

# 家兎ステロイド性骨壊死モデルにおける抗血小板薬の骨壊死予防効果

山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英  
(九州大学 整形外科)

家兎ステロイド性骨壊死モデルを用いて抗血小板薬(クロピドグレル)による骨壊死発生予防効果を検討した。28 週齢以上の雄日本白色家兎 65 羽を抗血小板薬投与群(AP 群)35 頭、生食投与群(NS 群)30 頭に分けた。抗血小板薬および生食を投与開始して 1 週後に、全頭に対してメチルプレドニゾロン 20mg/kg を右殿筋内に 1 回筋注した。3 週後に両大腿骨及び両上腕骨における骨壊死病変の存在を病理学的に検討した。また、ステロイド投与前後の血小板凝集能、血液学的データを検討した。骨壊死発生率は AP 群 16/33 羽(48.5%)、NS 群 22/30 羽(73.3%)であり、AP 群の骨壊死発生率は有意に低かった( $P<0.05$ )。AP 群の血小板凝集能は抗血小板薬投与によって有意に抑制されていた。抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果が確認され、血管内血小板凝集がステロイド性骨壊死発生要因の一つである可能性が示唆された。

## 1. 研究目的

阻血性壊死病変である心筋梗塞や脳梗塞では、血管内皮障害に起因する血小板凝集が重要な発生要因であることが知られており、血小板凝集を抑制する抗血小板薬に発症抑制効果が認められている。しかし、同じく阻血性病変であると考えられているステロイド性骨壊死に対する抗血小板薬の発生抑制効果は未だ検討されていない。

抗血小板薬クロピドグレルは、ADP 誘発血小板凝集を選択的不可逆的に阻害することで効果を発揮する薬剤で、アスピリンやパナルジンなど他の抗血小板薬と比較してより高い効果と安全性が確認されており、心血管疾患に対する第一選択薬の一つとされている<sup>1)</sup>。

本研究の目的は、抗血小板薬クロピドグレルによるステロイド性骨壊死発生抑制効果を検討することである。

## 2. 研究方法

### 実験①薬剤投与開始タイミングの確認

28 週齢以上の成熟日本白色家兎 45 羽をランダムに 3 群に分けた。ステロイド投与 1 週前からクロピドグレルを投与した群 25 羽(An1W 群)、ステロイド投与 2 週前からクロピドグレルを投与した群 10 羽(An2W 群)、ステロイド投与 1 週前から生食を投与した群 10 羽(Control 群)、の 3 群とし、経胃チューブ用いて、20ml の生食に溶解したクロピドグレル 5mg/kg、もしくは 20ml の生食単独を連

日経胃投与した。1 週もしくは 2 週の薬剤前投与後、メチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に注射し、2 週後に犠牲死とした。薬剤は犠牲死まで継続した。

クロピドグレルによる血小板凝集能抑制効果を確認するために、薬剤投与前から犠牲死まで凝血予防を目的として、1/10 量のクエン酸を添加した採血管を用いて 1 週毎に採血した。採取した全血に血小板凝集惹起物質として、4 濃度(0.25、1.0、4.0、16.0  $\mu$ M)の ADP を添加し、血小板を凝集させた。3 分間の反応の後、血小板凝集能測定機(WBA カルナ、IMI、埼玉)にて、血小板凝集が得られる惹起物質の最低濃度 Platelet aggregation threshold index (PATI)を測定した。

### 実験②抗血小板薬による骨壊死発生抑制効果

28 週齢以上の成熟雄日本白色家兎 65 羽をランダムにクロピドグレル投与群 35 羽(AP 群)、生食投与群 30 羽(NS 群)の 2 群に分けた。AP 群に対しては 20ml の生食に溶解したクロピドグレル 5mg/kg、NS 群に対しては 20ml の生食単独を、ゴム製経胃チューブ用いて連日経胃投与した。薬剤投与開始 1 週後に、メチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に注射し、開始 3 週後に全頭犠牲死とした。薬剤は犠牲死まで継続した。

評価項目として、骨壊死発生率、1 週毎の血小板凝集能、血液学的データを比較検討した。骨壊死は、両大腿骨及び上腕骨の近位 1/3 及び遠位部(計 8 部位)

