

# 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

2009年度は、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を求めるための臨床研究を施行し、etidronate 併用下で2年間観察し、その間の大腿骨頭壊死発生の有無と、発生例のリスク因子について解析した。次年度以降は最も汎用されているbisphosphonate 製剤 alendronate を用い、prospective に脊椎圧迫骨折と大腿骨頭壊死の予防の可能性を追求することを目的とした。

#### 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、2009年度はetidronate (200 mg/day X 14日, 3ヶ月毎)<sup>1)</sup>およびCa製剤(600 mg/day)を併用、2010年度以降はalendronate を併用する。ともに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

2009年度の研究において、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に関する研究では、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判明した<sup>1)</sup>。

新たな研究についてはまだ登録が進まず結果はでていない。

#### 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<sup>2, 3)</sup>。昨年度の研究により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。昨年度は過去に行ったetidronateの成績をまとめて報告したが、現在はより強いBMD低下防止作用のあるalendronate や risedronate が臨床現場で主として使用されている。したがって今回は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。

## 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

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

### 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) Sato S, Ohsone Y, Suwa A, et al.: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year follow up. J Rheumatol 30: 2673-2679, 2003
- 2) Abu-Shakra M, Buskilla D, Shoenfeld Y: Osteonecrosis in patients with SLE. Clin Rev Allergy Immunol 25: 13-23, 2003
- 3) 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

- 4) Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, et al.: Risk factors for osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 24: 654-662, 1997
- 5) Gladman DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V, et al.: Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 28: 761-765, 2001
- 6) Reid IR, Evans MC, Stapleton J: Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator of glucocorticoid-induced bone loss. J Bone Miner Res 7: 1221-1225, 1992
- 7) American College of Rheumatology ad hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum 44: 1496-1503, 2001
- 8) Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, et al.: Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. J Rheumatol 35: 2249-2254, 2008
- 9) Mok CC, Tonk KH, To CH, et al.: Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Osteoporosis Int 19: 937-941, 2008

# ワルファリンとスタチンの併用療法は ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防とはならないか

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(九州大学大学院病態修復内科学)  
末松栄一(国立病院機構九州医療センター膠原病内科)

ステロイド性大腿骨頭壊死症 (ONF) の予防研究は内外ともに進展が見られない。そのような中、我々は全身性エリテマトーデス (SLE) を対象に、ONF の発生・発症の予防研究を行なってきた。2003 年からは、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 ONF の予防を試みる予見的研究を行なっている。両薬剤の併用症例は 33 例に上っているが、従来のコントロール群やワルファリン単独群に比べ、予防効果は統計学的有意差を示すまでには至っていない。しかし、数字の上からは、ONF の発生・発症はともに半数程度となっており、予防方法として確かな手応えをつかんでいる。

## 1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONF) はステロイドの重要な副作用の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、全体の約 30% 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。未発症の場合でも、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。

ONF は、患者の QOL を著しく阻害し、外科手術を余儀なくされる例が少なくないため、特にステロイド性 ONF ではその予防法の確立が重要な課題である。しかし、これまでステロイド性 ONF 予防に関する臨床研究は内外を通じてほとんどなされていない。あるいはなされていても、満足すべき成績が得られていない。我々は従来、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 ONF 発症の要因として重要視し (2)、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。しかし結果として、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 の発症要因として、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提唱されている。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、これまでである一定の効果を上げた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

2003 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、①血小板数が 70,000/ $\mu$ l 以下、②収縮期血圧が 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。どちらを使用するかは、主治医の判断に委ねた。

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 X 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 X 線で、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。今回の同時併用療法の成績は、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

#### 1) 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 33 例(男 5 例、女 28 例)であり、年齢は 19 ~74 歳(平均 36.5 歳)であった。登録患者の増加が鈍いのは、SLE は重症度や臓器障害、合併症などが多岐にわたるため、対象からはずれる例がかなり多いためである。登録した患者背景を過去に行ったコントロール群、およびワルファリン単独群とともに表1に示す。今回の併用群では、腎症は 19 例(58%)に、CNS ループスは 7 例(21%)にみられ、また抗リン脂質抗体は 13 例(39%)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。これらは他の2群と大きな差はみられなかった。また、PSL の初期投与量は 40~60mg/日(平均 48mg/日)であり、これも他の2群とほぼ同量であった。これに対し、ステロイドパルス療法は8例(24%)に対して行われただけであり、他の2群と比べて少ない傾向を示した(有意差なし)。ワルファリン投与量は1~6mg/日(平均 2.8mg /日)であり、従来のワルファリン単独投与の場合とほぼ同等であった。スタチンの使用ではアトルバスタチンが 16 例に、シンバスタチンが 17 例に対して使用され、ほぼ拮抗していた。

#### 2) ONF の発生・発症(表2、図1)

ONF の発生は 6 例(18%)に認められた。このうち、4 例は 3 ヶ月目に、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 ヶ月目の ONF 発生の確認後すぐに臨床的に発症し、後に手術に至った。ONF の発症は現在のところ、この 1 例(3.0%)のみであり、他の 5 例は現時点では発症していない。

