Epub 2003 Aug 11.

8) Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. Circulation. 2002 Sep 3;106(10):1211-8.

9) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation. 1998 May 5;97(17):1695-701.

10) Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, Kaneuji A, Katsuda S. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. J Orthop Sci. 2004;9(5):509-15.

11) Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. Circ Res. 2003 Jan 10;92(1):81-7.

12) Drescher W, Li H, Lundgaard A, Bünger C, Hansen ES. Endothelin-1-induced femoral head epiphyseal artery constriction is enhanced by long-term corticosteroid treatment. J Bone Joint Surg Am. 2006 Nov;88 Suppl 3:173-9.

高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド骨壊死についての検討

趙嘎日達、山本卓明、池村　聡、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、岩本幸英
（九州大学大学院医学研究院　整形外科）

本研究の目的は、ステロイド性骨壊死家兎モデルにおける高コレステロール血症の影響を検討することである。市販の高コレステロール食を2週間与えた28週齢以上の雄日本白色家兎20羽（CHOL群）と、通常食を与えた20羽（CTR群）に対して、メチルプレドニゾロン20mg/kgを単回筋注し、2週後に犠牲死とした。CTR群ではステロイド投与後に高コレステロール血症、中性脂肪高値が認められ、骨壊死発生率は60%（12/20）であった。一方、CHOL群はステロイド投与前から著明な高コレステロール血症を呈したが、骨壊死発生率は15%（3/20）と有意に低かった。

1. 研究目的

ステロイド性骨壊死発生に脂質代謝異常が関連している可能性が報告されている[1-4]。しかし、コレステロールや中性脂肪などの脂質がステロイド性骨壊死発生に関与する詳細なメカニズムはまだ明らかとされていない。本研究の目的はステロイド性骨壊死家兎モデルにおける高コレステロール血症の影響について検討する事である。

2. 研究方法

実験1):

28週齢以上の成熟日本白色家兎20羽に市販の高コレステロール食を投与しCHOL群とし、他の20羽に通常食を投与しCTR群とした。投与開始から2週後両群ともメチルプレドニゾロン20mg/kgを一回右殿筋内に注射し、投与開始4週後に犠牲死とした。

実験2):

高コレステロール食の主なコレステロール成分であるラノリンを3%の割合で通常食と混ぜて家兎20羽に投与しLA群とした。投与開始から2週後両群ともメチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に注射し、投与開始4週後に犠牲死とした。

三群共に犠牲死まで1週毎に採血し、血中脂質を測定した。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判定した。

（倫理面への配慮）

本研究は，九州大学大学院医学研究院付属動物実験施設論理委員会の承認を得て行われた。

3. 研究結果

実験1)

血中トータルコレステロールは、CHOL群では高コレステロール食投与した後に急速に上昇しており、CTR群と比べ、－1W から 2W まで高値であった（1、P<0.0001）。中性脂肪はステロイド投与後両群とも有意に上昇していたが、CTR群の方がCHOL群より有意に高値であった（図2、P<0.0001）。血中 LDL/HDL 比はCHOL群の方がCTR群より有意に高値であった（図3、P<0.0001）。

CHOL 群の骨壊死発生率は 15%（3/20 羽）であり、CTR 群（60%: 12/20 羽）に比し有意に低かった（図4、P=0.003）。この結果から、高コレステロール食中の成分の関与を疑い、主なコレステロール成分であるラノリンに注目した。

実験2)

LA 群の血中脂質について測定した結果、トータルコレステロールとLDL/HDL比はCTR群と比べ有意に高値であり、中性脂肪は CTR 群の方が高く、実験 1)の

CHOL 群と同じ傾向であった(図 5)。骨壊死発生率は20 分の 2 羽、10%で、CTR 群と比べ有意に低かった(図6)。

図 1:血中トータルコレステロール(CHOL 群/CTR 群)

