

41mgであった。投与期間は2週-30年、平均4.6年であったが、5年以上投与されている症例が最も多かった。ステロイド使用対象疾患としては単独疾患では「ネフローゼ」、「皮膚疾患」15人が最も多く、ついで「SLE」14人であった(図5)。その他の疾患の中では、突発性難聴6人、間質性肺炎4人が多く、リウマチ性多発筋痛症3人や成人スティル病2人などのその他の膠原病に含まれる症例も認められた。

アルコール歴は、日本酒換算1日0.5-8合、平均2.7合であった。飲酒期間は1-50年、平均24.5年であった。

誘因両方なし症例84人の内訳は、男性27人(32%)、女性57人(68%)であり、平均年齢は男性44.7歳、女性63.9歳であった。男性は20-60代に幅広く分布していたが、女性は60代にピークが認められた(図6)。

図1 ION 男女別年齢分布(%)

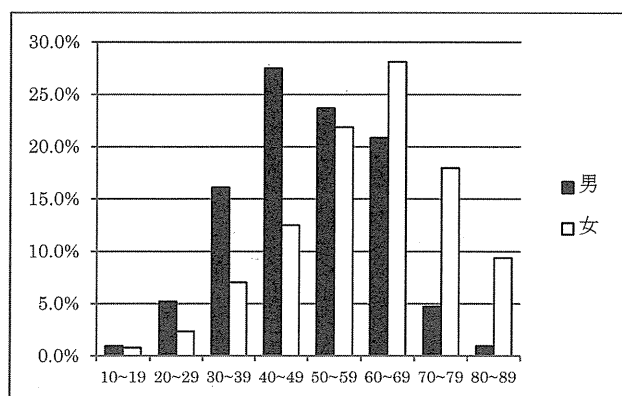


図2 ION 発生人数および発生率推移

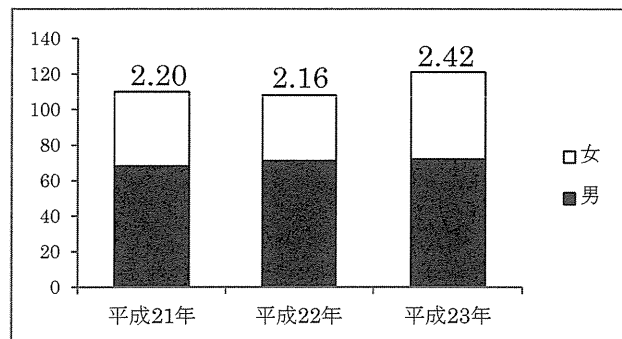


図3 病期

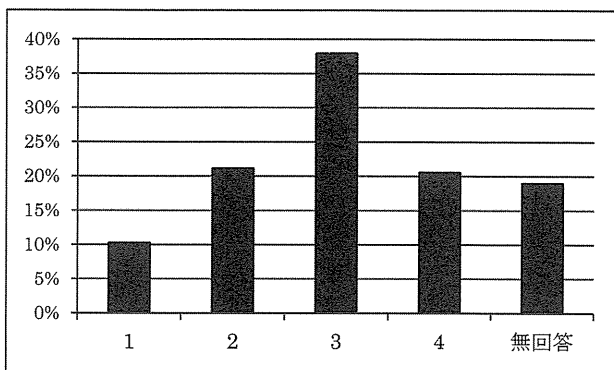


図4 病型

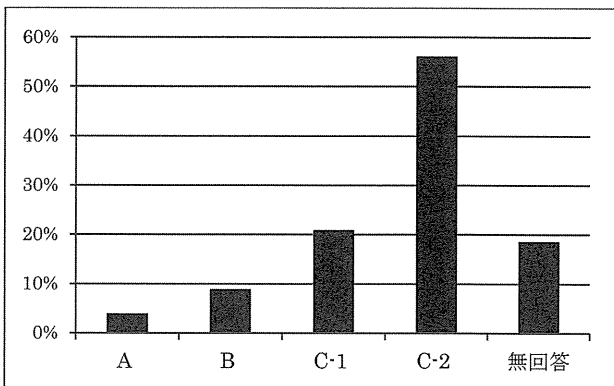


表1 手術法(234関節)

	関節数	%
骨切り	39	17
骨移植	1	0
人工骨頭	41	18
人工関節	127	54
人工骨頭再置換	2	1
人工関節再置換	3	1
その他	6	3
無回答	15	6

図5 ステロイド使用対象疾患

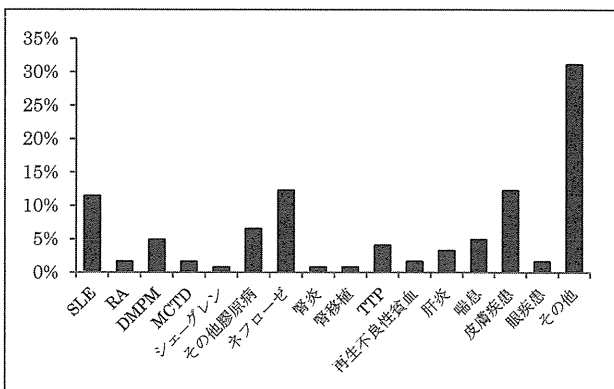
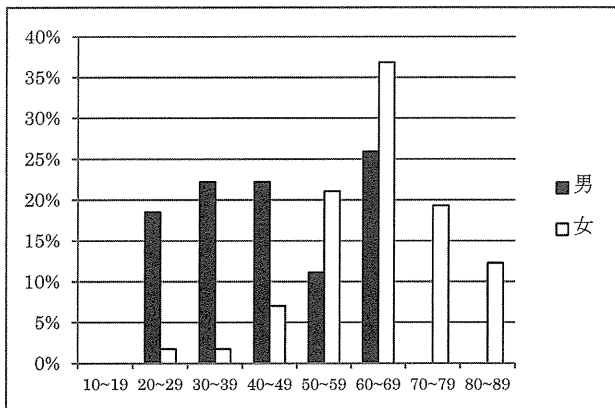


図 6 誘因両方なし(84人)の男女別年齢分布



#### 4. 考察

本研究では、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票を用いて福岡県における新規 ION 患者の 3 年間の記述疫学調査を行った。

本事業における特定疾患認定 ION 患者の平均発症時年齢および登録時年齢を比較すると、発症から平均 2.3 年後に登録されていた。近年の ION 定点モニタリング調査では発症時年齢は平均 46-47 歳と報告されており<sup>3,4)</sup>、本研究はやや高齢であった。男性は女性より多く発生しており、年齢分布では定点モニタリング調査と比較すると女性がより高齢に分布していた。

ION 年間発生率は女性にやや変動が認められたが、年間 10 万人あたり概ね 2 台前半を推移しており、過去の 10 年間の報告である年間 10 万人あたり 2.51 人と同程度であった<sup>1)</sup>。