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。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 18%はほぼ半減していたが、統計学的に有意差を示すには至らなかった(対コントロール群比:P = 0.14)。ONF の発症はわずかに 1 例(3.0%)とコントロール群の 14%に比べると極めていい成績にみえるが、少数例のため、これも有意差を示すには至っていない(P = 0.12)。

#### 3) ONF 発生、未発生例の比較(表3)

今回のワルファリン+スタチン群で ONF を発生した 6 例について、何らかの臨床的特徴があるか否かを検討するために ONF 未発生例の 27 例と比較した(表 3)。6 例の平均年齢は 34 歳と、未発生例の平均(36 歳)とほぼ同等であった。腎症や CNS ループス、抗リン脂質抗体陽性例は発生群でやや多い傾向を示した一方(有意差なし)、ステロイドパルス療法は 1 例に対して行われたのみで、ONF 発生例で多いというわけではなかった。一方、1、3 ヵ月後の血清総コレステロール値と血清 C3 の変化をみると、有意差はないものの、ONF 発生群ではその上昇の程度が未発生群に比し、より顕著な傾向を示した(表 3)。このことは、ONF 発生例はステロイドに対する反応性が高い傾向にあることを示唆しているようである。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両群においてほとんど同数に使用されており、全く偏りはなかった。また、ワルファリンの投与量も両群間で差がなかった。このように ONF を発生した 6 例に特別の臨床的特徴を見出すことはできなかった。

#### 4) スタチンによる血清総コレステロール上昇抑制効果

今回使用した 2 種類のスタチン、すなわちアトルバスタチンとシンバスタチンのステロイドによる血清総コレステロール上昇の抑制効果を検討した。ステロイド開始後 1 ヶ月で上昇した血清総コレステロール値はコントロール群で 92mg/dl であったのに対し、シンバスタチン群では 81mg/dl、アトルバスタチン群では 48mg/dl とアトルバスタチンの方がコレステロール上昇抑制効果については大きい傾向を示した(有意差なし)。

表1. ONF の予防方法と患者背景

	予 防 方 法		
	(-)	Wa	Wa + Sta
患者数	29 (M3, F26)	31 (M2, F29)	33 (M5, F28)
平均年齢	29.8 (15~50)	30.2 (13~50)	36.5 (19~75)
PSL初期量	54 mg/d	51 mg/d	48 mg/d
パルス(+)	15 (52%)	14 (45%)	8 (24%)
腎 症	21 (72%)	20 (66%)	19 (58%)
CNS ループス	5 (17%)	5 (16%)	7 (21%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	13 (39%)
Wa 投与量		1-5mg/d(平均 2.9) 1-6mg/d(2.8)	
スタチン			ア:17, シ:16

ア:アトルバスタチン, シ:シンバスタチン

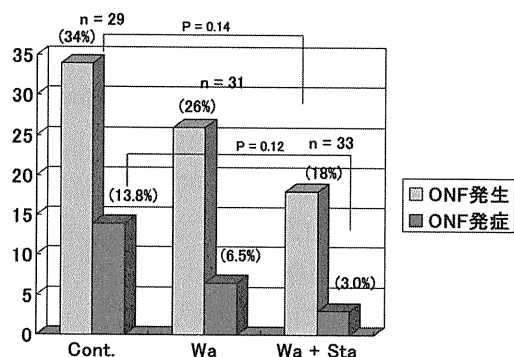


図1. 薬剤によるONF発生・発症の予防効果

表2. ワルファリン + スタチンによる ONF の発生・発症の予防効果

	予 防 方 法		
	(-) n = 29	Wa n = 31	Wa + Sta n = 33
IONF 発生	10 (34%)	8 (26%)	6 (18%)#
IONF 発症	4 (14%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)*

#: P = 0.14  
\*: P = 0.12

表3. ONF 発生・非発生例の比較

	ONF	
	+(n=6)	-(n=27)
年齢	34.3 y	36.1 y
ス剤投与量 (mg/d)	50.8	47.6
パルス療法	1 (17%)	6 (24%)
腎症	4 (67%)	14 (56%)
CNSループス	2 (33%)	5 (20%)
抗リン脂質抗体	3 (50%)	9 (36%)
Tchol上昇 (1M) (mg/dl)	89.0	63.0
(3M)	54.5	48.9
C3上昇 (1M) (mg/dl)	27.0	17.6
(3M)	58.3	40.2
スタチン(ア)	3	12
(シ)	3	13

#### 4. 考察

これまでのいくつかの研究、及び我々の今回までの研究を通じてステロイド性 ONF の予防は非常に困難であることが感じられる。

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。しかし、その中でどれが最も重要であるかということさえもまだ明らかではない。我々は初期の研究で、ONF の発症に、ステロイドによる血液凝固異常に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。1 年以上経過して ONF の発生の有無を評価した 33 例のうち、ONF の発生は 6 例(18%)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(P = 0.14)、予防効果の傾向は見る事ができる。特に ONF の発症についてみると、1 例(3.0%)に起こったのみで、症例数の関係で有意差は認められないもの(P = 0.12)、注目に値すると思われる。また逆に、この同時併用療法によっても ONF の発生予防はまだ満足すべき域には達していないことから、ONF の発生機序の複雑さを窺うことができる。しかし一方で、投与方法や投与量の工夫により、成績の更なる向上も期待できるかも知れない。最近、本研究班で行なわれたアトルバスタチンのみによるステロイド性 ONF の予見的予防研究においても、ONF の発生を予防することは全くできなかった(8)。今回、ONF を発生した 6 例の SLE 患者の検討からは、ONF 発生群でステロイド開始 1 ヶ月間における血清総コレステロール、及び C3 の値の上昇が大きい傾向を示しており、大雑把ではあるが、ONF 発生とステロイド感受性との関係が示唆される。しかし、ONF 発生 6 例のその他の臨床所見には特別の特徴を見いだせず、ONF 発生の不可解さを感じている。