の HE 染色標本を用いて病理組織学的に診断し、いずれかの部位に骨壊死が認められたものを骨壊死発生ありと判定した<sup>2)</sup>。

### 3. 研究結果

#### 実験①薬剤投与開始タイミングの確認

血小板凝集能抑制効果は、Control 群では有意な変化が認められなかったのに対して、An1W 群、An2W 群はクロピドグレル投与後、有意に血小板凝集能が抑制されていた(図1)。An1W 群とAn2W 群間に有意な差は認められなかった。1 週間前からの薬剤投与で効果が得られることを確認した。

#### 実験②抗血小板薬による骨壊死発生抑制効果

AP 群のうち、2 羽が死亡した。骨壊死発生率は、NS 群が 73.3% (22/30 羽)であったのに対し、AP 群が 48.5% (16/33 羽)であり、両群間に有意な差が認められた( $p=0.042$ ) (図 2)。肉眼、病理所見は両群同様であった(図 3, 4, 5)。

血小板凝集能は、AP 群では有意に血小板凝集能が抑制され、ステロイド投与時以降両群間に有意な差が認められた (図 6)。

中性脂肪、総コレステロールは、いずれも両群においてステロイド投与後有意に上昇したが、両群間に有意な差は認められなかった (図 7, 8)。血小板数は、NS 群ではステロイド投与後有意に低下したのに対して、AP 群では比較的高値を保持していた (図 9)。

図 1 血小板凝集能抑制効果(実験①)

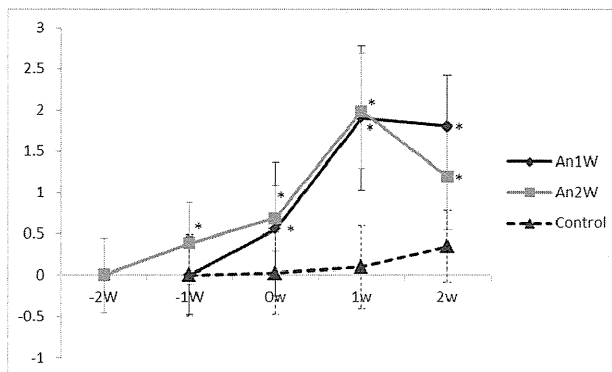


図 2 骨壊死発生率

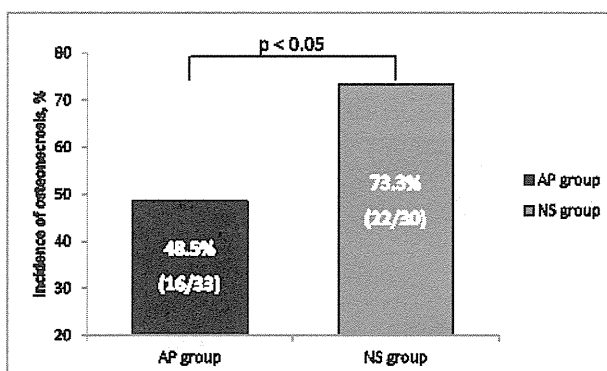
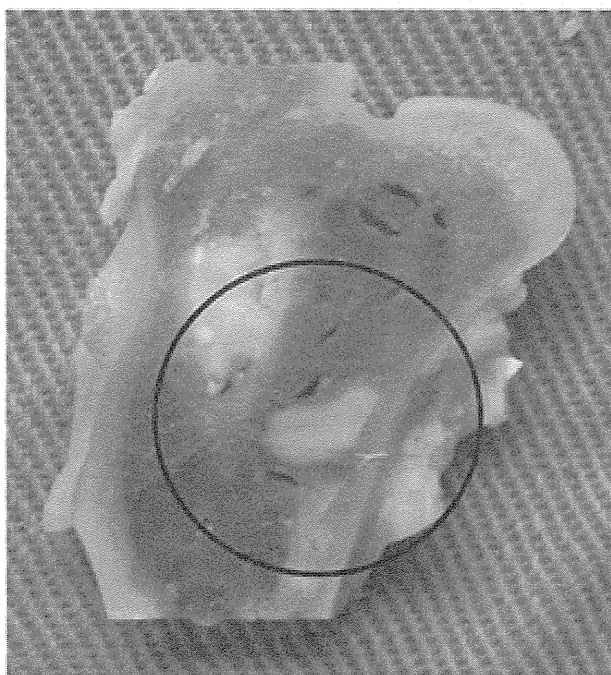
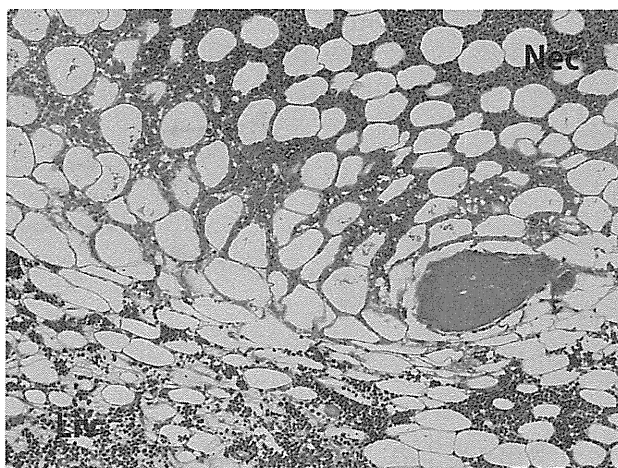