罹患側に左右差はなく、両側発生が全体の半数を占めていた。

病期・病型では手術適応になりやすいと考えられる stage3 および TypeC-2 が最も多く認められた。本調査票では stage3A と 3B は区別されていない。

誘因は、ステロイド性単独よりもアルコール性単独が多く認められ、過去の報告とは反対の結果であった<sup>3,4)</sup>。また 1/4 の両方なし症例では女性の割合が多く、年齢分布も高齢であることから、本申請には大腿骨頭脆弱性軟骨下骨折など ION と混同しやすい他の疾患が混入している可能性も示唆された。

手術法では人工関節が半数を占めており、診断時病期で最も多かった stage3 症例に対しても人工関節が選択される場合も多いものと考えられた。

ステロイド使用対象疾患では、過去には最も多いと報告されている SLE よりもネフローゼ症候群、皮膚疾患が多かった<sup>3,4)</sup>。SLE も ION と同様に特定疾患に指定され

医療費補助が行われている。本研究ではステロイド性の割合が低かったことから、ION を申請しなかった SLE 患者が除外されている可能性が考えられた。

臨床調査個人票を用いた記述疫学調査は、厚生労働省データベースの既存情報が利用できる簡便性、発生率の推定に有用である点、さらに経年的な変化の調査が可能な点などの利点がある。調査結果の取り扱い、解釈については、注意を要するものの、臨床調査個人票を用いた記述疫学調査は、ION 患者特性の把握に有用な調査法の一つであると考えられた。

#### 5. 結論

臨床調査個人票を用いて福岡県の 3 年間の新規 ION 患者の記述疫学調査を行った。本調査法は、ION 患者特性の把握に有用な調査法の一つであると考えられた。

#### 6. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Immature rabbits show low incidence of steroid induced osteonecrosis as compared with mature rabbits. The 16th International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2012. January 12-13, 2012, Brussels, Belgium.
  - 2) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. Incidence Rate of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
  - 3) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Nakashima Y; Mawatari T; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. The Lesion Site and Morphological Characteristics of Transient Osteoporosis of the Hip. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
  - 4) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 一過性大腿骨頭萎縮症の画像解析 一病変部位と股関節の形態異常一. 第 85 回日本整形外科学

会学術総会 2012.5.17-20 京都.

- 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 大腿骨頭壊死症、変形性股関節症、急速破壊型股関節症における関節液中骨・軟骨代謝マーカーの比較. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋.
- 6) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英. 日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋.
- 7) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. The morphological study of transient osteoporosis of the hip. RSNA 2012. November 25-30, 2012, Chicago, IL, USA.
- 8) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 一過性大腿骨頭萎縮症の股関節形態特徴. 第38回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟
- 9) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英. 日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率. 第38回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟

## 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) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura T, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. Arthritis Rheum 2011; 63(10):3169-73.
- 2) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学的調査. 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. 2012:68-73.
- 3) 武知茉莉亜, 小林真之, 福島若葉, 廣田良夫.

定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成20年の集計結果—. 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. 2010:31-39.

- 4) 高橋真治, 福島若葉, 武知茉莉亜, 廣田良夫. 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学—平成21年-22年の集計結果—. 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. 2011:43-50.

# 未成熟家兎は成熟家兎に比べステロイド性骨壊死発生率が低い

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)

小児では臨床的にステロイド性骨壊死の発生が稀であることが報告されているが、基礎実験で検討した報告はない。本研究の目的は、成熟、未成熟家兎においてステロイド性骨壊死発生率および関連する要因を比較検討することである。日本白色家兎の成熟雄 20 羽、未成熟雄 20 羽に対してメチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に筋注し、2 週後に評価した。骨壊死発生率は成熟家兎が 75%(15/20 羽)であったのに対し、未成熟家兎は 5%(1/20 羽)であった。関連する要因として、未成熟家兎ではステロイド代謝酵素である CYP3A 活性が高く、ステロイド投与後も生体内 NO 産生が低下していなかった。

## 1. 研究目的

小児におけるステロイド性骨壊死の発生は稀であることが報告されている。腎移植患者において、10 歳以下の患者ではステロイド性骨壊死が発生しなかったという報告<sup>1)</sup>や、小児 SLE 患者では成人 SLE 患者と比較してステロイド性骨壊死発生率が低かったと報告<sup>2)</sup>されている。これら報告からは、小児では臨床的にステロイド性骨壊死が発生しにくい可能性が示唆されるが、基礎実験においてその可能性を検討した報告はない。

本研究の目的は、成熟、未成熟家兎においてステロイド性骨壊死発生率および関連する要因を比較検討することである。

## 2. 研究方法

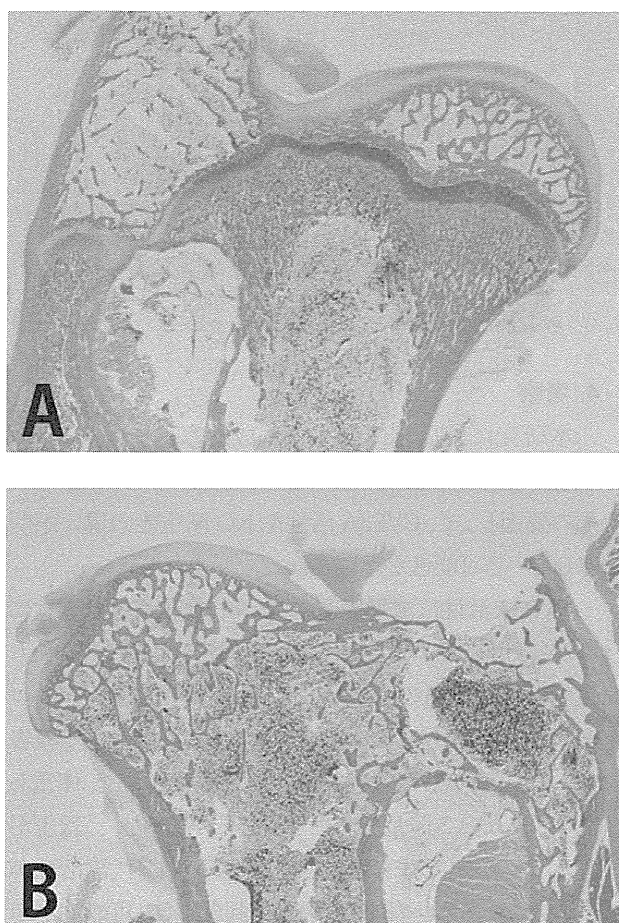
未成熟家兎は骨端軟骨が残存している家兎と定義し、15 週齢の家兎を用いた(図 1A)。一方成熟家兎は骨端軟骨が消失している家兎と定義し、30 週齢の家兎を用いた(図 1B)。15 週齢の未成熟雄家兎 20 羽、30 週齢の成熟雄家兎 20 羽を対象とし、メチルプレドニゾロン 20 mg/kg を一回右殿筋内に筋注し、2 週で犠牲死とした。ステロイド投与前から犠牲死まで各週採血を行った。

