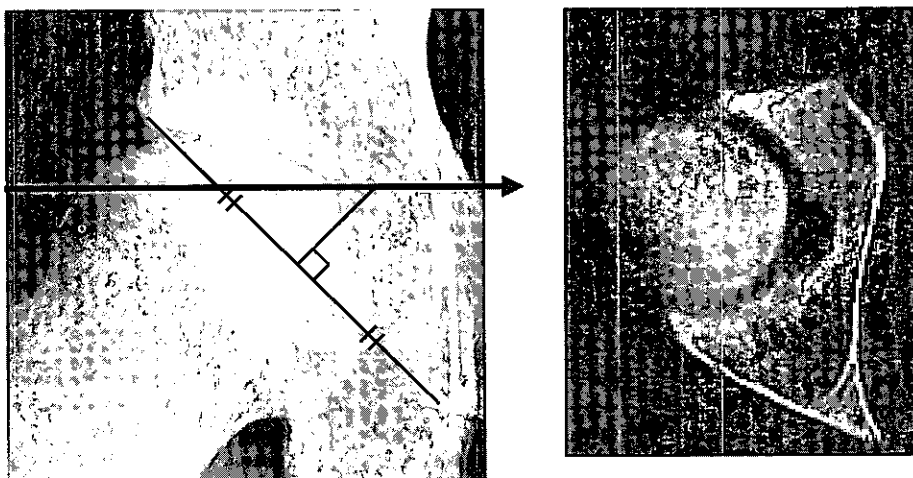
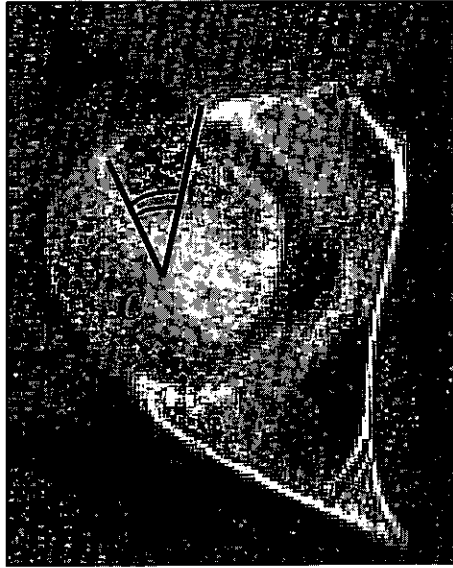


図1：CTの検討高位  
臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直二等分線が臼蓋と交差した高位を骨頭の荷重高位とし、この高位でのスライスを検討に用いた



A： 臼蓋前縁

B： 骨頭帯状硬化像前縁

C： 骨頭中心

帯状硬化像が臼蓋外側縁より外側：正  
 帯状硬化像が臼蓋外側縁より内側：負

図2：CT計測方法

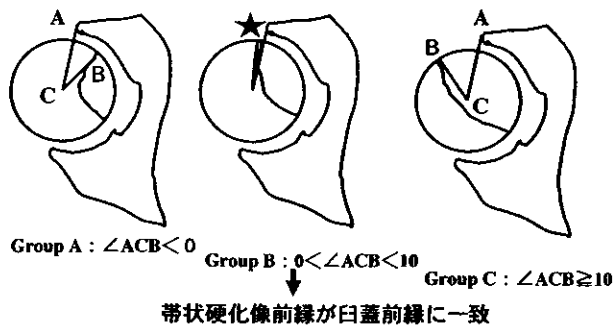


図3：CTにおける壊死域局在の分類

臼蓋荷重面の内側2/3以上におよぶ壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるType C-1が12関節、壊死域の外側端が臼蓋縁を越えるType C-2が26関節であった。

これらの症例に対し、通常の立位すなわち股関節伸展位での荷重下における臼蓋に対する壊死域局在を把握するため、股関節伸展位内外旋中間位で臼蓋上縁から小転子まで2 mmスライスにてCTを撮影した。次に階段昇降などの股関節屈曲位での荷重下における臼蓋に対する壊死域局在を把握するため、股関節30°、45°屈曲位でCTを撮影し同様の検討を行った。このうち、今回の検討に用いたCTの高位であるがこれは以前の厚生省病期病型分類において提唱された本症における荷重面の決定方法を参考に<sup>6)</sup>、CTのスカウトビューにて臼蓋縁と涙痕下縁を

結ぶ線の垂直2等分線が臼蓋と交差した高位を骨頭の荷重高位と決め、この高位における臼蓋前縁と骨頭帯状硬化像前縁の位置関係を検討した(図1)。計測方法は、臼蓋前縁をPoint A、骨頭帯状硬化像前縁をPoint B、骨頭中心をPoint Cとして角ACBを計測、得られた角度において骨頭帯状硬化像が臼蓋前縁より外側に位置する場合を正、内側に位置する場合を負として算定し(図2)、得られた角度より3つのグループに分類した。Group AはACB角が0°未満のもの、Group Bは0以上10°未満、Group Cは10°以上のものとした(図3)。

### 結果

対象とした47関節は今回行ったCTを用いた分類では、Group A 1関節、Group B 8関節、Group C 41関節に分類された。

厚生労働省病型分類とCT分類との対比では、まず小範囲群であるType A、Type Bの合計12関節中7関節は、CTにおいて前方臼蓋縁と骨頭帯状硬化像前縁が一致するGroup Bに分類された。この7関節のうち5関節は股関節屈曲位CTにおいても帯状硬化像前縁は臼蓋前縁と一致していた。

広範囲壊死群であるType C-1、C-2の合計38関節中Type C-1の1関節をのぞく37関節は帯状硬化像が臼蓋前縁より外側に広く位置するGroup Cに分類された。Group Cに分類された広範囲群37関節中27関節は30°、もしくは45°股関節屈曲位CTにおいて帯

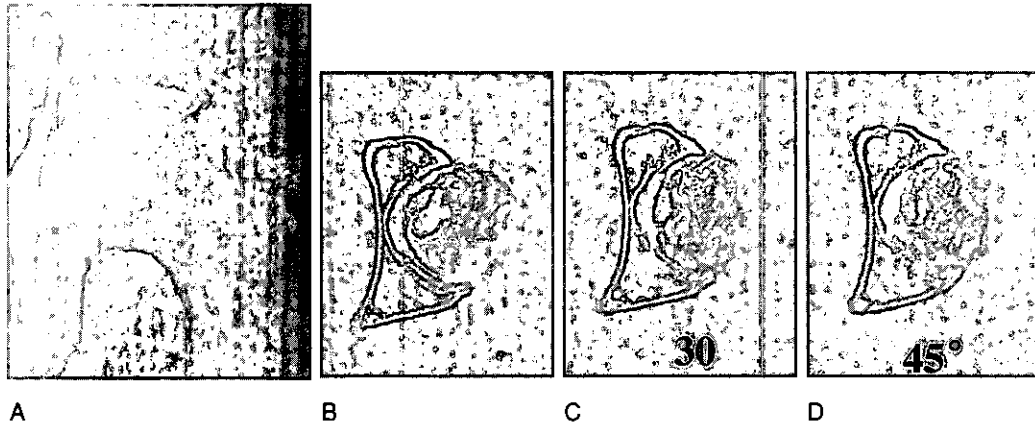


図4：50歳 男性、アルコール性大腿骨頭壊死症

- A：単純X線による厚生労働省病期分類では、Type C-1に分類される  
 B：股関節伸展位のCTでは帯状硬化像前縁は白蓋前縁の外側に位置するGroupe Cに分類される  
 C、D：30°、45° 股関節屈曲位CTでは、いずれも帯状硬化像前縁は白蓋前縁に一致する

