

図 6. GC 過剰による活性酸素産生は GR および MR 阻害により抑制される

3) GC による接着分子 VCAM-1 発現と eNOS 発現・活性化に及ぼす MR 阻害の影響

HC あるいは mPSL は濃度依存性に VCAM-1 の発現を亢進した。この作用は Spi 濃度依存性に抑制された。さらに HC あるいは mPSL は濃度依存性に eNOS の発現とリン酸化・活性化を抑制し、この作用は Spi により濃度依存性に抑制された(図 7)。これらは GR 阻害でも同様の結果を得た。

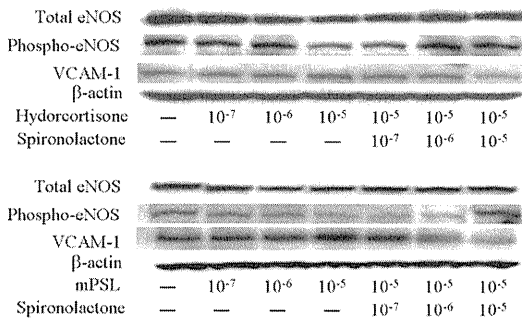


図 7. GC 過剰による eNOS の発現およびリン酸化障害、VCAM-1 発現の増大は MR 阻害によって是正される

4. 考察

我々は GC 過剰状態が、血管内皮細胞において酸化ストレスの増大をもたらすことで、血管内皮機能障害を引き起こし、大腿骨頭壊死の発症に寄与するという仮説を提唱して来た。実際に今回の研究結果により、デキサメサゾン、HUVEC において Rac-1 を活性化することで、NADPH oxidase の亢進をもたらし、活性酸素産生を増加させるものと考えられた。またピタバスタチンによる GC 過剰状態での酸化ストレス抑制効果の一端は、Rac-1 の不活化によるものと考えられた。

一方、 ω 3系不飽和多価脂肪酸である EPA は脂質代謝の改善を目的として、日常診療で使用されており、近年その心血管保護効果について注目されてい

る。日本人を対象とした大規模臨床試験である JELIS 研究で EPA は、シンバスタチンベースで治療されていた冠動脈疾患患者の心血管イベントを更に 19%低下させた³⁾。基盤となるスタチン療法へのこの付加効果は、脂質代謝改善のみならず、EPA の酸化ストレス抑制作用に起因するものと考えた。そこで我々はマウスを用いて Ang II 負荷により強い酸化ストレスを生じさせ、EPA の血管臓器保護効果と酸化ストレスの抑制効果を検証した結果、EPA は大動脈の Ang II による血管リモデリング抑制に加え、各種酸化ストレスマーカーの抑制をもたらす事が明らかとなった。また EPA 投与による酸化ストレス減少メカニズムとして、NADPH oxidase のコンポーネントである p22phox, p67phox の mRNA 抑制および Rac-1 の活性化抑制によるものと思われた。

また近年、心血管病でのアルドステロン作用が注目されており⁶⁾⁷⁾、アルドステロンは腎尿細管細胞に対する水ナトリウム貯留作用だけでなく、血管系での MR 活性化を介して活性酸素産生を亢進することで VCAM-1 などの接着分子の発現を増加させる。さらに、血管内皮機能を制御する NO 産生を減少させることで、血管内皮障害を引き起こすと考えられている⁸⁾。

今回の我々の検討では、内因性ならびに合成 GC による GR/MR 転写活性は、GR 阻害のみならず、MR 阻害により有意に抑制された。さらにこれらの GC による血管内皮細胞での活性酸素産生増加が MR 阻害により有意に抑制されたことから、GC による MR 活性化が酸化ストレス亢進に関与していると考えられる。さらに GC による濃度依存性の VCAM-1 の発現亢進ならびに eNOS 発現とリン酸化の抑制も MR 阻害により濃度依存性に抑制された。これらの結果は、GC による血管内皮細胞での MR の活性化が酸化ストレス亢進や eNOS 発現・活性化の抑制を介して血管内皮細胞機能を低下させることを示唆するものである。

以上の研究結果から、日常臨床で普及し、広く用いられている薬剤であるエプレレノン、ピタバスタチンおよび EPA の 3 剤併用は GR ならびに MR 活性化による活性酸素増大を主因とする血管内皮細胞機能低下を効果的に抑制し、大腿骨頭壊死症の予防・治療薬として有効である可能性がある(図 8)。

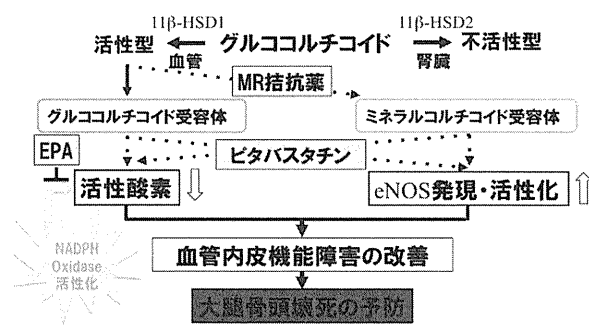


図8. MR拮抗薬、ピタバスタチン、EPAの3剤カクテル療法によるGC過剰誘発性大腿骨頭壊死予防法のストラテジー

5. 結論

グルココルチコイド過剰はGRならびにMR活性化による酸化ストレス亢進とeNOS発現および活性化抑制を介して血管内皮細胞障害を惹起する。EPAは、NADPH oxidaseのコンポーネントの活性化を阻害することで強力な酸化ストレス抑制作用を發揮し、選択的MR阻害薬であるエプレレノンがGC誘発性血管内皮細胞障害を改善する。また本班会議で、我々が報告してきた様にピタバスタチンは酸化ストレス抑制およびeNOSの発現・活性化の増強作用を有する事から、これら3剤によるカクテル療法はステロイド性大腿骨頭壊死症の新たな予防法として今後注目すべきであると考えられる。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 赤池雅史, 松本俊夫. 大腿骨頭壊死症の最近の話題「ステロイド投与下におけるスタチンと血管内皮」. 整形・災害外科 2009;52:957-963
- 2) Ikeda Y, Aihara KI, Yoshida S, Sato T, Yagi S, Iwase T, Sumitomo Y, Ise T, Ishikawa K, Azuma H, Akaike M, Kato S, Matsumoto T. Androgen-Androgen Receptor System Protects against Angiotensin II-Induced Vascular Remodeling. *Endocrinology*.2009;150(6):2857-64
- 3) Aihara K, Azuma H, Akaike M, Kurobe H, Sumitomo Y, Yoshida S, Ise T, Iwase T, Ishikawa K, Sata M, Kitagawa T, Matsumoto T. Heparin Cofactor II Is an Independent Protective Factor Against Peripheral Arterial Disease in Elderly Subjects With Cardiovascular Risk Factors. *J*

Atheroscler Thromb. 2009;16(2):127-34

- 4) Aihara K, Azuma H, Akaike M, Sata M, Matsumoto T. Heparin cofactor II, a novel vascular remodeling factor: its clinical significance and molecular pathogenesis in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):523-31
- 5) Kurobe H, Urata M, Ueno M, Ueki M, Ono S, Izawa-Ishizawa Y, Fukuhara Y, Lei Y, Ripen AM, Kanbara T, Aihara K, Ishizawa K, Akaike M, Gonzalez FJ, Tamaki T, Takahama Y, Yoshizumi M, Kitagawa T, Tomita S. Role of Hif-1 α in T cells as a negative regulator in development of vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):210-7
- 6) Mihara M, Aihara K, Ikeda Y, Yoshida S, Kinouchi M, Kurahashi K, Fujinaka Y, Akaike M, Matsumoto T. Inhibition of Thrombin Action Ameliorates Insulin Resistance in Type 2 Diabetic *db/db* Mice. *Endocrinology*. 2010;151(2):513-9
- 7) Aihara K, Mogi M, Shibata R, Bishop-Bailey D, Ma XL. Interactions between CKD and MetS and the Development of CVD. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:878065.
- 8) Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, et al. Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2011;107:1644-9.
- 9) Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming Growth Factor- β 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. ;2011:175381.
- 10) Ise T, Aihara K, Sumitomo-Ueda Y, Yoshida S, Ikeda Y, Yagi S et al. Plasma heparin cofactor II activity is inversely associated with left atrial volume and diastolic dysfunction in humans with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res*. 2011;34:225-31.