骨壊死は病理組織学的に評価した。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、周囲の骨髄造血細胞壊死を伴う骨梁内骨細胞が empty lacunae を示すものに加え、骨細胞の核濃縮が著明で他の健常な骨細胞と明らかにその形態が異なるものを骨壊死と判定した<sup>3)</sup>。

さらに、骨壊死発生率に関する要因として、メチルプレドニゾロンの主な代謝酵素である CYP3A 活性、生体内血管拡張因子である NO 活性、骨壊死発生に関与すると報告されている血清脂質、血小板数について評価を行った。

CYP3A 活性は、CYP3A によって代謝されるミダゾラムを 0.5mg/kg 静注し、60 分後のミダゾラムとミダゾラム代謝物の血中濃度比を算出したものを簡易指標として用いた。評価はステロイド投与前と投与 48 時間後で行った。また生体内では不安定で即時に代謝され消失する NO を評価する指標として、NO の酸化分解物である硝酸イオン( $\text{NO}_3^-$ )を測定した。評価はステロイド投与前と投与 1 週後で評価した。血清脂質としては、ステロイド投与前および投与 1 週後、2 週間後の中性脂肪(TG)、総コレステロール(Tchol)、low-density/high-density lipoprotein 比(LDL/HDL ratio)の変化を評価した。

図1 大腿骨近位 (A)未成熟家兔 (B)成熟家兔



であり、LDL/HDL 比は両群で有意な差は認められなかった(図6)。

血小板値は各週とも未成熟家兔群が有意に高値であった(図7)。

図2 骨壊死発生率

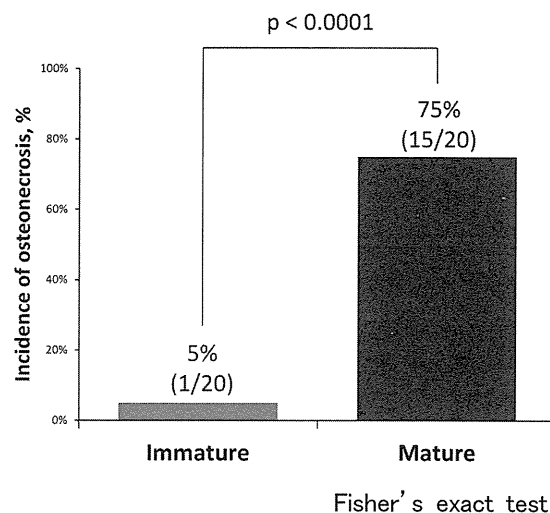
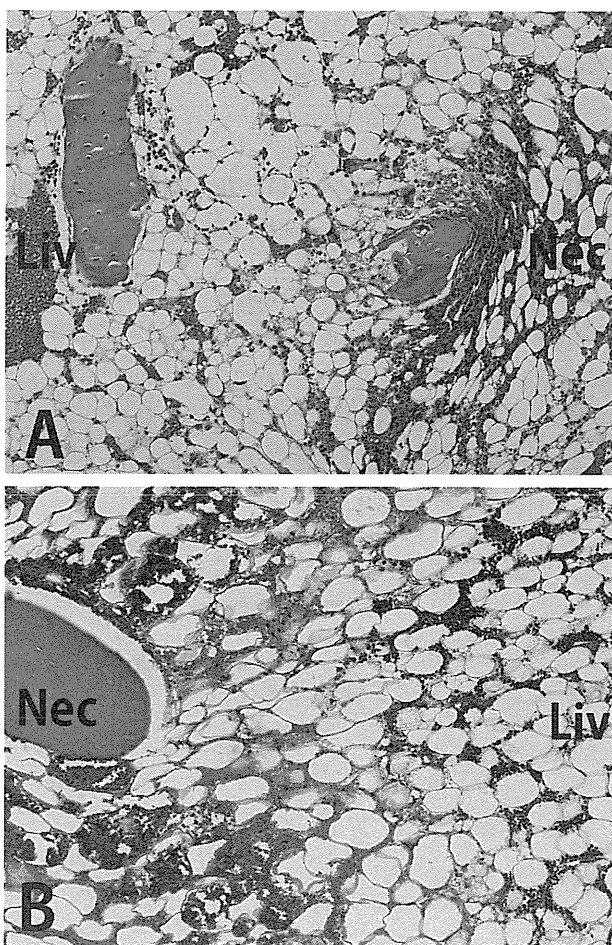


図3 骨壊死病理組織像(HE 染色 ×100)

(A)未成熟家兔骨壊死組織像

(B)成熟家兔骨壊死組織像



### 3. 研究結果

骨壊死発生率は、成熟家兔群が75% (15/20羽)であったのに対し、未成熟家兔群は5% (1/20羽)であり、両群間に有意な差が認められた(図2)。

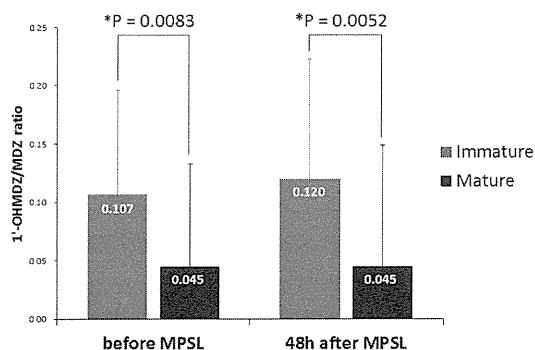
両群の骨壊死像を比較すると、核濃縮を伴う骨髄造血細胞壊死が認められるのは両群で同様であったが、成熟家兔では壊死周辺部に好酸性を示す漿液成分が認められ、壊死境界が比較的明瞭であるのに対して、未成熟家兔では壊死周囲に既に修復反応と考えられる細胞浸潤が認められ、境界が不明瞭となっていた(図3A,B)。

CYP3A活性は、ステロイド投与前、投与48時間後ともに、未成熟家兔群が有意に高値であった(図4)。

硝酸イオンは、ステロイド投与前は両群で有意な差は認められなかったが、成熟家兔群ではステロイド投与後有意に低下したのに対し、未成熟家兔群では有意な変化が認められず、投与後1週では未成熟家兔群が有意に高値であった(図5)。