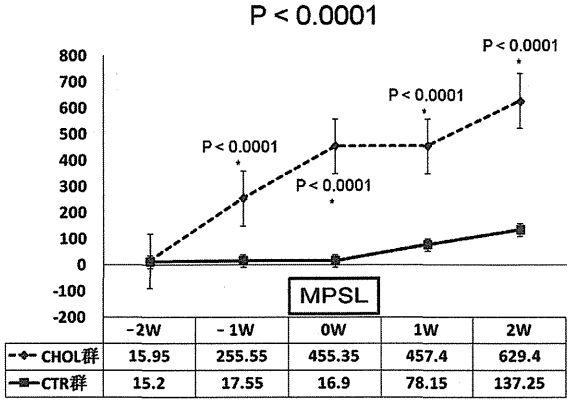


図 2:血中トータル中性脂肪(CHOL 群/CTR 群)

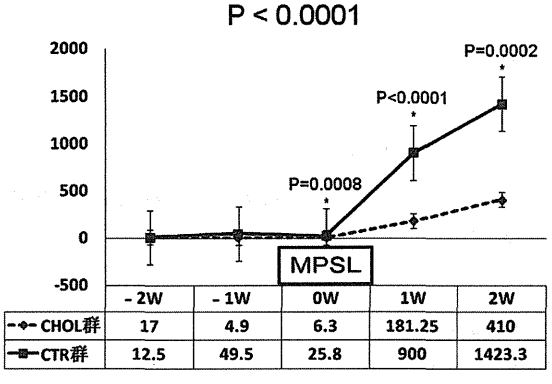


図 3:血中 LDL/HDL 比(CHOL 群/CTR 群)

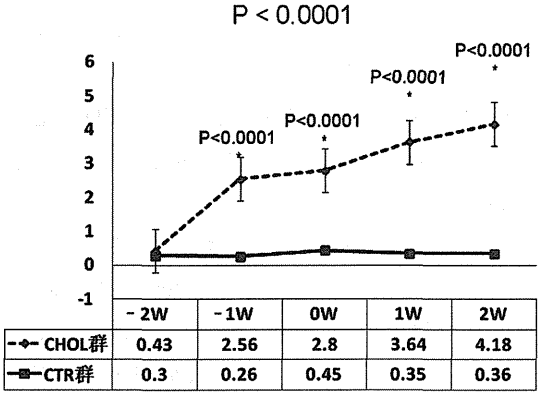


図 4:骨壊死発生率(CHOL 群/CTR 群)

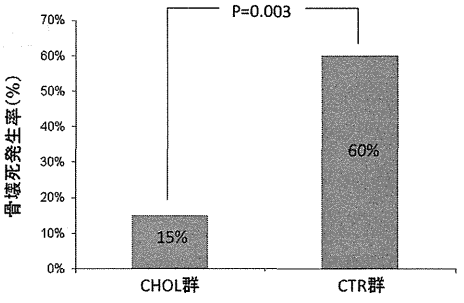


図 5:血中脂質(LA 群/CTR 群)

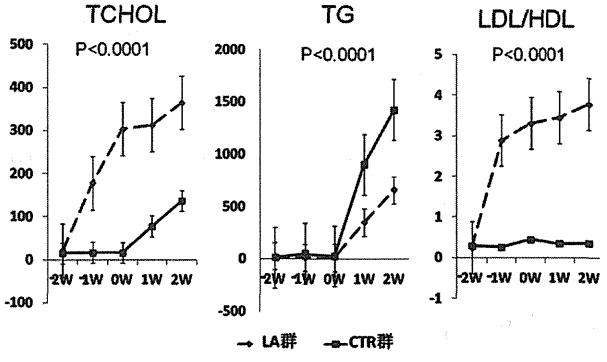
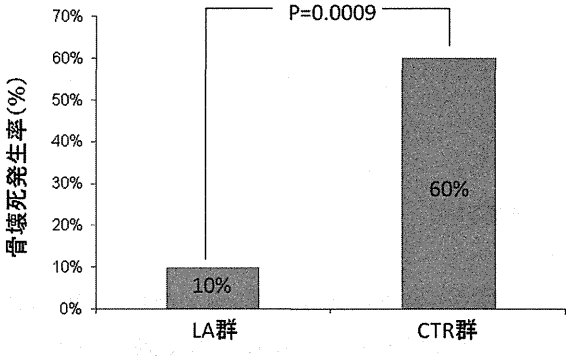