- 11) Hashizume S, Akaike M, Azuma H, Ishikawa K, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α in megakaryocytes reduces platelet-derived growth factor-BB in platelets. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:138-47.
- 12) Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y et al. High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34:74-8.
2. 学会発表
- 1) 赤池雅史、栗飯原賢一、池田康将、石川カズ江、吉田守美子、住友由佳、八木秀介、岩瀬 俊、松本俊夫、佐田政隆:グルココルチコイド誘発性血管内皮細胞障害におけるミネラルコルチコイド受容体の関与、第 82 回日本内分泌学会学術総会. 前橋、2009.4.23.
- 2) 赤池雅史、栗飯原賢一、池田康将、石川カズ江、吉田守美子、上田由佳、八木秀介、岩瀬 俊、松本俊夫、佐田政隆:ミネラルコルチコイド受容体を介したグルココルチコイド過剰による血管内皮細胞障害作用、第 32 回日本高血圧学会総会. 大津、2009.10.1.
- 3) 栗飯原賢一、藤中雄一、木内美瑞穂、吉田守美子、鈴木麗子、倉橋清衛、遠藤逸朗、八木秀介、岩瀬俊、平田陽一郎、赤池雅史、佐田政隆、松本俊夫:内臓脂肪蓄積制御に関わる因子の臨床的検討、第 32 回日本高血圧学会総会. 大津、2009.10.2.
- 4) 吉田守美子、栗飯原賢一、西尾 進、伊勢孝之、住友由佳、八木秀介、岩瀬 俊、山田博胤、赤池雅史、佐田政隆、松本俊夫:副腎アンドロゲン DHEAS の抗動脈硬化作用における性差の検討、32 回日本高血圧学会総会. 大津、2009.10.2.
- 5) Sumitomo-Ueda Y, Aihara K, Ise T, Yoshida S, Yagi S, Iwase T, Akaike M, Sata M, Matsumoto T: Exacerbation of Angiotensin II-induced Cardiac Remodeling through Enhancement of NADPH oxidase-TGF- β 1 Pathway in Heparin Cofactor II-Deficient Mice, Scientific Sessions 2009, American Heart Association. Florida, 2009.11.16.
- 6) Akaike M, Yagi S, Aihara K, Ikeda Y, Ishikawa K, Ise T, Yoshida S, Sumitomo Y, Iwase T, Abe J, Matsumoto T. HMG-CoA Reductase Inhibitor Pitavastatin Increases the Expression of Endothelial NOS through Activation of ERK5-KLF2 Pathway in Vascular Endothelial Cells. 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Fukuoka, 2008.3.28-30.
- 7) 吉田守美子、栗飯原賢一、上田由佳、池田康将、岩瀬俊、赤池雅史 他:エイコサペントエン酸は酸化ストレス抑制を介してアンジオテンシンII刺激による心血管リモデリングを抑制する:第 84 回日本内分泌学会学術総会. 神戸. 2011. 4. 21-23.
- 8) 赤池雅史、栗飯原賢一、池田康将、八木秀介、石川カズ江、吉田守美子 他:グルココルチコイド誘発性血管内皮細胞障害に対するアルドステロン受容体拮抗薬の効果:第 84 回日本内分泌学会学術総会. 神戸. 2011. 4. 21-23.
- 9) 原知也、栗飯原賢一、吉田守美子、上田由佳、池田康将、岩瀬俊 他:血清エイコサペンタエン酸/アラキドン酸比は心血管リスクを有する高齢者の CKD リスクマーカーである:第 84 回日本内分泌学会学術総会. 神戸. 2011. 4. 21-23.
- 10) Sumiko Yoshida, Ken-ichi Aihara, Takayuki Ise, Yuka Ueda, Yasumasa Ikeda, Takashi Iwase et al. Eicosapentaenoic acid protects against angiotensin II-induced cardiovascular remodeling via attenuation of oxidative stress. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会. 横浜.
- 11) 栗飯原賢一、近藤絵里、倉橋清衛、近藤剛史、木内美瑞穂 他:慢性腎臓病におけるエイコサペンタエン酸の意義に関する臨床的検討:第 11 回日本内分泌学会四国支部学術集会. 高知. 2011. 9. 10
- 12) 吉田守美子、栗飯原賢一、上田由佳、池田康将、赤池雅史 他:エイコサペントエン酸の酸化ストレス抑制を介したアンジオテンシンII刺激による心血管リモデリング抑制効果の検討:第 34 回日本高血圧学会総会. 宇都宮.

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) Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2003;92:81-7
- 2) 赤池雅史, 松本俊夫. ステロイド過剰による NO bioavailability の低下と血管内皮機能障害. *CLINICAL CALCIUM.* 2007;17:864-70
- 3) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369:1090-8
- 4) 赤池雅史, 松本俊夫. 大腿骨頭壊死症の最近の話題「ステロイド投与下におけるスタチンと血管内皮」. *整形・災害外科* 52:957-963, 2009.
- 5) Walker BR. Glucocorticoids and Cardiovascular Disease. *European Journal of Endocrinology.* 2007;157: 545-559
- 6) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341:709, 1999.
- 7) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21
- 8) Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med* 13:189, 2007.

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究

池川志郎（理化学研究所ゲノム医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子, 疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためにゲノム医科学的解析を行なっている。ゲノム DNA の抽出、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化等の研究インフラの整備を行うと共に、候補遺伝子アプローチにより、特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを発見した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子, 疾患感受性遺伝子)を同定する。

2. 研究方法

九州大学病院整形外科、および共同研究施設に入院中もしくは通院中で、厚生労働省診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者の中で、本遺伝子解析研究用の採血に同意した患者を対象とする。対象者から提供された末梢血や病変組織を使い、ゲノム DNA、RNA、タンパク等の生体分子を抽出し、相関解析 (association study)、大規模シーケンス解析 (next generation sequencing)、発現解析等のゲノム医科学的解析を行い、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子を同定し、その機能を解明することで、大腿骨頭壊死症の分子病態に迫る。

3. 研究結果

診断基準に基づき、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者から提供された末梢血や病変組織から、ゲノム DNA を抽出し、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化した。約 250 検体を収集した。このうち、家族歴の明らかなものに対し、表現型をもとに COL2A1 遺伝子を候補遺伝子として変異を調べ、1家系で新規の COL2A1 遺伝子を同定した。

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の中には、遺伝性要因が強く、COL2A1 遺伝子の変異による単一遺伝子病として起こるものが存在する(文献 1,2)。今回の結果は、

それを更に裏づけるものであった。このような症例を除外し、多因子遺伝病として発症する特発性大腿骨頭壊死症について、相関解析を行う必要がある。相関解析においては、ゲノムワイドの相関解析の有効性が示されている(文献 3)。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症の中には、COL2A1 遺伝子の変異による単一遺伝子病として起こるものが存在する

6. 研究発表

1. 学会発表

池川志郎. 『家系』と骨系統疾患ー ゲノム時代の骨系統疾患の臨床と研究. 第 23 回骨系統疾患研究会. 京都, 2011.12.9

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) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. A recurrent mutation in type II collagen gene causes

Legg–Calvé–Perthes disease in a Japanese family.
Hum Genet 2007;121:625–629.

