

家兎大腿骨における血行動態依存性骨髄内圧調節の検討

—動脈圧及び静脈圧の影響—

小平博之、堀内博志、小林千益、天正恵治
斎藤直人

(信州大学医学部運動機能学講座)
(信州大学医学部保健学科)

我々はこれまで、血管内皮細胞の反応性および骨髄内微小血管の血管運動性に注目して研究を行ってきた。現在我々は、骨にシールドされた環境が骨髄と脳に特徴的であることに注目し、骨髄内血流の研究を進めてきた。しかし骨髄内血流を再現性よく定量的に評価することにはいまだ成功しておらず、今回血流を評価する指標として骨髄圧に注目し、体血圧を上昇させることと、骨髄外で静脈の出口をふさぎ、静脈圧を上昇させることによって、骨髄内環境がどのように変化するか検討する実験を行った。その結果、動脈、静脈圧を上昇させた際の骨髄内圧の反応が明らかに異なっており、圧の上昇の程度で見ると、静脈圧の上昇の影響が強いと考えられた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症に関してはいまだに病態が不明であり、解明すべき点がいくつか存在している。そのひとつに同じ大量ステロイド投与を行った場合でもIONになる人とならない人がいることから、骨壊死発生の素因が示唆される。これに関しては本班会議を中心として遺伝子解析が行われ、解明が進んでいる。また、ステロイド全身投与においてなぜ骨だけが壊死に至るのかという疑問もいまだ存在している。我々はこれまで、血管内皮細胞の反応性および骨髄内微小血管の血管運動性に注目して研究を行ってきた。現在我々が注目しているのは、骨髄の解剖学的特徴である。硬い皮質骨に囲まれた環境は、骨髄および脳に特徴的な特殊な環境と考えられる。

脳の局所循環においては Monro-Kellie の法則により脳内の総容積は一定に保たれている。例えば血管が拡張すれば血液容積が増すため、これに対抗して脳脊髄圧が上昇し血管を外側から圧迫し血管を収縮させている。つまりは頭蓋内の血管容積の増減、すなわち頭蓋内循環の変化と脳内圧は密接な関係があることが分かっている。我々は脳の局所循環と同様に、骨髄内循環も骨髄内圧と密接な関係があると考えた。

我々は図1に示す仮説を元に骨髄内血流の研究を進めてきた。しかし骨髄内血流を再現性よく定量的

に評価することにはいまだ成功しておらず、今回血流を評価する指標として骨髄圧に注目した。つまり、体血圧を上昇させることと、骨髄外で静脈の出口をふさぎ、静脈圧を上昇させることによって、骨髄内環境がどのように変化するか検討する実験を開始した。

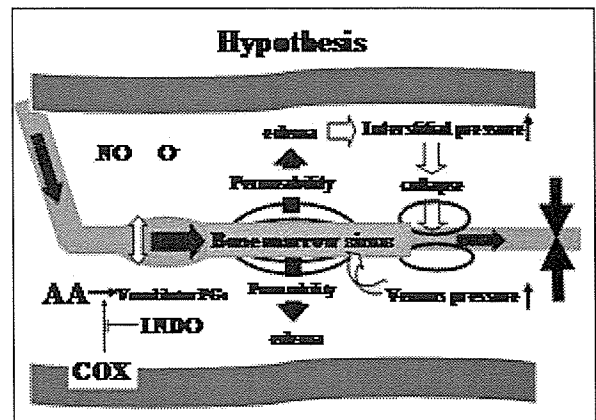


図1:

2. 研究方法

日本白色家兎、オス、3.0kg を使用。麻酔は全身麻酔。右頸動脈、左大腿静脈、右大腿骨での圧を3チャンネルで同時計測できるポリグラフシステムを用い計測を行った。NE3 μ g/kg を耳静脈から投与し動脈圧を上昇させ、また腹部圧迫によって下大静脈を閉塞させることで下肢静脈圧を上昇させ、このときの家兎大腿骨骨髄圧の変化を調べた。

骨髄圧の計測方法だが、右大腿を外側切開し、筋間を分け、大腿骨外側骨皮質を露出。1.5mm エアードリルで開窓を行い、ここに 4Fr アンギオカテーテルを髄腔内に挿入し、周囲をボーンワックスでシールドしたのち、切開した筋膜を縫合。アンギオカテーテルをポリグラフシステムに接続し、骨髄圧を測定した。その他の圧センサーでも骨髄圧の測定を試みたが、この方法による再現性が優れていたため、現在この方法で研究を行っている。

カテーテル挿入による骨髄圧測定位置は大腿骨骨幹部中央部とした。この方法により再現性よく家兔大腿骨髄圧が測定できることを確認した。(図 2)

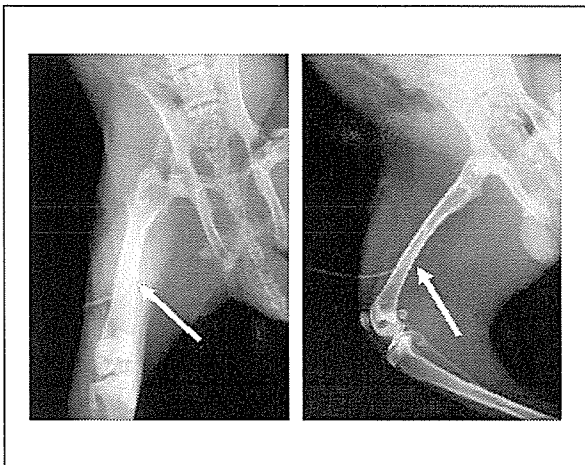


図 2: アンギオカテーテル挿入後の兔大腿骨 X 線

3. 研究結果

代表的な圧波形を示す。NE $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与を行うと、NE 投与と同時に動脈圧(収縮期圧)は 110 から 230mmHg まで上昇した。また静脈圧もこれに同期するように 5~10mmHg に軽度の上昇を観察した。また、骨髄圧は NE 投与直後に軽度上昇、その後 2 分ほどで 75mmHg までピークの上昇を認め、その後ゆっくりと戻っていった。すべての家兔で同様のパターンを観察した。(図 3)

下大静脈圧迫では下肢静脈圧は 5~18mmHg に急峻な上昇を認め、これに伴い骨髄圧も 50~85mmHg 上昇を認めた。動脈圧は軽度の上昇を認めるのみであった。下大静脈の圧迫においても全ての家兔で同様のパターンを示した。(図 4)

今回の結果では動脈、静脈圧を上昇させた際の骨髄内圧の反応が明らかに異なっていた。圧の上昇の程度で見ると、静脈圧の上昇の影響が強いと考えられた。

4. 考察

今後の課題としては、血流量測定: 動脈圧および静脈圧の上昇に際し骨髄内循環がどのように変化しているかを、血流計などを用いて計測する計画である。

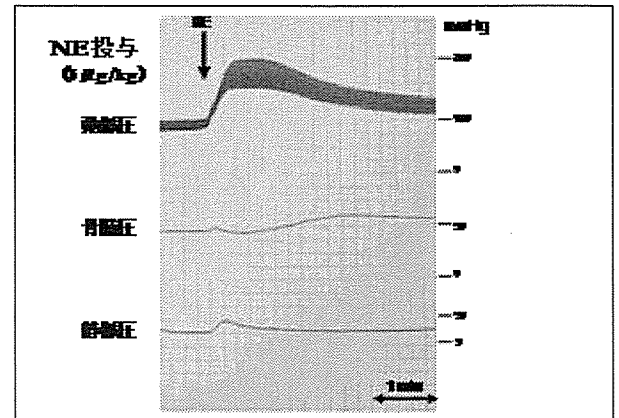


図 3: NE 投与時の動脈圧、静脈圧、骨髄圧の変化

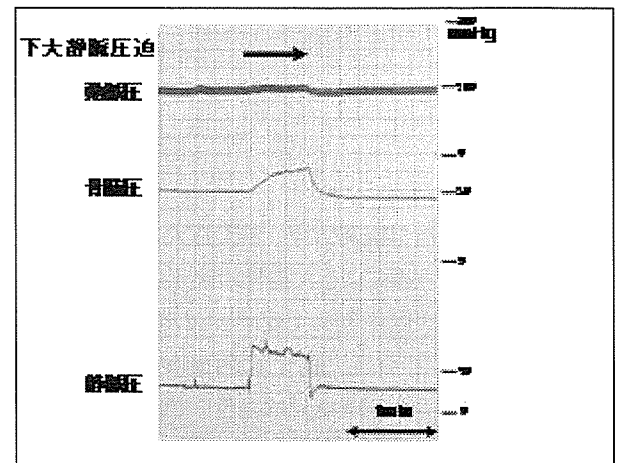


図 4: 下大静脈圧迫時の動脈圧、静脈圧、骨髄圧の変化

また、ステロイド投与家兔と非投与家兔での比較検討を行うことで、ステロイド剤の影響を調査する計画である。さらに、家兔での虚血再灌流モデルを作成し、骨髄内圧の変化および血管反応性の検討を行う予定である。