本研究では、アトルバスタチンとシンバスタチンの 2 種類のスタチンがほぼ同数に使用された。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)が、そのアトルバスタチンにしても血清総コレステロール値は最初の 1 ヶ月で平均 48mg/dl 上昇し、上昇抑制効果は約 50% にすぎなかった。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。ONF を発生した 6 例においては、両方のスタチンが各々 3 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、現時点で、高脂血症抑制が ONF 発生の予防に結びつくかどうかは疑問であると言わざるを得ない。ワルファリンに加えスタチンに ONF 発生抑制効果があるとするれば、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)(9)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、スタチンの増量や種類の検討、及び ONF 自体の更なる病因・病態の解析が必要であると思

われる。

ONF の確実な予防法が確立されていない現時点において、大量のステロイドを必要とする臨床現場ではワルファリンとスタチンの同時投与は是非行うべき方法であると考ええる。有意差まで到達していないとはいえ、30 例以上の臨床研究で発生が半分程度に減少しているからである。

## 5. 結論

SLE におけるステロイド性 ONF の予防策としてのワルファリン+スタチンのステロイドとの同時投与はある程度の効果は期待できるが、まだ不十分といわざるを得ない。今後の更なる工夫と病因・病態の解析、及び症例の集積が必要である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Koarada S, Tada Y, Sohma Y, Haruta Y, Suematsu R, Mitamura M, et al.: Autoantibody-producing RP105-negative B cells, from patients with systemic lupus erythematosus showed more preferential expression of BCMA compared with BAFF-R than normal subjects. *Rheumatology* 49: 662-670, 2010.

2) 長澤浩平: 臨床的予防法の開発 薬物による予防は薬可能か -抗凝固薬- 久保俊一、菅野伸彦 編集 特発性大腿骨頭壊死症 254-259, 金芳堂 京都 2010.

3) 小荒田秀一、長澤浩平: RANKL 阻害によるステロイド骨粗鬆症の予防. *リウマチ科* 44: 89-93, 2010.

4) 長澤浩平: ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防 -スタチン、抗凝固療法の意義. *リウマチ科* 44: 423-429, 2010.

## 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 Orthop Rel Res* 386: 173-178, 2001.
- 8) 石田雅史、藤岡幹浩、栗林正明、久保俊一、津田裕士、梁 広石、他: 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. 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 20 年度総括・分担研究報告書 64-68,
- 9) Liao JK: Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 86: 5-18, 2002.

# ワルファリンとスタチンの同時投与による ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防の試み

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(九州大学大学院病態修復内科学)  
末松栄一(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(ONF)の発生・発症の予防研究を行ってきた。2003年からは、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ONF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ONF発生の評価可能例数は31例に達した。現時点でのONFの発生は6例(19%)、発症は1例(3.2%)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ものの、有意差を認めるまでには至っていない。ONFの予防法としては一定の期待ができる。

## 1. 研究目的

ステロイドの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、全体の約30%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、患者のQOLを著しく阻害し、外科手術を余儀なくされる例が少ないため、その予防法の確立が重要な課題である。しかし、これまでステロイド性ONF予防に関する臨床研究は内外を通じてほとんどなされていない。我々は従来、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ONF発症の要因として重要視し、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(2)。しかし結果として、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の発症要因として、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提唱されている。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、これまでである一定の効果を上げた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

2003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、①血小板数が70,000/ $\mu$ l以下、②収縮期血圧が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X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 X 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

#### 1) 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 31 例 (男 5 例、女 26 例) であり、年齢は 19 ~ 74 歳 (平均 35.8 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 18 例 (58%) に、CNS ループスは 7 例 (23%) にみられ、また抗リン脂質抗体は 12 例 (39%) 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 7 例 (23%) 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) であった。スタチンの使用ではアトルバスタチンが 15 例に、シンバスタチンが 16 例に対して使用され、ほぼ拮抗していた。治療前の血清総コレステロール値は 84 ~ 273mg/dl (平均 152mg/dl) と SLE の病状を反映して、むしろ低い傾向にあった。

表1. 登録患者背景 (2003~2009.3)

◆ 患者数: 31 (男:5, 女:26)
◆ 年齢: 19~74歳 (平均 35.8歳)
◆ ループス腎炎(+): 18 (58%)
◆ CNSループス(+): 7 (23%)
◆ 抗リン脂質抗体(+): 12 (39%)
◆ PSL最大投与量: 40~60mg/d (平均 47.9mg/d)
◆ ステロイドパルス(+): 7 (23%)
◆ 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: 15 (10mg/d) シンバスタチン: 16 (10mg/d)
◆ Tchol値: 84~273 mg/dl (平均 152mg/dl)

