

りも先にスタチンを開始することで、ION の予防効果が得られる可能性はある。しかし、SLE の治療の観点からは、初発の診断後にスタチンを前投与する期間を設けることは困難であり、スタチンの投与開始はステロイドと同時に限界であると考える。

## 5. 結論

- 1) 初回ステロイド治療を受けるSLE症例を対象にして、アトルバスタチンのION予防効果を多施設共同のRandomized controlled trialで検証した。
- 2) 多変量解析を行ったがステロイドとアトルバスタチン同時投与でのION発生予防効果は認めなかった。
- 3) スタチンの開始時期によってステロイド性IONに対する予防効果が異なると考えた。

## 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

## 8. 参考文献

- 1) Pritchett, JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthop Rel Res. 2001;386: 173-178,.
- 2) Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Masada T, Kobayashi A, Asada A, Takaoka K. 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;13(5):463-8.
- 3) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of

steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. Clin Orthop Relat Res. 2008; 466(5): 1054-8.

# 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(40 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 180 分 ( $R = 0.90$ )、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、180 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<sup>1-3)</sup>。CYP3A 活性レベルは Midazolam clearance により測定できるが<sup>4)</sup>、侵襲も大きく時間を要する検査である<sup>1)</sup>。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 40 人(男性 20 人、女性 20

人)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。

(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 $\mu$ g/kg のミダゾラム(ドルミカム)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 SpO<sub>2</sub> 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、 $12.5 \pm 4.6$  (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.)

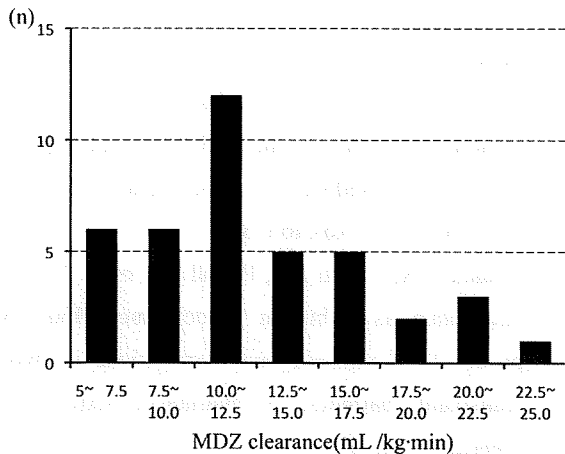


Figure 1. Distribution of midazolam clearance

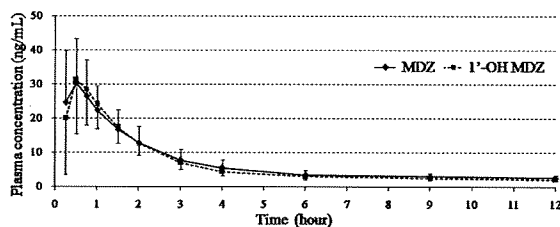


Figure 2. Mean plasma concentrations of midazolam and 1'-OH-midazolam.

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 - 0.90, P < .01)最も強い相関を示したのは、180 分であった。(r = 0.90, 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.)

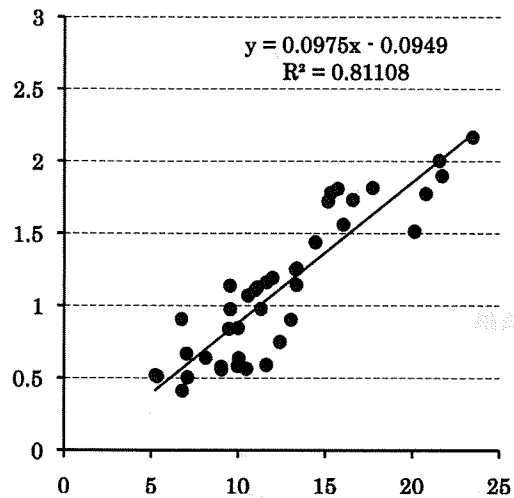


Figure 3. Correlations between midazolam clearance and the ratio of 1'-OH-midazolam/midazolam plasma concentrations at 3 h post-oral administration of midazolam.