5. 研究発表

なし

6. 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

高脂血症治療薬を用いたステロイド性大腿骨頭壊死症予防法の研究

石田雅史、藤岡幹浩、平田哲朗、栗林正明、久保俊一

(京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

津田裕士、梁 広石

(順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科)

山路 健、関谷文男

(順天堂大学医学部膠原病内科)

田中良哉、岡田洋右

(産業医科大学 第一内科学)

三森経世、野島崇樹、川端大介

(京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学)

竹内 勤、天野宏一

(埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科)

川人 豊

(京都府立医大大学院医学研究科 生体機能制御学)

黒田 毅

(新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座(第二内科))

京都府立医科大学、順天堂大学、産業医科大学、京都大学、埼玉医科大学、新潟大学の共同研究として高脂血症治療薬による大腿骨頭壊死症予防の可能性を検討している。患者背景を統一するため、SLE 初発患者でステロイド治療を初めて受けるものを対象として blocked randomization で無作為抽出した症例にアトルバスタチンを投与し、特発性大腿骨頭壊死症の発生予防効果を検討している。アトルバスタチンを投与した SLE 症例 13 例において大腿骨頭壊死症は発生していない。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; ION) は青壮年に好発し、進行性に股関節の破壊をきたして患者の QOL を著しく侵す関節疾患である。本疾患の病因は必ずしも明らかではないが、ステロイドの使用やアルコール多飲との関連が示唆されている。その罹患患者数は年々増加傾向にあり、特に近年では全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) など種々の疾患治療にステロイドを使用した患者での ION 発生が増加している。ION 症例の約半数がステロイド投与と関連があると推測されているが¹⁾、ステロイドが本疾患の発生に関連する詳細な機序は不明であり、有効な予防措置がとれていないのが現状である。ION の存在はステロイドを用いた治療を進める上でも大きな障害

となっており、確実な予防法が求められている。これまでの臨床的研究によって、ION はステロイド投与開始から 3-6 ヶ月以内に発生し、それ以後の発生はまれであることが示されている²⁾。この期間が ION 発生の予防に重要な時期である。本研究の目的は、これまでに動物モデルや後向き臨床研究で骨壊死の発生抑制効果が確認されている高脂血症治療薬について^{3,4)}、厳密な前向き臨床研究で ION 発生抑制効果を評価することである。

2. 研究方法

A. 対象

対象は 20 歳以上 65 歳未満の SLE 初発患者である。過去にステロイド治療を受けていない症例で、プレドニゾロンに換算して 0.5mg/kg/day 以上のステロイド投与を開始するもののうち文書で研究へ

の協力を同意が得られた症例を対象とした。①妊娠を希望する女性患者、②すでに高脂血症治療薬の投与を受けている患者、③重篤な肝障害、腎機能障害、心疾患を有する患者、⑤その他、担当医が不適当と判断した患者は対象から除外した。6ヵ月以上経過を観察できた症例についてアトルバスタチンのION 予防効果を検討した。

B. blocked randomization

共同研究施設から報告された症例を京都府立医大で blocked randomization によって無作為に2群に分けた。1群にはステロイド投与開始と同時にアトルバスタチン10mg/dayを投与し、もう1群はアトルバスタチン非投与とした。

C. 血液生化学検査

登録された症例には血液検査を月に1回行った。評価項目は脂質代謝に関連する総コレステロール値(total cholesterol; T-chol)、中性脂肪値(triglyceride: TG)、炎症や凝固線溶系に関連する免疫グロブリンG(immunoglobulin G; IgG)、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体であった。各値のステロイド投与による変化、アトルバスタチン投与の有無との関連、ION 発生の有無との関連を検証した。現段階ではION 発生例が少ないため、ION 発生の有無と血液生化学検査所見との関連を検証する際には、RCT から脱落した症例も含めた。

D. 画像検査

単純X線像と単純MR画像でION 発生の有無を確認した。撮影はステロイド治療開始前と6ヵ月後に行い、可能な症例では1年後にも撮影した。基礎疾患が重篤な場合にはステロイド治療開始後4週までの画像検査を「治療前」として許容した。これは、ステロイド投与後のION が発生してからMR画像上の所見を生じるまでに4週間以上を要するためである。

E. 倫理面への配慮

患者には本研究に関する十分な説明を行い、文書による同意を得た。重篤な副作用を認めた場合や、患者ないしその家族が薬剤投与の中止を求めた場合、アトルバスタチン非投与群の患者が重度の高脂血症を呈した場合、その他担当医師が試験の継続が困難と判断した場合には登録患者は研究への参加を撤回できるよう配慮した。な

お、本研究は各共同研究施設の臨床研究審査委員会の承認を受けて施行した。

F. 統計解析

統計学的有意差の検討には Fisher's exact probability test、Shapiro-Wilk test、F test、Student's t-test、Welch's t-test、Mann-Whitney's U test、paired t-test を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

3. 研究結果

A. 患者背景

6ヵ月以上経過観察できたアトルバスタチン投与群は13例で、男性1人、女性12人、平均年齢は35.8歳(20-48歳)であった。ステロイド投与量はプレドニゾン換算で1日平均34.9mg、ステロイドパルス療法を受けた症例は3例であった。

アトルバスタチン非投与群として登録されたのは17例で、6ヵ月以上経過を観察できているアトルバスタチン非投与群は10例であった。7例は高度な高脂血症が進行して高脂血症治療薬を開始したため脱落例とした。男性1人女性9人で平均年齢は38.8歳(20-63歳)、ステロイド投与量はプレドニン換算で1日平均20.23mg、ステロイドパルス療法を受けた症例は3例であった。(表1)

表1. 対象症例

	アトルバスタチン (+)	アトルバスタチン (-)	p
症例数(男/女)	13 (1/12)	10 (1/9)	*1
平均年齢	35 (20-44)	40 (20-60)	**0.882
ループスアンチコアグラント陽性	1 (8%)	1 (10%)	*1
抗カルジオリピン抗体陽性	2 (15%)	3 (30%)	*0.621
ステロイドパルス	3 (23%)	3 (30%)	*1
総ステロイド量(mg)	7410	5525	**0.553

*Fisher's exact probability test **Student's t-test or Mann-Whitney's U test

B. ION 発生率

ステロイド投与開始から6ヵ月以上を経過しているアトルバスタチン非投与群では10例のうち2例でION の発生を認めた。統計学的に有意差は認めなかったものの、アトルバスタチン投与群13例では、ION の発生は1例も認めなかった(表2)。

表2. ION発生率

	アトルバスタチン (+)	アトルバスタチン (-)	p
ION 発生	0/13 (0%)	2/10 (20%)	*0.178

*Fisher's exact probability test

IONを発生した2例はともに女性で年齢は20歳と24歳であった。抗カルジオリピン抗体とループスアンチコアグラントは陰性で、ステロイド投与量はプレドニゾロン換算で1日平均42mg、1例はステロイドパルス療法を施行していた。(表3)

表3. ION発生の有無と患者背景

	ION (+)		ION (-)	
	(n=2)	(n=21)	(n=21)	(n=21)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
女性	2 (100)	19 (90)	19 (90)	19 (90)
ステロイドパルス症例	1 (50)	5 (24)	5 (24)	5 (24)
ループスアンチコアグラント陽性	0 (0)	2 (9)	2 (9)	2 (9)
抗カルジオリピン抗体陽性	0 (0)	5 (24)	5 (24)	5 (24)
アトルバスタチン投与症例	0 (0)	13 (62)	13 (62)	13 (62)
年齢 平均値(範囲)	22 (20-24)	38 (20-63)	38 (20-63)	38 (20-63)
ステロイド投与量 平均値(範囲)	42 (26-58)	28 (1.7-63)	28 (1.7-63)	28 (1.7-63)

C. 血液生化学所見

1) ステロイド投与後の高脂血症(図1,2)

アトルバスタチン投与群および非投与群ともステロイド投与前に比べてステロイド投与後のT-choの平均値は有意に上昇した。アトルバスタチン投与群13例中7例(54%)、非投与群10例中8例(80%)に高脂血症(T-cho >220mg/dl)を認めた。また、アトルバスタチン投与・非投与両群間でT-cho, TGに有意差を認めなかった。