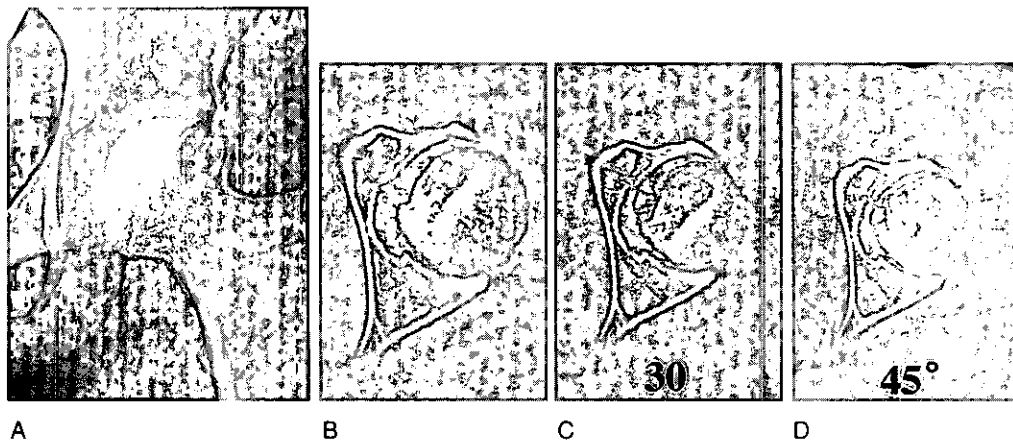


図5：25歳 女性、ステロイド性大腿骨頭壊死症

- A：単純X線による厚生労働省病期分類では、Type Aに分類される  
 B：股関節伸展位のCTでは帯状硬化像前縁は白蓋前縁の一致するGroupe Bに分類される  
 C、D：30°、45° 股関節屈曲位CTにおいても、帯状硬化像前縁は白蓋前縁に一致する

状硬化像は白蓋縁と一致していた。

#### 症例供覧

症例1：50歳男性、アルコール性大腿骨頭壊死症。単純X線による厚生省分類Type C-1、CTによる我々の分類でGroup Cに分類され、屈曲位CTでは骨頭帯状硬化像前縁は白蓋前縁に一致していた（図4）。  
 症例2：25歳女性、ステロイド性限局した壊死域を有する厚生省分類Type Aの小範囲型である。CTによる我々の分類ではGroup Bに分類され、股関節屈曲位CTにおいても同様に帯状硬化像前縁は白蓋前縁と一致していた（図5）。

#### 考案

本症の病態はまだ完全には理解されていない。本症がなぜ起こるのかという見地から、種々の動物実験系によるアプローチが幾多行われているが、未だヒトに実際に生じているような骨頭圧潰を伴った骨壊死発生の報告はない。我々は本症においてなぜ壊死域に大小のvariationが存在するのかという点に注目し、主に臨床データを用いて本症の病態解明に臨んできた。

壊死域の大小を論じる場合、尺度となるのは画像診断上での壊死域のvolumeとその局在と考えられる。そしてそのどちらにも三次元的な検討が不可欠



である。

高取らはMRIの検討より、本症の病変局在には三次元的に一つの規則性が存在することを報告している。小さな壊死はより大きな壊死にふくまれ、骨頭の前上方やや内側部分が常に壊死域に含まれるとしており、その理由としてこの部分が体肢循環の最も末梢であり循環不全が起りやすいからであると述べている<sup>8) 9)</sup>。我々は以前から本症罹患関節の血行動態を選択的動脈造影法を用いて調査し<sup>1) 2)</sup>、骨頭を栄養するSuperior retinacular artery と Inferior retinacular artery から分界部に至る修復血行の存在を報告しており<sup>3)</sup> 修復血行の見地から考えても概ね高取らの意見を支持するものであるが、実際の股関節においてはこの体肢循環の問題に加えて、骨頭が日常生活動作のなかで受ける臼蓋関節面からの荷重の影響はやはり無視できない要素と考える。荷重と壊死域局在の関係を正しく理解するためには、単純X線正面像のみからの検討では不十分であり病変の前後方向への広がりも把握することが望まれるが、開排位で撮影する単純X線ラウエンスタイン像は荷重下での臼蓋と壊死域の位置関係を的確に描出しているとはいえない。この点において我々は、前後方向の病変局在の把握に適したCTを検討手段として選択した。加えて、臼蓋に対する壊死域局在は日常の股関節の動きの中で種々に変化するものと考えられる。この点において股関節伸展位で撮影されたCTの検討のみでは、立位における臼蓋と壊死域の位置関係を描出しているのみであり、階段昇降や蹲踞等の荷重下における臼蓋と壊死域局在の関係は反映されていない。

今回の検討に用いた股関節屈曲位でCTを撮影する方法は、圧潰が生じたIONにおける関節不安定性を検証するために我々が考案した方法であるが<sup>4)</sup> <sup>5)</sup>、今回は検討高位を変えて壊死域の前後方向の局在判定に用いた。

今回の検討にて注目すべき結果は、極めて限局した小範囲壊死を有する群のなかに、種々の股関節屈曲位においても帯状硬化像前縁と臼蓋前縁が一致する症例が多く認められことである。この結果は、単純X線像のみからでは壊死域局在と荷重の関係が明らかとはいえない極めて限局した小範囲の壊死域を有する症例においてもその発生においては確実に荷重の影響を受けている可能性が示唆された所見と考えられる。

一方、骨頭帯状硬化像が臼蓋外側縁よりも広く外側に位置する例においては骨頭を吸盤のように取り囲む関節唇を中心とする軟骨性臼蓋の関与が想像される。少数ではあるが関節造影後にCTを行った例において、描出された前方関節唇と帯状硬化像前縁が一致する症例も認められており、骨性臼蓋のみならず軟骨性臼蓋の存在を加味した今後の検討を要すものと考えられた。

我々は本症の病態を、全身性に生じた虚血に対し発生した修復血行の頓挫と考えている<sup>1) 2)</sup>。虚血はかなり広い範囲で生じているが一方で必ず修復血行が発生する。しかしながらこの修復血行を頓挫させる要因により最終的に血行修復が得られなかった範囲が修復の最前線である分界部を境して壊死域として残る。以上の見地から考えた場合、極めて限局した小範囲壊死例においてもその局在には臼蓋からの荷重の関与が強く示唆された今回の結果は、本症の病態解明の一助となるものと考えている。