図 6:骨壊死発生率(LA 群/CTR 群)



4. 考察

ステロイド性骨壊死に脂質代謝異常が関連している可能性が報告されている [1-4]。しかし、本研究では、トータルコレステロール、LDL/HDL 比が高値であるCHOL 群の骨壊死発生率は CTR 群(60%)と比べ有意に低かった。

ラノリンは高コレステロール食の主なコレステロール成分であるが、羊毛脂とも呼ばれ、羊毛から造られる脂肪様物質である。本研究では、LA 群の脂質測定結果もCHOL 群と同じ傾向であり、壊死発生率も CTR 群と比べ有意に低かった。その要因としては、ラノリンの中に

多量に存在し、コレステロールなどのステロイド化合物の前駆体であるラノステロールがステロイドと競合した可能性などが考えられるが、今後さらなる検討が必要と考えられる。

5. 結論

高コレステロール食を投与した家兎におけるステロイド性骨壊死について検討した。高コレステロール投与家兎は有意にコレステロールが上昇したが、骨壊死発生は抑制されていた。

6. 研究発表

1. 論文発表

1) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. A histopathological evaluation of a concave-shaped low-intensity band on T1-weighted MR images in a subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Skeletal Radiol. 2010; 39: 185-188.

2) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. The radiological outcome analyses of transtrochanteric curved varus osteotomy for oateonecrosis of the femoral head. J bone joint surg Br. 2010; 92-B: 781-86.

2. 学会発表

1) 趙嘎日達、山本卓明、池村　聡、本村悟朗、岩崎賢優、山口亮介、岩本幸英：大腿骨頭前方回転骨切り術後の関節症性変化の進行に及ぼす因子に関する検討、第121回西日本整形・災害外科学会学術集会. 福岡、6. 11-12. 2011.

2) 趙嘎日達、山本卓明、池村　聡、本村悟朗、岩崎賢優、山口亮介、岩本幸英：大腿骨頭前方回転骨切り術の関節症性変化の進行に及ぼす因子の検討、第38回日本股関節学会学術集会. 鹿児島、10. 7-8. 2011.

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) Yamamoto T, et al. Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues: corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. Arthritis Rheum. 1997; 40: 2055-2064.

2) Miyanishi K, et al. A high low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a potential risk factor for corticosteroidinduced osteonecrosis in rabbits. Rheumatology 2001;40: 196-201.

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: 3387-91.

4) Wang GJ, et al. Cortisone induced bone changes and its response to lipid clearing agents. Clin Orthop 1978;130: 81-5.

ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試み
-SLE 新患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)

ステロイド性骨壊死発生予防を目指して、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を計画した。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行った。

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及ぼすステロイド感受性に関するゲノム解析を行った。

2. 研究方法

使用薬剤は、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 [1]、家兎でのタチオンによる予防効果 [2]、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 [3]、鶏でのスタチンによる骨壊死予防効果 [4]、家兎での抗血小板薬による予防効果 [5]、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、当面は本プロトコー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 ion 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 16th 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 51:789-793, 2012.

SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発症率に関する ワルファリンとスタチンの効果

多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵（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）

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、ワルファリンとスタチンを用いて SLE における ONF の発生・発症を予防する研究を行なってきた。今回は、既に終了した多施設共同研究の症例に加えてそれ以後の症例も含めた当施設単独での予防投与の成績に関し、特に ONF 発症の予防について検討を行った。予防投与群は 3 か月間投薬を行った群と少なくとも 1 か月以上服薬した群を設定し、予防を行わなかった群と比較した。予防完遂群 27 例、1 か月以上投与群 34 例、対照群 12 例であった。ONF 発生率はそれぞれ 19%、24%、42%、ONF 発症率は 7%、9%、25%であった。ONF 非発症の生存率は予防完遂群、1 か月以上投与群ともに対照群よりも良好であった。予防群における発生率、発症率は前回の多施設共同研究とほぼ同程度であったが、非発症率の推移からはワルファリンとスタチンによる予防の有効性が示唆された。

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）において好発する。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）。ONF 発生時には無症状であるが、その約 1/3 では数年の後に股関節痛が生じて、これを ONF の発症と呼ぶ。ステロイド性 ONF はときに患者の QOL を著しく阻害し、人工関節置換術が必要なことがあるため、その予防法の確立は重要な課題である。我々は以前より ONF の予防に関する研究をおこなってきた。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。2003 年から 2010 年まで多施設共同で行ったワルファリンとスタチンを用いた予防研究では、ONF の発生率は 23%であった（3）。この研究では対照群をおかなかったが、過去に行ったワルファリン単独での予防研究（4）におけるコントロールの ONF 発生率と比べると 10%ほど低い値であった。

当施設ではその後もしばらく同じ予防法を行っていたが、その後当研究班にて新たな ONF 予防に関する臨床研究が立案されたために中断した。今回はこの共同研究前後の症例も含めて、当施設単独での症例についての成績をまとめ、特に ONF 発症率に注目して解析を行った。前回の臨床研究では対照群をおかなかったが、今回は 2 剤による臨床研究を開始する以前の症例と終了後の無投薬例、および組み入れ基準に該当せず予防を行わなかった症例を対照群として、ONF 発生および発症の頻度と推移について比較を行った。

2．研究方法

ONF 予防研究の対象と方法は既報（3）の通りである。多施設共同研究は 2003 年から 2010 年にかけておこなわれたが、今回はそれ以前（2001～2003 年）の症例と、共同研究終了後に継続して同じ予防投薬を行った症例、

あるいは無投薬例までを対象とし、当施設で治療を行った症例に限定した。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、除外項目としては、①血小板数が70,000/μl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、

表1 対象症例の臨床所見

	予防なし (n=12)	ワルファリン+スタチン	
		3か月投与 (n=27)	少なくとも1か月投与 (n=34)
女性 (n)	10 (83%)	23 (85%)	30 (88%)
年齢	43 (15)	32 (12)	33 (14)
ステロイド初期量 (mg/日)	52.5 (8.7)	48.5 (7.7)	49.7 (9.4)
パルス療法 (n)	3 (25%)	6 (22%)	10 (29%)
免疫抑制剤 (n)	7 (58%)	12 (25%)	15 (25%)
腎症 (n)	5 (42%)	15 (56%)	19 (56%)
中枢神経症状 (n)	2 (17%)	3 (11%)	4 (12%)
抗リン脂質抗体 (n)	4 (33%)	11 (41%)	14 (41%)
ステロイド開始～退院 (週)	10.0 (3.0)	9.1 (2.8)	10.1 (3.9)
総コレステロール (mg/dl)	161 (44)	156 (45)	161 (43)
補体C3 (mg/dl)	55 (21)	53 (20)	54 (26)
血小板数 (万/mm3)	14 (9)	21 (11)	20 (11)

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がある患者、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、スタチンとしてはシンバスタチンあるいはアトルバスタチンを投与した。ワルファリンとスタチンはステロイド治療開始後3か月間継続した。ONFの発生は股関節MRIで判定し、共同研究ではステロイド治療開始より3か月後と1年後にMRIを行ったが、それ以後は6か月～1年半後の1回のMRIでも判定可とした。発症は股関節痛の出現であるが、それに対してNSAIDの投与が開始された日を発症時とした。

