

ワルファリンとスタチンによるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防研究

長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一（佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科）
堀内孝彦（九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学）
末松榮一（国立病院機構九州医療センター膠原病内科）

我々は2003年以来、大量ステロイド薬を必要とする初発SLE患者に対し、抗凝固薬であるワルファリン、及び抗高脂血症薬であるスタチンをステロイドと同時に投与することにより、大腿骨頭壊死症(ONF)の発生・発症の予防を試みてきた。半年以上を経過してONFの発生を評価できる例が28例に達したので、その結果を報告する。この28例中、ONFの発生が認められたのは4例(14%)にとどまっており、従来の無処置コントロール群の34%、及びワルファリン単独投与群の26%に比べると良好な成績を示しているが、確実な有意差を示すまでには至っていない。今後の更なる症例の集積が期待される。

1. 研究目的

ステロイド薬による副作用は多岐にわたるが、大腿骨頭壊死症(ONF)は最も重要な副作用の1つである。基礎疾患では、全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多く、全体の30%以上を占め、ステロイド投与を受けたSLE患者の約10%がONFを発症するとされている。発症しないまでも、ONFが病理学的に発生するのはその3倍の30%に上る(1)。これまでの多くの研究から、ステロイド性ONFの発生・発症には単一の原因ではなく、いくつかの要因の関与が考えられている。

ステロイド性ONFに関しては、その予防法の確立が重要な課題であるが、これまでステロイド性ONF予防の信頼に値する臨床研究は内外を通じてほとんどなされていない。我々は5年前まで、ワルファリン投与によるステロイド性ONFの予防研究を行ってきた。それは、ONF発症の要因として、大量ステロイドによって生じる血液過凝固状態や血管障害を重要視したからであった(2)。しかし残念ながら、ワルファリンはONFの予防にある一定の効果を示したものの、統計学的に有意性を示すまでには至らなかった(3)。

最近、ステロイド性ONFの発生要因として、ステロイド大量投与による脂質代謝異常や脂肪細胞の増大、あるいは酸化ストレスの増加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ONFの予防に効果があることが示された(4,5)。そこで、本研究では、大量のステロイド薬を必要と

するSLE患者に対し、抗凝固薬であるワルファリンと抗高脂血症薬であるスタチンを同時に投与することにより、ONF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、プレドニゾロン(PSL)40mg/日以上を必要とし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、血小板数が70,000/ μ l以下、収縮期血圧が150mmHg以上の高血圧、AST、ALTが100IU/l以上の肝障害、クレアチニンクリアランスが50ml/min以下の腎障害、妊娠中、あるいは妊娠の可能性のある患者。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を開始した。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3~6ヵ月後、以後は1年毎に股関節のMRI、及び線検査を行った。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ONFの「発生」とした。これに加え、単純線、圧潰像、あるいは帯状硬化像を認めるか、または持続的な股関節痛を認めた場合にONFの「発症」と定義した。ONFの発生・発症の程度は従来行ったワルファリン単独によるONF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倫理審査委員会 (IRB) の承認を受け、患者からは文書による同意を得た。

3. 研究結果

患者背景 (表1)

登録後1年以上を経過し、ONFの発生の有無を評価できたのは28例(男5例、女23例)であり、年齢は19~74歳(平均36.3歳)であった。登録、評価患者の背景を表1に示す。ループス腎炎は16例(57%)に、CNSループスは6例(21%)にみられ、また抗リン脂質抗体は10例(36%)に認められるなど、SLEの重症度としては、中等症以上がほとんどであった。PSLの初期投与量は40~60mg/日(平均48mg/日)であったが、ステロイドパルス療法は6例(21%)に対して行われただけであった。ワルファリン投与量は1~6mg/日(平均2.8mg/日)であり、スタチンの使用ではアトルバスタチン、及びシンバスタチンが全く同数の各々14例に対して使用されていた。治療前の血清総コレステロール値は84~273mg/dl(平均156mg/dl)と病状を反映して、むしろ低い傾向にあった。

ONFの発生・発症

ONFの発生は4例(14%)に認められた。このうち、2例は3ヵ月目に、他の2例は2年目にMRIにより発生が確認された。最初の1例は3ヵ月目のONF発生の確認後すぐに臨床的な発症を起こし、後に手術に至った。ONFの発症は現在のところ、この1例(3.6%)のみであり、他の3例は現時点では発症には至っていない。

表1. 登録患者背景 (2003~2008.3)

- ◆ 患者数: 28 (男:5, 女:23)
- ◆ 年齢: 19~74歳 (平均 36.3歳)
- ◆ ループス腎炎(+): 16 (57%)
- ◆ CNSループス(+): 6 (21%)
- ◆ 抗リン脂質抗体(+): 10 (36%)
- ◆ PSL最大投与量: 40~60mg/d (平均 48mg/d)
- ◆ ステロイドパルス(+): 6 (21%)
- ◆ ワルファリン量: 1~6mg/d (平均 2.8mg/d)
- ◆ スタチン: アトルバスタチン: 14 (10mg/d)
シンバスタチン: 14 (10mg/d)
- ◆ Tchol値: 84~273 mg/dl (平均 156mg/dl)

これらの結果を、従来の予防処置をしないコントロール群、及びワルファリン単独による予防群と比較検討した(表2)。ONFの発生はコントロール群の34%、及びワルファリン群の26%に比べると、今回のワルファリン+スタチン群の14%は明らかに低い傾向にあるが、まだ確実に有意とはいえない(対コントロール群比:P = 0.07)(図1)。ONFの発症からみても、同様の傾向である。臨床的なパラメーターを比較すると、3群間に大きな差異はないが、ステロイドパルス療法の頻度が今回は21%と、他の2群に比べ低い傾向にあった。また、他の2群に比べ、今回のワルファリン+スタチン群ではONFの発生が1年目や2年目など遅くなる傾向がみられた。

表2. ONFの発生・発症と予防方法

	予 防 方 法		
	(-)	Wa	Wa + Sta
患者数	29 (M3, F26)	31 (M2, F29)	28 (M5, F23)
平均年齢	29.8 (15 - 50)	30.2 (13 - 50)	36.3 (19 - 75)
PSL初期量	54mg/d	51mg/d	48mg/d
パルス(+)	15 (52%)	14 (45%)	6 (21%)
腎 症	21 (72%)	20 (66%)	16 (57%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	10 (36%)

IONF発生	10 (34%)	8 (26%)	4 (14%)
IONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	1 (3.6%)

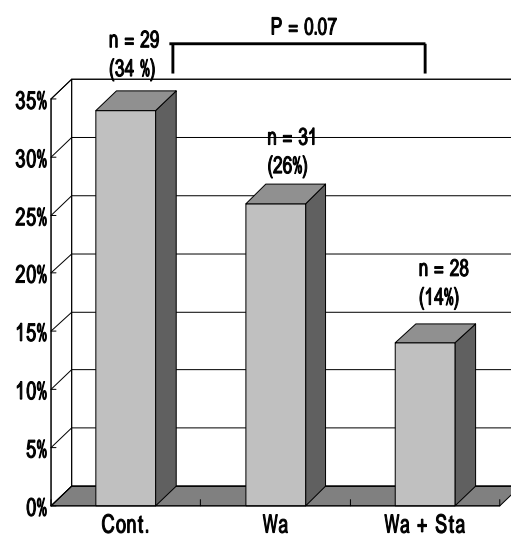


図1. 予防方法による大腿骨頭壊死発生率の比較

今回のワルファリン + スタチン群で ONF を発生した 4 例について、何らかの臨床的特徴があるか否かを検討した(表 3)。すべて女性であり、4 例の平均年齢は 39 歳と全体の平均(36 歳)に比べやや高齢であった。全例で抗リン脂質抗体は陰性、血小板数も正常範囲にあった。PSL 初期投与量は 53mg/日と平均的で、ステロイドパルス療法を行った例はなく、この 4 例が SLE として特に重症というわけではなかった。また、疾患自体のステロイドに対する反応にも他の症例と差異はなかった。スタチンの種類では、アトルバスタチン、及びシンバスタチンが各々同数の 2 例ずつに使用されており、全く偏りはなかった。また、血清総コレステロールの平均値は、治療前、及び 1 ヶ月後が各々 163mg/dl、240mg/dl と 73mg/dl の上昇を示し、他のスタチン投与例に比べ、上昇の程度はやや大きい傾向を示しただけであった。このように ONF を発生した 4 例に特別の臨床的特徴を見出すことはできなかった。