血清脂質は、中性脂肪、総コレステロールとも、ステロイド投与前、投与1週後で未成熟家兔群が有意に高値

図4 CYP3A 活性



Midazolam 0.5mg/kg 静注 60 分後の血中 1'-OH Midazolam/Midazolam 濃度比

図5 硝酸イオン(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

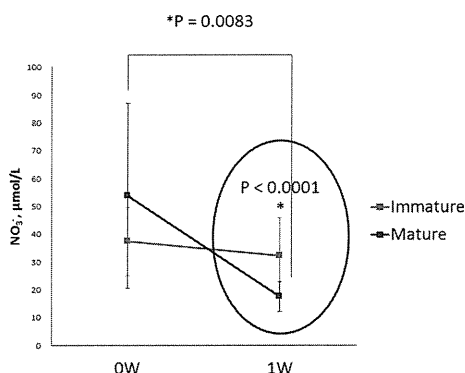
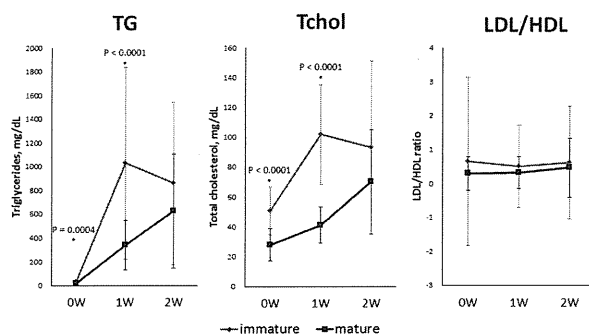


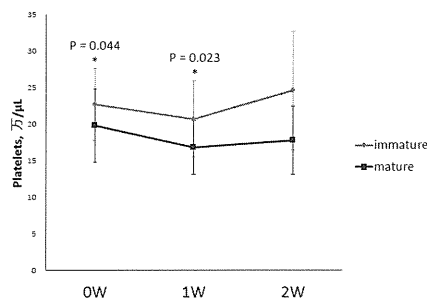
図6 脂質

中性脂肪 (TG)、総コレステロール (Tchol)、low/high density lipoprotein cholesterol 比 (LDL/HDL ratio)



Mann-Whitney U test

図7 血小板数



#### 4. 考察

本研究により、未成熟家兔は成熟家兔に比べステロイド性骨壊死発生率が低いという結果が得られた。またその要因として、CYP3A 活性や NO 産生能の違いが関与している可能性が示唆された。

CYP3A 活性は成熟家兔に比べ未成熟家兔で有意に高かった。CYP3A 活性に関する報告として、ステロイド性骨壊死症患者の CYP3A 活性は、健常人及びアルコール性骨壊死患者に比し、有意に低かったとする報告や、小児では CYP3A 代謝薬剤の代謝率が高く、体重あたりで成人の 2 倍量を使用する必要があるという報告がある<sup>4, 5)</sup>。小児では CYP3A によるステロイド代謝活性が高いため、ステロイド性骨壊死が起きにくい可能性が示唆された。

また、硝酸イオンは未成熟家兔で有意に低下しないという結果であった。ステロイド性大腿骨頭壊死において NO や endothelin-1 などの血管収縮因子を介した虚血発生の可能性が報告されており<sup>6)</sup>、未成熟家兔では NO 産生が低下しにくくステロイド性骨壊死が起きにくい可能性が示唆された。

家兔における骨壊死発生に関する要因として、中性脂肪値や LDL/HDL 比などの血清脂質が関与していたとの報告がある<sup>7, 8)</sup>。しかし本研究では中性脂肪、コレステロール、血小板とも、骨壊死発生が少ない未成熟家兔群で高値であり、LDL/HDL 比に有意な差は認められず、本研究の結果には血清脂質の関与は認められなかった。

#### 5. 結論

未成熟、成熟家兔におけるステロイド性骨壊死を比較し、未成熟家兔では有意に骨壊死発生率が低かった。関連する要因として、成熟家兔に比べ未成熟家兔では CYP3A 活性が高く、ステロイド投与後も NO 産生が低下しにくいことが関与している可能性が考えら

れた。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Immature rabbits show low incidence of steroid induced osteonecrosis as compared with mature rabbits. The 16th International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2012. January 12-13, 2012, Brussels, Belgium.
- 2) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. Incidence Rate of Non-Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in the Japanese Population. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
- 3) Yamaguchi R; Yamamoto T; Motomura G; Nakashima Y; Mawatari T; Ikemura S; Iwasaki K; Zhao G; Iwamoto Y. The Lesion Site and Morphological Characteristics of Transient Osteoporosis of the Hip. ORS Annual meeting 2012. February 4-7, 2012, San Francisco, CA, USA.
- 4) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英。一過性大腿骨頭萎縮症の画像解析 -病変部位と股関節の形態異常-。第85回日本整形外科学会学術総会 2012.5.17-20 京都。
- 5) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英。大腿骨頭壊死症、変形性股関節症、急速破壊型股関節症における関節液中骨・軟骨代謝マーカーの比較。第26回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋。
- 6) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英。日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率。第26回日本整形外科学会基礎学術集会 2012.10.26,27 名古屋。
- 7) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. The morphological study of transient osteoporosis of the hip. RSNA 2012. November 25-30, 2012, Chicago,

IL, USA.

- 8) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英。一過性大腿骨頭萎縮症の股関節形態特徴。第38回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟
- 9) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英。日本の一般人口における特発性大腿骨頭壊死症の発生率。第38回日本股関節学会 2012.12.7,8 新潟

## 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) Stern PJ, Watts HG. Osteonecrosis after renal transplantation in children. J Bone Joint Surg Am. 1979 Sep;61(6A):851-6.
- 2) 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 Feb;62(2):609-15.
- 3) Yamamoto T, Irisa 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.
- 4) Kaneshiro Y, Oda Y, Iwakiri K, Masada T, Iwaki H, Hirota Y, Kondo K, Takaoka K. Low hepatic cytochrome P450 3A activity is a risk for corticosteroid-induced osteonecrosis. Clin Pharmacol Ther. 2006 Oct;80(4):396-402.
- 5) Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. Pharmacotherapy. 2009 Jun;29(6):680-90.
- 6) Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral

head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009 Apr;114(3-5):121-8. Epub 2009 Feb 21.

- 7) Miyanishi K, Yamamoto T, Irida T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y. A high low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a potential risk factor for corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology.* 2001 Feb;40(2):196-201
- 8) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Kondo K, Hirota Y, Iwamoto Y. Risk factors for developing osteonecrosis after prophylaxis in steroid-treated rabbits. *J Rheumatol.* 2008 Dec;35(12):2391-4. Epub 2008 Nov 1.