## 結 語

大腿骨頭壊死症の壊死域局在と臼蓋の位置関係を種々の股関節屈曲位でのCTにより検討した。小範囲に限局する例においては各屈曲位で帯状硬化像前縁は臼蓋前縁と一致しており、極めて限局した小範囲壊死においても壊死域局在の決定においては臼蓋から伝達される荷重の影響を受けているものと考えられた。

## 文 献

- 1) Atsumi, T., Kuroki, Y.: Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteone-crisis. Clin. Orthop. 277:22-30, 1992.
- 2) Atsumi, T et al.: Revascularization in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Clin. Orthop. 325:168-173, 1996.
- 3) 柘原俊久ほか：特発性大腿骨頭壊死症に対するDigital subtraction angiogram: Inferior retinacular artery およびLigamentum teres artery からの血行の検討。厚生省特定疾患対策研究事業骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会平成11年度研究報告書.61-62, 2000.
- 4) 柘原俊久ほか：大腿骨頭壊死症に対する動態CT -矢状面における関節不安定性・不適合の

検討-. Hip Joint, Vol. 25:223-228,1999.

- 5) 柘原俊久ほか：CTを用いた大腿骨頭壊死症における関節不安定性の検討.別冊整形外科38：44-50,2000.
- 6) 小野啓郎：大腿骨頭壊死症の診断基準、病型分類、病期。厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、昭和62年.
- 7) 高岡邦夫ほか：特発性大腿骨頭壊死症診断基準・病型分類・病期分類（平成13年度6月改定案）.厚生労働省特定疾患対策研究事業骨関節系疾患調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会.
- 8) Takatori,Y.et al.:Avascular necrosis of the femoral head: Natural history and magnetic resonance imaging. J Bone Joint Surg.75-B:217-221,1993.
- 9) 高取吉雄ほか：特発性大腿骨頭壊死症の病因仮説 -MR画像からの推論- .Hip Joint 00Vol .26:130-132,2000.

## ステロイド投与家兎骨壊死モデルにおける 末梢血流改善薬および抗凝固薬の効果に関する研究

松本 忠美 (金沢医科大学整形外科教授)  
二見 智子、西野 暢 (金沢医科大学整形外科)  
堀井 健志、加畑 多文、柳下 信一 (金沢大学整形外科)

ステロイド投与家兎骨壊死モデルに末梢血流改善剤 (PGE<sub>1</sub>) および抗凝固剤 (低分子ヘパリン: LMWH) を投与し、血液生化学的所見および病理学的所見についての検討を行った。PGE<sub>1</sub> 投与により血液生化学的所見においては凝固系・脂質系に影響を与えず骨壊死発生も抑制されなかった。また、LMWH投与ではステロイド投与による脂質系の亢進を抑制したにもかかわらず骨壊死発生は抑制されず、さらにLMWH200群では骨壊死面積の拡大を認めた。これらの結果より、本モデルにおいては脂質系の亢進の抑制のみでは骨壊死発生の抑制が困難であること、ステロイド性骨壊死は血栓形成と言うよりむしろ骨内微小循環の破綻が原因であると考えられた。

### A. 研究目的

近年、ステロイド性骨壊死は凝固能亢進による血栓形成に基づく虚血が病因であるという説が注目されてきているが、未だ決定的な原因究明には至っていない。ステロイドの作用には、血管内皮細胞の障害、凝固能の亢進、血清脂質の上昇などがある。一方、LipoPGE<sub>1</sub>には血小板凝集能抑制作用および血管拡張作用による末梢血流改善作用があり、以前松本ら<sup>1)</sup>は、PGE<sub>1</sub>をステロイドと共に投与することでステロイド投与による大腿骨頭血流量低下が改善されることを報告し、大腿骨頭壊死症におけるPGE<sub>1</sub>の予防的投与の有効性を示唆した。

また、低分子ヘパリンには、抗凝固作用、酵素抑制作用、脂質系の抑制作用などがあり、ミレーら<sup>2)</sup>は血栓症誘発家兎モデルに低分子ヘパリンを投与した実験において、有意に抗血栓効果を認めたと報告している。したがって、ステロイド投与家兎骨壊死モデルにLipoPGE<sub>1</sub>および低分子ヘパリンを投与することにより骨壊死発生の予防および病態解明の確立につながる可能性がある。そこで今回我々は、ステロイド投与家兎において末梢血流循環改善薬であるLipoPGE<sub>1</sub> (以下PGE<sub>1</sub>) および抗凝固薬である低分子ヘパリン (以下ヘパリン) を投与し、血液学的所見および病理学的所見について検討した。

### B. 研究方法

体重約3.5kgの雌の成熟日本白色家兎に対し体重1kgあたりメチルプレドニゾロン 4 mgを右殿筋内に1回筋注した群をステロイド単独群 (以下St単独群: control)、ステロイドとともにPGE<sub>1</sub> 1.5 μg/kgを耳静脈より投与開始し、以後2週間連日投与した群をPGE<sub>1</sub>群、ステロイドとともに低分子ヘパリン100単位/kgを右殿筋内に筋注し、以後2週間連日投与した群をヘパリン100群、同様に低分子ヘパリン200単位/kgを投与した群をヘパリン200群とし、各々10羽ずつ作製した (図1)。

これらに対しステロイド投与前、投与後3日、1週、2週において耳動脈より採血を行い、凝固系、脂質系の変動について検討した。また、すべての群においてステロイド投与後2週の時点で犠牲死とし、両大腿骨のH-E染色標本を作製してその病理組織学的所見について検討した。骨壊死の判定は、骨髄の造血細胞および脂肪細胞の壊死に加え、骨細胞のempty lacunaeや核の濃縮を呈するものとした。骨壊死部面積は、1大腿骨あたりに作製されたスライスのうち最大のものを評価の対象とした。光学顕微鏡で撮影した骨壊死部の写真をコンピューターに取り込み、画像解析用ソフト (NIH image) を用いて壊死部辺縁をトレースし、面積を測定した。