表 3 . ONF 発生 4 例の臨床

性	年齢	PSL 量 (mg/d)	パルス	スタチン	TCho(mg/dl)			発生 時期	発症				
					0	1M	3M						
F	45	50	-	シ	194	254	232	2Y	-				
F	52	50	-	ア	139	185	172	2Y	-				
F	23	50	-	ア	145	246	169	3M	+				
F	35	60	-	シ	175	275	235	3M					
					39	53		シ2, ア2	163	240	202		

シ:シンバスタチン, ア:アトルバスタチン

血清総コレステロール値の変化 (図 2)

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の平均は、治療前の 156mg/dl から、治療開始 1 ヶ月後、及び 3 ヶ月後にはそれぞれ 217mg/dl、及び 201mg/dl へと上昇した。最初の 1 ヶ月間で総コレステロール値はスタチンを使用していたにも拘らず、61mg/dl の上昇を示したことになる。スタチンを使用していなかった従来の成績では、1 ヶ月間の平均上昇値は 90mg/dl であったので、スタチンにより、29mg/dl の上昇の抑制効果が得られたことになる。スタチンの種類によるコレステロール値上昇の差異を表 4 に示す。1 ヶ月間の上昇の程度で比較すると、アトルバスタチンの方がコレステロール値上昇の抑制効果が強い傾向を示した。

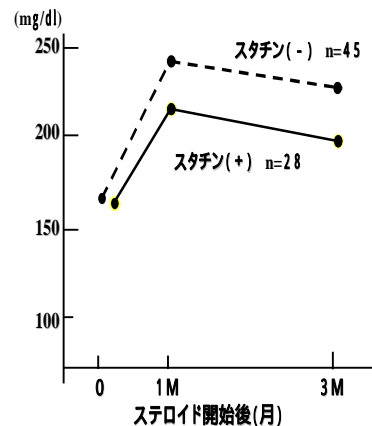


図 2 . 血清総コレステロール値の変化

表 4 . スタチンの種類による Tcho 値の変化

スタチン	ステロイド前	1M後	差
シンバスタチン (n = 14)	156 mg/dl	230	74
アトルバスタチン (n = 14)	157	205	48
			26

4. 考察

ステロイド性 ONF は単一の原因で起こるものでないことは、これまでの多くの研究から想像されている。有力な発生・発症要因としては、血液凝固能の亢進、血管内皮障害、脂質代謝の急激な変動、脂肪細胞の増大による骨髄内圧の上昇、及び酸化ストレスの上昇などが候補として考えられてきた。我々は以前の retrospective な研究で、ONF の発症に、ステロイドによる血液凝固異常が関連するという成績を得た(2)。この成績を基に、SLE 患者に対し、ステロイド治療開始と同時にワルファリンを投与することにより、ONF の発生・発症の予防を目的とする予見的研究を行った。その結果は、表 2、あるいは図 1 に示すように、ワルファリン投与は ONF の発生を抑制する傾向はみせたものの(34%から 26%へ減)、有意差を示すには至らなかった(3)。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、脂質代謝が大きな影響を受け、例えば血清総コレステロール値は最初の1ヵ月間に急激な上昇(約100mg/dl/月)を示すこと、そしてONF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(4, 5)不完全ではあるがヒトでもONFの発生・発症を抑制することを示唆する報告(7)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ONFの予防法の確立を目指し、2003年よりワルファリンに加えスタチンを同時投与する臨床試験を行っているところである。半年以上経過してONFの発生の有無を評価した28例のうち、ONFの発生は4例(14%)、発症は1例(3.6%)と従来の無処置群やワルファリン単独群に比べると、有意差は十分でないものの(P = 0.07)、予防効果の傾向は見る事ができる。今後の症例数の蓄積と、観察期間の延長によって効果判定が可能になるはずである。また逆に、この同時併用療法によってもONFの発生を完全には予防できていないことから、ONFの発生機序の複雑さを窺うことができる。予防できずにONFを発生した4例のSLE患者の検討からは、少なくとも臨床的所見には特別の特徴を見いだせず、ONF発生には何らかの未知の要因が働いていることも考えられる。これまでの我々を含めたいくつかの研究からは、ステロイド性ONFの発生は3ヵ月以内の早期に起こることが示されていたが、今回のワルファリン+スタチンの同時投与では、ONFの発生が遅れる傾向が見え、この療法ではONF発生の遅延効果もあるのかもしれない。

本研究では、通常量のスタチン投与を行なったが、ステロイドを大量投与した場合は血清総コレステロール値が最初の1ヵ月で平均61mg/dl上昇し、約30%の上昇抑制効果しか示さなかった。ステロイドによる高脂血症抑制の面から考えると、スタチンの増量を考慮すべきであろうが、それがONF発生予防につながるか否かは不明である。2種類のスタチンはちょうど同数の14例ずつに使用されていたが、コレステロール上昇抑制効果はアトルバスタチンがシンバスタチンよりも強力である傾向が示された(有意差なし)。しかし、ONFを発生した4例においては、両方のスタチンが各々2例ずつに投与されており、ONF発生抑制効果においては現時点で両者に差は見られなかった。従って、スタチンにONF発生抑制効果があるとすれば、それはスタチンのいわゆる多面効果(コレステロール低下作用、血管内皮保護作用、抗血栓作用、抗炎症作用、抗酸化作用、など)(8)による

のかもしれないが、その解明には今後の研究が待たれる。更なる成績の向上のためには、スタチンの増量や、ONF自体の更なる病態の解析が必要であると思われる。

5. 結論

SLEにおけるステロイド性ONFの予防策としては、ワルファリン+スタチンのステロイドとの同時投与は完全でないまでも有望であるといえる。今後の更なる病態の解析と症例の集積が必要である。

6. 研究発表

1. 論文発表

長澤浩平：ここが知りたい他科知識 副腎皮質ステロイドと大腿骨頭壊死との因果関係は？ JOHNS 23(3): 361-362, 2007.

長澤浩平：ステロイド性大腿骨頭壊死症の病態と予防. 九州リウマチ 27: 1-3, 2007.

Koarada S, Tsuneyoshi N, Haruta Y, et al.: Effect of disease activity and corticosteroids on serum levels of soluble endothelial cell protein C receptor in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol in press.

2. 学会発表

長澤浩平：特別講演「SLE - Up to Date -」第33回九州リウマチ学会 2007. 3.10. 大分.

長澤浩平：大腿骨頭壊死の病態と治療. スタチン. 第80回日本整形外科学会学術総会シンポジウム. 2007.5.27. 神戸.