# SLE 新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関する臨床試験およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同研究

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う。さらにステロイド感受性に関する遺伝子解析を行い、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多施設共同研究で先進医療にて行い、あわせて骨壊死発生におよぼす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。根拠となる基礎データとしては、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、SLE 新患者における骨壊死発生率をステロイド投与後に MRI、レントゲンをを用いて検討する。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。

本臨床試験とあわせて、骨壊死の発生の有無により、ステロイド感受性が骨壊死発生に及ぼす影響についてゲノム解析を行う。

## 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。

・今回は、シングルアームでヒストリカルコントロールとし、POC study の位置づけにて行う予定である。

## 4. 考察

今回、先進医療を申請における問題点として、将来的に保険収載を目指す必要があり、そのためのロードマップを描くことが必要である。

さらい、臨床的な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7施設の参加が予定されており、当面は本プロトコルに基づいて臨床試験を行う予定である。

## 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) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y. Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Bone 53: 329-335, 2013

### 2. 学会発表

- 1) Takuaki Yamamoto, Yukihide Iwamoto. Defect of the quadratus femoris muscle in transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis. The 16<sup>th</sup> ARCO meeting January 12- 12, 2012, Brussels, Belgium

## 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, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y: Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits Rheumatology 2012; 51:789-793.

# 抗凝固剤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投与における継続率の検討

多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵  
長澤浩平

(佐賀大学医学部 膠原病・リウマチ内科)  
(早良病院 膠原病リウマチセンター)

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。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なっており、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ってきた。今回はこの予防投与の継続率と実施に関する問題点について検討した。当院では予防投薬を開始した31例中8例で投与期間である3か月以前に投与を中止しており、その理由としては肝障害と血球減少が主なものであった。しかしレトロスペクティブにみて両剤がこれらの原因と強く疑われた例はなかった。またワルファリンの開始時期に関する問題で、主に腎生検のためにワルファリン投与がステロイド治療開始よりも1週間以上遅れて始まっていた症例が認められた。今後の抗凝固剤を含む予防投与の実施にあたってはこれらの問題点に注意を要すると考えられた。

## 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であり、特に全身性エリテマトーデス(SLE)に多く発生する。ステロイド投与開始後早期にONFは発生し、その頻度は30~40%である(1-2)。我々は以前よりONFの予防に関する研究をおこなっており、特にステロイド治療早期の過凝固状態や血管障害が関与すると想定し、抗凝固剤を用いた予防法を検討してきた。最初に行ったワルファリンによる予防試験ではONFはやや減少する傾向がみられ(3)、その後最近まで行っていたワルファリンとスタチンの併用による予防法においてはONFの発生頻度はワルファリン単独によるものと同程度であった(4)。今後、当研究班では抗凝固剤を含む薬剤によるONFの予防研究が準備されているが、実施における問題点をあらかじめするために、我々のこれまでの経験から予防投薬施行上の問題点について検討した。特に注目したのは予防投薬の継続率、および中止例における中止理由、さらには予防薬、特にワルファリンの開始時期についての問題である。

## 2. 研究方法

対象とした予防研究は2003年から2012年にかけて行われたもので、新たにSLEと診断し、プレドニゾロン(PSL)

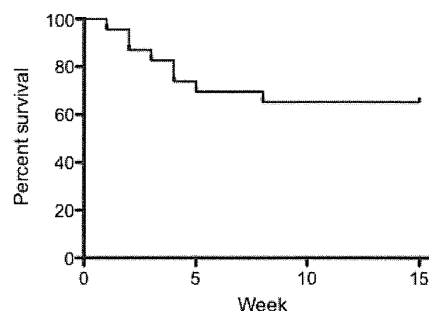
40mg/日以上を必要とする患者を対象とした(4)。除外項目としては、①血小板数が70,000/ $\mu$ l以下、②収縮期血圧が150 mmHg以上の高血圧、③AST, ALTが100 IU/l以上の肝障害、④クレアチニンクリアランスが50 ml/min以下の腎障害、⑤妊娠中、あるいは妊娠の可能性のある患者、である。PSL投与開始と同時にワルファリン、及びスタチンの併用投与を開始した。ワルファリンはPT-INRで1.5~2.0を保つように投与量を調節し、スタチンはシンバスタチン10mg/日、あるいはアトルバスタチン10mg/日を投与した。ワルファリンとスタチンはステロイド治療開始後3か月間継続し、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か月後と1年後に股関節のMRIを行いONFの発生を検討した。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。

当科において予防投与を開始したものの、何らかの理由で投与を中止した症例について、中止時期と中止理由について、またその後のONF発生について検討した。さらにスタチンおよびワルファリン開始時期、ステロイド開始からワルファリン開始までの期間についても同様に検討を行った。

表1 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 (文献 3) (n=29)	ワルファリン (文献 3) (n=31)	ワルファリン +スタチン (文献 4) (n=35)	ワルファリン +スタチン (当科症例) (n=23)
ONF発生	10 (34%)	8 (26%)	8 (23%)	5 (22%)
ONF発症	4 (14%)	2 (6.5%)	2 (5.7%)	1 (4.3%)

図1 ワルファリンとスタチンの継続率



### 3. 研究結果

#### 1) 予防研究の概要と結果

昨年度までの研究でワルファリンとスタチンによる3か月間の予防投与を終了し、ONFの発生を評価できたのは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(4)。そのうち当院の症例が23例(男4例、女19例)を占めていた。ONFの発生率は全体で35例中8例(23%)であり、当科症例では23例中5例(22%)でほぼ同率であった(表1)。これは以前の研究において予防投薬をしなかった群におけるONF発生率(34%)と比べると、統計学的には有意さは認めないがやや低い結果であった。

#### 2) 予防投与継続率と中止例の検討

当院でワルファリンとスタチンを開始したものの3か月間継続できなかった症例(中止例)を8例に認めた(図1)。中止率は26%(31例中8例)であった。それらの投与期間、中止理由などについてのまとめを表2に示す。全例女性であり年齢は平均28歳(17~42歳)であった。8例中4例は4週未満での中止であり、肝障害によるものが2例、白血球減少と貧血の進行によるものが1例、プロトコール誤認によるものが1例であった。3例は4週~5週で中止となっており、中止理由としては白血球減少、血小板減少、プロトコールの誤認によるものが各1例であった。1例は2か月目に過多月経の出現によりワルファリンが中止されていた。これらのうち検査値異常による中止例に関しては、いずれもその後の経過からワルファリンやスタチンが原因薬剤と特定されたものはなかった。肝障害の2例はステロイドによるものと考えられた。白血球減少の1例はSLEそのものによる検査異常であり、白血球減少と貧血が進行した例は、血球貪食症候群の合併によるものと考えられた。血小板減少の1例については、原因は明確にはならなかった。またプロトコール誤認は退院後にワルファリンが中止された例であった。

これら中止例におけるONFの発生率は25%(8例中2例)であった。1例は2週で中止した症例であり、ループス腎炎および血球貪食症候群を合併し、ステロイドパルス療法が行われていた。もう1例は過多月経により2か月でワルファリンを中止した症例で、治療開始1年後のMRIで1側のONF発生を認めた。以上の結果から、予防投薬を開始しても種々の理由で脱落する症例が少ないことが示された。