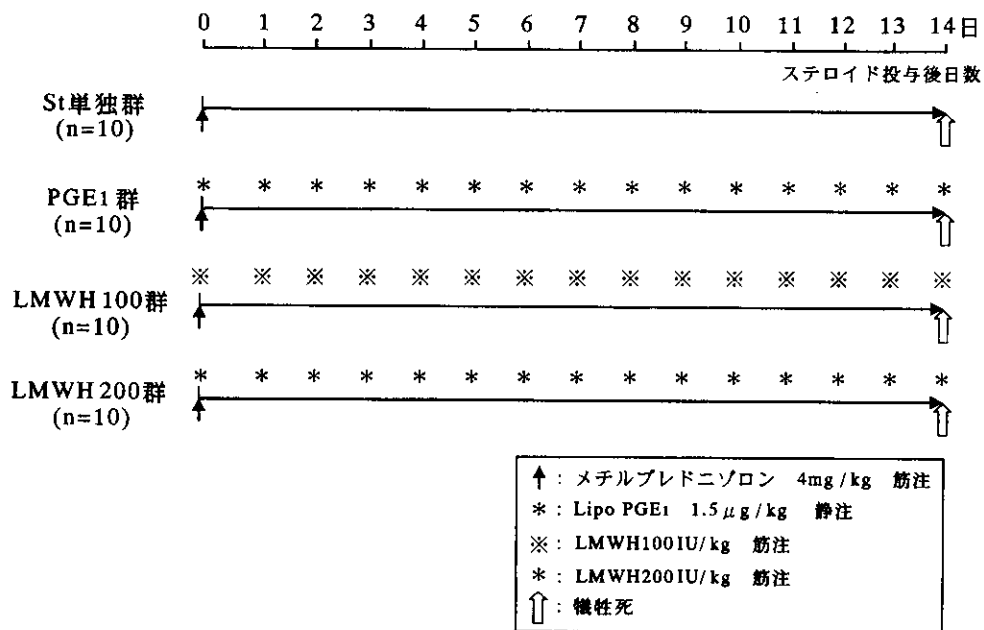


図 1. 各群における薬剤の投与方法

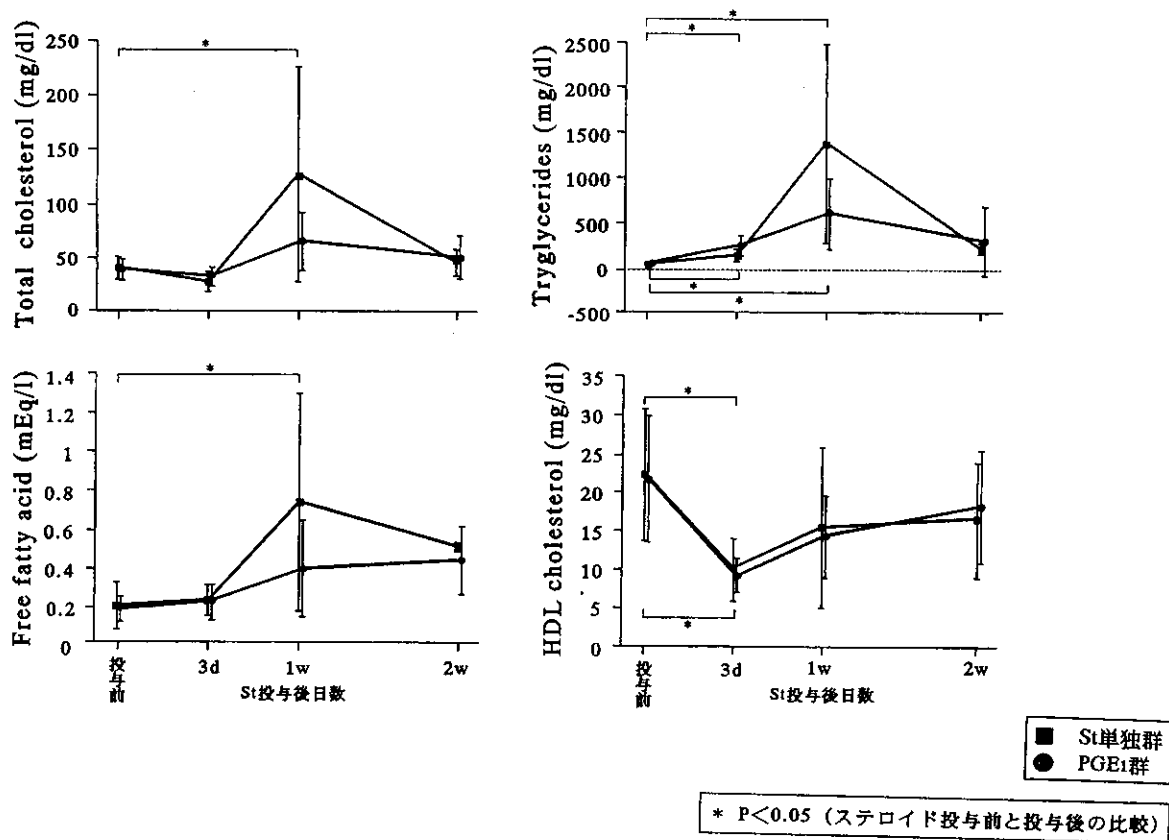


図 2. PGE1 群の脂質系における経時的変化

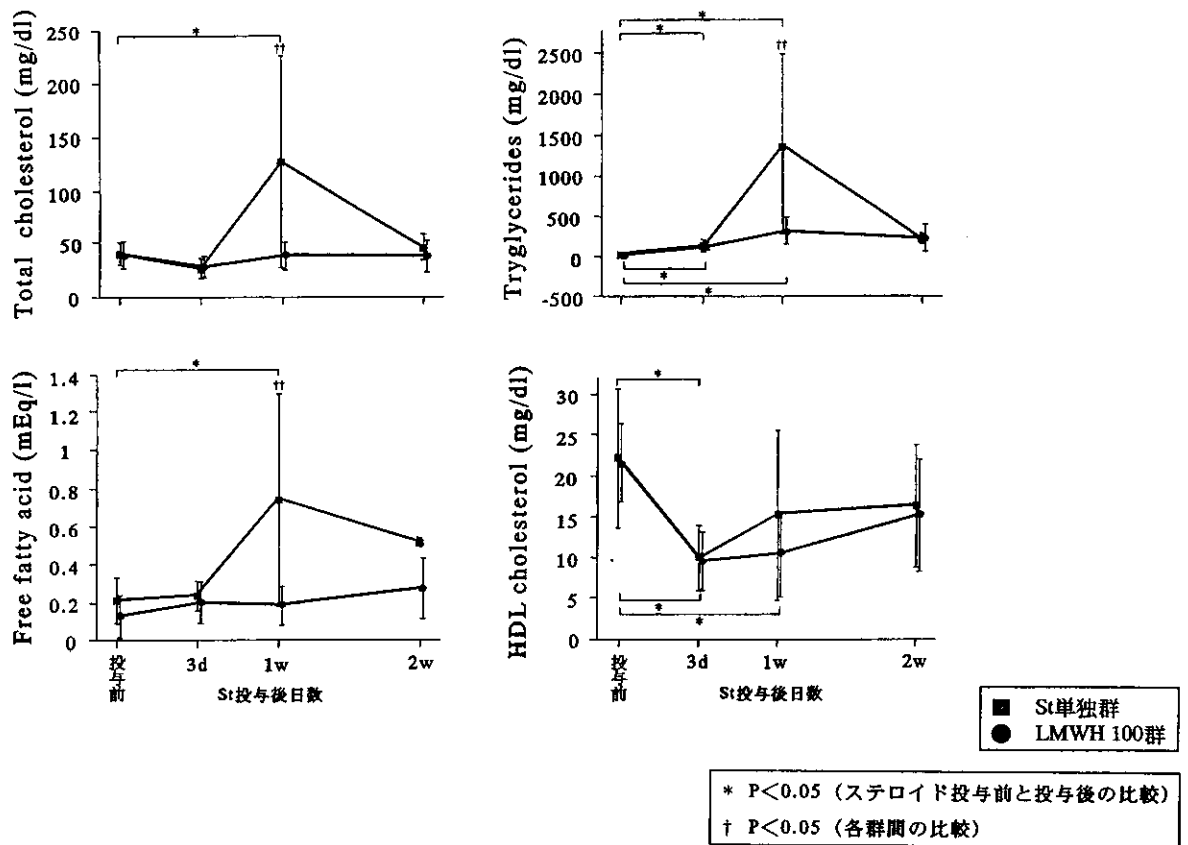


図 3. LMWH 100群の脂質系における経時的変化

(倫理面への配慮)