図 3 骨壊死肉眼所見



右大腿骨近位部骨髓内に骨皮質に接した境界明瞭な白色病変を認める。

図4 AP群骨壊死病理組織所見(HE染色、×100)



壊死域(Nec)と健全域(Liv)が境界明瞭に分かれる。

図5 NS群骨壊死病理組織所見(HE染色、×100)

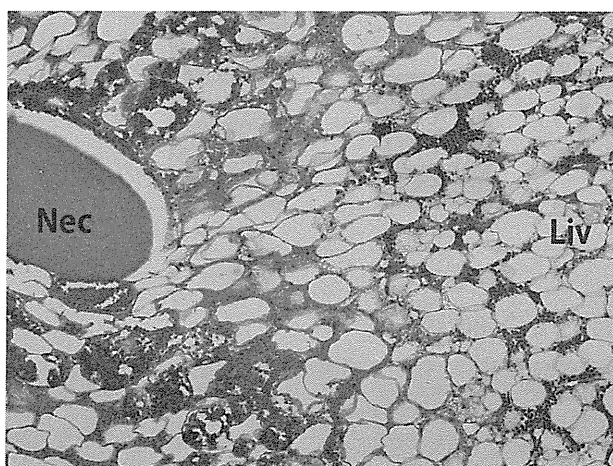


図6 血小板凝集能抑制効果(実験②)