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, Ishii Y, Mayumi T, et al: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis* 48: 672-676, 1989.
- 3) 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.
- 4) Cui Q, Wang GJ, Su CC and Balian G: Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Rel Res* 344: 8-19, 1997.
- 5) 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.
- 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) Pritchett JW: Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthoped Rel Res* 386: 173-178, 2001.
- 8) Liao JK: Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 86: 5-18, 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、高崎芳成 (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 内科)

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、抗凝固剤に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。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17例(スタチン投与群7例、非投与群10例)において、そのうち5例(スタチン投与群2例、非投与群3例)にIONの発生を認めた。スタチン投与群では、非投与群に比しステロイド増量後の血清脂質値の上昇を抑えていたが、ION発生の予防効果は得られなかった。ION発生群においては、非発生群に比しステロイド増量後早期に血清総コレステロール値の高い上昇率($p<0.05$)を示し、またSLEの疾患活動性基準であるSLEDAI-2Kも高く($p<0.05$)、これらがION発生の予測因子となる可能性が示唆された。

1. 研究目的

SLE患者で副腎皮質ステロイド剤(以下ステロイド)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。

また、ION発生群と非発生群に関して、血清脂質値や治療内容、患者背景を比較し、ION発生の予測因子について検討する。

2. 研究方法

対象患者

プレドニゾン(以下PSL)換算で維持量から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(SLEはアメリカリウマチ協会1997年改訂基準を満たすものとする。)

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. 担当医が不適当と判断した患者

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、その後の空腹時血清総コレステロール値(以下T-CHO:正常値150~219mg/dl)・血清中性脂肪値(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発生の有無を1年以上観察する。

血清脂質値の比較に関して、ステロイド増量前3回の総コレステロール値・中性脂肪値の平均値を算出し、さらに各群毎の平均値を求め「増量前平均値」とした。またステロイド増量後1ヶ月間の平均値を算出し、さらに各群毎の平均値を求め「増量後平均値」とした。「増量後最高値」はステロイド増量後1ヶ月間での最高値と定義した。ステロイド増量後にどの程度脂質値が変化したか捉える指標として、増量後平均値、増量後最高値を増量前平均値で除して100倍し、上昇率を求めた。

またION発生群と非発生群別に患者背景に関して

比較検討を行った。

統計学的検討は Mann-Whitney's U test を用い、
p<0.05 を統計学的有意差とした。

3. 研究結果

1) 全症例概要

1年以上経過の追跡が可能であった SLE ステロイド増量症例全 17 例の一覧を表 1 に示す。

年齢は 21 歳～56 歳(平均 33.8 歳)、17 症例中男性 3 例、女性 14 例で男女比は 1:4.7 であり一般的な SLE の疫学と相違なかった。ステロイド増量が必要とされた SLE の各病態は、ループス腎炎が最多であり、他に中枢神経ループス、自己免疫性溶血性貧血、血球減少、胸膜炎など多彩であった。ステロイド量はプレドニゾン換算で増量後平均 54.1mg/day とほぼ 1mg/kg/day に増量されていた。ステロイドパルス療法は過去に 3 症例、今回 7 症例行われており、特に症例 3 は過去・今回共に 2 回ずつ行われていた。スタチン(アトルバスタチンを使用)はステロイド増量と同時に 7 症例に開始された。ION 発生は股関節単純 MRI にて 5 症例に確認された。

表1 全症例一覧

症例no.	年齢	性別	標的病態	PSL量(mg/day)		パルス回数		スタチン	ION
				増量前	増量後	過去	今回		
1.	21	F	LN	6	60	2	0	+	-
2.	21	F	LN	10	50	0	1	+	-
3.	43	F	LN	5	50	0	0	-	-
4.	25	F	CNS	12	30	0	0	-	+
5.	35	F	AIHA	22.5	80	2	2	-	-
6.	41	F	WBC	20	40	1	0	-	-
7.	41	F	LN	20	55	0	0	+	+
8.	20	M	LN	13	65	0	2	+	-
9.	46	F	LN	15	60	0	1	+	-
10.	37	F	LN, Pleuritis	10	55	0	0	-	+
11.	38	F	CNS	20	60	0	1	-	-
12.	20	F	AIHA	15	50	0	0	-	-
13.	56	M	LN	10	60	0	0	+	-
14.	21	F	LN	17	50	0	0	-	+
15.	29	F	CNS	15	50	0	1	+	+
16.	44	M	AIHA	15	60	0	0	-	-
17.	36	F	LN, Pit	20	50	0	1	-	-
mean ± SD	33.8 ± 11.0			14.4 ± 5.15	54.1 ± 10.8	3/17*	7/17*	7/17*	5/17*

PSL: prednisolone * 症例数

2)スタチン投与群・非投与群の比較

表2 症例一覧 スタチン投与群

症例no.	年齢	性別	標的病態	PSL量(mg/day)		パルス回数		ION
				増量前	増量後	過去	今回	
1.	21	F	LN	6	60	2	0	-
2.	21	F	LN	10	50	0	1	-
7.	41	F	LN	20	55	0	0	+
8.	20	M	LN	13	65	0	2	-
9.	46	F	LN	15	60	0	1	-
13.	56	M	LN	10	60	0	0	-
15.	29	F	CNS	15	50	0	1	+
mean	33.4			12.7	57.1	1/7*	4/7*	2/7*

PSL: prednisolone M: Male F: Female LN: lupus nephritis * 症例数
CNS: central nervous system lupus

表3 症例一覧 スタチン非投与群

症例no.	年齢	性別	標的病態	PSL量(mg/day)		パルス回数		ION
				増量前	増量後	過去	今回	
3.	43	F	LN	5	50	0	0	-
4.	25	F	CNS	12	30	0	0	+
5.	35	F	AIHA	22.5	80	2	2	-
6.	41	F	WBC	20	40	1	0	-
10.	37	F	LN, Pleuritis	10	55	0	0	+
11.	38	F	CNS	20	60	0	1	-
12.	20	F	AIHA	15	50	0	0	-
14.	21	F	LN	17	50	0	0	+
16.	44	M	AIHA	15	60	0	0	-
17.	36	F	LN, Pit	20	50	0	1	-
mean	34.0			15.7	57.1	2/10*	3/10*	3/10*

PSL: prednisolone M: Male F: Female LN: lupus nephritis CNS: central nervous system lupus
AIHA: autoimmune hemolytic anemia WBC: white blood cell Pit: platelet * 症例数

症例一覧表をスタチン投与群・非投与群に分け、それぞれ表 2、表 3 に示す。スタチン投与群では 7 症例中 2 例(28.6%)に ION の発生を認めた。またスタチン投与群では 10 症例中 3 例(30.0%)に ION の発生を認めた。

2-1)血清総コレステロール値変化の比較(表 4)

スタチン投与群では、非投与群に比し、統計学的有意差は認めないもののステロイド増量後の T-CHO 値上昇を抑えている傾向がみられた。

表4 スタチン投与群・非投与群におけるT-CHO値変化の比較

	スタチン投与群 (n=7)	スタチン非投与群 (n=10)	P value
増量前平均値 (mg/dl)	199.8 ± 46.3 (135 ~ 275)	172.5 ± 24.9 (116.7 ~ 207.5)	0.172
増量後平均値 (mg/dl)	209.8 ± 26.0 (182.5 ~ 259.8)	216.8 ± 45.6 (147.0 ~ 276.8)	0.696
増量後最高値 (mg/dl)	232.9 ± 26.0 (198 ~ 264)	241.3 ± 56.0 (164 ~ 309)	0.626
上昇率(平均値) (%)	7.99 ± 28.7 (-33.6 ~ 56.1)	27.1 ± 25.1 (-17.4 ~ 60.0)	0.205
上昇率(最高値) (%)	18.8 ± 26.1 (-25.1 ~ 62.2)	30.8 ± 28.6 (-7.87 ~ 75.7)	0.558