本実験のプロトコールは、金沢医科大学医学部動物実験倫理委員会の規約に基づいて行われたものである。

### C. 研究結果

血液生化学的所見；

(凝固系)

PGE<sub>1</sub>群、ヘパリン100群、ヘパリン200群のすべての群で、血小板数、APTT、アンチトロンビンⅢ、フィブリノーゲンにおいてステロイド投与前と比較して有意な変化を認めずステロイド単独群との比較においても有意差を認めなかった。

(脂質系)

St 単独群では総コレステロール、トリグリセライド、遊離脂肪酸において投与前と比較しステロイド投与後3日から1週にかけて著明な上昇が見られたのに対し、PGE<sub>1</sub>群ではその上昇が軽度であったが、St 単独群との比較において有意差を認めなかった(図2)。

LMWH 100群においてはステロイド投与前との比

較で、トリグリセライドでは投与後3日、1週で有意な上昇を、HDLコレステロールでは投与後3日および1週で低下を認めた。また、St単独群との比較において総コレステロール、トリグリセライドではステロイド投与後1週で、遊離脂肪酸ではステロイド投与後1週および2週で有意な低下を認めた(図3)。LMWH 200群ではトリグリセライドでステロイド投与前と比較し、投与後3日、1週で上昇を認めたが、St単独群との比較においては投与後1週で低値であった(図4)。

病理組織学的所見；

St単独群の10羽中7羽において大腿骨近位内側1/3付近に骨壊死を認めた。壊死部骨髄では、骨髓造血細胞の核は崩壊しており核破砕産物を認めた。脂肪細胞は核の消失を認めたが細胞構築は保たれていた。骨梁の骨細胞はempty lacunaeを呈していた。

PGE<sub>1</sub>群の10羽中6羽に骨壊死を認めたが、壊死部骨髄および骨梁はステロイド単独群とほぼ同様の所見であった。

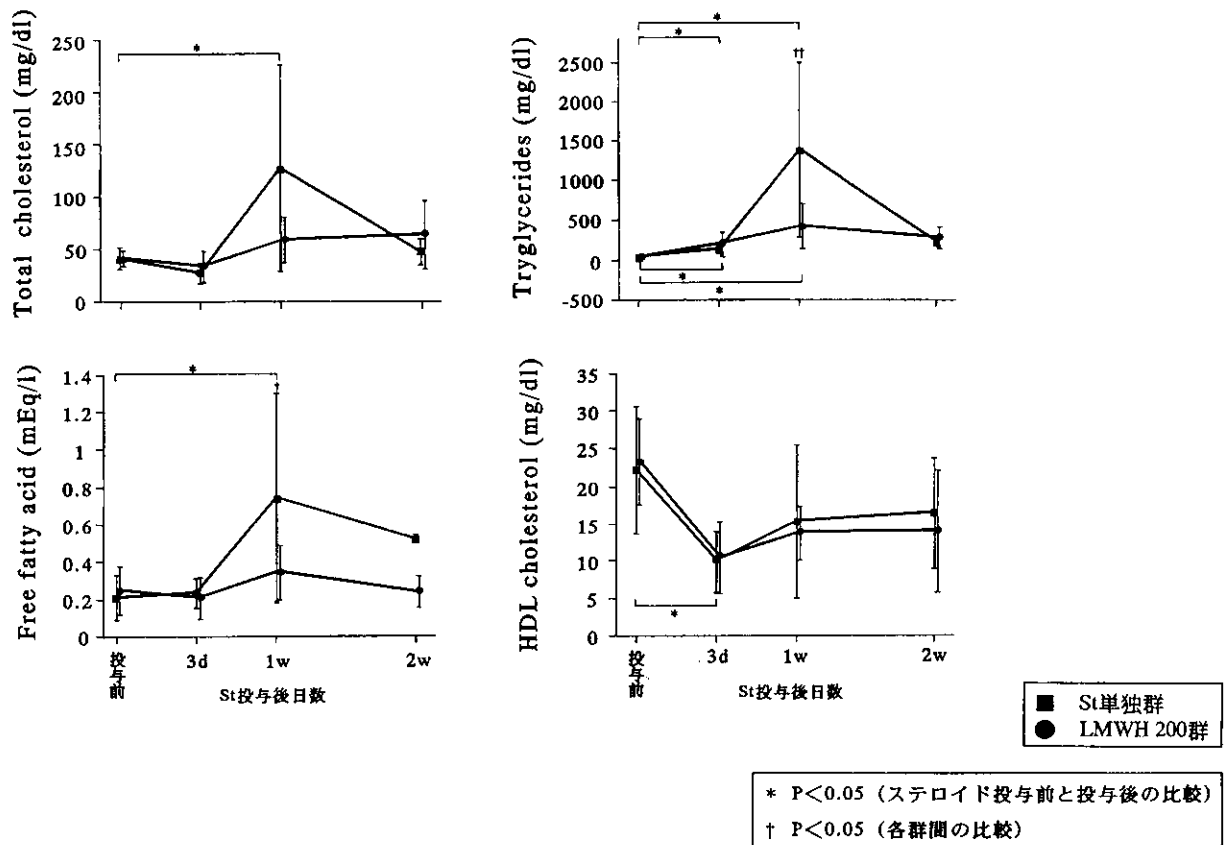


図 4. LMWH 200群の脂質系における経時的変化

ヘパリン100群の10羽中3羽に骨壊死を認めたが壊死部病理像はSt単独群とほぼ同様の所見であった。ヘパリン200群の10羽中8羽に骨壊死を認めた。壊死は大腿骨近位内側に広範囲に存在したが、壊死部骨髓および骨梁はステロイド単独群とほぼ同様の所見であった。

骨壊死発生率；

St単独群70% (7/10羽)、PGE<sub>1</sub>群60% (6/10羽)、ヘパリン100群30% (3/10羽)、ヘパリン200群80% (8/10羽)でありヘパリン100群で低値であったが、ステロイド単独群との比較で骨壊死発生率に統計学的有意差を認めなかった(表1)。