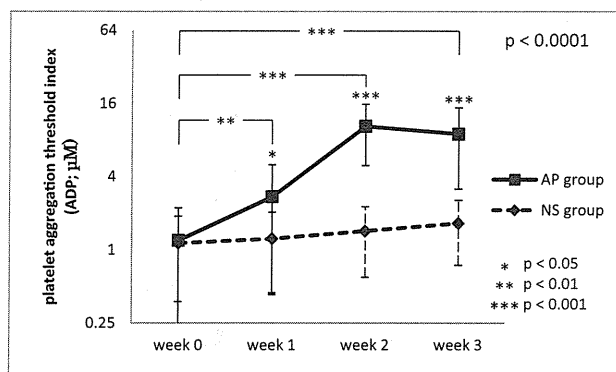


図7 Triglycerides

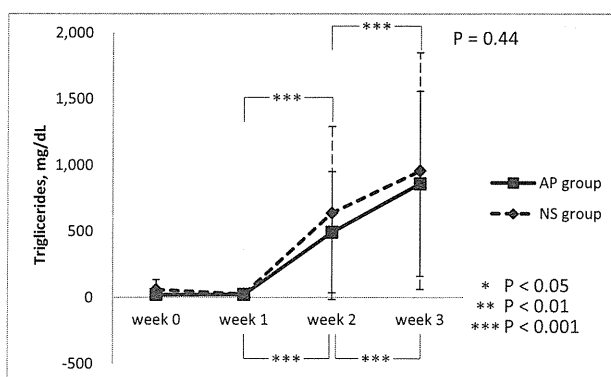


図8 Total cholesterol

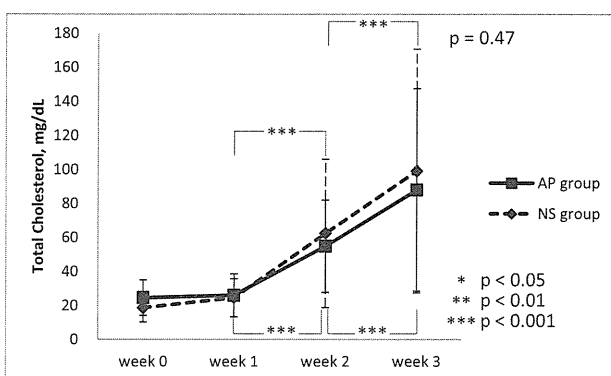
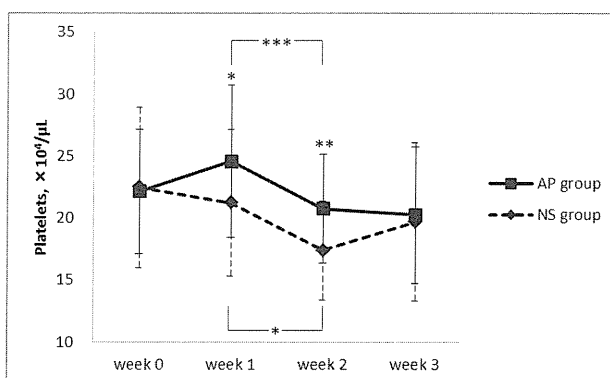


図9 血小板数



#### 4. 考察

抗血栓薬としては、抗血小板薬と抗凝固薬が代表的であり、ワーファリンやヘパリンなどの抗凝固薬は、深部静脈血栓症や心房細動などに予防的に投与されている。一方、アスピリンやチクロピジンなどの抗血小板薬は、心筋梗塞やアテローム性血栓性脳梗塞などの血管内皮障害を起因とする動脈性虚血性疾患に対して予防的に投与されている。

本研究の結果、抗血小板薬により血小板凝集を阻害し、ステロイド性骨壊死発生抑制効果が認められた。ステロイドと血管内皮に関する報告として、骨内血管系の

血管内皮と血管床におけるステロイドによる機能障害がステロイド性骨壊死発生に関与しているという報告や<sup>3)</sup>、ステロイドのミネラルコルチコイド作用により血管内皮障害が引き起こされると報告されている<sup>4)</sup>。ステロイド性骨壊死においても、他の阻血性疾患と同様に血管内皮障害を起因とした血小板凝集が発生に関与している可能性が示唆される。

これまでに基礎実験においてステロイド性骨壊死に予防的効果が認められた薬剤として、ワーファリンやピタバスタチン、ビタミン E などが報告されているが<sup>5~7)</sup>、臨床的に予防効果が示された報告は少ない。抗血小板薬クロピドグレルも臨床的予防薬剤候補の一つになりうると考えられる。

## 5. 結論

抗血小板薬クロピドグレルによるステロイド性骨壊死発生抑制効果が認められた。血管内血小板凝集が骨壊死発生要因の一つである可能性がある。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 Jul;16(4):471-5
- 2) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Effects of an Antiplatelet Drug on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul 8 in press
- 3) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. *Arthritis Rheuma*. 2011 Oct;63(10):3169-73.

### 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G: A Fact-Finding Study on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head Based on Clinical Research Forms of the Specified Disease Treatment Research Program. The 15<sup>th</sup> International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2009 November 17-19, 2009, Yokohama,

Japan

- 2) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Effects of an Antiplatelet Agent on the Prevention of Steroid-Induced Osteonecrosis in Rabbits. ORS Annual meeting 2011. January 13-16, 2011, Long Beach, CA, USA
- 3) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、岩本幸英: 強彎ノミを用いた寛骨臼移動術のX線学的検討. 第36回日本股関節学会学術集会 2009.10.30,31 京都
- 4) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英: 福岡県における特発性大腿骨頭壊死症の発生率. 第37回日本股関節学会学術集会 2010.10.1,2 福岡
- 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英: MRIでdouble low-intensity bandsを呈した大腿骨頭壊死症例. 第37回日本股関節学会学術集会 2010.10.1,2 福岡
- 6) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: ステロイド性骨壊死家兎モデルにおける抗血小板薬の骨壊死発生予防効果. 第84回日本整形外科学会学術総会 2011.5.12-15 横浜.
- 7) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症の骨頭内発生部位. 第84回日本整形外科学会学術総会 2011.5.12-15 横浜.
- 8) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症における骨髄浮腫像の発生部位. 第121回西日本整形・災害外科学会学術集会 2011.6.11,12 福岡
- 9) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 成熟度の異なる家兎におけるステロイド性骨壊死発生率の差. 第38回日本股関節学会 2011.10.7,8 鹿児島
- 10) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 家兎における抗血小板薬のステロイド性骨壊死発生抑制効果. 第38回日本股関節学会 2011.10.7,8 鹿児島
- 11) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 未成熟及び成熟家兎に

