

高用量ステロイド療法をうけた膠原病患者における

大腿骨頭壊死発生のリスク因子に関する研究

～alendronate 併用による予防効果の試み

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)

高用量ステロイド療法に合併する脊椎圧迫骨折と大腿骨頭壊死の予防のため、alendronate を併用し 1 年間観察、3、6、および12カ月後の MRI で大腿骨頭壊死発生の有無を、脊椎 X 線で圧迫骨折の有無を前向きに調査する研究を考案し、多施設共同で行う。

1. 研究目的

2011 年度は高用量ステロイド療法では、ステロイド骨粗鬆症に加え、大腿骨頭壊死も問題となるが、ステロイド骨粗鬆症の防止として現在最も汎用されている bisphosphonate 製剤の alendronate を用い、大腿骨頭壊死の予防効果もあるかどうかを検討する。

2. 研究方法

膠原病の治療のため高用量ステロイド療法を開始される患者を登録し、alendronate を併用し、prospective に骨密度 (Hologic QDR-2000)、骨代謝マーカー (血清および尿中の Ca およびリン濃度、血清 osteocalcin、尿中 NTx) を測定。大腿骨頭壊死はステロイド開始後3カ月と6カ月および12カ月後に施行する MRI で評価。統計学的解析は JMP software version 7.0.1 を用いて施行。

3. 研究結果

新たな研究についてはまだ登録が進まず結果はでない。

4. 考察

高用量ステロイド療法に伴う大腿骨頭壊死の発生の機序には、血流障害、脂質異常、酸化作用などが言われているが、いまだ不明である。これらを標的とした治療は動物実験ではある程度の予防効果が証明されているが、ヒトでは有効というエビデンスのある予防法は今の所ない。高用量ステロイド療法で同時に

問題となるステロイド骨粗鬆症とそれによる圧迫骨折に対しては bisphosphonate 製剤による予防効果がエビデンスとして確立している^{1,2)}。2009 年度の本研究班での研究において、高用量ステロイド療法 (prednisolone 換算 0.5 mg/kg 以上) をうけた膠原病患者における大腿骨頭壊死のリスク因子は、①基礎疾患が SLE、②初回 (再増量) 治療時のステロイド量、③1年間の BMD 低下率 (特に lateral view による評価で)、の3つであることを明らかにし、また etidronate (200 mg/day X 14 日、3ヶ月毎) では発生を防止できないことも示した³⁾。さらに、ステロイド骨粗鬆症と大腿骨頭壊死発生には相関がある傾向があり、bisphosphonate 製剤による BMD の改善と、それによる脊椎圧迫骨折の減少効果は、さらに大腿骨頭壊死の発生にもつながる可能性が示唆された³⁾。そこで alendronate を用いて同様の検討を行い、脊椎圧迫骨折の防止効果とともに大腿骨頭壊死の防止効果について prospective に検証することは意義があると思われる。残念ながら症例登録が進まず、今年度は結果が得られなかったが、研究を継続していく予定である。

5. 結論

高用量のステロイド療法をうける膠原病患者において、大腿骨頭壊死の発生の危険因子は、①基礎疾患が SLE であること、②初回 (再増量) 治療時のステロイド量が多いこと、③1年間の BMD 低下率が大きいこと、の3つが重要な危険因子であった。③の BMD

の改善効果が、etidronate では不十分であり、予防効果は見られなかったが、より強力な骨代謝抑制作用のある alendronate による大腿骨頭壊死発生防止効果をみる価値はあると思われ、現在研究を計画中である。

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) Abu-Shakra M, Buskilla D, Shoenfeld Y:
Osteonecrosis in patients with SLE. Clin Rev Allergy Immunol 25: 13-23, 2003
- 2) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al.:
Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 60: 1145-1148, 2005
- 3) Kameda H, Amano K, Nagasawa H, et al.:
Notable difference between the development of vertebral fracture and osteonecrosis of the femoral head in patients treated with high-dose glucocorticoids for systemic rheumatic diseases. Intern Med 2009; 48: 1931-1938

卷末資料

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日 生	(満 歳)
氏 名	郵便番号		電 話 ()	出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県			
住 所	1. 昭和 2. 平成 年月 (歳) 3. 未発症		初診年月日	1. 昭和 2. 平成 年 月 日	保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老		
発 症 年 月	1. あり (等級 _____ 級 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度 _____)		2. 要支援 3. なし		
身体障害者 帳	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (_____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)							
生 活 状 況	1. あり (1. 大腿骨頭、2. その他) 2. なし		受 診 状 況	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____ / 月) 4. 往診あり 5. 入通院なし 6. その他 (_____)				
骨 壊 死 家 族 歴	3. 不明 ありの場合 (続柄 _____)							