- 2) Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med 2005; 352:2294–2301.
- 3) Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, Johnson TA, Kono K, Kawakami N, Uno K, Ito M, Minami S, Yanagida H, Taneichi H, Tsuji T, Suzuki T, Sudo H, Kotani T, Watanabe K, Chiba K, Hosono N, Kamatani N, Tsunoda T, Toyama Y, Kubo M, Matsumoto M, Ikegawa S. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. Nat Genet 2011;43:1237–1240.

ステロイド性骨壊死の発生頻度と予測因子

—MRI prospective study—

重村 知徳、中村 順一、岸田 俊二、高橋 和久（千葉大学大学院医学研究院 整形外科学）

ステロイド性骨壊死の発生頻度をMRI prospective studyにより原疾患ごとに評価した。骨壊死発生頻度は、血液腫瘍 64%、SLE 38%、天疱瘡 29%、皮膚筋炎/多発筋炎 26%、その他の疾患 25%、血管炎症候群 16%、ぶどう膜炎 5%の順に高かった。ロジスティック回帰分析により、骨壊死発生の予測因子とオッズ比はそれぞれ、血液腫瘍 5.6 倍、SLE 2.4 倍、男性 1.7 倍、PSL40mg/日以上 9.3 倍、ステロイド投与時年齢 15 歳以上 13.7 倍であることが明らかとなった。

1. 研究目的

副腎皮質ステロイドは様々な疾患の治療に適応があるが、原疾患ごとにステロイド性骨壊死の発生頻度を検討した報告は少ない。本研究の目的は MRI prospective study により疾患ごとのステロイド性骨壊死の発生頻度と骨壊死発生の予測因子を明らかにすることである。

2. 研究方法

1986 年から 2008 年の間にステロイド性骨壊死のスクリーニングのために千葉大学医学部附属病院整形外科を初診した症例は 712 例であった。このうち、ステロイド投与後 1 年以内に両股・両膝のMRIを施行したのは 350 例であり、さらに 1 年以上 MRI で前向きに経過観察しえた 298 例 1186 関節を対象とした。原疾患の内訳は全身性エリテマトーデス(SLE) 667 関節、皮膚筋炎/多発筋炎 108 関節、天疱瘡 70 関節、血液腫瘍 64 関節、血管炎症候群 50 関節、ぶどう膜炎 44 関節、その他の疾患 183 関節であった。経過観察率は 85%であった。

検討項目は MRI での骨壊死発生頻度及び骨壊死発生の予測因子であり、原疾患の違い、性別、ステロイド投与時年齢、一日最大ステロイド投与量について、 χ^2 検定及び Mann-Whitney の U 検定、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。

3. 研究結果

骨壊死の発生頻度は、血液腫瘍 64%、SLE 38%、天疱瘡 29%、皮膚筋炎/多発筋炎 26%、その他の疾患 25%、血管炎症候群 16%、ぶどう膜炎 5%の順に高かった。一日最大ステロイド投与量は血液腫瘍が他群より有意に多かったが(85.9 mg/日 対 55.7mg/日、 $p=0.0001$)、残りの群間では有意差はなかった。男性のほうが女性より骨壊死発生率は有意に高かった(42% 対 32%、 $p=0.004$)。ステロイド投与時年齢が 15 歳以上のほうが 15 歳未満より骨壊死発生率は有意に高かった(37% 対 4%、 $p=0.0001$)。

ロジスティック回帰分析の結果、骨壊死発生の予測因子とオッズ比はそれぞれ、血液腫瘍 5.6 倍、SLE 2.4 倍、男性 1.7 倍、PSL40mg/日以上 9.3 倍、ステロイド投与時年齢 15 歳以上 13.7 倍であった。

4. 考察

Klippel らは原疾患ごとのステロイド性骨壊死症の発生頻度を報告しているが、症候性の骨壊死症を対象として単純 X 線像で診断しているため、発生頻度を過小評価している可能性がある¹⁾。本研究は MRI prospective study により²⁾、無症候性の骨壊死まで含めて評価しているため、より信頼性が高いと考えている。また、ステロイド骨壊死のスクリーニングは発生頻度の高い部位である、股関節と膝関節を評価すべきであり、原則として 1 症例につき両股・両膝の 4 関節の MRI を撮像してきた³⁾。

MRIによるステロイド性骨壊死の発生頻度については臓器移植患者における報告が散見される。Kuboら⁴⁾は腎移植患者51例中25%に大腿骨頭壊死を認めたと報告している。Toriiら⁵⁾は血液疾患に対する骨髄移植患者100例中16.5%に大腿骨頭壊死を認めたと報告している。しかし、これまで原疾患ごとの骨壊死発生頻度の報告はなかった。本研究では、ステロイド性骨壊死の発生頻度は原疾患により異なることを示唆していた。Duboisら⁶⁾はステロイド投与歴のないSLE患者にも骨壊死症を認めたと報告しており、Oinumaら⁷⁾はSLE患者では骨壊死発生頻度が高いことを述べている。これらのことからSLE自体が骨壊死発生に関与している可能性が示唆された。

骨壊死発生の予測因子として、男性患者に多いことが挙げられた。喫煙や飲酒などの環境因子の関与も否定できないが、本研究では証明できなかった。Ikemuraら⁸⁾は家兎においても骨壊死発生頻度に性差がみられたと述べており(雄67%対雌22%)、性別が骨壊死発生に関与している可能性が示唆された。一日最大ステロイド投与量も予測因子に挙げられたが、長期ステロイド投与患者において新たに骨壊死が発生したのは30mg/日以上ステロイド増量があった場合のみであったとの報告もあり⁹⁾、本研究はステロイドの一日投与量が多いほど骨壊死が発生しやすいという説を支持する結果であった。年齢による骨壊死発生頻度の違いについては、15歳前後で骨成熟を迎えることが知られており、これより前では成長軟骨への血流が豊富であることが骨壊死発生頻度の低い要因ではないかと考えている¹⁰⁾。

5. 結論

ステロイド性骨壊死の発生頻度は原疾患により異なることが示唆された。骨壊死発生の危険因子として血液疾患、SLE、男性、PSL40mg以上、15歳以上が挙げられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, Ochiai N, Takahashi K. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI

study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2023-8.

2. 学会発表

- 1) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Iida S, Miura Y, Kamegaya M, Saisu T, Takahashi K: Incidence of steroid-induced osteonecrosis among different underlying diseases in pediatric patients -prospective MRI study-. 第20回日本小児整形外科学会学術集会. 愛媛, 2009.12.4
- 2) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Yamashita K, Takeshita M, Miura Y, Miyasaka T, Harada Y, Takahashi K: Comparison of incidence of osteonecrosis among different collagen diseases - prospective MRI study-. 77th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons. New Orleans, LA, 2010.3.9-13
- 3) 重村知徳、中村順一、岸田俊二、山下桂志、竹下宗徳、三浦陽子、高澤誠、山本晋士、中嶋隆行、原田義忠、高橋和久:ステロイド性骨壊死症の発生頻度は原疾患により異なる—MRI prospective study—、第83回日本整形外科学会学術総会.東京、2010.5.30

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) Klippel JH, Gerber LH, Pollak L, Decker JL. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: silent symmetric osteonecrosis. *Am J Med* 1979; 67: 83-87.
- 2) Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, Akita T, Moriya H, Nawata Y. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 213-219.
- 3) 坂本雅昭.MRIスクリーニングによるステロイド性骨壊死の Prospective Study.日整会誌 1994; 68: 367-378.
- 4) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI

- findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-1023.
- 5) Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, et al. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 382: 124-32.
 - 6) Dubois EL, Cozen L. Avascular(aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1960; 22: 966-971.
 - 7) Oinuma K, Harada Y, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1145-1148.
 - 8) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1128-1132.
 - 9) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheum*. 2010; 28: 13-18.
 - 10) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 609-615.