以前の研究では予防投薬を3か月間継続できた症例のみを組み入れていたが、治療初期が最も重要な期間であるとの考えから、少なくとも1か月間は予防投薬が行われた群も設定し、前者を予防完遂群、後者を1か月以上投与群とした。つまり後者は前者の症例に1～3か月間投与された症例を加えた群である。対照群は主に共同研究期間前後のワーファリン投与を行わなかった症例と、血小板減少など何らかの理由で投与ができなかった症例よりなる。スタチンについては対照群の症例でもステロイド投与後の高脂血症に対して投与されていたが、これまでの報告でスタチン自体にはONF発生予防効果が認められていないことから(5,6)、スタチン投与の有無については問わないこととした。

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) 患者背景と予防投与の状況

対象症例の臨床所見を表1に示す。対照群は2001年～2002年の積極的な予防投薬を行っていなかった時期および2012年以降の予防研究の終了後の症例や、血小板数が低い、重症、合併症、などがその理由であった。スタチンについては、血清コレステロール値の上昇により使用した症例も多く見られたが、投与開始時期はステロイド開始後2か月程度からであった。予防投与症例は34例であるが、そのうち7例は1か月～2か月後に中止となっていた。中止理由は、血球減少、肝障害、過多月経、皮疹などであった(7)。予防投与群として、3か月の投与を完遂した群(完遂群、27例)に加えて、1か月以上3か月未満の投与例(1か月以上投与群、34例)を設定した。

年齢は対照群でやや高い傾向があった。ステロイド初期量、パルス療法は差がなかったが、免疫抑制剤の投与は対照群でやや多かった(有意差なし)。腎症、中枢神経症状、抗リン脂質抗体陽性率などはほぼ同等であり、治療開始から退院までの期間も差を認めなかった。検査所見では血小板数が対照群で低い傾向があった。

表2 ワルファリンとスタチンによるONFの予防効果

	予防なし (n=12)	ワルファリン+スタチン	
		3か月投与 (n=27)	少なくとも1か月投与 (n=34)
ONF発生	5 (41.7%)	5 (18.5%)	8 (23.5%)
ONF発症	3 (25.0%)	2 (7.4%)	3 (8.8%)

2) ONF発生率と発症率

ONFの発生率と発症率を表2に示す。発生率は予防完遂群で27例中5例(18.5%)、1か月以上投与群で34例中8例(23.5%)、対照群で12例中5例(41.7%)であった。発症率はそれぞれ2例(7.4%)、3例(8.8%)、3例(25.0%)であり、いずれも対照群と比べて予防投与群で低い傾向があったが、統計学的に有意な差は認めなか

った。

図1 ONF非発症率の推移

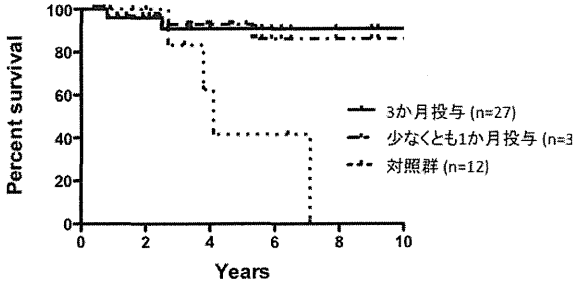
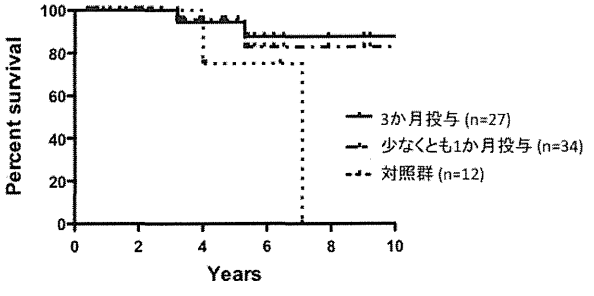