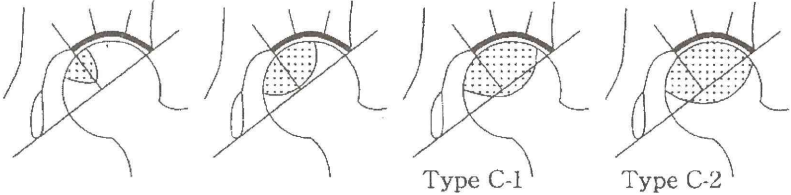
発症と経過 (具体的に記述) 確定診断日(1.昭和 2.平成) 年 月 日

【WISH入力不要】

		右	左
診 断 時 所 見	X線所見: ① 骨頭圧潰あるいは crescent sign (骨頭軟骨下骨折線像) ② 骨頭内の帯状硬化像の形成 (股関節単純X線正面像及び側面像で判断する。Stage 4を除いて関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋に異常所見がないことを要する)	1. あり 2. なし 1. あり 2. なし	1. あり 2. なし 1. あり 2. なし
	③ 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像	1. あり 2. なし 3. 検査なし	1. あり 2. なし 3. 検査なし
	④ MRI: 骨頭内帯状低信号像 (T1 強調像でのいずれかの断面で、骨組織の正常信号域を分界する)	1. あり 2. なし 3. 検査なし	1. あり 2. なし 3. 検査なし
	⑤ 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像 (連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健康域との界面に線維性組織や添加骨形成など修復反応を認める像)	1. あり 2. なし 3. 検査なし	1. あり 2. なし 3. 検査なし

判定: 以上の5項目のうち, 2つ以上を満たし, 以下の疾患の除外を要する。

除 外 診 断	① 二次性(大腿骨頭部骨折後、外傷性股関節脱臼後、放射線照射後)大腿骨頭壊死	① 1. 除外できる 2. 除外できない
	② 変形性股関節症	② 1. 除外できる 2. 除外できない
	③ 減圧症に合併する大腿骨頭壊死	③ 1. 除外できる 2. 除外できない
	④ 小児に発生するペルテス病	④ 1. 除外できる 2. 除外できない
	⑤ 大腿骨頭すべり症	⑤ 1. 除外できる 2. 除外できない
	⑥ 一過性大腿骨頭萎縮症	⑥ 1. 除外できる 2. 除外できない
	⑦ 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折	⑦ 1. 除外できる 2. 除外できない
	⑧ 急速破壊型股関節症	⑧ 1. 除外できる 2. 除外できない
	⑨ 腫瘍性疾患	⑨ 1. 除外できる 2. 除外できない
	⑩ 骨系統疾患 (骨端異形成症など)	⑩ 1. 除外できる 2. 除外できない

		右	左
病 型 分 類		1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. 正常	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. 正常
	Type A: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの Type B: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの Type C: 壊死域が臼蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの C-1: 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの C-2: 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの		
	 <p>Type A Type B Type C-1 Type C-2</p>	<p>注 1) X線/MRIの両方またはいずれかで判定する。 注 2) X線は股関節正面像で判定する。 注 3) MRIはT1強調画像の冠状断骨頭中心撮像面で判定する。 注 4) 臼蓋荷重面の算定方法 臼蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直二等分線が臼蓋と交叉した点から外側を臼蓋荷重面とする。</p>	