骨壊死面積；

St単独群平均2.752mm<sup>2</sup>、PGE<sub>1</sub>群平均6.114mm<sup>2</sup>、ヘパリン100群平均2.969mm<sup>2</sup>、ヘパリン200群平均19.334mm<sup>2</sup>であり、ヘパリン200群は他の3群と比較して統計学的に有意な面積の拡大を認めた(表1)。

#### D. 考察

ステロイドの負の作用として、血管内皮細胞の障

害、凝固能の亢進、血清脂質の上昇などがあり、これら負の作用を改善することがステロイド骨壊死予防および治療の鍵になると考えられ、現在までに様々な骨壊死抑制実験が行われてきた。脂質系ではCuiら<sup>34)</sup>が、ステロイドとともに高脂血症治療薬であるロバスタチンをニワトリに投与した実験において、ステロイド投与による骨髓脂肪化の抑制および骨壊死発生の抑制を認めたと報告している。また山本ら<sup>35)</sup>は高脂血症治療薬であるプロブコールをステロイド投与家兎骨壊死モデルに投与し、コレステロールと中性脂肪の有意な低下および骨壊死発生率の有意な低下を認めたと報告した。凝固系では長沢ら<sup>36)</sup>が、SLE患者に抗凝固薬であるワーファリンを投与することでステロイド性大腿骨頭壊死症の発症を予防する可能性を示唆した。

今回の実験における血液生化学的所見では、凝固系においてはステロイド投与による凝固能亢進が見られず、PGE<sub>1</sub>投与による凝固能抑制が起こるかどうかについての検討はできなかった。また、脂質系においてはPGE<sub>1</sub>投与はステロイド投与による脂質

表 1. 各群における骨壊死発生率および骨壊死面積の比較

群	個体数	骨壊死 (%)	骨壊死面積 (mm <sup>2</sup> )
St単独群	10	7 (70)	2.752 ± 1.760
PGE <sub>1</sub> 群	10	6 (60)	6.114 ± 4.613
LMWH 100群	10	3 (30)	2.969 ± 2.518
LMWH 200群	10	8 (80)	19.334 ± 12.998

\* P<0.05

系の上昇をやや抑制する傾向を認めたが、有意なものではなかった。病理組織学的所見ではSt単独投与群での70% (7/10羽) に対しPGE<sub>1</sub>群で60% (6/10羽) であり、PGE<sub>1</sub>投与により骨壊死は抑制されなかった。その理由として、凝固系および脂質系の抑制が不十分であったことがまず考えられる。さらにステロイド性骨壊死の発生においては動脈系よりむしろ静脈系の障害が重要であると言われており(6)(7)、本モデルにおいてもこれが言えるとするならば、血管平滑筋のより豊富な動脈系で主に作用している可能性のあるPGE<sub>1</sub>投与による骨壊死発生の予防は困難であったと考えられる。

LMWH 100群において骨壊死の発生が低下する傾向を認めたが有意なものではなく、LMWH 200群においても骨壊死発生の抑制は認めなかった。今回、抗凝固薬を投与したにもかかわらず骨壊死の発生が抑制されなかったことより血栓以外の要素が骨壊死発生に関与していることが示唆される。また、LMWH 100群およびLMWH 200群ともに脂質系のステロイドによる亢進が抑制されたにもかかわらず、骨壊死の発生は抑制されなかった。このことは脂質系の抑制のみでは壊死発生の抑制は困難であること、また脂質系以外の要因が本モデルの骨壊死発生に関与していることを示唆していると思われる。

LMWH 200群では骨壊死発生は抑制されず壊死面積は逆に拡大しており、当初の予想とは反する結果であった。LMWH 200群で骨壊死面積が拡大した理由としてLMWH 200 IU/kgという投与量が過量であったために、微小循環の破綻をきたした部位において血行障害を増悪させた可能性が考えられる。ステ

ロイド投与による血管脆弱性についてはいくつかの報告があり、Lorenzenら<sup>18)</sup>はヒトにステロイドを3週間投与し、静脈の細胞間基質にコラーゲン組成の変化を認めたと報告し、Nishimuraら<sup>17)</sup>は家兎にステロイドを週1回8週間投与したモデルで、静脈において内膜における泡沫様細胞の増殖や中膜の空胞化を認めたと報告している。これらのことよりステロイド投与により骨内血管の内皮細胞が障害され血管の脆弱化が存在するという特殊な状態下においては、何らかのストレスにより骨血管系の破綻が生じ、さらにLMWH200IU/kgの連日投与により血行障害が助長され、骨壊死領域が拡大したと考えられる。

今回の実験より、本モデルにみられたステロイド性骨壊死は血栓形成または脂質系の亢進が原因ではなく、むしろ出血などを含む他の因子による骨内微小循環の破綻が原因であると考えられた。今後、Prostaglandin I<sub>2</sub>など他の薬剤の検証を含め、さらに検討を進める必要がある。

## E. 結 論

ステロイド投与家兎に末梢血流改善薬であるPGE<sub>1</sub>および抗凝固薬であるLMWHを投与し血液生化学的所見および病理組織学的所見について検討を行った。血液生化学的所見では、PGE<sub>1</sub>およびLMWH投与による凝固系の抑制はみられなかったが、脂質系においてはLMWH投与の2群でステロイド投与による脂質系の上昇の抑制を認めた。病理組織像では、骨壊死発生率においては、St単独群、PGE<sub>1</sub>群、LMWH100群、LMWH200群の各群間に有意差を認めなかったが、骨壊死面積においては、

LMWH200群は他の3群と比較して有意な面積の拡大を認めた。これらのことより本モデルにおいては、脂質系の亢進の抑制のみでは骨壊死発生の抑制が困難であること、ステロイド性骨壊死は血栓形成と言うよりむしろ骨内微小循環の破綻が原因であると考えられた。

## F. 参考文献

1. 松本忠美, 柳瀬茂樹, 西村立也, ほか: ステロイド投与家兎の大腿骨頭に対する末梢血流改善剤の効果(第2報). 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 平成5年度研究報告書: 95-97, 1994.
2. Millet J, Collic S, Maurey S, et al: Antithrombotic and anticoagulant activities of a low molecular weight fucoidan by the subcutaneous route. *Thromb Haemost* 81: 391-395, 1999.
3. Cui Q, Wang G J, Su C C, et al: Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop* 344: 8-19, 1997.
4. 山本卓明, 宮西圭太, 野口康男, ほか: 家兎骨壊死モデルを用いた壊死発生抑制実験. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班特発性大腿骨頭壊死症分科会, 平成10年度研究報告書: 188, 1999.
5. 長沢浩平, 多田芳史: ワーファリンによるSLE大腿骨頭壊死の予防に関する研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班特発性大腿骨頭壊死症分科会, 平成12年度研究報告書: 8-10, 2001.
6. 居石克夫, 平野 薫, 筒井秀樹, 杉岡洋一: 特発性大腿骨頭壊死症の臨床病理学的研究. *整・災外* 36: 3-12, 1993.
7. Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, et al: Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits: *Clin Orthop* 334: 37-42, 1997.
8. Lorenzen I and Hansen L K: Effect of glucocorticoids on human vascular connective tissue. *Acta Endocrinol (Copenh)* 60: 586-594, 1969.