#### 2) ONF の発生・発症 (表 2)

ONF の発生は 6 例 (19%) に認められた。このうち、4 例は 3 ヶ月目に、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 ヶ月目の 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 (3.2%) のみであり、他の 5 例は現時点では発症には至っていない。

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 19% は低い傾向にあるが、統計学的に有意とはいえない (対コントロール群比: P = 0.18)。ONF の発症はわずかに 1 例 (3.2%) とコントロール群の 14% に比べると極めていい成績にみえるが、例数の関係もあり、これも有意差を示すには至っていない (P = 0.14)。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 23% と、他の 2 群に比べ低い傾向にあった。図 1 に 3 群における ONF の経時的発生状況をグラフで示す。この図からわかるように、他の 2 群に比べ、今回のワルファリン+スタチン群では ONF の発生が遅くなる傾向がみられた。

表2. 大腿骨頭壊死症の発生・発症と予防方法

	予 防 方 法		
	(-)	Wa	Wa + Sta
患者数	29 (M3, F26)	31 (M2, F29)	31 (M5, F26)
平均年齢	29.8 (15-50)	30.2 (13-50)	35.8 (19-75)
PSL初期量	54mg/d	51mg/d	48mg/d
パルス(+)	15 (52%)	14 (45%)	7 (23%)
腎 症	21 (72%)	20 (66%)	18 (58%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	12 (39%)
ONF発生	10 (34%)	8 (26%)	6 (19%)
ONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)

表3. 大腿骨頭壊死症 発生:非発生例の比較

	ONF	
	+(n=6)	-(n=25)
年齢	34.3 y	36.1 y
ス剤投与量 (mg/d)	50.8	47.6
パルス療法	1 (17%)	6 (24%)
腎症	4 (67%)	14 (56%)
CNSループス	2 (33%)	5 (20%)
抗リン脂質抗体	3 (50%)	9 (36%)
Tchol上昇 (1M) (mg/dl)	72.3	63.0
(3M)	54.5	48.9
C3上昇 (1M) (mg/dl)	27.0	17.6
(3M)	58.3	40.2
スタチン(ア)	3	12
(シ)	3	13

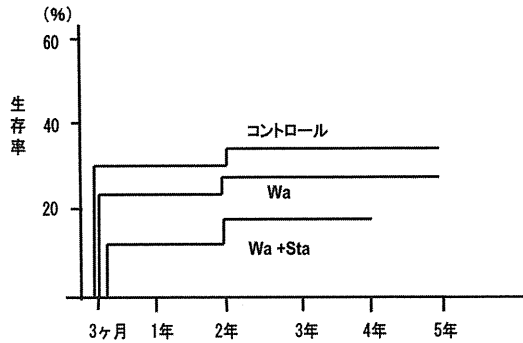


図1. 大腿骨頭壊死症の経時的発生状況

3) ONF 発生、未発生例の比較(表 3、図 2)

今回のワルファリン+スタチン群で ONF を発生した 6 例について、何らかの臨床的特徴があるか否かを検討するために ONF 未発生の 25 例と比較した(表 3)。6 例の平均年齢は 34 歳と、未発生の平均(36 歳)とほぼ同等であった。腎症や CNS ループス、抗リン脂質抗体陽性例は発生群でやや多い傾向を示した一方(有意差なし)、ステロイドパルス療法は 1 例に対して行われたのみで、ONF 発生例が特に SLE が重症というわけではなかった。一方、1、3 カ月後の血清総コレステロール値と血清 C3 の変化をみると、有意差はないものの、ONF 発生群ではその上昇の程度が未発生群に比し、より顕著な傾向を示した(表 3、図 2)。このことは、ONF 発生例はステロイドに対する反応性が高いことを示唆しているのかもしれない。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両群においてほとんど同数に使用されており、全く偏りはなかった。また、ワルファリンの投与量も両群間で差がなかった。このように ONF を発生した 6 例に特別の臨床的特徴を見出すことはできなかった。

4) スタチンによる血清総コレステロール上昇抑制効果(図 3)

今回使用した 2 種類のスタチン、すなわちアトルバスタチンとシンバスタチンのステロイドによる血清総コレステロール上昇の抑制効果を検討した。ステロイド開始後 1 ヶ月で上昇した血清総コレステロール値はコントロール群で 92mg/dl であったのに対し、シンバスタチン群では 81mg/dl、アトルバスタチン群では 48mg/dl とアトルバスタチンの方がコレステロール上昇抑制効果については大きい傾向を示した(有意差なし)。