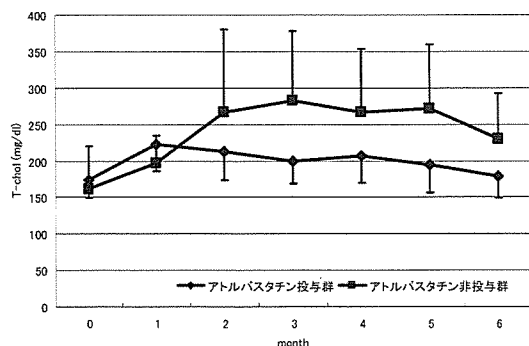


図1. ステロイド投与後のT-cho

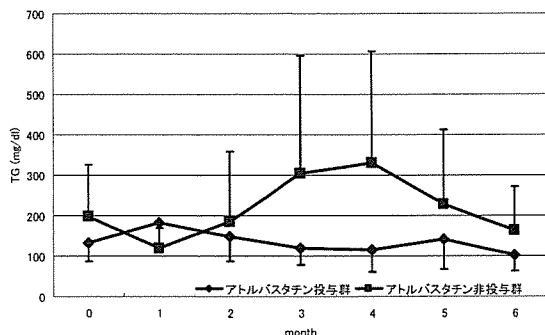


図2. ステロイド投与後のTG

2) ION発生の有無と血液生化学所見

ION発生例ではT-choの平均値および最大値がION非発生例に比べて有意に高かった(図3表4)。また、有意差は認めなかったものの、ION発生例では非発生例に比べてステロイド投与前からTGが高く維持され(p=0.05)、ステロイド投与後のIgGの減少が大きい傾向を認めた(図4,5表4)。抗カルジオリピン抗体、ステロイド投与量、パルス療法の有無に関してはION発生の有無で有意差は認めなかった。

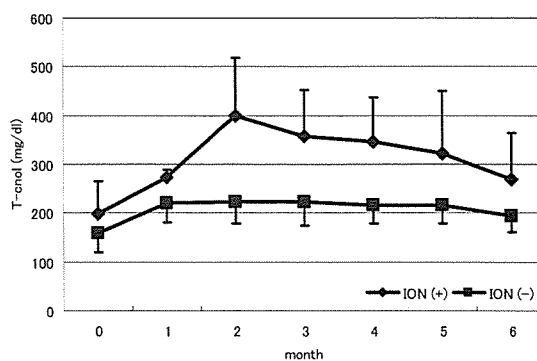


図3. IONの発生とT-cho

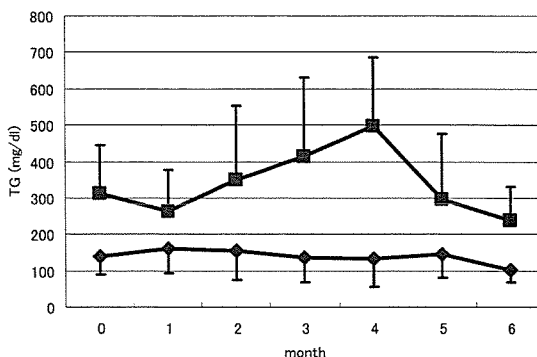


図4. IONの発生とTG

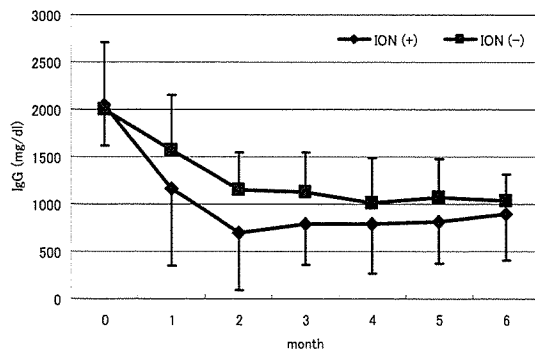


図5. IONの発生とIg-G

表4. ION発生例とT-chol, TG

	ION (+)	ION (-)	p
T-chol 平均値	297 (233-352)	201 (122-266)	*0.03 × 10 ⁻³
TG 平均値	307 (192-404)	127 (69-206)	*0.05

(mg/dl) *Welch's t-test

4. 考察

A. 本研究におけるION発生率

ステロイド投与後のIONはステロイド投与後3～6カ月の早期に発生する可能性が高い^{2,5)}。アトルバスタチンを併用した群においてはステロイド治療開始後6ヵ月以上経過した13例中1例もIONの発生を認めておらず、今後もIONが発生する可能性は低い。統計学的に有意ではなかったものの、アトルバスタチンによるION予防効果が期待できる。

わが国のSLE症例におけるIONの発生率は約30%とされている⁶⁾。本研究でのION発生率は途中で高脂血症治療薬を開始した症例も含めると30例中4例(13%)、高脂血症治療薬を用いていないSLE症例では10例中2例(20%)であり、以前の報告より発生率は低い。これは、IONの危険因子とされるステロイドパルス療法の頻度が30例中5例(17%)と少ないことが関連している可能性がある。

B. ION発生と血液生化学所見

ステロイド投与後にT-chol値が有意に上昇した。アトルバスタチンを投与することによってT-cholの上昇はある程度抑制されるものの、その効果は有意ではなかった。このことから、アトルバスタチンにION予防効果があるならば、その機序は高脂血症の抑制だけではなく、近年報告されているスタチンのもつ多面的作用が関連している可能性がある

と考える。

ステロイドの薬理作用としてT-cholとTGの増加、IgGの低下が知られている。ION発生例ではステロイド投与後にION非発生例に比べてT-cholが有意に高値となり、TGが高く維持され、IgGが速やかに低下する傾向を示した。ION発生例ではステロイドの薬理作用がION非発生例に比べて増強している可能性がある。現在、当研究班の遺伝子グループが進めている薬剤感受性評価の研究およびそれに基づくテーラーメイドメディシンによるIONの発生予防が有望であると考えられる。

C. 今後の展望

現在、本研究は多施設共同研究で行っている。初発のSLE症例で過去にステロイド投与を受けていないものは非常に限られており、症例数を集めることが困難なためである。平成18年度内の目標症例数には達したものの、まだアトルバスタチンによるIONの有意な予防効果は確認できていない。しかし、アトルバスタチン投与群ではIONの発生を認めておらず、ION予防法としての可能性は大きいと考えている。今後も引き続き症例数を増やし、IONの信頼性の高い予防法の確立を目指す。

5. 結論

- (1) ステロイドを初めて用いるSLE初発患者に対してアトルバスタチンを併用して6ヵ月以上経過した13症例でIONの発生を認めなかった。
- (2) アトルバスタチンを投与しなかった群では10例中2例にIONの発生を認めた。
- (3) アトルバスタチンの併用の有無にかかわらずステロイド投与後にはT-cholが有意に増加した。
- (4) IONの発生例では非発生例に比べてT-cholが有意に上昇していた。脂質代謝の異常がIONの発生に関与している可能性がある。
- (5) アトルバスタチンにION予防効果があるならば、高脂血症抑制以外の作用機序も関与している可能性がある。
- (6) ION発生例ではステロイドの薬理作用が増強している可能性があり、各症例に最適なステロイド量を設定することでIONの発生を抑制で

きる可能性がある。

6. 研究発表

1. 著書
なし
2. 研究発表
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) 福島若葉, 廣田良夫ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査-中間報告-. 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予防と治療の標準化を目的とした総合研究. 平成 17 年度総括・分担研究報告書, 1-6, 2006.
- 2) Kubo T. et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magn Reson Imaging 15:1017-23, 1997.
- 3) Cui Q. et al. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop 344: 8-19, 1997.
- 4) Pritchett, JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthop Rel Res 386: 173-178, 2001.
- 5) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. Lupus 14: 385-390, 2005.
- 6) 長澤浩平: ステロイド治療と骨壊死. 日本医事新報 4099: 19-25, 2002

全身性エリテマトーデス患者におけるステロイド性 大腿骨頭壊死症に対する抗高脂血症剤の予防効果の検討

関谷文男、山路 健

(順天堂大学医学部 膠原病内科)

梁 広石、津田裕士

(順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科)