## 特発性大腿骨頭壊死症の凝固・線溶系の検討

西井 孝、菅野 伸彦、三木 秀宣、中村 宣雄、  
坂井 孝司、岸田 友紀、吉川 秀樹（大阪大学整形外科）  
大園 健二（国立大阪病院整形外科部長）

特発性大腿骨頭壊死症患者（ONFH）33例の素因としての凝固・線溶系因子について検討した。健常人・ステロイド性ONFH患者に比べ、非ステロイド性ONFH患者でのtissue plasminogen activator（tPA）、plasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）の高値、tPA/PAI-1比の低値を認め、非ステロイド性ONFH患者の素因としての凝固・線溶系異常の関与が示唆された。

### A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症（ONFH）の病因の一つに、凝固・線溶系異常が考えられており、凝固系で抑制的に作用するProtein C,Sの低下・欠乏症、線溶系で促進的に作用するtissue plasminogen activator（tPA）の低下、抑制的に作用するplasminogen activator inhibitor（PAI-1）の上昇などの関連性に関する報告例がみられる<sup>1,2</sup>。一方、骨頭壊死症と凝固・線溶系の関連性がみられないとする報告もみられる<sup>3,4</sup>。今回、ONFH患者を、背景因子としてのステロイド性と非ステロイド性に分類し、凝固・線溶系機能を比較検討した。

### B. 研究方法

対象は、ONFH患者33例で、男性16例、女性17例、平均年齢は45歳、関連因子は、ステロイド性20例（以下ス群）、アルコール性12例、狭義の特発性1例である。アルコール性と狭義の特発性を合わせ、非ステロイド性（非ス群）とした。一部の線溶系因子は、正常健常人15例（健常群）も含め検討した。血液検査は駆血後すみやかに採血を行い、凝固機能はprotein C,S,全身性の動脈硬化や血栓症との関連性が示唆されているhomocystein,血管内皮機能を反映するthrombomoduline,線溶系はtPA, PAI-1を調べた。

### C. 研究結果

protein C,Sとも非ス群で高い傾向がみられ、過凝固状態となる異常低値はprotein Cはス群で1例、

proteinSはス群で3例に認められた。血栓傾向が強いと考えられる高Homocysteinはス群3例、非ス群1例にみられ、高thrombomodulineはス群で6例、非ス群で2例にみられた。

tPA、PAI-1とも非ス群で、ス群、健常群両群に対し有意に高値を示した（図1）。tPA/PAI比を比べると非ス群で低い傾向がみられた（図2）。非ス群で線

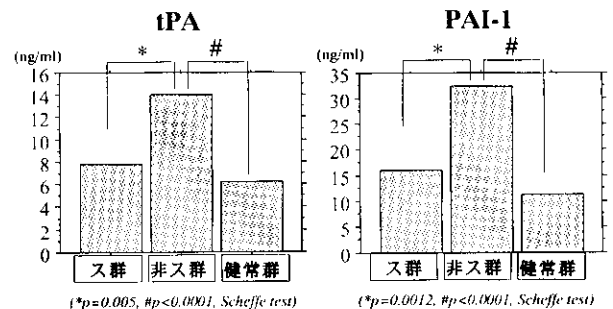


図1

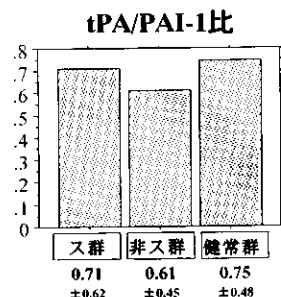


図2

溶系においてPAI-1すなわち線溶抑制の機能がより亢進している状態が考えられた。非ス群でのtPA,PAI-1への影響因子を検討すると、年齢や診断後期間では関連性が見られなかったが、アルコール飲酒量で週エタノール換算800ml以上の患者でtPA,PAI-1がより高値をとる傾向があり、股関節以外にも壊死が多発している症例でtPA,PAI-1がより高値をとる傾向がみられた。

#### D. 考 察

今までのONFHと凝固・線溶系との関連性について、海外では患者群でtPAの低値、PAI-1,homocystein高値がみられるとする報告がある<sup>1,2)</sup>。本邦ではステロイド投与急性期の線溶系変動の報告例はあるが、関連性はみられないとする報告例も散見される<sup>3,4)</sup>。ステロイド性・非ステロイド性と、関連因子の異なる患者群で比較した報告例はみられない。

自験例では、非ステロイド性患者群でステロイド群に比べ、tPA,PAI-1の上昇、相対的にPAI-1が亢進している結果が得られ、その背景に線溶系機能異常が関連している可能性が示唆された。非ス群のほとんどがアルコール関連性であるが、近年アルコール多飲者でのtPA,PAI-1の上昇、tPA/PAI-1比の低下を報告する例が散見され<sup>5,6)</sup>、アルコール摂取が線溶系異常に関連する一つの要因と考えられた。Current drinkersでアルコール摂取量に関連して骨壊死罹患のodds比が上昇する報告もあり<sup>7)</sup>、この線溶系異常と壊死発生との関連性についてさらなる調査が重要であると考えられる。

#### E. 結 論

ONFH患者33例の凝固・線溶系因子の調査では、非ステロイド性患者でのtPA, PAI-1の上昇, tPA/PAI-1比の低下傾向を認め、非ステロイド性での凝固・線溶系異常の関与が示唆された。

#### F. 参考文献

- 1) Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, et al: The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. Clin Orthop 366: 136-146, 1999.
- 2) Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, et al: Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. Clin Orthop 386: 19-33, 2001.
- 3) 松井 稔、橋本 淳、増原建作ら：ステロイド性大腿骨頭壊死症における血清学的検討。-線溶系-。Hip Joint 23: 226-227, 1997.
- 4) 玉井健介、白井康正、中嶋隆夫ら：特発性大腿骨頭壊死症の凝固、線溶系の検討。Hip Joint 26: 120-122, 2000.
- 5) Dimmit SB, Rakic V, Puddey IB, et al: The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial. Blood Coagul Fibrinolysis 9: 39-45, 1998.
- 6) Mukamal KJ, Jadhav PP, D' Agostino RB, et al: Alcohol consumption and hemostatic factors. analysis of the Framingham Offspring cohort. Circulation 104: 1367-1373, 2001.
- 7) Hirota Y, Hirohata T, Fukuoka K et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am J Epidemiol 137: 530-138, 1993.