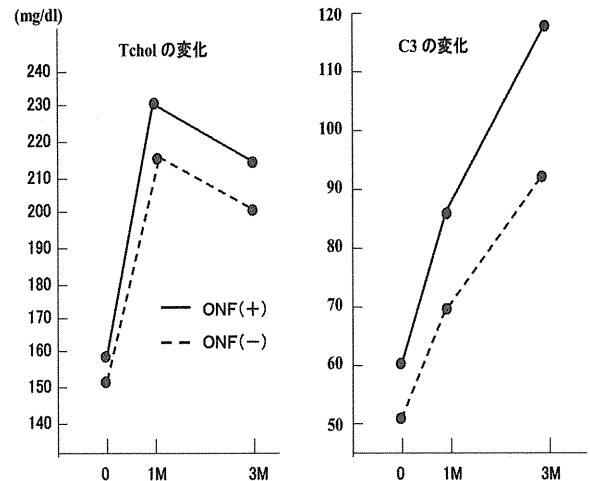


図2. ONF 発生: 非発生による検査データの変化の差

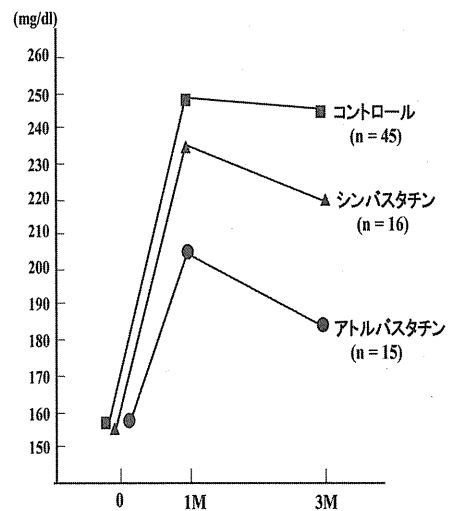


図3. スタチンの Tchol 上昇抑制効果

#### 4. 考察

これまでのいくつかの研究、及び評価すべき症例数を増やした今回の研究を通じてステロイド性 ONF の予防はなかなか困難であることが感じられる。

ステロイド性 ONF は単一の原因で起こるものではないことは、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。1 年以上経過して ONF の発生の有無を評価しえた 31 例のうち、ONF の発生は 6 例(19%)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( $P = 0.18$ )、予防効果の傾向は見る事ができる。特に ONF の発症についてみると、1 例(3.2%)に起こったのみで、症例数の関係で有意差は認められないものの( $P = 0.14$ )、注目に値すると思われる。また逆に、この同時併用療法によっても ONF の発生予防はまだ満足すべき域には達していないことから、ONF の発生機序の複雑さを窺うことができる。最近、本研究班で行なわれたアトルバスタチンのみによるステロイド性 ONF の予見的予防研究においても、ONF の発生を予防することは全くできなかった(8)。今回の予防できずに ONF を発生した 6 例の SLE 患者の検討からは、少なくとも臨床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が考えられる。しかし一方で、ONF 発生群でステロイド開始 1 ヶ月間における血清総コレステロール、及び C3 の値の上昇が大きい傾向を示しており、大雑把ではあるが、ONF 発生とステロイド感受性との関係が示唆される。また、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 ヶ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、アトルバスタチンとシンバスタチンの 2 種類のスタチンがほぼ同数に使用された。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)が、そのアトルバスタチンにしても血清総コレステロール値は最初の 1 ヶ月で平均 48mg/dl 上昇し、上昇抑制効果は約 50% にすぎなかった。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。ONF を発生した 6 例においては、両方のスタチンが各々 3 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、現時点で、高脂血症抑制が ONF 発生の予防に結びつくかどうかは疑問であると言わざるを得ない。ワルファリンに加えスタチンに ONF 発生抑制効果があるとなれば、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)(9)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、スタチンの増量や種類の検討、及び ONF 自体の更なる病因・病態の解析が必要であると思われる。

ONF の確実な予防法が確立されていない現時点において、大量のステロイドを必要とする臨床現場ではワルファリンとスタチンの同時投与は試みるべき ONF 予防の一手段と考えられる。

#### 5. 結論

SLE におけるステロイド性 ONF の予防策としてのワルファリン+スタチンのステロイドとの同時投与はある程度の効果は期待できるが、まだ不十分といわざるを得ない。今後の更なる工夫と病因・病態の解析、及び症例の集積が必要である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 長澤浩平: ステロイド性骨頭壊死に関する最近の知見. リウマチ科 2009; 41: 545-552,
- 2) Koarada S, Tsuneyoshi N, Haruta Y, Tada Y, Mitamura M, Inoue H, 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 2009; 19: 173-179,

### 2. 学会発表

- 1) 長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一、井上久子、末松梨絵、三田村未央、他: ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防研究:ワルファリンとスタチンを併用して. 第 53 回日本リウマチ学会総会 2009. 4.24. 東京. リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 227, 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) 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) 石田雅史、藤岡幹浩、栗林正明、久保俊一、津田裕士、梁 広石、他: 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. 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 20 年度総括・分担研究報告書 64-68,
- 9) Liao JK: Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. Int J Cardiol 86: 5-18, 2002.