全身性エリテマトーデス(SLE)患者に対する副腎皮質ステロイド剤投与による特発性大腿骨頭壊死症(ION)発生には、脂質代謝の変化、血液凝固亢進などが関与していると考えられている。抗高脂血症剤、抗凝固剤のION発生を抑制する作用が期待されることから、ここでは副腎皮質ステロイド剤を大量投与するSLE症例において、抗高脂血症剤のION発生に対する予防効果を検討した。プレドニゾロン換算0.5mg/kg/日以上(ステロイドパルス療法を含む)に増量したSLE患者を抗高脂血症剤の投与および非投与群に分け、ステロイドパルス療法施行の有無や飲酒習慣の有無、脂質代謝異常の変化について評価した。現在1年以上経過を追うことができたSLEステロイド増量症例は5例であり、そのうち1例にIONの発生を認めた。発生例は抗高脂血症剤非投与群であり、ステロイド増量後に脂質代謝異常が認められ持続していた。全例で高脂血症を認めるが、スタチン剤投与群2例ではION発生を認めておらず、非投与群に比しステロイド増量後早期の脂質の上昇が抑えられており、スタチン剤のION発生予防効果が期待される。

1. 研究目的

SLE患者で副腎皮質ステロイド剤を維持量から中等量以上(プレドニゾロン換算で0.5mg/kg以上)に増量した症例において、特発性大腿骨頭壊死症(Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; ION)の発生がみられるか、および高脂血症のコントロールによりIONの発生が予防できるか検討する。

2. 研究方法

①対象患者

プレドニゾロン(以下PSL)換算で0.5mg/kg/day以上に増量(ステロイドパルス療法を含む)する20歳以上65歳以下のSLE患者

②除外患者

1. 妊娠を希望する女性患者
2. 重篤な肝障害、腎機能障害(Cr 2.0mg/dl以上)、心疾患を有する患者
3. 担当医が不相当と判断した患者

上記条件を満たすSLE患者において、副腎皮質ステロイド剤増量時にMRI検査を施行しIONが存在しないことを確認し、その後の総コレステロール値(以下

T-CHO:正常値 150~219mg/dl)・中性脂肪値(以下TG:正常値 30~149mg/dl)など血清脂質の推移、およびMRIにてIONの発生を観察する。

3. 研究結果

1) SLEステロイド増量症例

表1 SLEステロイド増量症例

	年齢	性別	標的病態	PSL mg/day 前→後	パルス回数 過去 今回	抗高脂血症剤
①	21	F	LN	6→60	2 0	アトルバスタチン10mg →プラバスタチン10mg
②	21	F	LN	10→50	0 1	アトルバスタチン10mg
③	31	F	AIH	12→100	2 3	—
④	43	F	LN	5→50	0 0	—
⑤	25	F	CNS	12→30	0 0	—

F:女性 PSL:プレドニゾロン

LN:ループス腎炎 AIH:自己免疫性肝炎 CNS:CNSループス

表1に現在まで1年以上経過を追うことができた5症例の概要を示し、また表2、表3にスタチン剤投与群・非投与群別にそれぞれのステロイド増量後3ヶ月間の血清脂質の変化とIONの発生について示した。

スタチン剤投与群は2例であり、平均年齢は21.0歳で2例とも女性であった。症例①はループス腎炎再燃に対してPSL60mg/day(1mg/kg)に増量された。アトルバスタチン10mgを開始され、途中副作用のためプラバスタチン10mgに変更された。ステロイド増量15ヶ月後のMRIにおいてION発生を認めていない。症例②はループス腎炎再燃に対してステロイドパルス療法を1回施行後、後療法としてPSL50mg/day(1mg/kg)を投与された。アトルバスタチン10mgを開始され、12ヵ月後のMRIにおいてION発生を認めていない。

一方スタチン非投与群は3例であり、平均年齢は33.0歳で3例とも女性であった。症例③は自己免疫性肝炎に対して今回ステロイドパルス療法を3回施行され、後療法としてPSL100mg/day(2.2mg/kg)に増量された。17ヵ月後のMRIにおいてIONの発生は認めていない。症例④はループス腎炎再燃に対してPSL50mg/day(1mg/kg)に増量されたが、14ヶ月後のMRIにおいてIONの発生を認めていない。症例⑤は13歳の発症時と21歳の再燃時にそれぞれPSL最高60mg/dayの投与歴があり、過去2回のステロイド大量投与によるIONの発生は認めていない。今回は26歳で再燃しPSL30mg/day(0.7mg/kg)に増量され高脂血症が出現したが、抗高脂血症剤は投与されずステロイド剤増量から8ヶ月後にION発生を確認した。

スタチン投与群のT-CHO値に関して、平均値は203.2mg/dl、最高値240.5mg/dlと非投与群の282.0mg/dl、337.0mg/dlより低値であった。平均値と最高値を増量前の値で除した上昇度においても両者共にスタチン剤投与群で低値であった。またTG値に関しても平均値は123.5mg/dl、最高値172.5mg/dlであり非投与群の147.2mg/dl、204.3mg/dlより低値であった。上昇度もスタチン剤投与群で低値であり、これらよりスタチン剤投与群では非投与群よりステロイド増量後早期の脂質の上昇を抑制していた。

表4にION発生症例1例とION非発生症例4例における各因子の比較を示した。ION発生症例(症例⑤)は飲酒習慣を有しており、非発生例4例では認めていない。

表2-1 スタチン投与群におけるT-CHO値変化とION発生

	T-CHO 前値 (mg/dl)	T-CHO 平均値 (mg/dl)	T-CHO 最高値 (mg/dl)	T-CHO 平均値/前値	T-CHO 最高値/前値	ION 発生	観察期間 及びION 確認時期
①	218	212.7	241	0.976	1.11	-	15M
②	165	193.7	240	1.17	1.45	-	12M
平均	191.5	203.2	240.5	1.07	1.28	0/2	

表2-2 スタチン投与群におけるTG値変化とION発生

	TG 前値 (mg/dl)	TG 平均値 (mg/dl)	TG 最高値 (mg/dl)	TG 平均値/前値	TG 最高値/前値	ION 発生	観察期間 及びION 確認時期
①	165	119.2	174	0.722	1.05	-	15M
②	145	127.8	171	0.880	1.18	-	12M
平均	155	123.5	172.5	0.801	1.12	0/2	

表3-1 スタチン非投与群におけるT-CHO値変化とION発生

	T-CHO 前値 (mg/dl)	T-CHO 平均値 (mg/dl)	T-CHO 最高値 (mg/dl)	T-CHO 平均値/前値	T-CHO 最高値/前値	ION 発生	観察期間 及びION 確認時期
③	195	352.9	434	1.81	2.23	-	17M
④	188	276.8	309	1.47	1.64	-	14M
⑤	176	216.4	268	1.23	1.52	+	8M
平均	186.3	282.0	337.0	1.50	1.80	1/3	

表3-2 スタチン非投与群におけるTG値変化とION発生

	TG 前値 (mg/dl)	TG 平均値 (mg/dl)	TG 最高値 (mg/dl)	TG 平均値/前値	TG 最高値/前値	ION 発生	観察期間 及びION 確認時期
③	76	153.6	183	2.02	2.41	-	17M
④	80	175.4	213	2.19	2.66	-	14M
⑤	83	112.7	217	1.36	2.61	+	8M
平均	79.7	147.2	204.3	1.86	2.56	1/3	

2) その他のION 発症例

表5には今回のプロトコールに当てはまらないION発症例4例を示した。症例⑥はCNSループスに対してステロイドパルス療法を3回施行、後療法としてPSL60mg/day(1.5mg/kg)に増量された。16週後よりアトルバスタチン10mgを投与されたが、15ヵ月後のMRIにてION発症を確認した。患者は大量飲酒・喫煙習慣を有していた。

症例⑦～⑨は新規に発症し副腎皮質ステロイド剤を開始され、その後IONが発生したSLE、皮膚筋炎、ANCA関連血管炎の症例である。症例⑦はPSLを0.5mg/kg、⑧は0.7mg/kg、⑨は1.0mg/kgで中等量～大量投与されていたがステロイドパルス療法はいずれの症例も施行されていなかった。症例⑦はSLEとしては腎症など臓器病変を認めず、発熱に対して副腎皮質ステロイド剤が開始された。飲酒習慣は特に認めなかったが、高脂血症を合併しIONが発生した。症例⑧は最高中性脂肪値485mg/dlと著しい上昇を認め、スタチン剤の効果も乏しく、大量飲酒・喫煙習慣も併せ持ち約9ヵ月後にION発症を確認した。症例⑨は全身性血管炎に対して副腎皮質ステロイド剤が投与され、他の症例に比べ脂質の上昇は軽度であったがIONの発症を認めた。抗高脂血症剤は投与されていなかった。