上段: mean ± SD 下段: 範囲

表6 ION発生群・非発生群別の血清脂質値の比較

	ION発生群 (n=5)	ION非発生群 (n=12)	P value
T-CHO 増量前平均値 (mg/dl)	174.1 ± 25.9 (135.0 ~ 207.5)	190.2 ± 39.5 (116.7 ~ 275.0)	0.246
増量後平均値 (mg/dl)	238.2 ± 23.3 (210.8 ~ 259.8)	203.8 ± 38.8 (147.0 ~ 276.8)	0.114
増量後最高値 (mg/dl)	264.4 ± 30.3 (219 ~ 304)	221.3 ± 43.3 (164 ~ 309)	0.0452
上昇率(平均値) (%)	34.5 ± 17.3 (17.9 ~ 56.1)	11.3 ± 29.2 (-33.6 ~ 60.0)	0.0917
上昇率(最高値) (%)	49.3 ± 21.6 (24.8 ~ 75.7)	19.7 ± 28.6 (-25.1 ~ 70.3)	0.0452
TG 増量前平均値 (mg/dl)	146.6 ± 83.0 (76.5 ~ 290.3)	126.1 ± 53.6 (76.0 ~ 275.0)	0.635
増量後平均値 (mg/dl)	164.1 ± 90.6 (90.5 ~ 291.0)	125.3 ± 33.5 (78.3 ~ 182.5)	0.673
増量後最高値 (mg/dl)	222.6 ± 119.5 (96 ~ 370)	153.8 ± 44.2 (92 ~ 213)	0.245
上昇率(平均値) (%)	11.0 ± 29.1 (-20.1 ~ 57.1)	5.28 ± 25.1 (-33.6 ~ 47.5)	0.916
上昇率(最高値) (%)	49.3 ± 47.1 (-4.10 ~ 106)	28.6 ± 32.0 (-25.1 ~ 76.3)	0.399

上段: mean ± SD 下段: 範囲

2-2) 血清中性脂肪値変化の比較 (表 5)

スタチン投与群においても、ステロイド増量後のTG値の上昇は非投与群と同程度であり、統計学的有意差は認めなかった。

表5 スタチン投与群・非投与群におけるTG値変化の比較

	スタチン投与群 (n=7)	スタチン非投与群 (n=10)	P value
増量前平均値 (mg/dl)	144.0 ± 63.9 (76 ~ 275)	123.8 ± 61.8 (76.5 ~ 290.3)	0.306
増量後平均値 (mg/dl)	139.9 ± 47.8 (97.5 ~ 229.0)	134.5 ± 63.8 (78.3 ~ 291.0)	0.495
増量後最高値 (mg/dl)	177.9 ± 67.5 (117 ~ 313)	171.4 ± 86.8 (92 ~ 370)	0.769
上昇率(平均値) (%)	3.24 ± 35.6 (-33.6 ~ 57.1)	9.57 ± 17.4 (-24.9 ~ 31.3)	0.435
上昇率(最高値) (%)	30.0 ± 46.6 (-25.1 ~ 106.0)	38.0 ± 30.5 (-11.8 ~ 91.5)	0.495

上段: mean ± SD 下段: 範囲

3) ION 発生群・非発生群の比較(表 6)

3-1) 血清脂質値の比較

2)と同様に、ステロイド増量後の血清脂質値の変化についてION発生群と非発生群について比較した。

T-CHOでは、発生群において非発生群に比し高値を示し、特に増量後最高値および上昇率(最高値)では有意差を認めた。

一方TGにおいても、発生群において高値を示したが、有意差は認めなかった。

3-2) 患者背景の比較 (表 7)

増量前PSL量に関して、両群で差は認めなかった。増量後PSL量では、有意差は認めなかったが非投与群においてより高用量であった。またステロイドパルス施行症例数においても非発生群の方が多く認められた。スタチンや抗血小板剤、ビスフォスフォネート併用に関しては、両群で差は認めなかった。

3-3) 患者背景の比較 (表 8)

性別や年齢、身長、体重では両群間で差は認められなかった。但しBMIでは有意差は認めないものの発生群において比較的low値であった。飲酒や喫煙に関しては、常習者が少なく比較が困難であった。動脈硬化と関連がある糖尿病や高血圧症の合併との関連は認めなかった。

3-4) 患者背景の比較 (表 9)

血清CRP値では両群で差は認められなかった。血清IgG値では比較的発生群の方が高値であった。SLEの疾患活動性の指標である補体価や抗DNA抗体において差は認められなかった。しかし同様にSLEの疾患活動性の指標であるSLE disease activity index 2000(SLEDAI-2K)¹⁾では、発生群において高値であり有意差を認めた。シェーグレン症候群に関連した抗SS-A抗体やクリオグロブリン血症、免疫複合体に関しては、両群で差は認めなかった。

表7 ION発生群・非発生群別の患者背景の比較

	ION発生群 (n=5)	ION非発生群 (n=12)	P value
増量前PSL量 (mg/day)	14.8 ± 3.96(10 ~ 20)	14.3 ± 5.72(5.00 ~ 22.5)	0.916
(mg/kg)	0.29 ± 0.065(0.19 ~ 0.36)	0.26 ± 0.12(0.095 ~ 0.43)	0.673
増量後PSL量 (mg/day)	47.0 ± 9.75(30 ~ 50)	57.1 ± 10.1(40 ~ 80)	0.0766
(mg/kg)	0.92 ± 0.13(0.70 ~ 1.05)	1.03 ± 0.054(0.76 ~ 1.54)	0.184
ステロイドパルス 過去	0/5(0%)	3/12(25%)	0.232
施行症例 今回	1/5(20%)	6/12(50%)	0.267
スタチン併用症例	2/5(40%)	5/12(41.7%)	0.951
抗血小板剤併用症例	2/5(40%)	7/12(58.3%)	0.503
ビスフォスフォネート併用症例	2/5(40%)	5/12(41.7%)	0.724

PSL量: mean ± SD(範囲) 他の項目は症例数

表8 ION発生群・非発生群別の患者背景の比較

	ION発生群 (n=5)	ION非発生群 (n=12)	P value
性別 : 女性	5/5(100%)	9/12(75%)	0.232
年齢 (歳)	30.6 ± 8.29(21 ~ 41)	35.1 ± 12.0(20 ~ 56)	0.561
身長 (cm)	157.0 ± 5.24(151.3 ~ 161.4)	158.9 ± 5.22(151.8 ~ 170.0)	0.752
体重 (kg)	50.9 ± 5.46(43.1 ~ 56.2)	56.2 ± 5.70(47.3 ~ 66.0)	0.291
BMI (kg/m ²)	20.7 ± 2.37(18.6 ~ 24.5)	22.3 ± 1.87(19.4 ~ 25.5)	0.140
飲酒常習	2/5(20%)	1/12(8.3%)	0.130
喫煙常習	0/5(0%)	1/12(8.3%)	0.519
糖尿病合併	0/5(0%)	2/12(16.7%)	0.598
高血圧症合併	2/5(40%)	4/12(33.3%)	0.799

BMI: body mass index 身長・体重: mean ± SD(範囲), 他の項目は症例数

表9 ION発生群・非発生群別の患者背景の比較

	ION発生群 (n=5)	ION非発生群 (n=12)	P value
CRP (mg/dl)	1.82 ± 2.40(0 ~ 5.8)	0.53 ± 1.16(0 ~ 4.1)	0.519
IgG (mg/dl)	2142.4 ± 1008.7(1220 ~ 3295)	1379.7 ± 710.7(401 ~ 2854)	0.140
CH50 (U/ml)	18.3 ± 7.82(9.2 ~ 24.8)	17.0 ± 8.53(7 ~ 34.6)	0.916
抗DNA抗体 (IU/ml)	149.2 ± 127.0(25.6 ~ 286)	118.7 ± 100.8(2 ~ 300)	0.598
抗Sm抗体陽性	0/5(0%)	3/12(25%)	0.429
SLEDAI-2K	22.4 ± 8.85(13 ~ 32)	11.3 ± 6.31(3 ~ 20)	0.0452
抗SS-A抗体陽性	2/5(40%)	6/12(50%)	0.715
クリオグロブリン陽性	3/4(75%)	3/7(42.9%)	0.326
免疫複合体(C1q) (μg/ml)	33.6 ± 45.6(1.5 ~ 112)	6.39 ± 5.79(1.5 ~ 18.5)	0.280

mean ± SD(範囲), 抗Sm抗体陽性・抗SS-A抗体陽性・クリオグロブリン陽性は症例数

4. 考察

SLE 再燃に対してステロイドを中等量以上に増量した 17 症例において 5 例(29%)で ION 発生を認めた。

ION 症例の半数以上は、ステロイドの投与歴があり、特に SLE における ION 発生率は高いとされている。これまでの種々の報告では新たに発症した SLE 症例