# SLE 患者におけるワルファリンとスタチンの併用による

## ステロイド性大腿骨頭壊死症の予防効果

多田芳史、小荒田秀一、長澤浩平(佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科)  
堀内孝彦(九州大学大学院病態修復内科学)  
末松栄一(国立病院機構九州医療センター膠原病内科)

ステロイド性大腿骨頭壊死症 (ONF) は膠原病、特に全身性エリテマトーデス (SLE) において高頻度に発生する合併症であるが、これに対する有効な予防法はまだ確立していない。以前より我々は、SLE に対する ONF の発生・発症の予防研究を行ってきたが、2003 年からは抗凝固薬 (ワルファリン) と抗高脂血症薬 (スタチン) の併用による前向き臨床研究を行ってきた。現在までの投与症例は 35 例で、8 例 (23%) において ONF の発生が認められた。これは以前の研究で認められた無治療コントロール群に比べて低いものの、ワルファリン単独予防群とはほぼ同等であった。しかし、有効な ONF の予防法が存在しない現在、ステロイド大量投与時における両剤の併用は本症の合併率の低下に有用である可能性があると考えられる。

### 1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONF) は副腎皮質ステロイド剤の重要な副作用の1つである。基礎疾患では、全身性エリテマトーデス (SLE) が最も多く全体の約 30% 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。未発症の場合でも、ONF が病理学的に発生するのはその 3 倍の約 30% に上るとされる (1)。これまでの多くの研究から、ステロイド性 ONF の発生・発症にいたる原因は単一ではなく、いくつかの要因の関与が考えられている。

ONF は、患者の QOL を著しく阻害し、最終的に関節置換術を余儀なくされる例が少なくないため、特にステロイド性 ONF ではその予防法の確立が重要な課題である。しかし、これまでステロイド性 ONF 予防に関する臨床研究は内外を通じてほとんどなされておらず、なされていても満足すべき成績は得られていない。ONF の発生はステロイド大量投与時のごく初期におこり、MRI では治療開始後 3 か月の時点で壊死の発生が認められることから (1)、ステロイド投与開始時の予防法について検討を行ってきた。以前より 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 (2)、これを抑制するためにワルファリン投与を行い ONF の発生率の検

討を行ってきた。その結果、ワルファリンは ONF の減少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)。

近年ステロイド性 ONF の発症要因として、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提唱されている。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、以前の研究にて一定の効果を上げた抗凝固薬ワルファリンに加えて、抗高脂血症薬であるスタチンを同時投与することにより、ONF の発生・発症を低減させることができないかを検討した。

### 2. 研究方法

2003 年以降に新たに SLE を発症し、プレドニゾロン (PSL) 40mg / 日以上以上の投与を必要とする患者を対象とした。除外項目としては、①血小板数が  $70,000/\mu\text{l}$  以下、②収縮期血圧が 150 mmHg 以上の高血圧、③ AST, ALT が 100 IU/l 以上の肝障害、④クレアチニンクリアランスが 50 ml/min 以下の腎障害、⑤妊娠中、あるいは妊娠の可能性のある患者、である。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を開始した。ワルファリンは PT-INR で 1.5~2.0 を保

表1. ONFの予防方法と患者背景

	予防方法		
	なし	ワルファリン	ワルファリン+スタチン
患者数	29 (M3, F26)	31 (M2, F29)	35 (M5, F30)
年齢	29.8 (15-50)	30.2 (13-50)	35.5 (16-74)
PSL初期量	54 mg/d	51 mg/d	48 mg/d
パルス療法	15 (52%)	14 (45%)	7 (20%)
腎症	21 (72%)	20 (66%)	21 (60%)
CNSループス	5 (17%)	5 (16%)	7 (20%)
抗リン脂質抗体	8 (28%)	4 (13%)	13 (37%)
ワルファリン量		2.9mg (1-5mg)	2.7mg (1-6mg)

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/日をともに最低3ヵ月間投与した。どちらを使用するかは、主治医の判断に委ねた。ワルファリンもステロイド治療開始後3ヵ月間継続し、合併症や検査異常で中断した症例は検討対象から除外した。

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X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X線で、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。今回の同時併用療法の成績は、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。

治療開始前と、開始後1ヵ月、3ヵ月の時点における総コレステロール(TC)、血算、補体などの検査値についても検討を行った。

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

#### 1) 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35例(男5例、女30例)であり、年齢は16～74歳(平均35.5歳)であった。登録患者の増加が鈍いのは、SLEは重症度や臓器障害、合併症などが多岐にわたるため、対象からはずれる例が多く、また治療開始後も種々の合併症や検査異常のためにワルファリンの投与を中止した例が多かったためである。今回登録した患者の背景を過去に行ったコント

表2. ワルファリンとスタチンによるONFの予防効果

	予防方法		
	なし (n=29)	ワルファリン (n=31)	ワルファリン+スタチン (n=35)
ONF発生	10 (34%)	8 (26%)	8 (23%)
ONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	2 (5.7%)

ロール群、およびワルファリン単独群(3)とともに表1に示す。今回の併用群では、腎症は21例(60%)に、CNSループスは7例(20%)にみられ、また抗リン脂質抗体は13例(37%)に認められるなど、多くがSLEの重症度としては中等症以上であった。これらは他の2群と大きな差はみられなかった。また、PSLの初期投与量は40～60mg/日(平均48mg/日)であり、これも他の2群とはほぼ同量であった。これに対しステロイドパルス療法は7例にたいして(20%)行われており、以前の2群と比べて少ない傾向を示した。ワルファリン投与量は1～6mg/日(平均2.7mg/日)であり、従来のワルファリン単独投与の場合とほぼ同等であった。使用したスタチンはアトルバスタチンが17例、シンバスタチンが18例であった。