4. 考察

SLE患者で副腎皮質ステロイド剤を維持量から中等量以上(プレドニゾン換算で0.5mg/kg以上)に増量した5症例において、1例でIONの発症を認めた。過去2回のステロイド大量投与後にIONを認めなかったが、3回目の再増量においてION発症を認めた症例であり、初回投与時および投与後早期のみならずその後の再増量例、長期投与例においてもION発症の可能性が示唆された。

スタチン剤投与群・非投与群のステロイド増量後3ヵ月間の比較では、T-CHO値・TG値共に平均値や最高値、上昇度において投与群で低い傾向がみられた。スタチン投与群でもステロイド増量直後に一過性の高脂血症を認めるが、非投与例に比し高脂血症の改善が速やかであり、ION発症リスク軽減に関連している可能性がある。

またION発症例・非発症例での比較では、発症例で飲酒習慣を有しており非発症例では認めてい

表4 ION発症例と非発症例の比較

	ION 症例(n=1)	非ION 症例(n=4)
性別 男性	0	0/4(0%)
女性	1	4/4(100%)
年齢	26	29.0(21-43)
身長(cm)	151.3	156.4(151.8-160.4)
体重(kg)	43.1	53.4(45.4-61.0)
BMI(kg/m ²) ^a	18.8	21.8(18.2-23.7)
飲酒常習	1	0/4(0%)
喫煙常習	0	0/4(0%)
PSL量(mg/day)	30	65.0(35-100)
(mg/kg)	0.70	1.29(0.92-2.20)
パルス療法	0	2/4(50%)
スタチン投与	0	2/4(50%)
T-CHO 平均値(mg/dl)	216.4	259.0(193.7-352.9)
最高値(mg/dl)	268.7	306(240-434)
平均値/前値	1.23	1.36(0.98-1.81)
最高値/前値	1.52	1.61(1.11-2.23)
TG 平均値(mg/dl)	112.7	144.0(119.2-175.4)
最高値(mg/dl)	217	185.2(171-213)
平均値/前値	1.36	1.45(0.72-2.19)
最高値/前値	2.611	1.83(1.05-2.66)

※ BMI: Body Mass Index

対象数以外の値は平均値(範囲)

表5 その他のION発症例

	年齢	性別	疾患	PSL mg/day	パルス	抗高脂血症剤
⑥	42	F	ステロイド増量例 SLE再燃	60	3	ステロイド増量16週後 よりアトルバスタチン10mg
⑦	38	F	新規発症 SLE	38	0	プラバスタチン10mg
⑧	47	M	新規発症 皮膚筋炎	50	0	プラバスタチン10mg →アトルバスタチン10mg
⑨	59	F	新規発症 ANCA関連血管炎	45	0	—

なかった。その他のION発症例のうち症例⑥と⑧においても大量飲酒の習慣を有しており、これらからION発症に対して危険因子として知られている飲酒習慣の関与が疑われる。スタチン剤の投与やステロイドパルス療法の有無にかかわらず、全例に高脂血症

を認めるが、ION が発生しない症例が存在し、飲酒習慣など他の危険因子により発生が助長される可能性が示唆される。

5. 結論

SLE 患者において、副腎皮質ステロイド剤を維持量から増量された症例で、ION への進展について検討を行っている。

抗高脂血症剤投与例において ION 発生例は認めおらず、ION 予防効果として期待できる。著しい脂質の上昇を認めているにもかかわらず ION は発生しない症例も存在しており、他の因子との関連とあわせ検討していく。

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

ステロイド誘発特発性大腿骨頭壊死症の発生素因についての検討

—家兔での種々の高脂血症治療薬予防投与とステロイド誘発骨壊死発生との相関—

高岡邦夫、岩切健太郎、金城養典、政田俊明、徳原善雄、岩城啓好

(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科)

小田 裕

(大阪市立大学大学院医学研究科 麻酔・集中治療医学)

骨壊死発生と高脂血症、またステロイド代謝の主要酵素である CYP3A の活性との関与度を明らかにする為に、CYP3A を誘導しない非スタチン系高脂血症治療薬(プロブコール)、CYP3A を誘導しないスタチン系高脂血症治療薬(プラバスタチン)、またはCYP3A 誘導作用を有するスタチン系高脂血症治療薬(シンバスタチン)を家兔に予防投与した後、ステロイド剤を大量投与し、その後さらに各薬剤を継続投与し、骨壊死の発生頻度について検索した。その結果、スタチン系高脂血症治療薬投与2群は Control 群とプロブコール群に比し骨壊死頻度は低下した。また、CYP3A 活性誘導作用の無いプラバスタチン群に比し、CYP3A 誘導作用を有するシンバスタチン群では骨壊死頻度が低下した。これらの結果より、骨壊死の発生とスタチンの特異的薬理作用に関連性があること、また骨壊死発生とステロイド代謝酵素活性に更なる関連性があることが示唆された。この事実より、ヒトでのステロイド誘発性特発性大腿骨頭壊死症(以下 ION)の発生予防因子としてスタチンの薬理効果及びステロイド代謝能亢進の可能性があることが示唆された。

1. 研究目的

ION に関する従来の研究結果から、ステロイド剤使用により ION が誘発されることは知られている。この ION 発生素因として、様々なメカニズムが推測されており、中でも、ステロイド剤による高脂血症と骨壊死との関連性が指摘されており、スタチン系薬剤(高脂血症治療薬)が骨壊死発生を予防するとの報告¹⁾も見られている。また、我々はこれまで、ウサギ骨壊死モデルを用いてステロイド剤代謝酵素である肝 CYP3A 活性と骨壊死発生との負の相関について報告してきた。臨床においても、ION 患者の CYP3A 活性は健常人に比して低いことを明らかにした²⁾。しかし高脂血症、CYP3A 活性それぞれの骨壊死発生への関与度については不明であり、本研究ではこの点について検索し、予防措置を開発することを目的とする。

2. 研究方法

日本白色家兔メス(体重3.5~4kg)を用いてステロイド剤を投与して骨壊死モデルとした³⁾。このモデ

ル動物を 1. Control 群(ステロイド剤単独投与群 n=30)、2. 非スタチン系で CYP3A に影響を及ぼさないとされている高脂血症治療薬(プロブコール n=15)投与群、3. スタチン系で CYP3A に影響を及ぼさないとされている高脂血症治療薬(プラバスタチン n=15)投与群、4. スタチン系で CYP3A 誘導作用を持つとされている高脂血症治療薬(シンバスタチン n=15)投与群の 4 群に分けた。

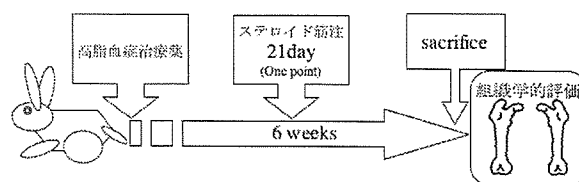


図 1. モデル作製

Control 群にはステロイド剤として Methylprednisolone 20mg/kg を右殿筋内に一回筋注投与した。その他、高脂血症治療薬投与 3 群には、それぞれの薬剤を 3 週間毎日、経口及び静注投与し、3 週目に Methylprednisolone 20mg/kg を右殿筋内に一回筋注投与し、さらにそれぞれの薬剤を 3 週間継

続投与した。各群ともステロイド筋注投与後3週間経過観察した後、犠牲死させ両大腿骨のH-E標本作製し、その病理組織学的観察を行い、骨壊死の発生頻度を評価した。組織評価法は山本らの骨壊死の定義に従い、骨壊死は骨髄の造血細胞壊死および脂肪細胞壊死を伴うもの、骨梁の骨細胞が empty lacunae または pycnotic nuclei of osteocyte を呈するものとした。

また、それぞれの群において、経時的に血液検査（薬剤投与開始後 0. 7. 14. 21. 24. 28. 31. 35. 42 日目）を行い脂質系因子（Triglyceride, T-cholesterol, HDL, LDL, Free Fatty Acid）の測定を行い、高脂血症治療薬投与群3群での Control 群に対する脂質系因子の変動を比較した。

また、それぞれの高脂血症治療薬投与前と投与後3週目に Midazolam clearance test を行い、CYP3A 活性を測定し⁴⁾、各薬剤投与前後の CYP3A の値を比較し、CYP3A の誘導の有無を確認した。

3. 研究結果

脂質系因子の推移：

TG, T-cho, LDL において、いずれもステロイド投与後3週目、すなわち42日目には control 群に比し、3群共に有意差を持って低下していた。また、低下した3群間には有意差を認めなかった。