#### 3) ワルファリン開始時期の検討

当院でワルファリンとスタチンを開始した症例について、ステロイド開始からワルファリン開始までの期間について調査した。中止例を含む31例において平均3.1日(最長18日)であった。1週間以上予防投薬の遅れた例を3例(10%)に認めた。その理由として、腎生検によるもの、腎生検および免疫吸着療法のためのカテーテル挿入によるもの、プロトコール誤認によるものがそれぞれ1例ずつであった。この3例においてONF発生は1例(33%)に認められた。以上の結果からはほとんどの症例で予防投薬はステロイド治療とはほぼ同時に開始されていたが、腎生検や処置のために遅れる症例も少数存在することがあきらかになった。

### 4. 考察

ステロイド性ONFの原因は明らかでなく種々の要因が考えられてきたが、我々は以前より血液凝固異常が関与している可能性を指摘してきた(2)。またMRIにおけるONFの発生はステロイド治療開始後3か月から認められることより、治療早期の予防が重要と考えている。以上より抗凝固薬ワルファリンをステロイド投与とともに3か月投与する予防研究を行い、症例数は少ないながら無投薬に比べてややONF発生頻度が低下する可能性を見いだした(3)。またステロイド投与後に血清コレステロール

表2 予防投与を中止した症例

年齢、性	中止時期	中止理由	ONF発生
33 女	1週	肝障害	なし
17 女	3週	プロトコール誤認	なし
31 女	4週	血小板減少	なし
26 女	4週	白血球減少	なし
42 女	2週	白血球減少、貧血	あり(3か月)
24 女	2週	肝障害	なし
32 女	5週	プロトコール誤認	なし
19 女	2か月	過多月経	あり(1年)

(TC)の急激な上昇が認められ、さらに ONF 発生患者では TC 上昇の程度が強いことが明らかとなり、ONF 発生における TC 上昇の影響が示唆された(5)。そこで、次にワルファリンとスタチンの併用による予防研究を行ったが、ONF の発生率はワルファリン単独と同等であった(4)。今後は当研究班において他の抗凝固系薬剤とスタチンなど多剤による予防の研究が始まる予定であるが、我々の経験から ONF の予防投薬の実施上における問題点を検討するために、今回の調査を行った。

予防投薬の中断は 26%と高率に見られ、肝障害や血球減少が主な理由であったが、予防投薬自体が原因として特定された例はなかった。これらの有害事象の原因としては、一つには治療開始時は SLE の活動性が高く、ステロイド投与でも SLE のコントロールが容易ではないことがあり、そのため SLE 自体の活動性上昇による血球減少の増悪が見られた可能性や、合併症として血球貪食症候群の発生した例があった。次にステロイド治療と同時に種々の副作用の予防薬(抗潰瘍薬、骨粗鬆症治療薬、ニューモシスチス肺炎予防のための ST 合剤)も併用されるため、肝障害などの副作用がいずれかの薬剤により発生した可能性が考えられる。そのような場合にはワルファリンやスタチンも被疑薬として中止されるに至っていた。さらには大量のステロイド投与のみによって急激な肝酵素上昇をきたす例もあり、この場合も肝障害の原因はレトロスペクティブにしかわからない事が多く、実際にはステロイドを含む必要最小限の薬剤を残して他剤を中止していた。いずれの場合もこれらは SLE の急性期という特殊な状況においては回避したいことが多いと考えられた。また、その他の要因としてプロトコール誤認が 2 例に認められ、いずれも主治医がワルファリン投与期間を入院中のみと誤解していた例であった。プロトコールの確認、周知の徹底が不十分であったと考えられる。

一方、ステロイド開始と予防薬開始のずれの問題であるが、多くの例ではさほど大きな遅延はなく予防投薬が

開始されており、全体として問題は少なかった。少数の例で1週間以上の遅延が生じていたが、その原因としては腎生検とカテーテル挿入によるものが認められた。腎生検施行後は合併症として後腹膜出血の危険があり、通常術後 7 日ほどは安静を促し出血の有無と経過を確認する。つまりこの期間は抗凝固薬を開始するのは危険と考えられる。今回腎生検は対象患者のほぼ半分である 11 例で行われていたが、そのうち 9 例ではステロイド開始より 1 週間以内にワルファリンも開始されていた。これは腎生検とステロイド治療開始までにある程度の日数があったためと考えられる。この場合には予防投薬に遅れが生じにくい、早急な治療が必要とされるケースでは腎生検施行直後からステロイド治療を開始することがあり、そのようなケースではワルファリン投与の遅延が生じると考えられる。この点については、治療の遅延が生じないように腎生検などの出血の合併症を伴う手技は早急に行うこと、可能であれば生検などの侵襲的検査とステロイド治療開始との間を数日あけることが望ましいと思われる。

## 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とスタチンの投与においては、予防投薬開始例のうち 26%が3か月未満で中止されていた。中止理由は肝障害や血球減少が主であったが、特に予防投薬自体が有害事象の主な原因と考えられた例はなかった。急性期 SLE の治療では種々の合併症や有害事象が生じ、継続/中止の判断が難しいために中止に至った例が多いと考えられた。また抗凝固薬の開始遅延は 3 例に生じ、腎生検が主な理由であった。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, et al. Phenotyping of P105-Negative B Cell Subsets in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 198206.
- 2) Koarada S, Tada Y. RP105-Negative B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 259186.
- 3) 小荒田秀一、田代知子、末松梨絵、他. 自己抗体産生RP105陰性B細胞上に発現するB-Cell maturation antigenは、全身性エリテマトーデスの治療標的となりうるか. 日臨免誌 2012; 35:

38-45.

- 4) Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, 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* 2012; 41: 103-109.
- 5) Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol* 2012; 39:1363-1370.
- 6) Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano S, et al. Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory disease in patients with polymyositis and dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 450.
- 7) 近江雅代、鷺尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、他. 全身性エリトマトーデス発症に関連する食事因子. *臨床と研究* 2012; 89:74-78.
- 8) 多田芳史. 免疫抑制薬の臨床応用実践論 RS3PE 症候群. *炎症と免疫* 2012; 20: 523-527.
- 9) 多田芳史. 全身性エリトマトーデスと IRF5. *臨床免疫・アレルギー科* 2013; 59:104-109.

## 2. 学会発表

- 1) 多田芳史、小荒田秀一、井上久子、末松梨絵、田代知子、塚本浩、堀内孝彦、末松栄一、大田明英、長澤浩平. SLEにおけるステロイド性大腿骨頭壊死症に対する抗凝固剤とスタチンによる予防効果の検討. 第56回日本リウマチ学会総会. 東京、2012. 4. 28

## 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) 多田芳史、小荒田秀一、長澤浩平、堀内孝彦、末松栄一. 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. 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 23 年度総合研究報告書 -.
- 5) 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.