に対して検討されているが、今回 SLE 再燃症例に対して、ステロイドを増量した場合にも新規発症 SLE と同様に ION が発生することが判明した。

スタチンの骨壊死発生に対する予防効果に関しては、動物モデルでは有用であるという報告がされ、ヒトにおいては、Pritchett²⁾がステロイド治療を受けた 284 名の種々の疾患を持つ患者に対しての検討で、スタチン投与により骨壊死発生率を 1% に抑制したと報告した。本研究では、スタチン投与群においては非投与群に比し T-CHO 値の上昇を抑える傾向がみられ、スタチン本来の脂質低下作用は認められた。しかし、スタチン投与群においても ION 発生例がみられ、非投与群との差は認められず、明らかな予防効果は認めなかった。スタチン投与群における ION 非発生群では、脂質のコントロールが良好であり、反対に、スタチン投与群における ION 発生例では、脂質上昇率が高く脂質のコントロールが不良であり、単にスタチンを投与するのみでは予防できず、良好な脂質コントロールが重要と思われる。

ION 発生群では、統計学的有意差は認めなかったものの、T-CHO 値が非発生群に比し高い傾向がみられた。特に T-CHO 値における最高値や上昇率では有意に高値であり、ステロイド増量早期の血清脂質の急激な上昇が ION 発生に影響している可能性が示唆された。

ステロイド投与量に関しては、ION 非発生群の方が増量後の用量が多く、ステロイドパルス療法に関しても、有意差は認めなかったが ION 非発生群において多くの症例が行われていた。これはステロイドパルス療法が骨壊死発生のリスクとする報告が多い中で、興味深い結果である。

SLE の疾患活動性を示す項目の中で、血清補体価や、抗 DNA 抗体の抗体価などの個々の評価項目では ION 発生群と ION 非発生群において差は認めなかった。SLEDAI-2K は、SLE でみられる徴候や検査値など 24 項目に関してスコア化したものであるが、ION 発生群において有意に高値を示した。必ずしも SLEDAI-2K 高スコアが高ステロイド量というわけでもなく、その関連に関しては不明であるが、ION 発生における予測因子となる可能性が考えられた。

症例 4 のように比較的少量の PSL30mg/day の増量後に ION 発生を認め、また症例 5 のように PSL80mg/day へ増量されさらにステロイドパルス療法を複数回受けたにもかかわらず ION が発生しない症

例が存在する。前者ではステロイド増量後に比較的高い血清脂質上昇を認めたが、後者ではほとんど脂質は変化しておらず、これらから個々のステロイドに対する感受性の相違が影響している可能性がある。

osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin orthop Relat Res 386:173-178,2001

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、抗高脂血症剤の ION 発生予防効果や血清脂質値の変化、患者背景などについて検討を行った。

抗高脂血症剤投与群においては、7 症例中 2 例に ION の発生を認め、非投与群との差は認めず、明らかな ION 発生予防効果は認めなかった。ION 発生群では非発生群に比し、急激な脂質上昇を認めており、ION 発生の誘因の一つである可能性が考えられた。スタチン投与下により脂質コントロールが良好な症例では ION の発生はみられず、ION 発生の予防法として血清脂質コントロールが重要であることが示唆された。

追記: 本報告書の内容は、2008 年 10 月 4 日に行われた研究成果報告会にて発表した内容に、新たに症例を追加し解析したものである。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集會に演題応募

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) Gladman DD, et al. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 29:288,2002
- 2) Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of

ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析

- 酸化ストレス関連物質を対象にして -

栗林正明、藤岡幹浩、高橋謙治、新井祐志、平田哲朗、石田雅史、後藤 毅、
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)
里見佳子、奥田 司 (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 (idiopathic osteonecrosis of the femoral head: 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。病態についてはいまだ明らかではないが、凝固・線溶系、脂質代謝の異常の関与が報告されている。近年、生体内酸化ストレスがIONの病態の一端を担っていると報告された。そこでヒトを対象に酸化ストレス関連物質の遺伝子とION発生との関連を解析することでIONのハイリスク患者を同定できると考え、腎移植後の症例を対象に、酸化ストレス関連物質をコードする遺伝子のsingle nucleotide polymorphism (SNP) を解析した。eNOS, quinoid dihydropteridine reductase, 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase, NADH/NADPH oxidase p22 phox, superoxide dismutase およびheme oxygenase-1のSNPsの解析を行ったが、IONの発生と関連があるSNPを発見することはできなかった。

1. 研究目的

臨床で使用されるステロイドは、高い抗炎症効果と免疫抑制作用を有するため、膠原病、喘息、腎炎あるいは臓器移植などに対して頻用される薬剤である。しかし、その反面、多くの合併症も存在する。骨・関節関係の合併症で大きな問題となるのが、特発性大腿骨頭壊死症 (idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION) である。ION は大腿骨頭が原因不明の病態によって阻血性壊死に陥り、股関節機能が失われて患者の QOL が著しく侵される難治性疾患である。好発年齢は、基礎疾患を反映して青壮年期である。壊死部が圧潰を起こすと疼痛を生じ、壊死範囲が大きいと骨頭温存が困難になる。そのため、実際的な予防法の開発が急務である。

基礎疾患に投与されるステロイドの治療効果を損なうことなく適切に ION の予防を行うためにはハイリスク患者を同定することが極めて重要である。ハイリスク患者を同定するには個体差を規定している遺伝子多型解析が有効な手法である。当科では ION の発生に関連があると報告されているステロイド代謝、脂質代謝および凝固・線溶系に関連する物質に注目して、遺伝子多型

解析を行ってきた。前回までにステロイドの輸送蛋白質である P-glycoprotein の ABCB1 遺伝子多型¹ と ApolipoproteinB 遺伝子多型³ と ION 発生との関連性を報告してきた。近年、動物実験でステロイドによって酸化ストレスが惹起されること、酸化ストレス誘発剤によって骨壊死が発生することおよび抗酸化剤の投与によって骨壊死抑制効果が認められたことが報告された^{4,5}。つまり生体内酸化ストレスが病因の一端を担っていることが判明した。そこでヒトを対象に酸化ストレス関連物質の遺伝子と ION 発生との関連を解析することで ION のハイリスク患者を同定できると考えた。

今回の研究では、ステロイド性 ION の危険予測因子を明らかにして予防に役立てていくことを目的として、酸化ストレス関連物質である eNOS, quinoid dihydropteridine reductase (QDPR), 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTS), NADH/NADPH oxidase p22 phox, superoxide dismutase (SOD) および heme oxygenase-1 (HO-1) のSNPs の解析を行い、腎移植後 ION の発生群 (症例) と非発生群 (対照) 間で比較検討した。