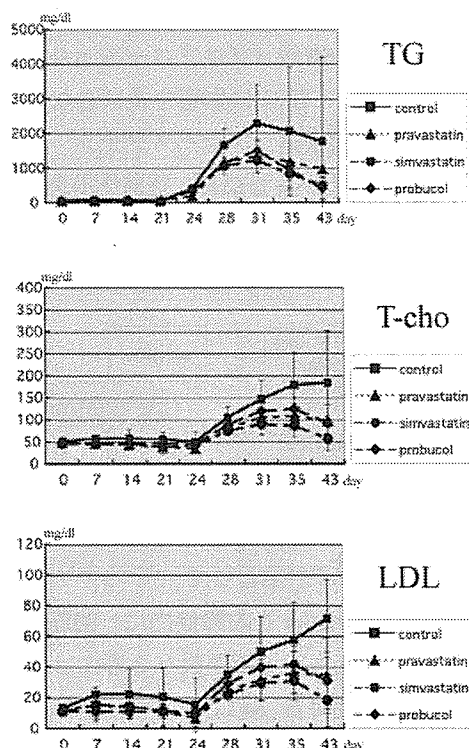


図2. 脂質系因子の推移

MDZ clearance test による CYP3A 酵素活性測定：

各薬剤投与前後の CYP3A 酵素活性の比は、CYP3A を誘導するシンバスタチン群でのみ 1.4 倍と有意に上昇していた。(p<0.005)

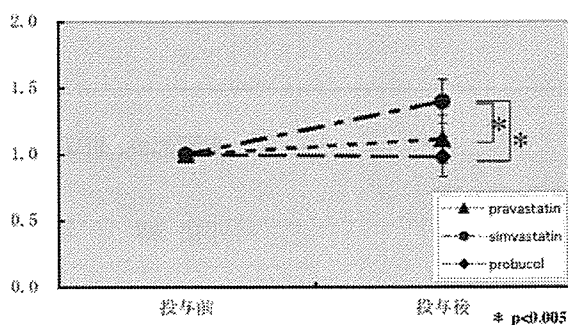


図3. 高脂血症治療薬による CYP3A 酵素活性の変化

骨壊死発生率：

Control 群は 83%(25/30)、プロブコール群 67%(10/15)、プラバスタチン群 47%(7/15)、シンバスタチン群 13% (2/15) であった。Control 群とプラバスタチン群との間、シンバスタチン群との間で有意差 (P<0.05) を認めた。また、CYP3A 活性を誘導するシンバスタチン群は、他の高脂血症治療薬投与群との間で、有意な骨壊死発生の減少を認めた。

	ION		計	壊死率
	(+)	(-)		
Control 群	25	5	30	83%
Probuco 投与群	10	5	15	67%
Pravastatin 投与群	7	8	15	47%
Simvastatin 投与群	2	13	15	13%

表1. 4群での壊死発生頻度

4. 考察

ステロイド剤と ION との関連に関する研究は数多くあり、その因果関係が指摘されている。しかし未だ ION の発生機序については明らかではなく、一般的には骨の微小循環に阻血性壊死を起こすことが原因とされている。しかし、ステロイド剤による微小骨循環に与える障害の発生機序については一定の見解は無く、ステロイド剤による高脂血症が引き起こす脂肪塞栓や血液凝固能亢進、骨髄内脂肪増生による骨髄内圧上昇による微小循環障害、血管内皮細胞障害や内皮依存性血管運動障害などが提唱されてきた。このようなステロイド剤の効果が過剰となることで骨壊死のリスクは高くなることは推察され、逆

にこのステロイド剤による高脂血症を予防することで骨壊死発生が減少するとの報告もある。しかし、多量のステロイド投与をしたとしてもそれらの患者すべてにIONが発生するわけではないことも明らかとなっている。これは、ION発生素因にはステロイド剤に対する反応性にかなりの個体差があることが窺われる。従来からステロイド剤に対する反応性の個体差は、薬物代謝酵素、薬物受容体、薬物輸送蛋白などの活性の個人差の関与が考えられてきた。今回我々は、家兎において、高脂血症治療薬を予防的に投与することにより、ステロイド代謝酵素であるCYP3A活性変動と脂質系因子の変動を調査し、骨壊死発生頻度へのそれぞれの関連性に着目した。

家兎において高脂血症治療薬投与により、脂質系因子であるTG, T-cho, LDL, Free Fatty Acidでは、ステロイド投与後3週目の値はcontrol群に比し有意に抑制されていること、またそれぞれの薬剤による抑制の程度に有意差が無いことを確認した。

また、家兎において高脂血症治療薬投与とCYP3A活性の定量的関係についての報告は少なかったため、実際にそれぞれの高脂血症治療薬投与前後のCYP3A酵素活性を定量化し、シンバスタチンのみで酵素活性が誘導されていることを確認した。

非スタチン系高脂血症治療薬をステロイド投与前に予防投与することにより骨壊死発生頻度はControl群に比し減少する傾向にあった。これはCYP3A活性に関わりなく高脂血症予防による効果の関与と考察される。また、Control群に比し、スタチン系高脂血症治療薬投与群で骨壊死発生頻度は有意に減少した。これについては、CYP3A活性に関わりなくスタチンの特異的薬理作用が示唆された。さらに、CYP3Aを誘導しない高脂血症治療薬のプラバスタチン投与群に比し、CYP3Aを誘導する高脂血症治療薬のシンバスタチン投与群で骨壊死発生は減少した。よって、CYP3A活性誘導が壊死発生抑制に関与することも示唆された。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 岩切健太郎、金城養典、政田俊明、岩城啓好、高岡邦夫：家兎での高脂血症治療薬予防投与とステロイド誘発骨壊死発生との相関、第21回日本整形外

科学会基礎学術集会(2006. 10. 20)長崎

- 2) 岩切健太郎、金城養典、政田俊明、岩城啓好、小林章郎、小田裕、高岡邦夫：高脂血症治療薬はステロイド性骨頭壊死の発生を予防する、第33回日本股関節学会(2006. 10. 27)品川

6. 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

7. 参考文献

- 1) Qui Q, Wang GJ, Su CC, Balian G: Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop 344: 8-19, 1997
- 2) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Takaoka K: Low Hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther. 80: 396-402, 2006.
- 3) Yamamoto T, Irisa T, Sugioka Y, Sueishi K: Effect of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissue : corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis Rheum. 40(11): 2055-64. 1997.
- 4) KE Thummel, DD Shen, TD Kunze, WF Trager, PS Hartwell, VA Raisys, CL Marsh, JP McVicar, DM Barr, et al. Use of midazolam as a human cytochrome P450 3A probe I . In vitro-in vivo correlations in liver transplant patients. J Pharmacol Exp Ther. 271: 549-56. 1994.

ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防は可能か

—抗凝固薬とスタチン併用による予見的研究—

長澤浩平、小荒田秀一
堀内孝彦
末松栄一

(佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科)
(九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学)
(国立病院機構九州医療センター 膠原病内科)

我々は従来より一貫して全身性エリテマトーデス(SLE)におけるステロイド性大腿骨頭壊死症(IONF)の発生・発症の予防研究を行ってきた。4年前からは、抗凝固薬(ワルファリン)と抗高脂血症薬(スタチン)の併用によりIONFの予防を試みる長期予見的研究を行なっている。今回、MRIによるIONF発生の評価可能例数は17例に達した。現時点でのIONFの発生は3例(18%)、発症は1例(5.9%)に抑えられ、従来のワルファリンのみによる予防法を上回る傾向を見せている(まだ有意差は認められない)。さらに症例の集積が必要であるが、予防法としては有望である。

1. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死症(IONF)を惹き起こす基礎疾患は多岐にわたるが、中でも全身性エリテマトーデス(SLE)が抜きんで多いことは以前からよく知られている。我々を含めた多くの研究において、ステロイド投与を受けたSLE患者の約30%にIONFが発生し、その1/3の約10%に臨床的なIONFの発症が見られるとされている¹⁾。ステロイド性IONFの発生・発症には多くの要因が挙げられ、単一の決定的要因はなさそうである。我々は従来から、大量のステロイドやSLEの病態によって惹き起こされる血液凝固異常や血管障害を重視し、ワルファリンを使用することにより、IONFの予防を試みてきた。しかし、その結果から明らかになったのは、ワルファリンはIONFの予防にある一定の効果はあるものの、有意差を示すまでには至らなかったことであった²⁾。