図2 人工股関節置換術非施行率の推移



ONF 発生例における発症率は予防完遂群 5 例中 2 例(40%)、1か月以上投与群 8 例中 3 例(38%)、対照群 5 例中 3 例(60%)であった。ONF 発症例では完遂群の 2 例は 3 年 3 か月後と 6 年後に人工骨頭置換術(THA)を行った。1 か月以上投与群ではさらに 1 例が 5 年後に、また対照群では 4 年後と 7 年後に THA が行われていた。対照群の残りの 1 例は 2 年 9 か月後から股関節痛に対して NSAID 投与が開始された。

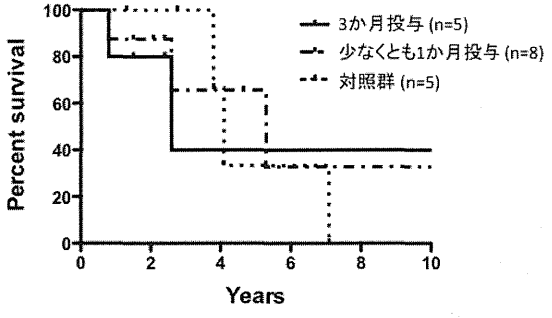
ONF 非発症継続率の生存曲線を図に示す(図1)。予防完遂群、1か月以上投与群ともに非発症の継続率は対照群と比べて有意に良好であった(予防完遂群 vs 対照群 p=0.0067、1か月以上投与群 vs 対照群 p=0.0048)。人工股関節置換術非施行の生存率については群間に有意な差は認めなかった(図 2)。また、ONF 発生例におけるステロイド治療開始からの非発症率の推移に関しても有意な差を認めなかった(図 3)。

3) ONF 発生例と非発生例の比較

ONF の発生例と非発生例についての比較を行った。対象症例は予防の有無にかかわらず全症例についてと、1 か月以上予防投与施行群について、それぞれ検討を行った。患者背景では、年齢、ステロイド投与量、パルス療法、腎症の頻度などには差を認めなかったが、CNS ループスの合併率は ONF 発生例でやや多かった。

我々は以前より、ONF 発生例ではステロイド投与後の総コレステロール値やアルブミン値の上昇が強いことを報告してきた(3, 8)。1 か月以上投与群における ONF 発生例と非発生例について治療前と治療 1 か月後の総コレステロール、補体 C3、血小板数を調べたところ、ONF 発生例で治療 1 か月後の総コレステロール値が有意に高値であり、発生例の中央値は 248 mg/dl、非発生例の中央値は 207 mg/dl であった。

図3 ONF発生例における非発症率



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)。そして MRI における ONF の発生はステロイド治療開始後早期に出現することより治療早期の予防が重要と考え、ステロイド治療開始と同時に抗凝固薬を投与する予防研究を行ったところ、軽度の ONF 発生率の低下が認められた(4)。またステロイド投与後に血清コレステロール(TC)の急激な上昇が認められ、ONF 発生患者で TC 上昇の程度が強いことが明らかとなり、 TC 上昇が ONF 発生に関与する可能性が示唆された(8)。さらに SLE 以外のステロイド投与患者においてスタチンにより ONF の発生、発症が減少したとの報告もあり(9)、スタチンの可能性に注目された。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の時と同等であった(3)。この研究は当施設を中心とした多施設共同で行われ、コントロールをおかない single arm の研究であったが、今回は当施設の症例に限定し、ワルファリンの投与を行わなかった群を対照群として比較検討を行った。

