

血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討

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

45羽の成熟日本白色雄家兔を2群に分類した。Fasudil(ファスジル)投与群(25羽)には、メチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil(15mg/kg)+生理食塩水 50mlを7日間、1日2回30分かけて点滴静注を行った。Control群(20羽)にはMPSL20mg/kg1回筋注のみ行った。2週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った結果、Fasudil投与群の骨壊死発生率は32%(8/25羽)であり、Control群(75%:15/20羽)に比し有意に抑制されていた($P<0.01$)。

1. 研究目的

ステロイド性骨壊死発生のメカニズムの1つとして、血栓や塞栓などの閉塞性病変が示唆されているが、人および動物モデルにおける検討において、実際に動脈の閉塞が確認できた例は極めて少ない^{1,2)}。また、大量ステロイド投与が血管に及ぼす影響として、NOの産生低下を介した血管内皮障害や、endothelin-1(ET-1)などの血管平滑筋収縮物質の惹起によるspasmが起こり得ることが報告されている^{3,4)}。

脂質代謝異常、凝固能亢進、血管運動性障害などがステロイド性骨壊死の病因として報告されており^{5,6)}、我々はspasmに着目して、血管運動性と骨壊死発生との関連について検討した。

2. 研究方法

実験1) 血管攣縮予防薬 Fasudil(ファスジル)を用いた骨壊死発生率の検討(図1)

45羽の成熟日本白色雄家兔を2群に分類した。Fasudil投与群(25羽)には、メチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil(エリル[®]旭化成ファーマ)(15mg/kg)+生理食塩水 50mlを7日間、1日2回30分かけて点滴静注を行った。2週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った¹⁾。また、Fasudil および Hydroxyfasudil(Fasudilの第一代謝物で薬理効果を有する)の血中濃度を投与開始後30分、1.5時間、7時間の3ポイントで計測した。Control群(20羽)にはMPSL20mg/kg1回筋注のみ行った。

実験2) 早期病変における免疫組織学的検討(図1)

成熟日本白色雄家兔 10羽をMPSL+Fasudil群(5羽)、MPSL単独群(5羽)に分類した。MPSL筋注後24時間で犠牲死とし、大腿骨・上腕骨近位部の骨髄を摘出し、ET-1と親和性が高く主に血管平滑筋に存在する、ET_A受容体の発現を検討した。

(倫理面への配慮)

本実験は、九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設倫理委員会の承認を得て行われた。

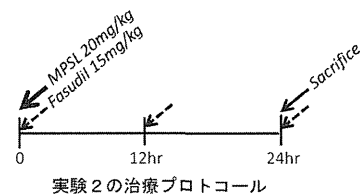
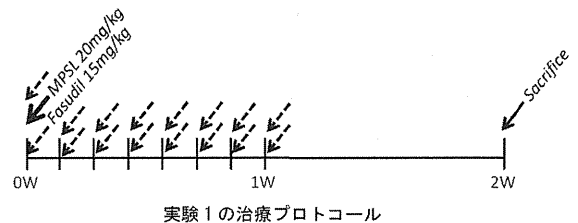


図1 実験1、2の治療プロトコール

3. 研究結果

実験1)

Fasudil投与群の骨壊死発生率は32%(8/25羽)であり、Control群(75%:15/20羽)に比し有意に抑制されていた(図2)。

血中濃度(Fasudil+Hydroxyfasudil)は、点滴開始後

30分が、平均 3312±982ng/ml、1.5時間値:812±237ng/ml、7時間値:40±23ng/mlであった。

実験 2)

まず、 α アクチンで血管平滑筋を同定した(図 3A)。血管平滑筋における ET_A 受容体の発現は、MPSL + Fasudil 群は MPSL 単独群に比し ET_A 受容体の発現が抑制されていた(図 3B、C)。

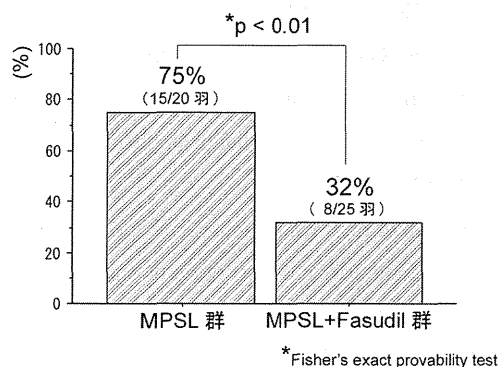


図 2 骨壊死発生率

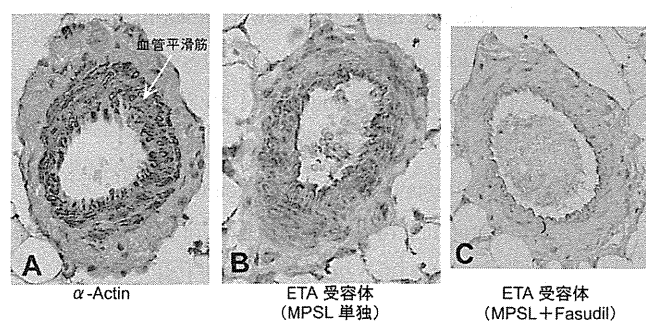


図 3 免疫組織化学的染色

4. 考察

本研究における Fasudil 投与群の骨壊死発生率は 32%であった。これは、過去の単剤投与による骨壊死予防実験の結果と同程度であった^{5,7,8)}。血中濃度に関しては、点滴開始後 30分、1.5時間値共にヒトでの研究報告の 5~10 倍、7時間値も、Rho-kinase を阻害する必要血中濃度よりも高かった⁹⁾。更に本研究では薬剤を 1日 2 回投与していたことより、薬剤投与期間中、高い血中濃度が維持出来ていたと考えられる。従って、脂質代謝異常、凝固能亢進、血管運動性障害といった多面的作用により骨壊死に至ることが推察されている中で、本研究では、Fasudil により血管運動性障害をある程度予防できたことより、骨壊死発生率を半分程度(75%→32%)に抑制できたと考えられた。