		右					左						
		1. 1	2. 2	3. 3A	4. 3B	5. 4	6. 正常	1. 1	2. 2	3. 3A	4. 3B	5. 4	6. 正常
病期分類		Stage 1 : X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラム、または病理組織像で特異的異常所見がある時期 Stage 2 : X線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰 (collapse) がない時期 Stage 3 : 骨頭の圧潰があるが、関節裂隙は保たれている時期 (骨頭および臼蓋の軽度な骨棘形成はあってもよい) 3A : 圧潰が3mm未満の時期 3B : 圧潰が3mm以上の時期 Stage 4 : 明らかな関節症性変化が出現する時期 注1) 骨頭の正面と側面の2方向X線像で評価する (正面像で骨頭圧潰が明らかでなくても側面像で圧潰が明らかであれば側面像所見を採用して病期を判定)。 注2) 側面像は股関節屈曲90度・外転45度・内外旋中間位で正面から撮影する (杉岡法)。											
	ステロイド全身投与歴 (1.あり 2.なし)	対象疾患 (複数回答可) 1. SLE 2. 多発性筋炎・皮膚筋炎 3. MCTD 4. シェーグレン症候群 5. その他の膠原病 () 6. ネフローゼ症候群 7. 腎炎 8. 腎移植 9. その他の臓器移植 () 10. 血小板減少性紫斑病 11. 再生不良性貧血 12. 肝炎 13. 喘息 14. 皮膚疾患 15. 眼疾患 16. 耳疾患 17. RA 18. その他 () 19. 不明 上記疾患のうち最も確定診断が早いもの () 確定診断年 (1.昭和 2.平成) () 年 投与期間 : () 年, () カ月, () 週 (減量期間含む) 一日最大投与量 (パルス療法は含まない) : () mg (プレドニゾロン換算 : プレドニン 1T(5mg) = メドロール 1T(4mg) = リンデロン 1T (0.5mg)) パルス投与 : (1.あり 2.なし 3.不明) (可能であれば時期 : 年 月)											
飲酒歴 (1.あり 2.なし)	頻度 : () 日 / (1.週 2.月 3.年) 期間 : () 年 一回当たりの平均量 (日本酒換算) : () 合 (参考) アルコール量を換算すると、 ・ビール大瓶1本は、日本酒一合 ・ウイスキーダブル1杯は日本酒一合 ・焼酎一合は日本酒一合半 ・ワイン1/3本は日本酒一合 とほぼ同等です												
喫煙歴 (1.あり 2.なし)	期間 : () 年 一日当たりの平均本数 : () 本												
治療		右					左						
	最近の治療法 (過去6か月及び今後6か月以内)	1. 保存療法 2. 骨切り術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. 人工関節再置換術 6. その他 ()					1. 保存療法 2. 骨切り術 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術 5. 人工関節再置換術 6. その他 ()						
	手術時期 (過去6か月及び今後6か月以内)	平成 () 年 () 月					平成 () 年 () 月						
以前の手術 (1.あり 2.なし)	1. 骨切り術 2. 人工骨頭置換術 3. 人工関節置換術 4. その他 ()					1. 骨切り術 2. 人工骨頭置換術 3. 人工関節置換術 4. その他 ()							
画像診断による他の骨壊死	1. あり (部位 : 1. 肩関節 2. 膝関節 3. 足関節 4. その他 ()) 2. なし 3. 検査なし												
医療上の問題点													
【WISH入力不要】													
医療機関名													
医療機関所在地													
電話番号 ()													
医師の氏名													
印													
記載年月日 : 平成 年 月 日													
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載) 症状が悪化したことを医師が確認した年月日 平成 年 月 日													
特定疾患登録者証交付年月日 平成 年 月 日													

(改定前) 33 特発性大腿骨頭壊死症 臨床調査個人票 (1.新規)

ふりがな			性別	1.男 2.女	生年月日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年	月	日生	(満 歳)	
氏名											
住所	郵便番号			電話 ()		出生都道府県	発病時在住都道府県				
発病年月	1.昭和 2.平成	年	月	(満 歳)	初診年月日	1.昭和 2.平成	年	月	日	保険種別	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老
身体障害者 手帳	1.あり(等級____級) 2.なし		介護認定		1.要介護(要介護度____) 2.要支援 3.なし						
生活状況	社会活動(1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他(____)) 日常生活(1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)										
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合(続柄)			受診状況 (最近6か月)		1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院(____/月) 4.往診あり 5.入通院なし 6.その他()					

発症と経過(具体的に記述)

【WISH入力不要】

診断時 所見	右		左		注 解
	1.あり 2.なし	3.検査なし	1.あり 2.なし	3.検査なし	
X線所見: ① 骨頭圧潰 [crescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)を含む]	1.あり 2.なし		1.あり 2.なし		・ 股関節の単純X線写真の正面像及び側面像より判定する。 ・ ①及び②のX線所見については、Stage 4(変形性関節症に進行した時期)を除いて関節裂隙の狭小化がないこと、臼蓋には異常所見がないことを要する。
② 骨頭内の帯状硬化像の形成	1.あり 2.なし		1.あり 2.なし		
③ 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像	1.あり 2.なし 3.検査なし		1.あり 2.なし 3.検査なし		
④ MRI: 骨頭内帯状低信号像 (T1強調像)	1.あり 2.なし 3.検査なし		1.あり 2.なし 3.検査なし		・ T1強調画像でのいずれかの断面で、骨髄組織の正常信号域を分界する画像
⑤ 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像	1.あり 2.なし 3.検査なし		1.あり 2.なし 3.検査なし		・ 連続した切片標本内に骨及び骨髄組織の壊死が存在し、健常域との界面に線維性組織や添加骨形成などの修復反応を認める像
(注) 診断の判定: 上記①~⑤の項目のうち、2つ以上を満たせば確定診断とする。					
病型分類	1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. 正常		1. A 2. B 3. C-1 4. C-2 5. 正常		判定できれば記入のこと
病期分類	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 正常		1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 正常		判定できれば記入のこと