# 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者におけるステロイド大量投与後の高脂血症が大腿骨頭壊死症発症に及ぼす影響に関する研究

津田 裕士、金井 美紀、金 英俊、木田 一成、  
橋本 博史 (順天堂大学医学部膠原病内科)

全身性エリテマトーデス (SLE) に合併する大腿骨頭壊死症の病因として、ステロイド剤の副作用である高脂血症の関与が考えられ、これを抑制することが、大腿骨頭壊死症の発症を低下させることが可能と考えられる。そこで、ステロイド剤投与を行うSLE患者に高脂血症の治療として、スタチン系薬剤の投与および血漿交換療法の併用を行い、大腿骨頭壊死症の発症が抑制されるかを検討する。

## A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者において、大腿骨頭壊死症 (AN) の発症は機能的予後を左右する大きな問題となっている。その発症の原因と考えられる因子がこれまでいろいろと報告されており、SLEそのものの病態の一つとして発症するとも考えられているが<sup>1) 2) 3)</sup>、ステロイド剤の副作用としてANが発症するとの認識が一般的である<sup>4) 5) 6)</sup>。その中でもステロイド高脂血症が関与しているとの報告も認められている。

SLE患者におけるANの発症の危険因子として、若年での発症<sup>7)</sup>、レイノー現象<sup>8) 8)</sup>、ステロイド療法後のCushingoid habitus、血管炎<sup>1) 4) 5)</sup>、静脈血栓症、喫煙、preeclampsia (子癇)<sup>9)</sup>、白血球減少<sup>8)</sup>等が報告されており、血液粘度高値、高脂血症、糖尿病、抗リン脂質抗体陽性、凝固異常もSLEのAN発症の危険因子となりうる事が考えられている。

今回、我々は高脂血症について注目し、SLEの治療に於いてステロイド剤を大量に使用する症例において、高脂血症をコントロールすることがANの発症の危険性を抑制する可能性があるのではないかと考えられ、検討を行った。

## B. 研究方法

### 対象

倫理委員会にて承認を得て、インフォームドコンセントの得られたSLE患者のうち、初発でステロイド治療の既往がない患者、あるいはステロイド剤の

維持量にて経過中に増悪を認め、ステロイド剤を増量する患者とする。これらの患者は股関節痛などの自覚症状がなく、単純X線、MRIにてANを認めないことを確認する。

### 方法

#### ステロイド剤の投与基準

##### 1. 初回ステロイド治療開始患者

プレドニゾロン換算で30mg/日以上、あるいは0.5mg/Kg/日以上ステロイド剤の投与を開始する患者。

##### 2. ステロイド剤増量患者

維持量よりプレドニゾロン換算で40mg/日以上、あるいは1.0mg/Kg/日以上ステロイド剤を増量する患者。

##### 3. ステロイドパルス療法患者

ステロイド治療の既往がなく、パルス療法が初回の患者。あるいは維持量よりパルス療法を開始する患者。パルス療法はメチルプレドニゾロン500mg、1,000mg/日のどちらでも良いこととする。

### 高脂血症の治療法

#### 1. 抗高脂血症剤としてスタチン系のみを使用する群

ステロイド剤を開始あるいは増量とともにスタチン系薬剤としてアトルバスタチンを使用する。投与量は10mg/日より投与開始し、効

果をみて20mg/日まで増量する。

2. スタチン系薬剤に加え、血漿吸着療法を施行する群  
ステロイド剤を開始あるいは増量とともにスタチン系薬剤としてアトルバスタチンを10mg/日より投与開始し、その後血漿交換療法として血漿吸着療法を施行する。
3. 抗高脂血症剤の投与および血漿吸着療法を行わない群

上記3群を患者にインフォームドコンセントを得た上で割り付ける。

#### 血漿交換療法の方法

血漿交換療法として選択的にLDLコレステロール、抗DNA抗体および抗カルジオリピン抗体を吸着するデキストラン硫酸をリガンドとしたカラムを使用した血漿吸着療法（LDL吸着療法）を行う。一回の血漿処理量は2Lとし、2週に一回の割合で行う。

#### 検査項目

1. 脂質系：総コレステロール（T-Cho）、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、中性脂肪、Apo-A I、Apo-B、Apo-E、Apo-CII、Lp（a）、RLP-C（remnant like lipoprotein cholesterol）、LPL（lipoprotein lipase）
2. 凝固系：ループスアンチコアグラント（LAC）、抗リン脂質抗体（ $\alpha$ CL）、抗 $\beta$ 2GPI複合体抗体、IgG、フィブリノーゲン（Fibg）

脂質系および凝固系のうちIgG、Fibgは治療開始時、開始後1ヶ月毎に3ヶ月まで測定し、以降は3ヶ月毎測定する。LAC、 $\alpha$ CL、抗 $\beta$ 2GPI複合体抗体は3ヶ月毎に測定する。

#### 3. 大腿骨頭MRI

治療開始前、治療開始3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、以後1年毎に検査を行い、経過中に股関節痛を訴えれば、その時点で検査を施行する。

#### 4. SLEの活動性は血液採血時毎に評価する。

研究対象者へのこの研究における医学倫理的配慮について

研究等の対象となる個人及びその家族等の関係者

に対する人権の擁護策として、対象患者に対して、本研究の目的、方法、予測される結果と副作用等について、事前に十分な説明を行い、患者本人及びその家族の理解と自由意志による同意を得た後に治療を施行することとする。また、一旦同意した後にその同意を撤回した場合は、直ちに本研究を中止する。同意しない場合や同意を撤回した場合にも、その後の診療においていかなる不利益も受けることがないように十分配慮する。研究成果の発表にあたっては、患者個人の氏名は一切公表せず、個人の人権が確実に守られるよう注意を払う等配慮する。

#### C. 研究結果

##### 症例1（図1）

23歳女性。プレドニゾロン10mg/日で経過中に汎血球減少（WBC 1500、Hb8.5g/dl、PLT6.5万）を認め、SLEに伴う自己免疫性血球貪食症候群が疑われ、プレドニゾロン50mg/日に増量した。増量前の総コレステロール値は226mg/dlで、同時にアトルバスタチン10mg/日を開始した。1ヶ月後の総コレステロール値は264mg/dlと上昇を認めたが、SLEの活動性とともに汎血球減少の改善も認められ、プレドニゾロンの漸減が可能となり、5ヶ月後プレドニゾロン35mg/日投与中で、総コレステロール値は205mg/dlと低下した。1ないし3ヶ月後の臨床症状は認めず、単純X線および大腿骨頭のMRIでも変化を認めていない。

##### 症例2（図2）

18歳女性。プレドニゾロン10mg/日で経過中に蛋白尿3～5g/日、下腿浮腫を認め、ループス腎炎、ネフローゼ症候群の診断で腎生検を施行した。びまん性糸球体腎炎（WHO分類IVa）の結果で、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン500mg/日×3日間）施行し、後療法としてプレドニゾロン60mg/日に増量した。増量前の総コレステロール値は258mg/dlで、同時にアトルバスタチン10mg/日を開始した。1ヶ月後の総コレステロール値は296mg/dlと上昇を認め、2週に一回のLDL吸着療法を開始した。蛋白尿は1g/日以下に減少し、浮腫の消失を認め、プレドニゾロンの漸減が可能となり、5ヶ月後プレドニゾロン40mg/日投与中で、総コレステロール値は176mg/dlと低下した。2週に一回のLDL吸着療法は継続中である。1ないし3ヶ月後の