最近、ステロイド性IONFの発生要因として、ステロイドによる脂質代謝異常や脂肪細胞の増大などが脚光を浴びている。そして、抗高脂血症薬が実験動物におけるステロイド性IONFの予防に効果があることが示された³⁾。ヒトでも同様の報告が散見されるが、まだ信頼すべき臨床試験はない⁴⁾。そこで本研究では、大量のステロイドを必要とするSLE患者に対し、ワルファリンとスタチンを同時投与することにより、IONFの発生・発症を予防することを目的とした。

2. 研究方法

2002年以降に新たにSLEを発症した患者のうち、プレドニゾロン(PSL)40mg/日以上を必要とし、本試験への参加の同意を得た患者を対象とした。ただし、以下の項目のうち、1つでも有する患者は除外した。すなわち、①血小板数が70,000/ μ l以下、②収縮期圧が150mmHg以上の高血圧、③AST、ALTが100IU/l以上の肝障害、④クレアチニンクリアランスが50ml/min以下の腎障害、⑤妊娠している、あるいは妊娠の可能性がある。PSL投与開始と同時にワルファリン、及びスタチンの併用投与も開始した。ワルファリンはPT-INRで1.5~2.0を保つように投与量を調節し、スタチンはシンバスタチン10mg/日、あるいはアトルバスタチン10mg/日とともに最低3ヵ月間投与した。

ステロイド治療開始後、最初は3ヵ月後、以後1年毎に股関節のMRI、及びX線検査を行なった。MRIのT1強調画像で、大腿骨頭部に帯状の低信号域を認めた場合、これをIONFの「発生」とした。またこれに加え、単純X線像で圧潰像、あるいは帯状硬化像を認めるか、あるいは持続的な股関節痛を認めた場合にIONFの「発症」と定義した。IONFの発生・発症状況は従来行なったワルファリン単独によるIONF予防研究の際の成績と比較検討した。

本研究は佐賀大学医学部附属病院臨床研究審査委員

会 (IRB) の承認を受け、患者からは文書による同意を得た。

表1. 患者背景とIONF発生

No	性	年齢	腎症	CNS	PSL量	パルス	Wa量	スタチン	Tcho	IONF発生
1	M	20	-	-	50	-	3	シ	94	-
2	F	33	+	-	50	-	2	ア	240	-
3	M	19	-	-	40	-	3	ア	91	-
4	F	45	+	-	50	-	4	シ	194	+
5	F	37	+	-	50	-	2	ア	151	-
6	F	22	+	-	50	-	2	ア	144	-
7	F	54	-	-	40	-	3	シ	158	-
8	F	52	+	+	50	-	3	ア	139	+
9	F	28	-	+	50	+	6	ア	137	-
10	F	25	+	+	50	+	4	ア	136	-
11	F	55	+	+	50	+	5	シ	148	-
12	F	67	+	-	50	-	2.5	シ	273	-
13	F	50	-	-	40	+	2.5	シ	189	-
14	F	23	-	-	50	-	1.5	ア	145	+
15	F	26	-	+	50	-	1	シ	135	-
16	M	30	+	-	60	-	4.5	シ	84	-
17	F	28	+	-	40	-	3.5	シ	109	-
M3,F14	36	10	5	49	4	3.1	ア8,シ9	151	3 (18%)	

表2. IONFの発生・発症と予防方法

	予 防 方 法		
	(一)	Wa	Wa + Sta
患者数	29(M3, F26)	31(M3, F26)	17(M3, F14)
平均年齢	29.8(15—50)	30.2(13—50)	36.1(19—67)
PSL初期量	54mg/d	51mg/d	49mg/d
パルス(+)	15 (52%)	14 (45%)	4 (24%)
腎 症	21 (72%)	20 (66%)	10 (59%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	5 (29%)
IONF発生	10 (34%)	8 (26%)	3 (18%)
IONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	1 (5.9%)

3. 研究結果

患者背景(表1)

登録を行って1年以上経過し、IONFの発生の有無を評価できたのは17例(男3例、女14例)に達した。年齢は19歳~67歳(平均36歳)であった。腎症は10例(59%)に、CNSループスは5例(29%)にみられ、中等症以上のSLEであった。PSL初期量は平均49mg/日であったが、ステロイドパルス療法は4例(24%)に対して行われただけで、以前より少ない傾向にあった。ワルファリンの投与量は平均3.1mg/日で、スタチンはシンバスタ

チンが9例に、そしてアトルバスタチンが8例に使用され、ほぼ拮抗していた。治療前の血清総コレステロール値の平均は151mg/dlとむしろ低い傾向にあった。

IONFの発生・発症

表1の右欄に示すように、IONFの発生は症例4、8、及び14の3例(18%)に認められた。このうち、1例は3ヵ月目に、他の2例は各々1年目、及び2年目にMRIにより発生が確認された。また、症例14は1年目に臨床的な発症も認められた。発症は現在この1例(5.9%)の

みである。本研究でIONFが発生した3例について臨床的特徴の有無について検討した。全例女性であり、平均年齢は40歳と全体の平均に比べやや高齢であった。2例が腎症を、そして1例がCNSループスを有していたが、抗リン脂質抗体は全例で陰性であり、PSL初期投与量は50mg/日と全体の中でも平均的であった。また全例がステロイドパルス療法未施行例で、特にSLEが重症というわけではなかった。血清総コレステロール値は治療前が平均159mg/dl、開始1ヵ月後は228mg/dlと69mg/dlの上昇を示し、これもほぼ平均的であった。スタチンの種類では、1例がシンバスタチンを、2例がアトルバスタチンを使用していた。

今回のこれまでの成績を従来の予防処置をしないコントロール群、及びワルファリンのみによる予防群と比較した(表2、図1)。IONF発生はコントロール群の34%、及びワルファリン群の26%に比べ、今回のワルファリン+スタチン群では18%と低い傾向を示しているが、症例数が少ないため有意の差とはいえない。IONF発症についても同様であった。臨床的なパラメーターを検討しても、3群間で大きな差はないが、ステロイドパルス療法だけが今回のワルファリン+スタチン群で少なかった。ワルファリン+スタチン群における血清総コレステロール値は、治療前、1ヵ月後、及び3ヵ月後でそれぞれ151、216、198mg/dlであった。このように、スタチンを使用しても大量のステロイドを投与すれば、コレステロール値はピークの最初の1ヵ月間に65mg/dlの上昇があることがわかる。従来のスタチンを使用しなかった場合は、1ヵ月間に90mg/dlの上昇があり、スタチンにより25mg/dlの上昇の抑制がみられた(有意差なし)(図2)。

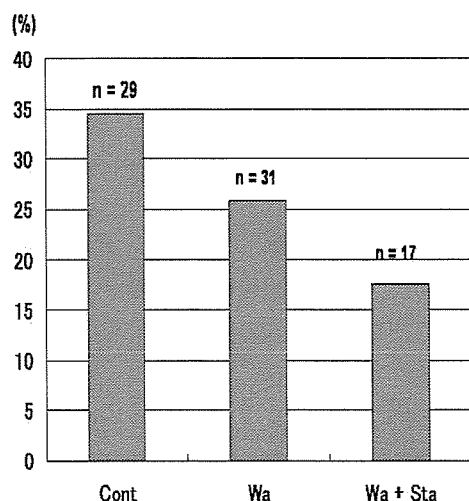


図1. IONFの予防法と発生率
Wa: ワルファリン Sta: スタチン

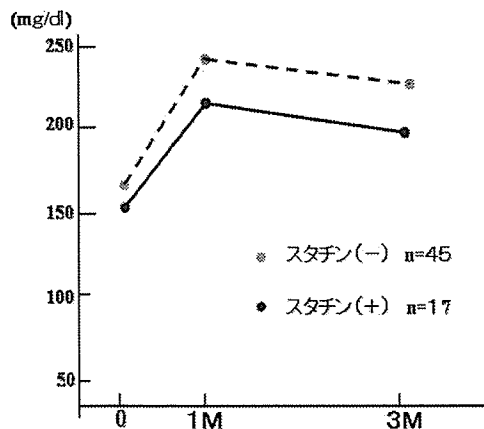


図2. 治療開始後の血清総コレステロール値の変化

4. 考察

ステロイド性IONFの発症要因としては、血液凝固能の亢進、血管内皮傷害、脂質代謝の急激な変動、脂肪細胞の増大などによる骨髄内圧の上昇などが考えられてきた。我々は本研究の前に、血液凝固能亢進に的を絞り、ワルファリンを用いた抗凝固療法によるIONFの発生・発症予防を試みた。合計60例のSLE患者による予見研究の結果は、ワルファリンはIONFの発生・発症をある程度抑えるものの、有意差を見出すには至らないというものであった²⁾。しかし、その臨床研究の過程において、ステロイドの大量投与を行うと、血清総コレステロール値は1ヵ月間に急激な上昇(約100mg/dl/月)を示すこと、そしてIONFを発生した患者ほどその上昇の程度が著明であることが明らかになった⁶⁾。さらに近年、抗高脂血症薬が実験動物やヒトの一部でもIONFの発生・発症を抑制することを示唆する報告が散見されるようになった。