ONF の発生率および発症率は予防投与により以前の報告と同様に軽度低下し 20%前後となったが、今回の調査では対照群の発生率、発症率が高い(41.7%および 25.0%)傾向が見られた。対照群の患者背景では免疫抑制剤使用率がやや高い以外に特に大きな差異は無かったが、症例数が少ないことが影響している可能性が考えられる。一般的な SLE における ONF の発生率については、我々のこれまでの研究では 33%(8)および 34%(4)であり、厚生労働省研究班の他のスタディでは 25%(石田)、30%(関谷)と報告されている。一方予防投与群では今回は3か月投与群に加えて、少なくとも1か月投与した群も設定したが、ONF 発生率は前者でやや低かった。これは1か月から3か月までで中断した患者7例中3例(43%)に ONF が発生したためである。ごく少数例で評価は難しいが、1か月投与では不十分である可能性は否定できない。一方、発症率の経過に関しては生存曲線でみるとあきらかに予防群(完遂群および1か月以上投与群)において良好であった(図1)。これは対照群で長期観察している患者が少ない(ONF 発生で7年以上非発症の患者はいない)ことも関係していると考えられた。ONF が発生した例における臨床的発症までの推移は3群の間に差はなかったが(図3)、これからは、ワルファリン等の予防投与を行っても、一度 ONF が発生すれば同じような臨床経過をたどり、半数程度は発症にいたる可能性が考えられた。これまでの予防研究をまとめるとワルファリンを含む投薬により ONF 発生率を 10～15%ほど低下させることが可能ではないかと推察されるが、これを統計学的な手法を用いて明らかにするには 100 例以上の症例数が必要になると思われた。

ONF 発生例と非発生例における比較に関しては、これまでにステロイド治療1か月後の TC や補体 C3 が発生例でより上昇する事を報告してきたが(3、8)、今回の検討でも同様に TC 高値が示された。この結果は、ONF の原因としてコレステロール自体が重要なのか、あるいは TC 上昇をひきおこすメカニズムにより生じる事象(他の脂質やメディエーターの産生など)が重要なのかは定かではない。スタチンによる ONF 発生抑制効果が認められていない(5、6)ことからは後者が有力と思えるが、詳細は不明と言わざるをえない。

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は ONF 発症の抑制効果が認められた。ONF 発生に対しても軽度の抑制効果は期待できると考えられるが、統計学的に予防効果を証明するためには多数例での検討が必要であると考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

1) Koarada S, Tashiro S, Nagao N, Suematsu R, Ohta A, Tada Y. Increased RP105-Negative B Cells in IgG4-Related Disease. The Open Rheumatology Journal 2013; 7:55-57.

2) Koarada S, Tada Y. Autoantibody-producing RP105-negative B cells in human and a murine model of lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus (SLE): Prevalence, pathophysiology and prognosis. Koarada S (Eds) Nova Science publishers Inc, 2013:159-166.

3) Koarada S, Sadanaga Y, Nagao N, Tashiro S, Suematsu R, Tada Y. et al. ILLUSTRATED OVERVIEW OF THE PREVALENCE AND CLINICAL SYMPTOMS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Systemic lupus erythematosus (SLE): Prevalence, pathophysiology and prognosis. Koarada S (Eds) Nova Science publishers Inc, 2013:1-48.

4) 多田芳史. 成人Still病に対するアナキンラの効果. リウマチ科 2013: 50:233-237.

5) 本池 悠、田代知子、永尾奈津美、末松梨絵、小荒田秀一、多田芳史. 他後腹膜線維症の所見を呈した洞組織球症の1例. 九州リウマチ 2013:33: 119—124.

6) 水田和孝、末松梨絵、貞永裕梨、永尾奈津美、田代知子、多田芳史 他. 後腹膜神経鞘腫を合併したRS3PE症候群の一例. 九州リウマチ 2013:33: 108-113.

7) 近江雅代、鷲尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、多田芳史、他. 全身性エリトマトーデス発症に関連する食事因子～栄養素等摂取状況および食品群別摂

取について～. 日本病態栄養学会誌 2013:16: 99—106.

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) 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 23 年度総括・分担研究報告書 244-248.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵、長澤浩平. 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効果における問題点の検討. 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 24 年度総括・分担研究報告書 247-250.

8) 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.

9) Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthop 2001; 386: 173-178.