全身性エリテマトーデス患者に合併する大腿骨頭壊死症の臨床的解析

竹内 勤、亀田秀人、瀬田範行、鈴木勝也、花岡洋成（慶應義塾大学医学部 リウマチ内科）
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）

大腿骨頭壊死症は、SLE に高頻度に出現する。この病態に免疫学的機序が関与する可能性を想定し、患者末梢血を用いて網羅的遺伝子発現解析を前向きに実施して、大腿骨頭壊死症発症と関連する異常分子を検討した。一方、臨床的には、高用量副腎皮質ステロイド治療を受ける膠原病患者を前向きに登録し、大腿骨頭壊死症の発症と、同じく QOL 障害が問題となる脊椎圧迫骨折の発症を同時に調査し、今回、両病態の臨床的特徴を比較検討し、脊椎圧迫骨折は、その発症と関連する患者要因が明らかとなったが、大腿骨頭壊死症の発症は、大量副腎皮質ステロイド投与と、それに対する患者反応性、疾患が関与している可能性が示唆された。大量副腎皮質投与は、このような臨床的観察の結果使用頻度が減少しており、当院において直近でステロイド大量投与を受けたループス腎炎を対象として、予後不良病型に積極的に免疫抑制薬を投与する現在の治療下での大腿骨頭壊死発生の現状を解析したところ、35 例中 2 例(5.7%)と減少傾向にあることが確認された。

1. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する大腿骨頭壊死症は、患者 QOL を著しく低下させる合併症で、その病態に関して多くの検討がなされ、高用量の副腎皮質ステロイド治療、高脂血症、過凝固状態、抗リン脂質抗体など、多岐にわたる要因の関与が明らかにされている。特に、先の研究班で行った多施設共同試験では、高脂血症改善を期待してスタチンによる大腿骨頭壊死症予防効果が検証された。残念ながら予防投与の有無にかかわらず大腿骨頭壊死症の発生は25〜26%であった。依然として主要な病態が不明であり、特に SLE に高頻度に出現する機序に関しては依然として明らかとなっていない。

この病態に免疫学的機序が関与する可能性を想定し、患者末梢血を用いて網羅的遺伝子発現解析を前向きに実施して、大腿骨頭壊死症発症と関連する異常分子を探索する。

- ① SLE 患者における大腿骨頭壊死症の網羅的遺伝子発現解析
- ② 膠原病患者における大腿骨頭壊死症と脊椎圧迫の対比
- ③ ループス腎炎治療例における大腿骨頭壊死症発生の検討

2. 研究方法

- ① SLE 患者における大腿骨頭壊死症の網羅的遺伝子発現解析
 - 1) 対象: 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科、あるいは慶應義塾大学病院リウマチ内科に入院した初発の全身性エリテマトーデスで無治療の症例を対象とした。臨床データは、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬投与前、投与後1年間観察し、大腿骨頭壊死症の診断は、投与前、投与6ヶ月後、1年後に単純 X 線像、単純 MR 画像を撮影して行う。
 - 2) 末梢血リンパ球サブセット分離: 文書で同意を取得後、末梢血を採取し、FACS Aria で CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、CD19+B 細胞、CD14+単球を分離した後、その純度が 95%以上である事を確認した。
 - 3) 網羅的遺伝子発現解析: 各細胞分画別に Affimetrix Human Genome U133 plus2.0 チップを用いて健常人6人に対する遺伝子発現比を解析した。
- ② 膠原病患者における大腿骨頭壊死症と脊椎圧迫の対比
この病態の背景因子を探る目的で、高用量副腎皮質ステロイド治療を受ける膠原病患者対象に大腿骨頭壊死症の発症と、脊椎圧迫骨折の対比を検討した。

- 1) 対象: 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科に入院した全身性エリテマトーデス患者でプレドニゾロン換算 0.6mg/kg 以上の副腎皮質ステロイドを投与され、その後、同施設あるいは慶應義塾大学病院で経過観察された症例を対象とした。60例が登録され、その後16例は3ヶ月以内に原疾患の活動性コントロールが困難であったため、脱落し、44例が2年間のフォローを終了した。44例の対症症例は、全身性エリテマトーデス23例、多発性筋炎/皮膚筋炎14例、悪性関節リウマチ3例、成人スティル病2例、高安大動脈炎1例、再発性多発軟骨炎1例であった。
- 2) 治療: 前症例がエチドロネート (200mg/dx14d/3months) とアスパラーCa(600mg/d) の投与を受けた。
- 3) 検査: 血清 Ca, P, Osteocalcin、尿中 Ca, P, NTx, DEXA 法によるL2-L4のBMD (QDR-2000)、MRI による両側大腿骨頭の撮像を行った。

③ ループス腎炎治療例における大腿骨頭壊死症発生の検討

ステロイド大量投与を受けたループス腎炎を対象として、予後不良病型に積極的に免疫抑制薬を投与する現在の治療下での大腿骨頭壊死発生の現状を解析した。

2008年4月から当院で腎生検を施行し、治療後1年間経過を追跡可能なループス腎炎患者30例を対象とし、その中でステロイド大量投与を受けた症例に着目して解析した。治療前、治療後6か月、1年、2年、3年時点での臨床情報と、治療前の腎組織学所見との関連を比較検討した。腎組織学的所見はISN/RPS2003年分類に記載される活動性、慢性病変の各所見の割合、およびNIH activity (AI)/ chronicity index (CI)に規定される各所見の割合に基づき評価した。大腿骨頭壊死は、ステロイド大量投与治療後約6ヶ月後のMRIで評価した。

3. 研究結果

① SLE 患者における大腿骨頭壊死症の網羅的遺伝子発現解析

- 1) 無治療、活動性 SLE3例の臨床症状: 症例1は19歳女性で、5ヶ月前に関節痛で発症し、ループス腎炎、ループス腹膜炎合併、腎生検 WHOIIA、抗 dsDNA 高値、抗 CL 抗体陽性。症例2は29歳女性で、1ヶ月前に多関節炎で発症し、ループス腎炎 (WHOII)、多関節炎を共に、抗 dsDNA 抗体高値、

抗 SS-A 抗体陽性。症例3は75歳男性で、3ヶ月前から出現した体重減少で発症、大量胸水、記名力低下を呈する CNS ループス症例で、抗 dsDNA 抗体高値、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体陽性。全例、ステロイド大量投与を受け、症例1はIVCY、症例2はタクロリムスを併用。

- 2) 末梢血リンパ球分離: 症例1 (CD4+T 5×10^5 , CD8+T 8.6×10^5 , CD19+B 6.5×10^5 , CD14+単球 5×10^5)、症例2 (CD4+T 9.4×10^5 , CD8+T 4×10^5 , CD19+B 2.9×10^5 , CD14+単球 2×10^5)、症例3 (CD4+T 9.2×10^5 , CD8+T 5.2×10^5 , CD19+B 6.5×10^5 , CD14+単球 7.2×10^5) と十分な終了が得られた
- 3) 健常人シグナルの平均3倍以上、1/3以下の遺伝子を抽出した。発現亢進している遺伝子は、CD4+T細胞 155、CD8+T細胞 238、CD19+B細胞 2854、CD14+単球 2805であった。サイトカイン、シグナル伝達分子、転写因子、細胞接着分子に加え、トロンボスポンジン1、トロンボモジュリン、コアギュレーションファクターIIIなどが、B細胞、単球で高発現している事が明らかとなった。このうち、トロンボスポンジン1は、症例1のB細胞で健常人に比べ1000倍近い高発現を認めたものの、症例2、3では正常の数倍程度にとどまった。一方、トロンボモジュリンは、3例とも、健常人の30倍以上の高値を示し、特に症例2では1000倍に達した。コアギュレーションファクターIIIも症例1、2で高値を呈していた。