- におけるステロイド性骨壊死の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- 12) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙ガリダ、岩本幸英: 抗血小板薬によるステロイド性骨壊死予防効果の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- 13) 山口亮介、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、岩本幸英: 一過性大腿骨頭萎縮症の MRI における骨髄浮腫像の検討. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011.10.20,21 群馬
- Rheum. 2004 Oct;50(10):3387-91.
- 6) 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 May;466(5):1054-8.
- 7) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Acta Orthop. 2010 Feb;81(1):154-60.

## 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) Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. Drugs 1997; 54:745-51.
- 2) Yamamoto T, Iriya T, Sugioka Y, Sueishi K. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis Rheum. 1997 Nov; 40(11):2055-64.
- 3) Kerachian MA, Seguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2009; 114:121-8.
- 4) 赤池雅史、栗飯原賢一、松本俊夫. エプレレノン はグルココルチコイドによる血管内皮細胞での酸化ストレス増大と一酸化窒素産生低下を抑制する. 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診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成22年度総括・分担研究報告書, 77-80, 2011
- 5) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis

# ワルファリンとスタチンの併用による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の予防に関する検討

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)

長澤浩平(早良病院膠原病リウマチセンター)

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り、治療開始後早期に発生するが、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・発症の研究を行なっており、現在抗凝固薬である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なってきた。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傾向はあるが統計学的な有意差はなかった。しかし症例数が少ないことによる検出感度の問題も考えられ、有効なONFの予防法が存在しない現在、両薬剤の併用は本症の合併率の低下に有用である可能性は否定できないと考えている。

### 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つであり、特に全身性エリテマトーデス(SLE)患者に多く発症する。ステロイド治療を受けたSLE患者の約10%にONFが発症するとされており、さらに詳細に検討すると初回ステロイド治療開始後3か月には30～40%の患者にMRIでONFの発生が認められる(1-3)。これまで行われた研究から、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。主な要因として、疾患活動性、ステロイド大量投与による脂質代謝異常、骨芽細胞のアポトーシス、あるいは酸化ストレスの増加などが提唱されている(4-5)。

ステロイド性ONFは、患者のQOLを著しく阻害し、MRIで壊死が認められた例の約3分の1では最終的に関節置換術を余儀なくされるため、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おらず、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では多くの例で治療開始後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

がきわめて重要である。我々は以前より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(6)。

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酸化ストレスの増加などが提唱されており、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(7, 8)。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・発症をさらに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。

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)

除外項目としては、①血小板数が 70,000/ $\mu$ l 以下、②収縮期血圧が 150 mmHg 以上の高血圧、③AST, 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/日を投与した。両剤のどちらを使用するかは主治医の判断に委ねた。ワルファリンとスタチンはステロイド治療開始後 3 か月間継続し、その間に合併症や検査異常で投与を中止した症例は検討対象から除外した。

ステロイド治療開始より3ヵ月後と 1 年後に股関節の MRI 検査を行い、1 年後、さらには股関節通などの症状出現時には 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(ワルファリン投与群および対照の無投薬群)と比較検討した。

治療開始前と、開始後1か月、3か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

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%)

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。今回登録した患者の背景を過去に行った無投薬コントロール群、およびワルファリン単独群(4)とともに表1に示す。今回の 2 剤併用予防群では、腎症は 21 例(60%)に、CNSループスは 7 例(20%)に合併が認められ、また抗リン脂質抗体は 13 例(37%)で陽性であり、SLE の重症度としては中等症以上が多数であった。これらは過去の対照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 7 例(20%)で行われており、これは過去の対照の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 2.7 mg /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)

今回の2剤併用例においてONFの発生は8例(23%)に認められ、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3例(8.6%)であり、股関節骨頭置換術が1例に施行された(ステロイド開始後3年)。他には1年後にX線でも異常が出現した例が1例と、X線では異常は認めないが股関節痛が出現した例が1例認められた。