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 35 例および非発生群 123 例であった。男性が 112 例、女性が 46 例で、移植時年齢は 9～64 歳(平均 34 歳)であった。解析候補は虚血性心疾患と関係があると報告されている遺伝子の SNPs と酸化ストレス消去系において重要と考えられる酵素の遺伝子の SNPs で日本人において遺伝子多型の存在が確認されているものとした。今回の研究では以下の SNPs を解析した。eNOS T-786C は心筋梗塞の発症に関係があると報告されている⁸。QDPR と PTS は eNOS の補酵素であり、NO を産生する時には BH₄ が必要であり、BH₄ の濃度が低下すると活性酸素を産生するという調節機構を担っている。JSNP のデータベースから QDPR (rs3733570) と PTS (rs3819331) を選定した。NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T は冠動脈疾患と関連があると報告されている^{2,6}。SOD は活性酸素を過酸化水素に変換し、活性酸素を消去する酵素である。JSNP のデータベースから SOD1 (rs2070424, rs699473) と SOD3 (rs2284659) を選定した。HO-1 A-413T は虚血性心疾患と関連があると報告されている⁷。ゲノタイピングは TaqManPCR 法を用いて行った。Fisher's exact probability test または Chi-square for independence test を用いて ION 発生との関連を調査した。

3. 研究結果

解析結果を表 1 に示す。酸化ストレス関連物質である eNOS, QDPR, PTS, NADH/NADPH oxidase p22 phox, SOD および HO-1 の SNPs の解析を行い、腎移植後 ION の発生群と非発生群間で比較検討したが、ION 発生と関連がある SNP はなかった。

表 1. SNPs と ION 発生との関連

		症例	対照	P value*
eNOS T-786C	CC	0	0	0.442
	CT	5	22	
	TT	29	101	
QDPR (rs3733570)	CC	2	4	0.256
	TT	25	89	
	CT	8	41	
PTS (rs3819331)	CC	2	4	0.454
	TT	25	89	
	CT	8	41	
NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T	TT	1	1	0.375
	CT	26	102	
SOD1 (rs2070424)	AA	5	30	0.441
	GG	10	34	
	AG	20	59	
SOD 1 (rs699473)	CC	19	60	0.601
	CT	14	48	
	TT	2	15	
SOD 3 (rs2284659)	GG	2	11	0.878
	GT	14	51	
	TT	19	61	
HO-1 A-413T	AA	9	26	0.704
	AT	9	40	
	TT	17	57	

* Fisher's exact probability test

4. 考察

NO 関連では eNOS, とその補酵素である QDPR, PTS について調査したが、ION 発生との関連はなかった。Glueck らは健常人を対照として ION 発生に関する症例・対照研究を行い、心筋梗塞の発症に関係があると報告されている⁸。eNOS T-786C の TT の遺伝子型でオッズ比が上昇したと報告した。Koo らは、健常人を対照として ION の発症に関する症例・対照研究を行い、eNOS G894T と ION 発生との間に関連はなかったが、27bp repeat polymorphism in intron 4 において 4b/b に対して 4a/b でのオッズ比が上昇したと報告した。日本人の腎移植患者において eNOS に関する遺伝子多型と ION の発生との関連を見出すことはできなかった。

ION の病態と虚血性であるという点で類似している虚血性心疾患と関連があると報告されている遺伝子多型

について ION 発生との関連を調査した。NADH/NADPH oxidase p22 phox C242T^{2,6}と HO-1 A-413T⁷を解析したが、ION 発生との関連は認めなかった。

複数の酸化ストレス関連物質の遺伝子多型と ION 発生との関連について調査したが、ION 発生と関連のある SNP を発見することはできなかった。しかしながら、酸化ストレス関連物質は今回調査した物質以外にも重要な酵素が多数存在する。今後、解析する候補遺伝子を検討することによって新たな知見が得られる可能性があると考えている。

5. 結論

eNOS, QDPR, PTS, NADH/NADPH oxidase p22 phox, SODおよびHO-1のSNPsの解析を行ったが、IONの発生と関連があるSNPを発見することはできなかった。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

栗林正明、藤岡幹浩、後藤 毅、石田雅史、高橋謙治、上島圭一郎、久保 俊一：ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析 - 酸化ストレス関連物質 -、第35回日本股関節学会学術集会、大阪、2008.12.5

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. Asano, T. et al.: ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics*, 13(11): 675-82, 2003.
2. Azumi, H.; Inoue, N.; Takeshita, S.; Rikitake, Y.; Kawashima, S.; Hayashi, Y.; Itoh, H.; and

Yokoyama, M.: Expression of NADH/NADPH oxidase p22phox in human coronary arteries. *Circulation*, 100(14): 1494-8, 1999.

3. Hirata, T. et al.: ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci*, 12(3): 199-206, 2007.
4. Ichiseki, T.; Kaneuji, A.; Kitamura, K.; and Matsumoto, T.: Does oxidative stress play a role in steroid-induced osteonecrosis models? *Med Hypotheses*, 66(5): 1048, 2006.
5. Ichiseki, T., and Matsumoto, T.: Oxidative stress may underlie the sex differences seen in steroid-induced osteonecrosis models. *Med Hypotheses*, 66(6): 1256, 2006.
6. Inoue, N.; Kawashima, S.; Kanazawa, K.; Yamada, S.; Akita, H.; and Yokoyama, M.: Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 97(2): 135-7, 1998.
7. Ono, K.; Goto, Y.; Takagi, S.; Baba, S.; Tago, N.; Nonogi, H.; and Iwai, N.: A promoter variant of the heme oxygenase-1 gene may reduce the incidence of ischemic heart disease in Japanese. *Atherosclerosis*, 173(2): 315-9, 2004.
8. Yoshimura, M. et al.: A T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary arterial vasomotility. *Am J Cardiol*, 85(6): 710-4, 2000.

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究

岩切健太郎、金城養典、福永健治、箕田行秀、岩城啓好、高岡邦夫

(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 麻酔科)

ステロイド剤の代謝酵素である CYP3A の活性レベルには個体差があり、この酵素活性レベルが大腿骨頭壊死症の発生に関与していることを我々が報告してきた。この CYP3A 酵素活性を簡便かつ低侵襲に測定する方法を明らかにするために、健康ボランティア(37 人)を対象に、ステロイドと同じく CYP3A により代謝される Midazolam を微量、経口投与した後、経時的採血を行い、各時間における 1'-OH midazolam (Midazolam 代謝物) と Midazolam の比と、CYP3A を反映する Midazolam clearance に最も相関を示す投与後時間を検索した。また、客観的指標として、Observer's Assessment of Alertness / Sedation (OAA/S) Scale の測定も行った。その結果、Midazolam clearance と最も強い相関を示した 1'-OH midazolam / midazolam 比は投与後 240 分 ($R = 0.910$)、また相関を示す OAA/S Scale は 15 分 ($p = 0.04$) であった。この方法により、微量の Midazolam を経口投与した後、240 分後の一回採血と 15 分後の OAA/S Scale から CYP3A 活性レベルを計測し、ハイリスク症例を簡便に判別可能となり、ステロイド投与量をテーラーメイド化することで大腿骨頭壊死症の発生の予防の一助となる可能性が示された。

1. 研究目的

我々は、ステロイド剤が薬物代謝酵素である CYP3A により主に代謝されることに注目し、この酵素活性レベルが大腿骨頭壊死症の発生に関与していることを報告してきた¹⁻³⁾。CYP3A 活性レベルは Midazolam clearance により測定できるが⁴⁾、侵襲も大きく時間を要する検査である¹⁾。この検査手技が簡便かつ低侵襲となれば、ステロイド治療を必要とする症例にステロイド投与前に CYP3A 活性レベルを計測し、ハイリスク症例を判別可能となり、ステロイド投与量をテーラーメイド化することで大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となると考えた。したがって本研究の目的は、大腿骨頭壊死症の発生を予防するため CYP3A 活性の個体差をステロイド剤使用前に簡便に計測する方法について検索しステロイド性骨頭壊死の予防法開発を行なうことである。