# 卷末資料

記入者氏名： \_\_\_\_\_

作成年月日：西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ID		生年月日	西暦	年	月	日
氏名		匿名番号 (シール貼付)				

..... 切り取り線 .....

## SLE 臨床情報調査票

匿名番号  
(シール貼付)

現在年齢	満	歳	性別	1. 男 2. 女	身長	cm	体重	kg		
SLE 発症時期	西暦			年	月	SLE 確定診断時期	西暦		年	月
臨床症状					合併症					
①レイノー現象	1. あり	2. なし	①糖尿病 1. あり 2. なし							
②発熱	1. あり	2. なし	②高血圧 1. あり 2. なし							
③ループス腎炎	1. あり	2. なし	③高脂血症 1. あり 2. なし							
④腎不全	1. あり	2. なし	④骨粗鬆症 1. あり 2. なし							
⑤心外膜炎	1. あり	2. なし	⑤感染症 1. あり ( ) 2. なし							
⑥精神神経症状 (CNSループス)	1. あり	2. なし	⑥悪性腫瘍 1. あり ( ) 2. なし							
⑦血栓症	1. あり	2. なし	⑦肝疾患 1. あり ( ) 2. なし							
			⑧眼疾患 1. あり ( ) 2. なし							
			⑨その他 1. あり ( ) 2. なし							
			⑩骨壊死 1. あり (裏面に記載項目あり) 2. なし							
治療開始時の検査所見					治療開始3か月後の検査所見					
CH <sub>50</sub>	( ) [正常値 ]	白血球数			( ) /mm <sup>3</sup>					
C <sub>3</sub>	( ) [正常値 ]	赤血球数			( ) x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>					
C <sub>4</sub>	( ) [正常値 ]	ヘモグロビン			( ) g/dl					
CRP	( ) mg/dl	血小板数			( ) ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>					
抗dsDNA抗体	( ) U/ml	血清BUN			( ) mg/dl					
抗リン脂質抗体	1. あり 2. なし 3. 不明	血清LDH			( ) mg/dl					
治療状況							治療開始時期 (西暦)			
①副腎皮質ステロイド	1. あり (最大量 _____ mg/日, 維持量 _____ mg/日) 2. なし			投与期間: ( ) 年 ( ) 月			年 月			
②ステロイドパルス療法	1. あり ( ) mg, ( ) クール 2. なし						年 月			
③免疫抑制剤	1. あり (種類 _____ 最大投与量 _____ mg/日) 2. なし						年 月			
④血漿交換療法	1. あり (期間 _____ ) 2. なし						年 月			
⑤血液透析	1. あり (期間 _____ ) 2. なし						年 月			
⑥その他	1. あり ( ) 2. なし						年 月			
アレルギー歴	1. あり ( ) 2. なし									
喫煙歴	1. あり ( ) 年 ( ) 本/日 2. なし									
アルコール歴	開始年齢 ( ) 歳 ~ (継続・禁酒 ( ) 歳) 頻度 ( ) 日/(週・月・年) 一日平均量 ビール ( ) ml 日本酒 ( ) 合 焼酎 ( ) 合 ウイスキー (ダブル) ( ) 杯 ワイン ( ) 杯 他 ( )									



匿名化日： \_\_\_\_\_

担当： \_\_\_\_\_

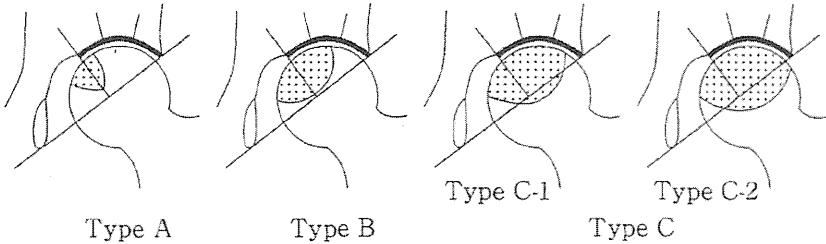
..... 切り取り線 .....

### 特発性大腿骨頭壊死症 (ION) 情報調査票

評価ツール	1. X線 2. MRI 3. その他( )	評価時期	西暦	年	月
画像診断による他部位の骨壊死	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				

IONの有無	右 (1. なし(正常) 2. あり)	左 (1. なし(正常) 2. あり)
ION発症年齢	満 歳 ・ 未発症	満 歳 ・ 未発症
診断時画像所見	1. X線所見： 骨頭圧潰または crescent sign	1. X線所見： 骨頭圧潰または crescent sign
	2. X線所見： 骨頭内の帯状硬化像	2. X線所見： 骨頭内の帯状硬化像
	3. 骨シンチグラム： 骨頭の cold in hot 像	3. 骨シンチグラム： 骨頭の cold in hot 像
	4. MRI： 骨頭内帯状低信号域(T1強調像)	4. MRI： 骨頭内帯状低信号域(T1強調像)
	5. 骨生検標本： 修復反応層を伴う骨壊死層像	5. 骨生検標本： 修復反応層を伴う骨壊死層像
病型分類 (Type)	A ・ B ・ C-1 ・ C-2 ・ 不明 判定不能 (理由： )	A ・ B ・ C-1 ・ C-2 ・ 不明 判定不能 (理由： )

Type A：壊死域が白蓋荷重面の内側 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：壊死域が白蓋荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの  
 Type C：壊死域が白蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもの  
 C-1：壊死域の外側端が白蓋縁内にあるもの  
 C-2：壊死域の外側端が白蓋縁をこえるもの



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) 白蓋荷重面の算定方法  
 白蓋縁と涙痕下縁を結ぶ線の垂直2等分線が白蓋と交叉した点から外側を白蓋荷重面とする。

病期分類 (Stage)	1 ・ 2 ・ 3A ・ 3B ・ 4 ・ 不明 判定不能 (理由： )	1 ・ 2 ・ 3A ・ 3B ・ 4 ・ 不明 判定不能 (理由： )
--------------	---	---

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 (骨頭および白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 (正面像では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すること)。  
 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)。

治療法	1. 保存療法 2. 骨切り術 (①前方回転骨切 ②後方回転骨切 ③内反骨切) 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術	1. 保存療法 2. 骨切り術 (①前方回転骨切 ②後方回転骨切 ③内反骨切) 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術
手術時期	西暦 年 月 日	西暦 年 月 日

記入者氏名 : \_\_\_\_\_ 作成年月日 : 西暦 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

ID	生年月日	西暦	年	月	日
氏名	匿名番号 (シール貼付)				

切り取り線 .....