#### 2) ONFの発生・発症(表2)

ONFの発生は8例(23%)に認められた。このうち、6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。ONFの発症は2例(5.7%)であり、股関節置換術は1例に施行された。他の1例はX線で異常が出現しているが経過観察中である。

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。ONFの発生はコントロール群の34%に比べると、今回のワルファリン+スタチン群は23%であり無投薬群とくらべるとやや減少しているが、統計学的に有意差を認めなかった(対コントロール群比:P=0.40)。ONFの発症も2例(5.7%)とコントロール群の14%に比べると低下しているが、これも同様に有意差を示すには至っていない(P=0.40)。一方、ワルファリン単独予防群と比べると、今回の成績は同等であり(発生:26% vs 23%、発症:6.5% vs 5.8%)、この結果からはワルファリン単独投与に加えてスタチンを追加投与した効果は見いだせなかった。

#### 3) ONF発生例と非発生例の比較

表3. ONFの発症例と非発症例の比較

	ONF発症	
	あり (n=8)	なし (n=27)
年齢	30.4 (16-52)	37.0 (19-74)
PSL初期量 (mg/d)	48.1 (40-60)	47.4 (40-60)
パルス療法	1 (12.5%)	6 (22.2%)
腎症	5 (62.5%)	16 (59.3%)
CNSループス	2 (25.0%)	5 (18.6%)
抗リン脂質抗体	3 (37.5%)	10 (37.0%)
補体C3 (mg/dl)	61.9 (33-100)	50.7 (23-114)
スタチン (Atorv : Simv)	4 : 4	13 : 14

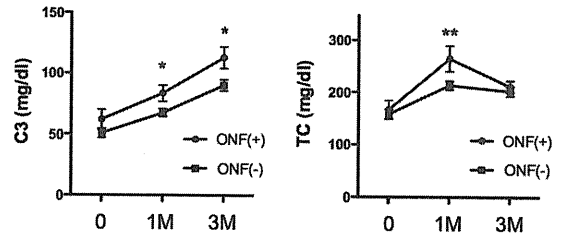
今回のワルファリン+スタチン群でONFを発生した8例について、臨床的特徴をONF非発生の27例と比較した(表3)。8例の平均年齢は30.4歳と、未発生の平均(37.0歳)よりやや低年齢であった(P=0.289)。腎症やCNSループス、抗リン脂質抗体陽性の頻度や補体C3値は発生群と非発生群で特に差は認めなかった。ステロイドパルス療法は発生群では1例のみで行われており、ONFとの関連は認めなかった。投与されたスタチンの種類も差がなかった。

ステロイド治療に対する反応について、SLEの活動性を示す補体C3およびTCの治療開始前、開始1か月後、3か月後の値を検討した(図1)。C3値は治療開始時には両群で差はなかったが、治療後1か月と3か月ではONF発生群で有意に高値であった(1か月後:83.4±6.7 mg/dl vs 67.4±3.1 mg/dl, P<0.05; 3か月後:113.0±8.9 mg/dl vs 90.2±4.6 mg/dl, P<0.05)。血清TC値については、治療開始時には両群で差を認めなかったが、1か月後には有意にONF群で高値であった(治療開始前:167±17 mg/dl vs 158±9.0mg/dl; 1か月後:265±25 vs 214±9 mg/dl, P<0.01; 3か月後:211±11 mg/dl vs 202±9 mg/dl)。以上より、ONF発症例は治療開始後のC3の上昇は良好で、かつTC値の上昇も強いのが特徴であり、SLEに対する治療効果および脂質に対する副作用ともに強い反応を示すグループであると考えられた。

#### 4. 考察

ステロイド性ONFの原因は明らかではなく、種々の要因が考えられてきた。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想定されている。しか

図1. 補体C3と血清コレステロール値の推移



し、その中でどれが最も重要であるかということも明らかではない。我々は初期の研究で、ONFの発症に血液凝固異常が関連するという成績を得た(2)。またONFは治療開始早期の3か月以内にほとんど発生することも判明した。この成績を基に、SLE患者に対しステロイド治療開始から3か月間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)、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)、SLEを除くステロイド投与患者において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、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た。1年以上経過してONFの発生の有無を評価しえた35例のうち、ONFの発生は8例(23%)であり、従来の無処置群に比べるとやや減少していたものの、ワルファリン単独群に比べると更なる減少は認められなかった。ONFの発症についても同様で、ワルファリン単独の成績と同等であった。これらの結果からは、ワルファリンに加えてスタチンを追加投与する意義は見いだせなかった。以前から我々を含めいくつかの報告でONF発生とTC上昇との関連が指摘されているが(6, 8)、今回も同様にONF発生群で治療開始1か月後の総コレステロール値は高値を示した。これらの結果はコレステロール上昇を抑えることができれば、ONFの