② 膠原病患者における大腿骨頭壊死症と脊椎圧迫の対比

- 1) 患者背景: 男性8例、女性36例の患者背景に有意差はなく、女性の42%が閉経後であった。
- 2) BMDの推移: 前後像、側面像ともに、高用量副腎皮質ステロイド投与後、1年で有意の低下を認めた。一方、1年から2年目にはBMDの低下は安定化し、1年目と2年目で低下傾向はあるものの有意な差は認めなかった (BMD: ベースライン 0.94g/cm^2 、1年目 0.88g/cm^2 、2年目 0.87g/cm^2)。骨代謝マーカーも同様に、1年後に大きな変動を示すも、2年目には安泰化した。

表1 脊椎圧迫骨折、大腿骨頭壊死発症例の臨床的特徴

	VF (+); n=11	VF (+); n=33	p value	OFH (+); n=9 bilateral; n=3 symptomatic; 5	OFH (+); n=32	p value
male	9.1%	21.2%	NS	0.0%	15.6%	NS
postmenopausal women	63.6%	24.2%	0.02	33.3%	37.5%	NS
SLE	21.3%	60.6%	NS	77.8%	46.9%	NS
age (year)	51.2 (40.3-62.1)	41.6 (35.3-47.9)	NS	37.7 (23.8-51.5)	44.5 (38.0-51.0)	NS
body weight (kg)	54.0 (45.5-59.6)	54.2 (51.0-57.5)	NS	52.3 (46.1-58.6)	54.8 (51.5-58.1)	NS
body mass index (kg/m ²)	22.4 (20.0-24.7)	22.1 (20.7-23.5)	NS	21.8 (19.0-24.5)	22.7 (21.3-24.1)	NS
over habitual drinking	18.2%	6.1%	NS	11.1%	6.3%	NS
GC before entry	36.4%	15.2%	NS	11.1%	21.9%	NS
steroid pulse within 2 months	18.2%	12.1%	NS	33.3%	9.4%	NS
maximum PSL dosage within 2 months (mg/kg/day)	0.91 (0.76-1.06)	0.92 (0.83-1.01)	NS	1.09 (0.93-1.25)	0.87 (0.78-0.95)	0.02
average PSL dosage in 2 years (mg/kg/day)	0.28 (0.25-0.33)	0.28 (0.25-0.31)	NS	0.30 (0.25-0.36)	0.27 (0.24-0.30)	NS
preexistence of VF at entry	36.4%	0.0%	0.0003	11.1%	9.4%	NS
VF in 2 years	—	—	—	33.3%	25.0%	NS
OFH in 2 years	27.3%	20.0%	NS	—	—	NS
BMD at entry (g/cm ² , AP view)	0.79 (0.69-0.88)	1.00 (0.95-1.04)	0.0004	1.01 (0.92-1.09)	0.92 (0.86-0.99)	NS
decrease in BMD in the first year (%; AP view)	8.8 (4.8-12.9)	7.3 (6.0-8.7)	NS	8.9 (5.6-12.3)	7.3 (5.7-8.9)	NS
BMD at entry (g/cm ² , lateral view)	0.61 (0.54-0.69)	0.72 (0.68-0.76)	0.01	0.73 (0.66-0.80)	0.68 (0.63-0.73)	NS
decrease in BMD in the first year (%; lateral view)	9.1 (2.7-15.5)	9.9 (6.6-13.2)	NS	16.4 (7.9-24.9)	8.2 (5.3-11.2)	0.03
serum osteocalcin level at entry (ng/ml)	0.9 (0.4-1.7)	1.1 (0.5-1.7)	NS	0.4 (-0.2-1.0)	1.2 (0.6-1.8)	NS
urinary NTx excretion at entry (nM/mM Cr)	137.6 (69.6-265.5)	89.9 (72.7-105.3)	0.03	89.4 (59.0-119.8)	103.8 (75.5-130.0)	NS

- 3) 脊椎圧迫骨折: ベースラインで4例がすでに脊椎圧迫骨折(Vertebral Fracture: VF)を認め、この4例は全員が1年以内に新たなVFを認めた。ベースラインでVFのない40例は、1年目までに5例、2年目までに2例、合計11例でVFの新規発生を認めた。
- 4) 大腿骨頭壊死: 2例はすでにベースラインで大腿骨頭壊死(Osteonecrosis of Femoral Head: OFH)を認めたため、以降の解析から除外した。9例のOFHの中で、自覚症状のある5例は、大量副腎皮質ステロイド開始後6ヶ月以内に発症し、また、OFHは、SLEが31.2%と頻度が高く、他疾患の10.5%を上回った。そのリスク比は8.4であった。
- 5) 両病態の危険因子: 多変量解析による危険因子の解析を行った所、OFHの危険因子として、1.2mg/kg以上の副腎皮質ステロイド投与(リスク比:7.7, 95%CI: 1.3-45.5, p=0.02)、および1年目の15%以上のBMD低下(リスク比:6.7, 95%CI:1.2-36.1, p=0.02)が抽出された。一方、VFでは、閉経後女性(リスク比:5.5, 95%CI: 1.3-23.6, p=0.02)、ベースラインBMD前後像が0.85g/cm²以下(リスク比:14.9, 95%CI: 2.9-76.4, p=0.0004)、ベースラインNTxが120nM/mM Cr以上(リスク比:5.4, 95%CI: 1.1-25.8, p=0.03)、ベースラインでの既存VFが、抽出された。

表2 両病態と危険因子—多変量ロジスティックモデル—

	VF			OFH		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
postmenopausal women vs. others	5.5	1.3-23.6	0.02	0.8	0.2-4.0	NS
maximum PSL dosage within 2 months: >1.2 mg/kg/day vs. ≤	0.5	0.0-4.2	NS	7.7	1.3-45.5	0.02
preexistence of VF at entry: (+) vs. (-)	∞	-	0.0004	1.2	0.1-13.2	NS
BMD of AP view at entry: <0.85 g/cm ² vs. ≥	14.9	2.9-76.4	0.0004	0.5	0.1-3.1	NS
decrease in BMD in the first year: >15% vs. ≤	1.1	0.2-5.1	NS	6.7	1.2-36.1	0.02
urinary NTx excretion at entry: >120 nM/mM Cr vs. ≤	5.4	1.1-25.8	0.03	0.90	0.2-5.6	NS

③ループス腎炎治療例における大腿骨頭壊死症発生の検討

1) 患者背景: この期間中のループス腎炎症例で腎生検が施行された症例は37例で、その内訳はII型2例、III型12例、IV型15例、V型8例の37例であった。1年以上治療経過が終了した30例を表1に示す。III型と比較してIV型の方が高齢(42.5±11.9 vs 46.7±14.5歳)で、eGFR値が低く(69.8±21.5 vs 60.8±20.1ml/min)、尿タンパク量が多く(1.37±1.34 vs 3.55±2.27g/日)、沈渣異常の割合が高い傾向にあった(50 vs 69%)。