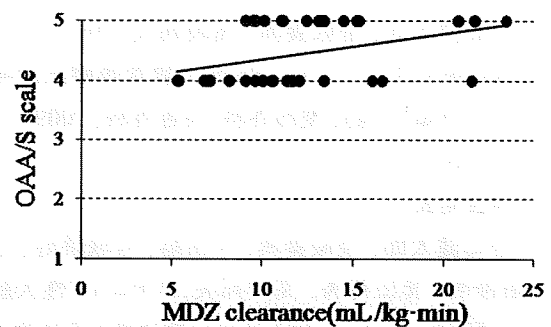


Figure 4. Correlation between midazolam clearance and OAA/S scale at 15 min post-oral administration of midazolam.

### 4. 考察

研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 180 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。<sup>1)</sup> 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、180 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

岩切健太郎、金城養典、高岡邦夫: 肝 CYP3A 活性を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症発生の予知と予防、整形外科 災害外科、2009 Vol 52、951-6

### 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, Nakamura H: Less-invasive technique for the prevention of the occurrence of steroid-induced osteonecrosis by a single point blood sampling after oral administration of midazolam. 15<sup>th</sup> International Symposium of Bone Circulation : Association Research Circulation Osseous, 2009.11.17-19.

## 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.

# SLE 患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症発生予防に関する 多施設共同研究について

山本卓明、池村聡、本村悟朗、岩本幸英

(九州大学医学研究院整形外科)

これまでの動物モデルなどを用いた基礎実験データに基づき、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床プロトコールを検討した。

## 1. 研究目的

SLE 患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防に向けた臨床プロトコールを作成する。

## 2. 研究方法

多施設共同研究で RCT を行う。予防薬投与群とコントロール群、それぞれ 30 例-50 例程度を目標とする。使用する薬剤としては、これまでに動物実験にて予防効果が認められたスタチン製剤、抗凝固剤（あるいは抗血小板薬）、抗酸化剤を使用する。具体的には、家兎でのスタチンによる骨壊死予防効果<sup>1)</sup>、家兎でのタチオンによる予防効果<sup>2)</sup>、家兎でのプロブコールとワーファリンによる予防効果<sup>3)</sup>、そして鶏でのスタチンによる骨壊死予防効果<sup>4)</sup>などが報告されている。

これらについて、骨壊死発生率を MRI、レントゲンを用いて比較検討する。さらに、血液生化学検査もあわせて行い、骨壊死発生に関与する因子を検索する。

## 3. 研究結果

以下の点について、参加予定施設からの了解が得られた。

- ・患者背景を統一する為に、SLE 新患症例に限定する（今回初めて SLE の診断を受けたもの）
- ・過去にステロイド投与を受けていない症例を対象とする。
- ・コントロールとして、スタチン使用のみの群を設定する。（ステロイド使用に際し、高脂血症は高頻度に起こるため、本剤を全く使用できないことは臨床的に問題が多いため）
- ・新患症例が登録され次第、事務局で RCT に基づき割り振りを行う。
- ・採血検査項目およびその解析は、データの統一性

を図り、同一の測定キットを使用する必要から、全国チェーンを有する一定の業者に依頼する。

## 4. 考察

今回、各施設から提示された問題点として、抗凝固薬あるいは抗血小板薬のどちらを用いるのか、スタチン製剤としてどの薬剤を用いるのか、対象症例が十分に集まらない可能性、などが指摘された。スタチンに関しては、第 3 世代のピタバスタチンが候補の一つとしてあげられるが、これらの課題をさらに検討して、最終的なプロトコール案を決定する予定である。

## 5. 結論

現時点では、抗凝固剤（あるいは抗血小板薬）、スタチン製剤、抗酸化剤の 3 剤併用による予防法が有力な候補として考えられた。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG. Bilateral rapidly destructive arthrosis of the hip joint resulting from subchondral fracture superimposed secondary osteonecrosis. *Skeletal Radiol.* 2010;39:189-192.

### 2. 学会発表

- 1) Takuaki Yamamoto, Yoichi Sugioka, Yukihide Iwamoto. Healing patterns of osteonecrosis after a transtrochanteric rotational osteotomy. *International Hip Society Closed Meeting.* Minneapolis, USA, September 10-12, 2009.

## 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) Nishida K, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. Clin Orthop Relat Res. 2008;466:1054-1058.
- 2) Ichiseki T, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. J Orthop Sci. 2004;9:509-515.
- 3) Motomura G, et al. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis Rheum. 2004;50:3387-3391.
- 4) Cui Q, et al. The Otto Aufranc Award. Rovastatin prevent steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1997;344:8-19.