発生を減少できる可能性があることを示唆するが、SLE 患者においてはスタチン投与により ONF 発生を減少させる試みは、本研究も含めてすべて良い結果が得られていない(8, 9)。少なくとも現在用いられているスタチンの投与量では十分な TC 上昇の抑制ができない患者がおり、そのような群で ONF が発生しやすいことが予想される。さらに治療開始後1か月で有意に上昇するものの3か月後には低下することは、ごく早期の TC 上昇を十分に抑えるような投与方法が必要と考えられる。スタチン投与後も TC が上昇する例では増量も行われるが、そのような追加的な増量法では効果が得られない可能性も考えられる。より強力な TC 上昇抑制法、たとえばスタチン投与量の増量や、スタチンと他の作用機序の抗高脂血症剤を併用するなど、を考慮する必要があるかもしれない。

一方、ONF 発生例ではステロイド投与後に TC とともに C3 も高値であったことは、これらの患者はステロイドの治療効果についてもより高い反応性を示すと考えられる。つまり ONF 発生例はステロイドにより生じる多くの作用が過大である可能性があり、TC や凝固系以外のステロイドにより誘導される因子の強さが ONF 発生に関与している可能性も否定はできない。

今回の研究からは、ONF の発生や発症に関しては我々が以前より行ってきたワルファリンに加えてスタチンを追加投与する意義は見いだせなかった。前述のように TC 上昇抑制が不十分であった可能性はあるが、通常使用されるスタチンの投与量では ONF の抑制は困難と言わざるを得ない。一方でワルファリン投与も、検査値異常などでしばしば中止を経験することがあり、また治療域にコントロールするのに数週間を要することもあり、必ずしも多くの例で有効に行えているとはいえない。今後は、これまでの知見より ONF 予防法の更なる改良を目指す必要があると考える。

## 5. 結論

SLE におけるステロイド性 ONF の予防としてのワルファリン+スタチンのステロイドとの同時投与は軽度の抑制効果は期待できるが、まだ不十分であり、ワルファリン単独投与と比べて特に改善はみられなかった。今後の更なる工夫と病因の解析、及び症例の集積が必要である。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tada Y, Kondo S, Aoki S, Koarada S, Inoue H, et al. Interferon regulatory factor 5 is critical for the development of lupus in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 63:738-748, 2011.
- 2) Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, et al. Functional disturbance in stress-adaptation system in patients with scleroderma. *Mod Rheumatol* 21:397-405, 2011.
- 3) Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, et al. Phenotyping of RP105-negative B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* in press.
- 4) Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano T, Sawabe H, et al. Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory diseases in patients with polymyositis and dermatomyositis associated with interstitial lung diseases. *Clin Exp Rheumatol* in press.
- 5) Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand J Rheumatol* in press.

### 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) 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 Orthop* 386: 173-178, 2001.
  - 8) 石田雅史、藤岡幹浩、栗林正明、久保俊一、津田裕士、梁 広石、他: 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. 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 19-20 年度総合研究報告書 131-135.
  - 9) 関谷文男、山路 健、高崎芳成、梁 広石、津田裕士: 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. 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 19-20 年度総合研究報告書 141-145.

# 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

## 多施設共同臨床研究

山本卓明、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ルを検討した結果、抗血小板薬 (プラビックス)、スタチン (リバロ)、抗酸化剤 (ユベラ) の 3 剤併用投与による臨床試験を行うことに決定された。

### 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試験プロトコルを作成する。

### 2. 研究方法

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の併用による予防効果<sup>3)</sup>、鶏でのスタチンによる骨壊死予防効果<sup>4)</sup>、家兎での抗血小板薬による予防効果<sup>5)</sup>、などが報告されている。

これらの基礎データを踏まえ、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。

研究手法としては、多施設共同研究で RCT を行う。予防薬投与群 150 例程度を目標とする。

### 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。

・SLE 患者に、ステロイド剤投与開始と同時に、骨壊死の発生予防目的で、

-スタチン(リバロ)

-抗血小板薬(プラビックス)

-ビタミン E(ユベラ)

の 3 剤を同時に併用投与する。全て既承認薬で一般的

に広く使用されている薬剤であり、使用予定量も適応範囲内であり、安全性に留意して経口投与を行う。

・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。

・コントロールはヒストリカルとする

(これまでの報告では、SLE における骨壊死発生率は、約 30%程度)

・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。経口投与可能で、かつコントロールしやすい薬剤ということで、抗血小板薬を用いることとし、スタチンに関しては、第 3 世代のピタバスタチンであるリバロを用いることとなった。症例数に関しては、現時点では 6 施設の参加が予定されており、かつコントロール群は必要ないことから、当面は本プロトコルに基づいて症例収集を行う予定である。

また、臨床試験の形態としては、高度医療に申請する方向で進めていくこととなった。

### 5. 結論

現時点で得られている基礎実験データを検討した結

果、抗血小板薬、スタチン製剤、抗酸化剤の3剤併用による臨床試験を、150症例を目標に多施設共同にて高度医療に申請することにより行うこととなった。

Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:  
Effects of an antiplatelet drug on the prevention  
of steroid-induced osteonecrosis in rabbits  
Rheumatology (in press) 2012

## 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, Yukihide Iwamoto.  
Defect of the quadratus femoris muscle in  
transtrochanteric rotational osteotomy for  
osteonecrosis.  
International Hip Society Closed Meeting,  
September 7- 8, 2011, Prague, Czech Republic

## 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.
- 5) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G,

卷末資料