### 臨床情報調査票

		匿名番号 (シール貼付)				
年齢	満 歳	性別	1. 男 2. 女	身長	cm 体重 kg	
既往歴 (1.有 2.無)	1.高血圧 2.糖尿病 3.高脂血症 4.高尿酸血症 5.骨粗鬆症 6.近視 7.網膜剥離 8.自然流産 9.血栓症( ) 10.心疾患( ) 11.神経疾患( ) 12.悪性腫瘍( ) 13.肝障害( ) 14.腎障害( ) 15.胃腸疾患( ) 16.内分泌疾患( ) 17.その他( )					
アレルギー歴	1. 有 2. 無 食物・薬剤( ) 症状・治療( )					
発症時年齢	満 歳	家族歴	1. 有( ) 2. 無	運動歴	1. 有( ) 2. 無	
発症時職業	1.強作業 2.中作業 3.軽作業 4.家事労働 5.就学 6.入院・入所 7.無 8.その他( )					
現在職業	上記より( )	喫煙歴	1. 有 2. 無 ( )歳~( )歳 ( )本/日			
アルコール歴 (1.有 2.無)	開始年齢( )歳 ~ (継続・禁酒( )歳) 頻度( )日/(週・月・年) 通常量 ビール( )ml 焼酎( )合 日本酒( )合 ウイスキー( )杯 他( )					
	Flasher	1.Flasher・2.Non-flasher		CAGE(裏面)	1.減量 2.否定 3.罪悪感 4.迎え酒	
	最大飲酒 時期( )歳頃 期間( )程 頻度( )日/(週・月・年) 最大量 ビール( )ml 焼酎( )合 日本酒( )合 ウイスキー( )杯 他( )					
ステロイド 全身投与歴: (1.有 2.無)	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. その他の臓器移植( ) 11. 血小板減少性紫斑病 12. 再生不良性貧血 13. 肝炎 14. 喘息 15. 皮膚疾患 16. 眼疾患 17. 耳疾患 18. その他( ) 19. 不明					
	確定診断が最も早い疾患 上記より( )		ステロイドの種類	:( )・不明 経口・点滴・その他( )		
	診断年齢( )歳		投与期間	:( )年( )月( )週( )日・不明		
			最高投与量	:( )mg/日・不明		
		維持量	:( )mg/日・不明			
		パルス投与	: なし・あり ( )mg・不明			
IONの有無	右 (1. なし(正常) 2. あり)			左 (1. なし(正常) 2. あり)		
確定診断時 所見	画像所見	1. X線所見: 骨頭圧潰または crescent sign			1. X線所見: 骨頭圧潰または crescent sign	
		2. X線所見: 骨頭内の帯状硬化像			2. X線所見: 骨頭内の帯状硬化像	
		3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像			3. 骨シンチグラム: 骨頭の cold in hot 像	
		4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)			4. MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1 強調像)	
		5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像			5. 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死層像	
病型分類 (Type)	A・B・C-1・C-2・不明 判定不能(理由: )			A・B・C-1・C-2・不明 判定不能(理由: )		
	病期分類 (Stage)	1・2・3A・3B・4・不明 判定不能(理由: )			1・2・3A・3B・4・不明 判定不能(理由: )	
治療		1. 保存療法 2. 骨切り術 (①ARO ②PRO ③VARUS) 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術			1. 保存療法 2. 骨切り術 (①ARO ②PRO ③VARUS) 3. 人工骨頭置換術 4. 人工関節置換術	
	手術時期	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日	
	Revision THA	1. 有(理由 _____) 2. 無			1. 有(理由 _____) 2. 無	
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					

匿名化日: \_\_\_\_\_

担当: \_\_\_\_\_

..... 切り取り線 .....

**ION-424 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子に関する研究****調査票記載における注意点****匿名番号** 匿名化シールを一枚ずつ2カ所に貼付する。**既往歴** いずれも治療歴(内服歴、入院通院歴)を有するものを既往歴とする。「糖尿の気がある」などや「検診でひっかかった」などがあっても治療していないものは含めない。

血栓症と脳疾患など、項目が重複する疾患はどちらかのみに記載する。

近視の有無をチェックする。自然流産歴は女性のみ尋ねる。

血栓症は心筋梗塞、脳梗塞などの動脈性血栓症、肺梗塞、深部静脈血栓症などの静脈血栓症をさす。

**発症時年齢** 発症(初めて症状を認めた)時期の年齢とする。**運動歴** 発症時のスポーツ歴がある場合に記載する。**発症時、現在職業** 職業において主とする作業によって分類する。

強作業 — 短時間に全身の力を用いる作業。建築業、農業、短距離運送業など。

中作業 — 多くは立位だが、定常状態で長時間続けられる作業。飲食店、営業、工場勤務、長距離運送業など

軽作業 — 多くは坐位作業で、精神的作業を含む。事務作業、タクシーなど。

家事労働 — 主婦、家事手伝い。

**喫煙歴** 喫煙開始年齢と終了年齢、平均(もしくは現在)の喫煙本数を記載。一旦中止後に再開したものは継続しているものとみなす。**アルコール歴** アルコール歴の有無を確認すること。

飲酒開始年齢と調査時までの継続もしくは禁酒時の年齢を記載する。

通常の飲酒頻度、量と最もお酒を飲んでいていた時期と期間、頻度、量を記載する。

ビール 缶 350ml か 500ml 小瓶 330ml 中瓶 500ml 大瓶 633ml。

焼酎 ロック、水割り、お湯割りともに2杯=1合で計算。ストレートは1杯=1合。

日本酒 1杯=1合で計算。

ウイスキー ロック、水割り、ストレートともに1杯で計算。20杯で1本。

Flasher(飲酒すると顔が赤くなる人)か Non-flasher(飲酒しても顔が赤くならない人)を選択する。

**CAGE** アルコール依存症に関する以下の4つの質問からなる。

- 1.減量 — 「あなたは今までに、自分の酒量を減らさなければいけないと感じたことがありますか？」
- 2.否定 — 「あなたは今までに、周囲の人に自分の飲酒について批判されて困ったことがありますか？」
- 3.罪悪感 — 「あなたは今までに、自分の飲酒についてよくないと感じたり、罪悪感をもったことがありますか？」
- 4.迎え酒 — 「あなたは今までに、神経を落ち着かせるために朝酒や迎え酒を飲んだことがありますか？」

**ステロイド全身投与歴** ステロイド歴の有無を確認すること。

該当する疾患全てに○をつけ、最も診断が早い疾患番号と年齢を記載する。

ステロイドの種類と投与方法について記載する。

投与期間は量に関係なく、全投与期間を記載する。

内服ステロイドの最高投与量と維持量について記載する。維持量には、現在の投与量もしくは既に投与終了している場合には最も投与期間が長かった量を記載する。

パルス投与は量を別に記載する。