- 2) ループス腎炎の治療: 表3に示す様に、寛解導入療法としてIVCY療法がIII型の10%、IV型の69.2%で選択され、II型を除く全例の28例でプレドニゾン0.8~1.2mg/kg相当のステロイド大量療法が施行されていた。その結果、6カ月以内の寛解導入率はIII型で30%、IV型で78%と、良好な治療効果を示した。IV型を中心に、ステロイドに加えて強力な免疫抑制治療が併用されており、それに伴ってステロイド減量もより早く、減量率も高かった。組織学的にはIII型と比較してIV型の方がAI、CIともが高かった(2.3±1.65 vs 6.5±2.4, 1.7±1.4 vs 2.2±1.7)。IV型において管内細胞増多と内皮下沈着物の共存率は84.6%であり、IV-S型とIV-G型で差はなく従来の報告と異なった。硝子円柱を除く円柱の存在はIV型の診断に特異性が高く(感度52%、特異度100%)、組織学的には内皮下沈着物の陽性範囲と相関関係にあった(p=0.01)。
- 3) 大腿骨頭壊死: ステロイド大量投与の対象となった35例で、大腿骨頭壊死がMRIで確認され、診断されたものは2例であった。この35例で、今回の寛解導入治療が、初回治療であったものは8例で、その内訳は、III型が3例、IV-G型が2例、IV-S+V型が1例、V型が2例であり、この中には、大腿骨頭壊死例は認めなかった。一方、再寛解導入例の27例の内訳は、III型9例、IV-Gが4例、IG+V型が1例、IV-S型が2例、IV-S+V型が5例、V型が5例、不明1例であった。大腿骨頭壊死2例が含まれており、1例は37歳男性でIV-G型、もう一例は37歳女性V型で、寛解導入までにそれぞれ12ヶ月を要した。IV型の平均22.6ヶ月、V型8.4ヶ月と比べ、特段の延長は認めなかった。

表 3

腎生検を施行し、治療後1年間追跡し得たループス腎炎30例のまとめ

class	II	III	IV	V
人数(人)	2	10	13	5
年齢(歳)	33.0±15.5	42.5±11.9	46.7±14.5	39.6±2.41
観察期間(月)	12.0±0.0	20.0±10.7	22.6±9.84	24.0±8.48
TP (g/dl)	7.3±0.9	7.1±1.0	6.0±0.9	6.7±0.9
Alb (g/dl)	3.9±0.4	3.2±0.4	2.8±0.5	3.7±0.3
Cr (mg/dl)	0.5±0.1	0.8±0.2	0.9±0.3	0.7±0.1
eGFR (ml/min)	102±12.9	69.8±21.5	60.8±20.1	74.7±7.17
24hr U-TP (g/day)	0	1.37±1.34	3.55±2.27	0.89±0.65
dsDNA (IU/ml)	110.5±146.3	146.9±153.2	151.7±137.1	98.6±170.3
CH50 (U/ml)	36.7±3.53	27.8±13.9	22.5±16.9	29.1±15.4
PSL単独(%)	100	10	0	0
IVCY (%)	0	20	69.2	20
MMF (%)	0	0	15.4	0
FK506 (%)	0	50	15.4	80
CVA (%)	0	20	0	0

4. 考察/結論

①今後、大腿骨頭壊死症の発症を慎重に観察しながら、網羅的遺伝子発現解析によって明らかとなった発現亢進分子、発現低下分子の動態との関連を追及する事によって、原因不明な本疾患の病態と関連する分子異常を明らかにする手がかりとなると考えられる。

② 脊椎圧迫骨折は、その発症と関連する患者要因が明らかとなったが、一方、大腿骨頭壊死症の発症は、大量副腎皮質ステロイド投与と、それに対する患者反応性、疾患が関与している可能性が示唆された。その分子機序を追及する事によって、新規治療の標的を明らかにすることが出来ると期待される。

③大腿骨頭壊死は、直近のループス腎炎ステロイド大量投与群の35例中2例に認められ、その頻度は 5.7%と、昨年報告した調査対象期間が古いデータの 31.2%と比べると、頻度が低下していた。昨年度の報告は、ループス腎炎以外の病態も含まれており、種々の背景が異なるという限界がある。一方、ステロイド投与総量、寛解に至るまでの期間、併用薬などの要因が異なっていた可能性があり、背景を調整した適切なヒストリカルコホートを設置して、最近のループス腎炎ステロイド大量治療例における大腿骨頭壊死発症を調査解析する必要がある。

5. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus.

Rheumatology Int, 31:757-63, 2011.

2. Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Decreased mRNA expression of two Foxp3 isoforms in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopathol and Pharmacology*, 24:7-14, 2011.
3. Suzuki K, Tamaru J, Okuyama A, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Nishi, E, Yoshimoto K, Setoyama Y, Kaneko K, Osada H, Honda N, Yasaki Y, Itoyama S, Tsuzaka K, and Takeuchi T. IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo-sialo-adenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation. *Rheumatology*, 49:1789-91, 2010.
4. Ogawa H, Kameda H, Amano K, and Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*19:162-169, 2010.
5. Yoshimoto K, Setoyama Y, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Reduced expression of TCR zeta is involved in the abnormal production of cytokines by peripheral T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. in press.
6. Suzuki K, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T: Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*,48(2): 198-9, 2009

2. 学会発表

特になし

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

7. 参考文献

なし

SLE の再燃に伴うステロイド増量により 大腿骨頭壊死の壊死範囲は拡大しうる

中村 順一、重村 知徳、岸田 俊二、高橋 和久（千葉大学大学院医学研究院 整形外科）

大腿骨頭壊死の壊死範囲の拡大を明らかにすることを目的として、初診時Stage1・2の非圧潰例101股関節をMRIで10年以上前向きに追跡調査した。全例SLE患者で経過観察期間13.6年、経過観察率73%であった。7股(7%)に壊死範囲の拡大を認めたが、これらはすべてSLE再燃に伴い30mg/日以上ステロイド増量となった症例であった。従来、壊死範囲は変化しないというのが一般的な見解であったが、長期経過では拡大しうることを示唆された。

1. 研究目的

平成22年度第2回班会議で大腿骨頭壊死の自然修復について報告した¹⁾。大腿骨頭壊死は、一旦生じたら、その壊死範囲は変化しない、という説が一般に受け入れられてきた²⁻⁴⁾。本研究の目的は、より長期間にわたるMRI経過観察研究により、ステロイド性大腿骨頭壊死の壊死範囲の頻度を明らかにすること、及び壊死範囲の拡大に関与する因子を明らかにすることである。

2. 研究方法

1986年から1997年までに千葉大学医学部附属病院整形外科を初診した全身性エリテマトーデス(SLE)患者201例402股を前向きに調査した。MRIで骨壊死スクリーニングを行い⁵⁻⁶⁾、初診時の大腿骨頭壊死の病期⁷⁾がStage1及び2の非圧潰例であり、MRIで10年以上経過観察しえたものを選択基準とした。対象は大腿骨頭壊死65例101股であった。SLE発症年齢は26歳、ステロイド最大投与量は57mg/日、経過観察期間は13年、経過観察率は73%であった。

検討項目は、壊死範囲の拡大の頻度と拡大に関与する因子である。壊死範囲の変化の定義については、厚労省病型分類^{1, 7)}で1段階以上の縮小が継続してみられた場合を改善(自然修復)とし、厚労省病型分類の変化がないものを不変とした。壊死範囲の拡大は厚労省病型分類で1段階以上の拡大を認めた場合と定義した。圧潰は疼痛、骨髄浮腫、変形の出

現と定義した。壊死範囲の拡大と圧潰は悪化に分類されるが、さまざまな組み合わせが含まれる。例えば、一旦壊死範囲が縮小したものが拡大する場合、不変から拡大する場合、拡大したものが縮小する場合、縮小から圧潰、不変から圧潰、拡大から圧潰、圧潰から縮小、圧潰から不変、圧潰から拡大、縮小から拡大して圧潰する場合などである。これらすべてを悪化としてまとめた。壊死範囲の拡大に関与する因子は、初診時病型分類、経過中のSLE再燃の有無、ループス腎炎、CNSループス、抗リン脂質抗体症候群、骨粗鬆症等の合併症、及び骨粗鬆症薬、ステロイド総投与量、平均投与量、投与期間とした。SLE再燃の定義はPSL30mg/日以上増量を要した場合とした。