これらの結果を、以前の予防投薬をしなかった無投薬群、及びワルファリン単独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%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、統計学的には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3例(8.6%)とコントロール群の14%に比べるとやや低下しているが、これも同様に統計学的には有意差を示さなかった。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 8.6%)、この結果からはワルファリン単独投与に加えて

表3. ONFの発生例と非発生例の比較

	ONF発生	
	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

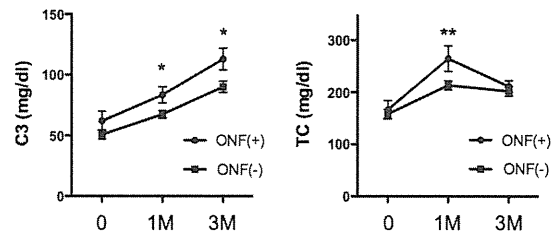
スタチンを追加投与した影響は見いだせなかった。

### 3) ONF 発生例と非発生例の比較

今回のワルファリン+スタチン群で ONF が発生した 8 例と、発生しなかった 27 例との比較を表 3 に示した。発生例の平均年齢は 30.4 歳と、未発生例の平均(37.0 歳)よりやや低年齢であった。腎症や CNS ループス、抗リン脂質抗体陽性の頻度には差を認めなかった。SLE の活動性に関連する補体 C3 値についても ONF 発生群と非発生群で特に有意差は認めなかった。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、これも ONF との関連は認めなかった。投与されたスタチン製剤の種類もほぼ 1 対1で差はなかった。

ステロイド治療に対する反応について、補体 C3、血小板数、および TC の治療開始前、開始1か月後、3か月後の値を比較検討した。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、図1)。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、図1)。一方、血小板数は治療前後で有意差は認めなかった。以上より、ONF 発生例は治療開始後の 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。

図1. 補体C3と血清コレステロール値の推移



### 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。例えば血液凝固能の亢進、血管内皮障害、脂質代謝の急激な変動、骨髄内圧の上昇、及び酸化ストレスの上昇などである(4,5)。しかしその中でどれが最も重要であるか、あるいは何をターゲットとして治療戦略を考えれば良いのか、という点についてはいまだはっきりしていない。我々は初期の研究で、ONF の発症に血液凝固異常が関与している可能性を指摘した(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が明らかになったことから、SLE 患者に対しステロイド治療開始から3か月間までの治療早期に抗凝固療法を行うことにより、ONF の発生・発症の予防ができないかを検証する前向き研究を行った。その結果は、表2に示すように抗凝固薬ワルファリンの投与は ONF の発生をある程度抑制する傾向はみせたものの、有意差を示すには至らなかった(6)。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 ヶ月間に急激な上昇(100 mg/dl)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を明らかにした(6)。さらに近年、抗高脂血症薬が実験動物や 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が散見されるようになった(7, 8, 10)。

このような研究成果の下に、我々はさらにステロイド性 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ている。本研究は継続中であり今回の報告は途中経過であるが、現在までに1年以上経過して解析が可能であった SLE 症例 35 例のうち、ONF の発生は 8 例(23%)であり、以前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(表2)。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した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。これらの結果はステロイド投与に伴うコレステロールの上昇が ONF の発生に関与していることを示唆している。つまりこの反応を抑えることができれば ONF の発生を減少させ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(11, 12)。この説明としては、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考えられる。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でないと有効でない可能性が考えられる。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有効性が得られないと思われる。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 1 か月の時点で 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(治療効果および副作用)が過大である可能性があり、それゆえ TC や凝固系以外のステロイドにより誘導される様々な因子、特に未知の ONF に関与する因子、の過大な反応が 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、現在使用される通常の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言い難い。今後はこれまでの知見より ONF 予防法の更なる改良を考案する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、以前に我々が行ったワルファリン単独投与と比べて特に改善効果はみられなかった。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) Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, Takahashi H, Fujii T, et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 397-405.
- 4) 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* 2012; 2012: 198206.
- 5) Koarada S, Tada Y. P105-negative B cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 259186.
- 6) 多田芳史. 多発性筋炎/皮膚筋炎の臨床像と予後. *リウマチ科* 2011; 45: 113-118.
- 7) 多田芳史. MRL/lpr マウスのループス様病変発症には IRF5 が必須である. *リウマチ科* 46: 552-557.