このような背景の下に、本研究ではステロイド性IONFの予防法の確立を目指し、ワルファリンに加えてスタチンを併用投与する臨床試験を開始し、なおその途上にある。1年以上経過して評価できた17例のうち、IONFの発生は18%、発症は5.9%であり、従来法より予防効果は高いようにみえるが、まだ有意差は得られていない。逆に、この方法によっても予防は完全ではないといえる。我々を含むいくつかの研究から、ステロイド性IONFの発生はステロイド開始後3ヵ月以内という早期に起こることが明らかにされている⁶⁾。ところがスタチンを使用した今回の研究においては、IONFを発生した3例のうち1例は1年目、他の1例は2年目にそれが起こっていた。スタチンはIONFの発生を完全に抑えることはできないにしても、あるいはそれを遅らせる作用があるのかもしれない。

ない。また、これまでステロイドパルス療法が大きな危険因子と考えてきたが、今回 IONF 発生の 3 例はいずれもパルス療法を受けておらず、平均的な SLE であり、平均的な治療法であった。従ってその理由は不明である。

本臨床研究ではスタチンの通常量を用いているが、ステロイド大量投与した場合、血清総コレステロール値は約 60mg/dl/月上昇し、約 30%の抑制効果を示したにすぎなかった。それでも IONF 発生の抑制効果が示されるとすれば、それはスタチンのいわゆる多面効果(抗血栓作用、抗炎症作用、血管内皮保護作用、免疫抑制作用、抗酸化作用、など)⁷⁾によるのか、あるいはワルファリンとの相加、相乗効果が表われた結果であろう。スタチンの増量、あるいは投与期間の延長が更なる IONF 予防の改善につながる可能性はある。

5. 結論

中間的な結論としては、ワルファリン+スタチンの同時併用投与は SLE におけるステロイド性 IONF の予防効果を高める意味で有望である。しかし、17 例という数は少なく、更なる症例の集積が必要である。

6. 研究発表

1. 論文発表

Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, Murai K, Ueda A, Haruta Y and Ohta A.: Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 15: 354-357, 2006.

2. 学会発表

長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一、春田善男、三田村未央、末松栄一、堀内孝彦:ステロイド性大腿骨頭壊死症は予防できるか?—抗凝固薬とスタチンによる試み— 第 50 回日本リウマチ学会総会 2006. 4.23-26, 長崎.

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) Nagasawa K, Tsukamoto H, Tada Y, et al: Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: Long-term observations. *Br J Rheumatol* 33: 343-347, 1994.
- 2) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 15: 354-357, 2006.
- 3) Cui Q, Wang GJ, Su CC and Balian G: Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Rel Res* 344: 8-19, 1997.
- 4) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, et al: Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 50: 3387-3391, 2004.
- 5) Pritchett JW: Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Rel Res* 386: 173-178, 2001.
- 6) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus* 14: 385-390, 2005.
- 7) Liao JK: Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 86: 5-18, 2002.

ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析

－ 3遺伝子の関連に関して －

平田哲朗、藤岡幹浩、新井祐志、高橋謙治、浅野武志、
栗林正明、石田雅史、久保俊一

(京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

田村京子、中島滋郎

(大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

近藤亨子、福島若葉、廣田良夫

(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

里見佳子、西野輔翼

(京都府立医科大学大学院医学研究科 分子生化学)

秋岡清一、岡本雅彦、吉村了勇

(京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学)

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は大腿骨頭が阻血性壊死に陥り、股関節機能が失われる難治性疾患である。現在までに、遺伝子サブグループでは、輸送タンパクの ATP binding cassette B1 (ABCB1) 遺伝子、脂質代謝の Apolipoprotein B (ApoB) 遺伝子、そして受容体の cAMP-response element binding protein-binding protein (CBP) 遺伝子において、腎移植症例の ION 発生との関連を報告してきた。これら 3 遺伝子と ION との関連を明らかにするために、3 遺伝子と ION との関連、3 遺伝子の組合せと ION との関連そして遺伝子多型間の Interaction (交互作用) を検討した。互いの遺伝子多型で調整後も risk の上昇は保たれていた。ABCB1 が TC+CC で CBP が AG の症例では、odds ratio (OR) が 22.91 となり、有意な OR の上昇を認めた。交互作用の指標となる Synergy index が 1.99 (>1) であったため、ABCB1 遺伝子と CBP 遺伝子の間に交互作用が存在することが判明した。今後も今回のように複数の要因の組合せで交互作用を検討し、ハイリスクグループの調査を行う必要がある。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は大腿骨頭が阻血性壊死に陥り、股関節機能が失われる難治性疾患である。現在までに、われわれ遺伝子サブグループでは、輸送タンパクの ATP binding cassette B1 (ABCB1) 遺伝子¹⁾、脂質代謝の Apolipoprotein B (ApoB) 遺伝子²⁾、そして受容体の cAMP-response element binding protein-binding protein (CBP) 遺伝子³⁾において、腎移植症例の ION 発生との関連を報告してきた。ION は複数の risk factor が関与する多因子疾患であるため、個々の遺伝子の ION に対する影響のみでなく、複数の因子と ION との関連を解析することが重要となる。

今回の研究では、ABCB1 遺伝子、ApoB 遺伝子そして CBP 遺伝子の多型の組合せと ION との関連を解析した。

2. 研究方法

対象は、当院移植内分泌外科の腎移植症例で、ION 発生群 34 例および非発生群 123 例であった。男性が 112 例、女性が 45 例で、移植時年齢は 9～64 歳 (平均 37 歳) であった。3 遺伝子は今までの報告に従って¹⁻³⁾、2 カテゴリーに分類した。(表 1)

<解析 1>

3 遺伝子とステロイド性大腿骨頭壊死症との関連を明らかにするために、logistic regression model を用いて odds ratio (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を計算し、同じモデル内で、互いの影響を調整して解析を行った。

<解析 2>

遺伝子の 2 つずつの組合せと ION との関連を logistic regression model を用いて解析した。

表1. 3遺伝子の出現頻度 と 2カテゴリーへの分類

	ION			ION	
	Cases	References		Cases	References
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
ABCB1 gene	(n=30)	(n=121)	ABCB1 gene	(n=30)	(n=121)
TT	2 (7)	28(23)	TT	2 (7)	28(23)
TC	15 (50)	54(45)	TC+CC	28 (93)	93(77)
CC	13(43)	39(32)			
ApoB gene	(n=33)	(n=122)	ApoB gene	(n=33)	(n=122)
CC	27 (82)	115 (94)	CC	27 (81)	115 (94)
CT	6 (18)	6 (5)	CT+TT	6 (18)	7 (6)
TT	0(0)	1(1)			
CBP gene	(n=34)	(n=123)	CBP gene	(n=34)	(n=123)
GG	23 (68)	105(85)	GG	23 (68)	105(85)
AG	11(32)	18(15)	AG	11(32)	18(15)
AA	0(0)	0(0)			

表2. 3遺伝子とIONとの関連

			univariate		multivariate ⁵	
	ION Cases n(%)	References n(%)	*OR (95%CI)	P Value	OR (95%CI)	P Value
ABCB1 gene	(n=30)	(n=121)				
TT	2 (7)	28 (23)	1		1	
TC+CC	28 (93)	93 (77)	4.22 (0.95-18.8)	0.059	5.03 (1.08-23.4)	0.039
ApoB gene	(n=33)	(n=122)				
CC	27 (82)	115 (94)	1		1	
CT+TT	6 (18)	7 (6)	3.65 (1.14-11.7)	0.030	4.59 (1.21-17.4)	0.025
CBP gene	(n=34)	(n=123)				
GG	23 (68)	105 (85)	1		1	
AG+AA	11 (32)	18 (15)	2.80 (1.16-6.70)	0.022	3.77 (1.42-9.99)	0.008

⁵ This model includes ABCB1 gene, ApoB gene and CBP gene.

* OR= odds ratio, 95% CI=95% confidence interval