除外 診断	以下の疾患は除外する。				
	① 腫瘍及び腫瘍類似疾患	② 骨端異形成症	③ 外傷(大腿骨頸部骨折, 外傷性股関節脱臼)	④ 大腿骨頭すべり症	⑤ 骨盤部放射線照射
	1.除外できる 2.除外できない	1.除外できる 2.除外できない	1.除外できる 2.除外できない	1.除外できる 2.除外できない	1.除外できる 2.除外できない
	⑥ 減圧症などに合併する大腿骨頭壊死	⑦ 小児に発生するペルテス病			
	1.除外できる 2.除外できない	1.除外できる 2.除外できない			

鑑別 診断	以下の疾患が鑑別できること				
	① 一過性大腿骨頭骨萎縮症	② 急速破壊型股関節症	③ 骨腫瘍	④ 骨系統疾患	⑤ 脊椎骨端骨幹端異形成症 (spondyloepimetaphyseal dyplasia)
	1.鑑別できる 2.鑑別できない	1.鑑別できる 2.鑑別できない	1.鑑別できる 2.鑑別できない	1.鑑別できる 2.鑑別できない	1.鑑別できる 2.鑑別できない

全身骨シンチによる大腿骨頭以外の骨壊死		1. あり (部位: 1. 肩関節 2. 膝関節 3. 足関節 4. その他 ()) 2. なし 3. 検査なし	
治療		右	左
	治療法	1. 保存療法 2. 手術 (過去6か月以内及び今後6か月以内) (平成 年 月)	1. 保存療法 2. 手術 (過去6か月以内及び今後6か月以内) (平成 年 月)
	今回の手術術式	1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換 4. 人工関節置換 5. 人工骨頭再置換 6. 人工関節再置換 7. その他 ()	1. 骨切り術 2. 骨移植術 3. 人工骨頭置換 4. 人工関節置換 5. 人工骨頭再置換 6. 人工関節再置換 7. その他 ()
	以前の治療	1. 骨切り術・骨移植術あり 1. 骨切り術 (昭和・平成 年 月) 2. 骨移植術 (昭和・平成 年 月) 3. その他 2. 人工骨頭置換・人工関節置換あり 1. 人工骨頭置換 (昭和・平成 年 月) 2. 人工関節置換 (昭和・平成 年 月) 3. いずれもなし	1. 骨切り術・骨移植術あり 1. 骨切り術 (昭和・平成 年 月) 2. 骨移植術 (昭和・平成 年 月) 3. その他 2. 人工骨頭置換・人工関節置換あり 1. 人工骨頭置換 (昭和・平成 年 月) 2. 人工関節置換 (昭和・平成 年 月) 3. いずれもなし
誘因		1. ステロイド全身投与歴あり 2. アルコール愛飲歴あり 3. 両方あり 4. 両方なし	
ステロイド全身投与歴がある場合		その対象疾患(最も重要なものを1つ) 1. SLE 2. RA 3. 多発性筋炎・皮膚筋炎 4. MCTD 5. シェーグレン症候群 6. その他の膠原病 () 7. ネフローゼ症候群 8. 腎炎 9. 腎移植 10. 血小板減少性紫斑病 11. 再生不良性貧血 12. 肝炎 13. 喘息 14. 皮膚疾患 15. 眼疾患 16. その他 ()	
		上記疾患の確定診断 1. あり (昭和・平成 年 月) 2. なし 3. 不明	
		ステロイド投与期間 : (年 月間) 1日最大投与量 : () mg/日 (プレドニゾロン換算)	
アルコール愛飲歴がある場合		1日平均日本酒に換算して: () 合 飲酒歴 : () 年 (参考) アルコール量を換算すると ・ビール大瓶1本は、清酒一合とほぼ同じです ・ウイスキーダブル1杯は、清酒一合とほぼ同じです ・焼酎一合は、清酒一合半とほぼ同じです ・ワイン一合は、清酒一合とほぼ同じです	
医療上の問題点			
【WISH入力不要】			
医療機関名			
医療機関所在地			
電話番号 ()			
医師の氏名			
印			
記載年月日: 平成 年 月 日			
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載) 症状が悪化したことを医師が確認した年月日 平成 年 月 日			
特定疾患登録者証交付年月日 平成 年 月 日			