2. 研究方法

(対象)健康な Volunteer を研究対象とした。試験開始前に全例で血液検査を施行し、肝腎機能異常者は除外した。試験開始前 1 週間は肝臓酵素活性に影響する薬剤は禁止とした。

響する薬剤は禁止とした。

(方法)試験開始 10 時間前から開始後 2 時間まで禁食とした。試験開始時、50 μ g/kg のミダゾラム(ドルカム)を水 100ml に混ぜて 1 回経口摂取する。2 時間経過後からは水分摂取のみ、4 時間経過後からは食事を許可した。ドルミカムには鎮静効果があるので、試験開始時はベッドサイドにはアンビューバッグを常置し、医師の観察下に開始後 2 時間まで SpO₂ モニターを行い、完全に覚醒していることを確認した。開始後、15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 540, 720 分(計 11 回)に渡り 2ml ずつ経静脈的に採取、血清を抽出した。Liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS) 質量分析装置により血中 midazolam, 1'-OH midazolam 濃度を測定した。CYP3A 活性を表す Midazolam clearance は、50mg/kg のミダゾラムを area under the plasma concentration-time curve(AUC)で除することで測定され、この Midazolam clearance が 1'-OH midazolam / midazolam 比と最も相関関係を示す採血時間を特定した。

3. 研究結果

Figure 1.に Midazolam clearance の分布を示す。その値は、 12.0 ± 4.5 (mL / kg / min) (range: 5.2 – 23.4)であった。血中 midazolam 濃度のピークは30分以内であり、その後、経時的に低下した。(Figure 2.)

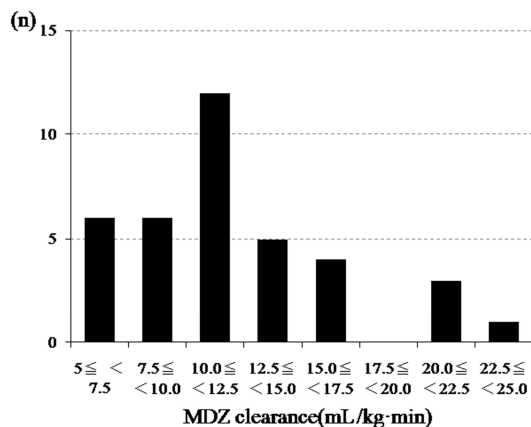


Figure 1. Distribution of midazolam clearance

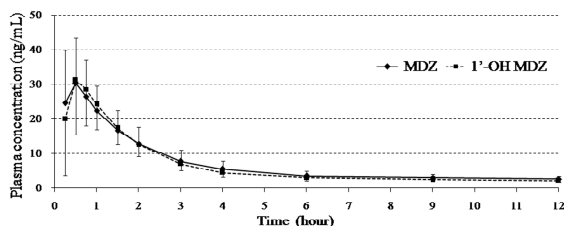


Figure 2. Mean plasma concentrations of midazolam and 1'-OH-midazolam.

Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15 ~ 540 分に渡り、相関関係を認めた。 $(r = 0.44 - 0.91, P < .01)$ 最も強い相関を示したのは、240 分であった。 $(r = 0.91, P < .0001)$ (Figure 3.) また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた。 $(p = 0.04)$ (Figure 4.)

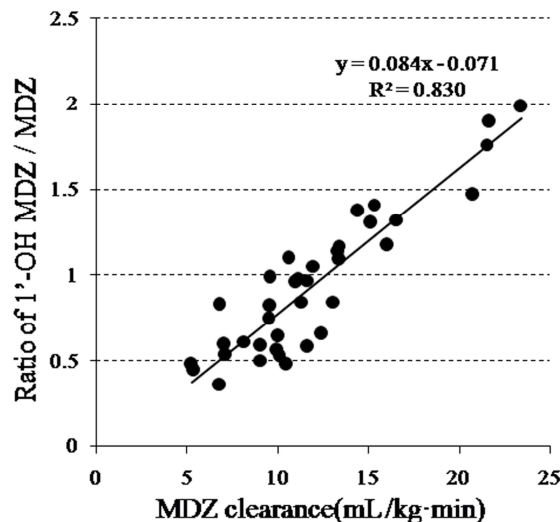


Figure 3. Correlations between midazolam clearance and the ratio of 1'-OH-midazolam/midazolam plasma concentrations at 4 h post-oral administration of midazolam.

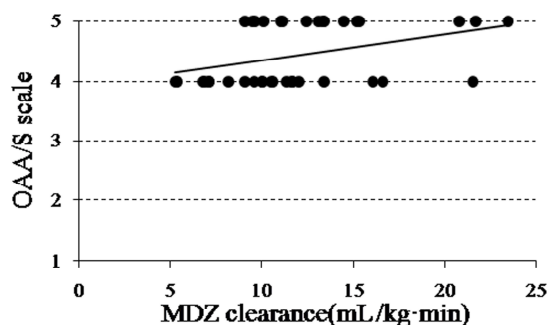


Figure 4. Correlation between midazolam clearance and OAA/S scale at 15 min post-oral administration of midazolam.

4. 考察

研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 240 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15 分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

ステロイドは主に肝 CYP3A により代謝されるため、その酵素活性が低い患者では、血中ステロイド濃度がより高くそして長時間に渡り暴露を受けるため、中毒効果として ION を発生すると考えられる。我々はこれまで、多変量解析により Midazolam clearance が

9.5mL/kg/min 以下では ION 発生リスクが9倍あがることを報告した。¹⁾ ステロイド投与前の各患者において Midazolam clearance を簡便かつ低侵襲に測定することができれば ION 発生予防に利用できる可能性がある。

今後は、Midazolam clearance に応じた適切なステロイド投与量を調査する必要がある。

5. 結論

微量の midazolam 経口摂取後、240 分経過時に一回採血を行い、1'-OH midazolam/ midazolam 比を求めることにより Midazolam clearance、すなわち CYP3A 活性を簡便かつ低侵襲に把握することができ、この手技によりハイリスク症例を判別し、ステロイド投与量調節(テーラーメイド化)により大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となりうる。

6. 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、小田裕、岩城啓好、政田俊明、箕田行秀、高岡邦夫:ステロイド性大腿骨頭壊死症と肝 CYP3A 活性の関連性と予防法の開発、第 35 回 日本股関節学会、大阪、2008.12.5.
- 2) Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Minoda Y, Iwaki H, Takaoka K: The preventive technique from the occurrence of steroid-induced osteonecrosis by a single-point blood sampling after oral administration of midazolam. 55th Orthopaedic Research Society, Las Vegas, 2009.2.22-25.

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) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, et al. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for

corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther 2006;80:396-402.

- 2) Masada T, Iwakiri K, Oda Y, et al. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. J Orthop Res. 2008 Jan;26(1):91-5.
- 3) Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, et al. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. J Orthop Sci. 2008 Sep;13(5):463-8.
- 4) Thummel KE, Shen DD, Podoll TD, 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 1994;271:549-556.