### 2. 学会発表

- 1) 多田芳史, 藤健太郎, 末松栄一, 上田章, 永野修司, 他. 間質性肺炎を合併した多発性筋炎・皮膚筋炎の予後、治療抵抗性に関する予測因子の解析. 第 55 回日本リウマチ学会 神戸. 2011.7.17-20.
- 2) 多田芳史, 近藤誠司, 小荒田秀一, 井上久子, 末松梨絵, 他. IRF5 欠損 MRL/lpr マウスでは TLR を介したサイトカイン産生が抑制される. 第 55 回日本

リウマチ学会 神戸. 2011.7.17-20.

- 3) 小荒田秀一、多田芳史、井上久子、末松梨絵、副島幸子、他. SLE 由来自己抗体産生 RP105(-)B 細胞の BCMA の発現—RP105(-)B 細胞のフェノタイプ解析. 第 55 回日本リウマチ学会 神戸. 2011.7.17-20.
- 4) 末松梨絵、大田明英、松浦江美、高橋裕樹、藤井隆夫、他. 成人 Still 病に対する生物学的製剤投与の多施設調査結果. 第 55 回日本リウマチ学会 神戸. 2011.7.17-20.
- 5) 井上久子、多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵、副島幸子、他. 抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群 23 例についての臨床的検討. 第 55 回日本リウマチ学会 神戸. 2011.7.17-20.
- 6) 小荒田秀一、末松梨絵、井上久子、大田明英、田代知子、多田芳史. 自己抗体産生 B 細胞上に発現する BCMA は SLE 治療の標的となりうるか. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 東京. 2011.9.15-17.
- 7) 多田芳史、小荒田秀一、青木茂久、井上久子、末松梨絵、他. インターフェロン調節因子 5(IRF5)のルーブスマウスの病態発現における作用とそのメカニズム. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 東京. 2011.9.15-17.

## 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* 1994; 33: 343-347.
- 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* 1989; 48: 672-676.
- 3) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, et al. 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) Yamamoto T, Irisa T, Sugioka Y, et al. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2055-2064.
- 5) Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. *J Orthoped Sci* 2004; 9: 509-515.
- 6) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 2006; 15: 354-357.
- 7) Cui Q, Wang GJ, Su CC, Balian G. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop Rel Res* 1997; 344: 8-19.
- 8) 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* 2004; 50: 3387-3391.
- 9) 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* 2005; 14: 385-390.
- 10) Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop* 2001; 386: 173-178.
- 11) 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.
- 12) 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およびステロイド感受性 遺伝子に関する多施設共同臨床研究

山本卓明、岩本幸英 (九州大学医学研究院整形外科)

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試験として、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い、さらにステロイド投与による骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を開始した。

## 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を行い、あわせてステロイド感受性に関するゲノム解析を行う。

## 2. 研究方法

予防にむけて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探索する。

本臨床試験とあわせて、骨壊死の発生の有無により、ステロイド感受性に関するゲノム解析を行う。

## 3. 研究結果

- 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使用されている薬剤であり、使用量も適量範囲内であ

る。

- 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。
- DNA 抽出に関しては、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。
- 骨壊死発生の有無により 2 群に分類し、ステロイド感受性遺伝子を中心としたゲノム解析を行う。

## 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易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。また、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、当面は本プロトコールに基づいて症例収集を行う予定である。

## 5. 結論

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行い、あわせてステロイド感受性に関するゲノム解析を行う。

## 6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. Arthritis Rheum 63: 3169-3173, 2011

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. Rosuvastatin prevent steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1997;344:8-19.
- 5) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, 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

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								
住 所	郵便番号			電話 ( )		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県	
発 症 年 月	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
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)							
骨 壊 死 家 族 歴	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) 3. 不明 ありの場合 (続柄 ) (最近 6 か月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 ( )				

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、健常域との 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
		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
病 型 分 類	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		
			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 2 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。



		右					左 (肩関節)					
		1. 1	2. 2	3. 3A	4. 3B	5. 4	6. 正常	1. 1	2. 2	3. 3A	4. 3B	5. 4
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)	<b>対象疾患 (複数回答可)</b> 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												
医師の氏名	電話番号 ( )											
	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 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		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. 入院なし 6. その他 (____)				
ありの場合 (続柄)								

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
	X線所見: ① 骨頭圧潰 [crescent sign (骨頭軟骨下骨折線像)を含む] 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 (大腿骨頭部骨折, 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 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

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			