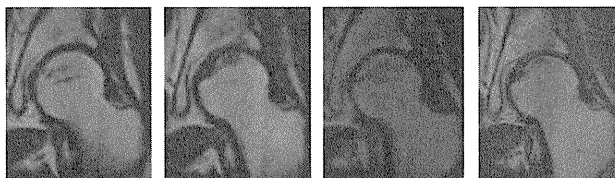
3. 研究結果

大腿骨頭壊死の壊死範囲の拡大の頻度は7%(101股中7股)であった。骨壊死範囲の拡大は7例すべてがSLE再燃後に認めた。SLE再燃から壊死拡大までの期間は平均5.0カ月であった。

経過観察期間において、SLE再燃なし群は71股(70%)であり、SLE再燃あり群は30股(30%)であった。壊死範囲の拡大とSLE再燃の関係については、SLE再燃あり群30股中7股(23%)で壊死拡大を認めたが、SLE再燃なし群では0%であり、Fisher's exact probability testで有意差を認めた(p=0.0001)。

症例供覧

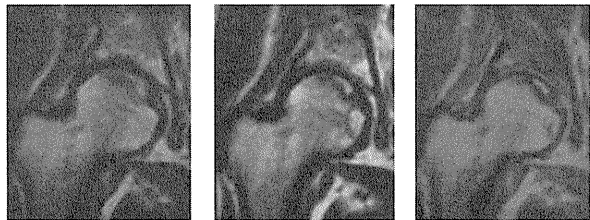
症例1 21歳女性。ステロイド投与3ヶ月後にtype C1の左大腿骨頭壊死を認めた(図1A)。3年後には自然修復してtype Bとなった(図1B)。6年後にSLEが再燃しtype C1に壊死範囲が拡大したが(図1C)、14年後までに再び自然修復してtype Bとなった(図1D)。



左股関節 MRI T1 強調冠状断像

図1A 図1B 図1C 図1D
3ヵ月後 3年後 6年後 14年後

症例2 40歳女性。ステロイド投与7年後の時点でtype C1の右大腿骨頭壊死を認めていた(図2A)。以後荷重部の壊死範囲は縮小傾向にあった。13年後にSLEが再燃した後に骨頭の内下方に骨壊死の新病変が出現したため、壊死範囲の拡大と判断した(図2B)。16年後までに荷重部および骨頭内下方の骨壊死病変は自然修復を認めた(図2C)。



右股関節 MRI T1 強調冠状断像

図2A 図2B 図2C
7年後 13年後 16年後

4. 考察

これまでの報告では、大腿骨頭壊死は拡大しないとの結果が多く、一般的な認識となってきた。Suganoら²⁾はSLE発症から3年以内の大腿骨頭壊死16股をMRIで5年間経過観察し、不変7股・骨硬化3股・圧潰6股であったと報告した。また、Kuboら³⁾は腎移植後1年以内に生じた大腿骨頭壊死23股をMRIで4.3年間経過観察し、縮小4股、不変7股、圧潰12股であったと述べている。さらに、Yamamotoら⁴⁾は大腿骨頭壊死606骨頭(圧潰597股、非圧潰9股)のHE染色の病理組織像から、壊死範囲の拡大は2骨頭(0.3%)のみに認めたと報告し、壊死範囲の拡大は

極めてまれであることを支持した。近年、YamaguchiとYamamoto⁸⁾はアルコール性大腿骨頭壊死患者に認めたdouble low-intensity bandのMRI所見を症例報告しているが、病理診断は骨壊死と軟骨下骨折の合併であり骨壊死の拡大ではなかった。

一方、千葉大学ではMRI前向き研究によりステロイド性骨壊死の壊死範囲は変化しうることを報告してきた。すなわち、平均13.6年間の経過観察期間でSLEに伴う骨壊死の49%に自然修復を認めたこと¹⁾、SLEの再燃に伴うステロイド増量により、3%に新たな骨壊死病変の出現を認めたことを報告してきた⁹⁾。過去の報告は、単純X線のみの評価であったり、経過観察期間が短期であったために、壊死範囲の変化を捉えることができなかった可能性が考えられる。

壊死範囲の拡大に関与する因子としてSLE再燃による30mg/日以上ステロイド増量が示唆された。一方、10年以上の長期間にわたりステロイド治療が継続されていても、30mg/日未満であれば壊死範囲の拡大は認めなかった。したがって、ステロイド総投与量や総投与期間は骨壊死発生には関係がなく、経口ステロイドの一日投与量が骨壊死の病態に深く関わっていることが示唆された。

本研究の限界として修復組織の組織学的検討を行っていない点があるが、MRI所見と組織所見が一致することはよく知られており、MRI上の壊死範囲の変化は壊死組織の変化を示唆していると判断している。

5. 結論

ステロイド性大腿骨頭壊死の壊死範囲の拡大の頻度は、10年以上の長期MRI観察研究において、7%であった。壊死範囲の拡大に関与する因子は経過中のSLE再燃であり、SLE再燃時における壊死範囲の拡大の頻度は23%であった。

6. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus : 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus*. 2010; 19: 1307-1314.

2. 学会発表

- 1) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Yamashita K, Yamamoto S, Nakajima T, Suzuki C, Iida S: MRI of steroid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up. 75th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons. San Francisco, California. 2008.3.5-9
- 2) 中村 順一、原田 義忠、山本晋士、中嶋 隆行、池田啓、井上祐三朗、高橋和久. ステロイド性骨壊死症の非圧潰例は原疾患の再燃がなければ自然修復する—SLEにおけるMRI10年経過—、第81回日本整形外科学会学術総会. 札幌、2008.5.22-25

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
第55回日本リウマチ学会総会・学術集会
International Workshop Award 及びポスター賞
第三回千葉医学会奨励賞
日本整形外科学会・香港骨科医学会 Exchange
Traveling Fellow

8. 参考文献

- 1) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus : 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus*. 2010; 19: 1307-1314.
- 2) Sugano N, Ohzono K, Masuhara K, Takaoka K, Ono K. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *Clin Orthop* 1994; 305: 190-199.
- 3) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-1023.
- 4) Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG. The

prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 328-332.

- 5) 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* 2001; 60: 1145-1148.
- 6) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 609-615.
- 7) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2002; 7: 601-605.
- 8) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. MRI-detected double low-intensity bands in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2011;16:471-5.
- 9) Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. *Clin Exp Rheum*. 2010; 28: 13-18.

SLE の再燃に伴うステロイド増量により、新たな骨壊死病変が出現しうる

中村 順一、重村 知徳、岸田 俊二、高橋 和久 (千葉大学大学院医学研究院 整形外科)

SLE 再燃時の新たな骨壊死の出現頻度を明らかにすることを目的として、ステロイド初期治療後 1 年の時点で骨壊死を認めなかった SLE 106 例 291 関節を 10 年以上前向きに MRI でフォローした。新たな骨壊死は 2% (6 関節) で認めた。PSL30mg/日未満であれば、ステロイドを長期投与しても新たな骨壊死は生じなかった。一方、SLE 再燃によるステロイド増量により新たな大腿骨頭壊死が発生した。骨壊死発生にはステロイドの投与期間や総投与量は関係がなく、一日投与量が関与することが示唆された。

1. 研究目的

副腎皮質ステロイドは大腿骨頭壊死の背景因子とされる。ステロイド投与後数ヶ月で骨壊死が生じ、一日最大投与量が骨壊死発生に関与するとの報告¹⁾はあるが、長期投与によるステロイドの蓄積性との関連は不明である。また、全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとする膠原病は生涯ステロイド治療を要することが多く、現疾患の再燃のためにステロイド増量を余儀なくされることが少なくない²⁾。

本研究の目的は、長期間にわたる MRI 経過観察研究により、ステロイド長期投与による骨壊死の発生頻度を明らかにすること、及び骨壊死発生の危険因子を明らかにすることである。