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の発生頻度に関する病理組織学的検討

山本卓明、岩本幸英
(九州大学 整形外科)

大腿骨頭壊死症(以下 ION)と鑑別を要する疾患に大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(以下 SIF)がある。本骨折の病態を明らかにする目的で、その発生頻度を病理組織学的に検索した。変形性股関節症(以下 OA)または ION の診断にて人工股関節置換術を行なわれた 7,718 骨頭(7,286 症例)(OA:7,349 骨頭、ION:369 骨頭)を再検討した。年齢は 13 -96 才(平均 60 才)であった。SIF は 7,718 例中 501 例(6.5%)に認められた。年齢は 20 -93 才(平均 68 才)で、79%(394 例)は 60 才以上であった。女性は 305 例、男性は 196 例、右側罹患が 253 例、左は 248 例であった。疾患別では、OA では 6.3%(460/7349)、ION では 11.1%(41/369)に SIF が認められた。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(以下 ION)と鑑別を要する疾患に大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(以下 SIF)がある¹⁾。IONと診断された症例のうち、約5%は本骨折であったという報告もあるが¹⁾、その発生頻度に関する報告はない。今回、本骨折の病態を明らかにする目的で、その発生頻度を病理組織学的に検索した。

2. 研究方法

変形性股関節症(以下 OA)または ION の診断にて人工股関節置換術を行なわれた連続した 7,718 骨頭(7,286 症例)(OA:7,349 骨頭、ION:369 骨頭)を病理組織学的に再検討した。年齢は 13 -96 才(平均 60 才)で、男性 3507 例、女性 4211 例であった。切除標本のマクロ像およびレントゲン、病理組織像を検討した。

軟骨下脆弱性骨折の病理組織診断は、これまで報告された病理組織像を呈するものとした^{2, 3)}。すなわち、肉眼像では不規則な線上の骨折線を認め、その骨折部周囲に仮骨形成や肉芽組織が認められるものとした。また、骨折部周囲に認められる小壊死巣は骨壊死とは考えなかった。

3. 研究結果

SIF は 7,718 例中 501 例(6.5%)に認められた。年齢は 20 -93 才(平均 68 才)で、79%(394 例)は 60

才以上であった(図 1, 2)。女性は 305 例、男性は 196 例、右側罹患が 253 例、左は 248 例であった(表 1)。疾患別では、OA では 6.3%(460/7349)、ION では 11.1%(41/369)に SIF が認められた。

	SIF cases
Number	501
Age (average)	20 -93(68)
Gender	Female: 305 Male: 196
Prevalence of elderly over 60s	394(79%)
Affected side	Right: 253 Left: 248
Bilateral involvement	2.7%
Prevalence of SIF in cases with a clinical diagnosis of ION	11.1%
Prevalence of SIF in cases with a clinical diagnosis of OA	6.3%

表 1. SIF の臨床的特徴

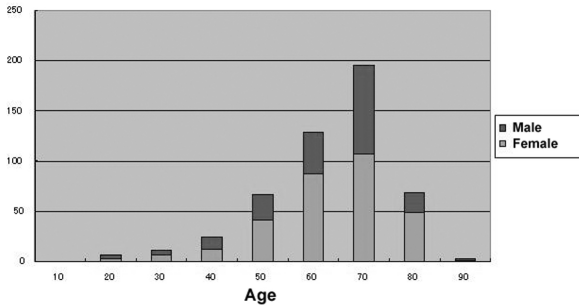


図 1. SIF の年齢及び性差

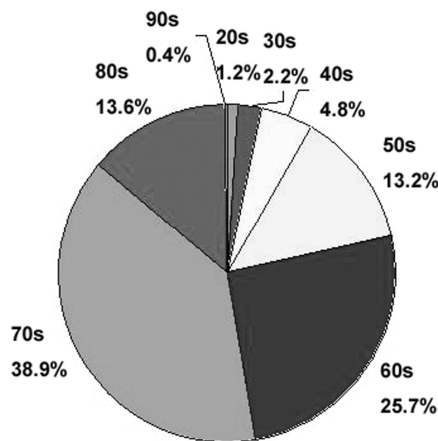


図 2. SIF の年齢分布

4. 考察

今回の検討では、SIF の発生頻度は変形性股関節症と診断された症例では 6.3%であったのに対し、大腿骨頭壊死症と診断されていた症例では 11.1%に認められた。大腿骨頭に圧潰を来している場合は、本骨折を念頭に置いて診断をすすめる必要がある。

SIF は、骨粗鬆症を有する高齢女性に好発するといわれているが、今回の検討では、20 歳から 40 歳にかけての発生もみられた。近年、20 歳台での大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の発生も報告されており⁴⁾、若年であっても本骨折は鑑別疾患に含めておく必要があると考えられた。

5. 結論

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、変形性股関節症の 6.3 % (460/7349)、大腿骨頭壊死症の 11.1% (41/369)に認められた。

6. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough

PG. Histopathologic prevalence of subchondral insufficiency fracture of the femoral head.

Ann Rheum Dis 2008; 67: 150-3.

2. 学会発表

Yamamoto T, Iwamoto Y. Osteonecrosis, subchondral fractures and bone marrow edema.

The 34th International Skeletal Society Annual Meeting, October 10-14, 2007, Budapest, Hungary.

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) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. Arthritis Rheum 1999; 42: 2719-23.
- 2) Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. Am J Surg Pathol 2000; 24: 464-8.
- 3) Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathologic correlation with MRI. Skeletal Radiol 2001; 30: 247-54.
- 4) Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Iwamoto Y. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in younger adults. Skeletal Radiol 2007; 36: S38-42.

大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の臨床病理像

山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英
(九州大学 整形外科)

大腿骨壊死症と鑑別を要する疾患である骨端異形成症に伴う骨化障害および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の臨床病理像を検討した。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患には多くの疾患があるが、本研究では骨端異形成症に伴う骨化障害および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の臨床病理像を検討した。

2. 対象と症例

症例 1.

43歳男性で、数年来の両股関節痛を訴えて来院。ステロイド使用歴はないが、アルコール愛飲歴があった。単純レントゲンでは、両股関節ともに骨頭輪郭の不整像および大腿骨頭内に帯状硬化像様の所見、骨透亮像を認めた。右股関節は関節裂隙の狭小化を認め、関節症性変化を来していた。ラウエンシュタイン像では、両大腿骨頭の前上方が削げ、一見圧潰に陥ったような形態を示し、同部の関節裂隙は他に比べて広がった(図1)。

MRIでは、両側の大腿骨頭内にT1で不規則な低信号、T2で高信号領域を認めた。さらにT1強調像で、単純レントゲンの骨硬化像の部位に一致して、末梢側に凸のバンド像様所見を認めた。また、T2では島状に高信号を示す部分も認めた(図2)。

骨化障害が疑われたため、関節造影を施行した。上内側の骨頭輪郭の不整な部位では、軟骨の肥厚が認められ、これはラウエンシュタイン像でより明確であった。左股関節において骨頭が圧潰したようにみえた部分に、厚い軟骨が存在していることがわかる。本症例は膝関節の大腿骨内側顆に低形成を認め、脊椎には異常を認めないことから、多発性骨端異形成症およびそれに伴う大腿骨頭の骨化障害と考えられた(図3)。

後方の健全な骨軟骨組織を荷重部に移動させるため、大腿骨頭前方回転骨切り術を行った。その際、MRIで異常が認められた部位から biopsy を行った。HE染色で骨梁内に未骨化軟骨が島状に残存しており、同部はサフランin O染色で赤色に染色されているのがわかる。大腿骨頭壊死症に認められる骨壊死巣は認めなかった(図4)。

症例 2.

26才男性で、左股関節痛を主訴に来院した。ステロイド使用歴なく、アルコール愛飲歴もない。単純レントゲンでは、左大腿骨頭外側に圧潰像、ラウエン像にても crescent sign を認めた(図5)。MRIでは bone marrow edema pattern を呈していた(図6)。骨頭圧潰の進行予防のため、前方回転骨切り術を施行した。術中に圧潰部より生検を行った結果、骨壊死は認めず、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と診断した(図7)。



図1: 単純レントゲン像

両股関節ともに骨頭輪郭の不整像および大腿骨頭内に帯状硬化像様の所見、骨透亮像を認める。右股関節は関節裂隙の狭小化を認め、関節症性変化を来している。ラウエンシュタイン像では、両大腿骨頭の前上方が削げ、一見圧潰に陥ったような形態を示