2. 研究方法

1986 年から 1997 年までに千葉大学医学部附属病院整形外科を初診した全身性エリテマトーデス(SLE)患者 201 例を前向きに調査した。MRI で 1 症例につき両股・両膝 4 関節の骨壊死スクリーニングを行い³⁻⁴⁾、初回ステロイド投与後 1 年の時点で骨壊死を生じなかった症例のうち、MRI で 10 年以上経過観察しえたものを選択基準とした。対象は 106 例 291 関節(134 股 157 膝)であった。経過観察期間は 13.6 年間、経過観察率は 71%であった。

検討項目は、経過観察期間における新たな骨壊死の発生頻度と骨壊死発生に関与する因子である。壊死発生の定義については、厚労省診断基準⁵⁻⁶⁾で MRI 所見を認めたものとした。新たな骨壊死発生に関与する因子は、初回ステロイド投与時年齢、経過

中の SLE 再燃の有無と回数、ステロイド総投与量、平均投与量、投与期間、初回及び再燃時の一日最大投与量、飲酒、喫煙、抗リン脂質抗体症候群とした。SLE 再燃の定義は PSL30mg/日以上増量を要した場合とした⁴⁾。

3. 研究結果

新たな骨壊死の発生頻度は 2% (291 関節中 6 関節; 2 股 4 膝) であった。初回ステロイド投与から新たな骨壊死発生までの期間は平均 5.9 年間(1.3-9.9 年間)であった。骨壊死発生は 6 関節すべてが SLE 再燃後に認めた。SLE 再燃から新たな骨壊死発生までの期間は平均 6.2 ヶ月間(3-11 ヶ月間)であった。

経過観察期間において、SLE 再燃なし群は 55%(160 関節; 66 股 94 膝)であり、SLE 再燃あり群は 45%(131 関節; 68 股 63 膝)であった。新たな骨壊死発生と SLE 再燃の関係については、SLE 再燃あり群 131 関節中 6 股(5%)で骨壊死発生を認めたが、SLE 再燃なし群では 0%であり、Fisher's exact probability test で有意差を認めた(p=0.008)。

その他の因子については、新たな骨壊死との関連性を認めなかった。

症例供覧

症例 1 52 歳女性。初回ステロイド投与後 12 年の時点(SLE 再燃前)で、MRI で骨壊死所見は認めなかった(図 1A)。単純 X 線像では白蓋形成不全を認めた(図 1D)。SLE 再燃後 6 ヶ月で広範な大腿骨頭壊死を認め(図 1B)、間もなく圧潰し骨髄浮腫を認めた(図

1C)。単純X線像でも骨頭変形を認めた(図1E)。人工股関節全置換術を施行した。

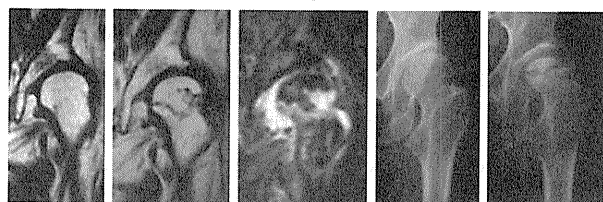


図 1A 図 1B 図 1C 図 1D 図 1E

図 1A:左股 MRI T1 強調像(SLE 再燃前)

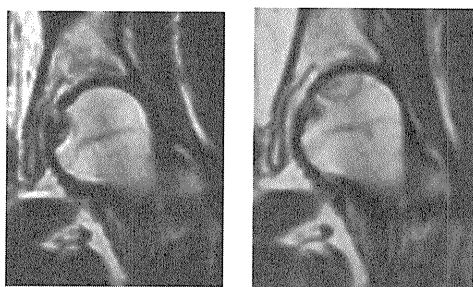
図 1B:左股 MRI T1 強調像(SLE 再燃後 6 ヶ月)

図 1C:左股 MRI STIR 像(骨頭圧潰時)

図 1D:左股単純 X 線像(SLE 再燃前)

図 1E:左股単純 X 線像(骨頭圧潰時)

症例 2 21 歳女性。初回ステロイド投与後 5 年の時点(SLE 再燃前)で、MRI で骨壊死所見は認めなかった(図 2A)。SLE 再燃後 6 ヶ月で typeC1 の大腿骨頭壊



死が出現した(図 2B)。

左股 MRI T1 強調像

図 2A

図 2B

SLE 再燃前

SLE 再燃後 6 ヶ月

4. 考察

骨壊死はステロイド大量投与後数ヶ月で発生し、1 年以上には生じないとされてきた¹⁾。本研究結果から、30mg/日未満のステロイドであれば 10 年以上投与しても、SLE 患者に骨壊死は生じないことが示唆された。従って、ステロイドの長期作用に関して、総投与量と投与期間は骨壊死発生には関与しないことが示唆された。

一方、SLE の再燃に伴うステロイド増量により、新たな骨壊死病変が出現した。これまで SLE 再燃と骨壊死発生の関連は報告がない。本研究は、骨壊死を有しない SLE 患者の長期自然経過を MRI で評価した、最初の前向き研究である。本研究では SLE 再燃は全体の 45%にみられ、30mg/日以上ステロイド増量を要した。従って、ステロイド大量

療法が新たな骨壊死発生に関与することが示唆された。SLE 再燃時には新たな骨壊死が出現しうるため、MRI による骨壊死スクリーニングを行うことが望ましい。

SLE 再燃時の骨壊死発生頻度は初回ステロイド治療時の発生頻度より低いことが示唆された(3%対 44%)。一つの仮説として、ステロイド感受性の個体差が骨壊死発生の差に関与している可能性がある⁷⁾。つまり、初回ステロイド投与時に骨壊死発生を免れた症例は骨壊死発生に耐性があり、SLE 再燃時においても骨壊死を生じにくい可能性が示唆される。

本研究の限界として、個々のステロイド量をプレドニン換算して評価していること、抗リン脂質抗体症候群の合併例の評価が十分でないこと、抗凝固薬や高脂血症薬、骨粗鬆症薬などその他の薬剤の影響が不明であることが挙げられる。

5. 結論

初回ステロイド投与後 1 年以上の骨壊死の発生頻度は、10 年以上の長期 MRI 観察研究において、2%であった。新たな骨壊死の発生に関与する因子は経過中の SLE 再燃であり、SLE 再燃時における新たな骨壊死の発生頻度は 5%であった。

6. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura J, Ohtori S, Sakamoto M, Chuma A, Abe I, Shimizu K. Development of new osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients in association with long-term corticosteroid therapy after disease recurrence. Clin Exp Rheum. 2010; 28: 13-18.

2. 学会発表

- 1) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Yamashita K, Yamamoto S, Nakajima T, Suzuki C, Iida S: MRI of steroid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus:10-year minimum follow-up. 75th Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons. San Francisco, California. 2008.3.5-9
- 2) 中村 順一、原田 義忠、山本晋士、中嶋 隆行、池田啓、井上祐三朗、高橋和久。SLE における

骨壊死症は維持量のステロイドを長期に投与しても生じない—MRIによる10年経過—、第81回日本整形外科学会学術総会。札幌、2008.5.22-25

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
第三回千葉医学会奨励賞

8. 参考文献

- 1) 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* 2001; 60: 1145-1148.
- 2) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, Ochiai N, Takahashi K. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2023-8.
- 3) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 609-615.
- 4) Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus : 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus*. 2010; 19: 1307-1314.
- 5) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2002;7:601-605.
- 6) Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Iida S, Oinuma K, Yamamoto S, Nakajima T, Takazawa M, Shigemura T, Ohtori S, Sato Y, Takahashi K. Inter-observer and intra-observer reliabilities of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare type classification system for osteonecrosis of the femoral head. *Mod Rheumatol*. 2011;21:488-94.
- 7) Masada T, Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Ohashi H, Takaoka K. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. *J Orthop Res*. 2008;26:91-5.