骨壊死の病因に関しては、NO 産生低下や活性酸素の上昇といった血管運動性障害の経路に vasospasm が関与していることが示唆された。

5. 結論

- ① MPSL+Fasudil 群の骨壊死発生率は 32%であり、MPSL 単独投与群に比し、有意に骨壊死発生率が抑制されていた。
- ② 免疫組織化学的検討により、血管平滑筋における ET_A 受容体の発現は、Fasudil 投与により抑制されていた。
- ③ 血管攣縮が骨壊死発生のメカニズムに関与している事が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1128-1132.
- 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. MRI evaluation of collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older: the differentiation of subchondral insufficiency fracture from osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:W63-68.
- 3) 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.
- 4) Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, Motomura G, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. The radiological outcome analyses of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:781-786.
- 5) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y. Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study comparing high and low alcohol doses. *Int J Exp Pathol*. 2011;92:290-295.

2. 学会発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Zhao G, Nakashima Y, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y. Prediction of

the outcome of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis. The AAOS 2010 Annual Meeting. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.

- 2) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Collapsed femoral heads in patients 60 years of age or older: histopathologic correlation with MRI. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- 3) Ikemura S, Yamamoto T, Nishida K, Motomura G, Iwamoto Y. Gender difference in the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- 4) Ikemura S, Yamamoto T, Iwasaki K, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y. Bone marrow fat cell changes in alcohol-treated rabbits. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. March 9–13, 2010, New Orleans, Louisiana, USA.
- 5) 池村聡、山本卓明、岩崎賢優、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩本幸英:アルコール投与家兎における骨髓脂肪細胞径の検討、第 83 回日本整形外科学会学術総会.東京、5.27–30. 2010.
- 6) 池村聡、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英:大腿骨頭の圧潰を呈した 60 歳以上症例における病理組織学的所見と MRI 所見の対比、第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会.京都、10.14–15. 2010.
- 7) 池村聡、山本卓明、岩崎賢優、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩本幸英:アルコール投与家兎における脂質代謝異常、第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会.京都、10.14–15. 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) 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) Hirano K, et al. Histopathologic alterations of retinacular vessels and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;342:192–204.
- 3) Iuchi T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2003;92:81–87.
- 4) Drescher W, et al. Endothelin-1-induced femoral head epiphyseal artery constriction is enhanced by long-term corticosteroid treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:173–179.
- 5) 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.
- 6) Kerachian MA, et al. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114:121–128.
- 7) 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.
- 8) Kuribayashi M, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010;81:154–160.
- 9) Suzuki Y, et al. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2008;48:241–247.

高コレステロール食を投与した家兔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兔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兔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兔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ことである。

2. 研究方法

実験 1):

28週齢以上の成熟日本白色家兔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リンを3%の割合で通常食と混ぜて家兔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附属動物実験施設倫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リんに注目した。

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)

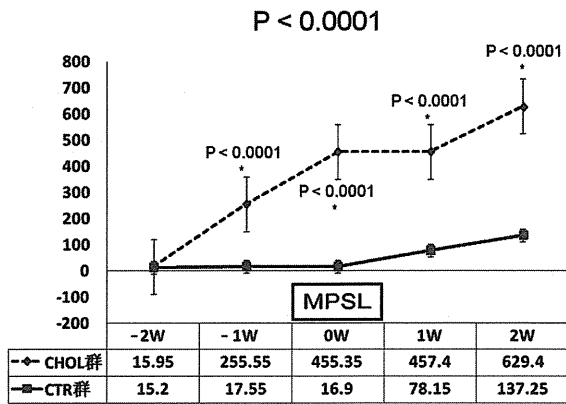


図 2: 血中トータル中性脂肪(CHOL 群/CTR 群)

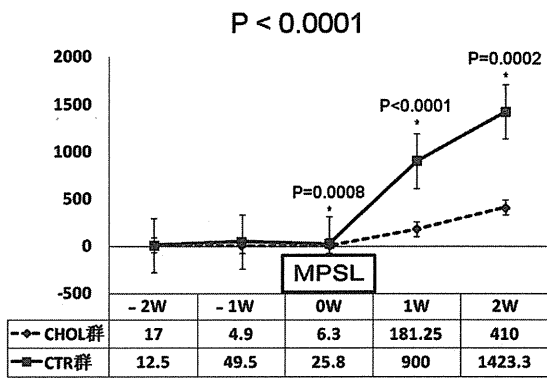


図 3: 血中 LDL/HDL 比(CHOL 群/CTR 群)

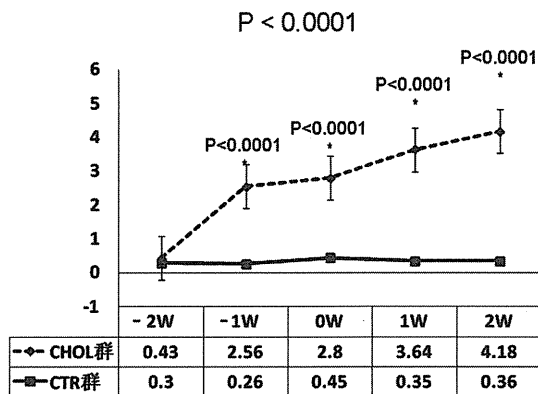


図 4: 骨壊死発生率(CHOL 群/CTR 群)

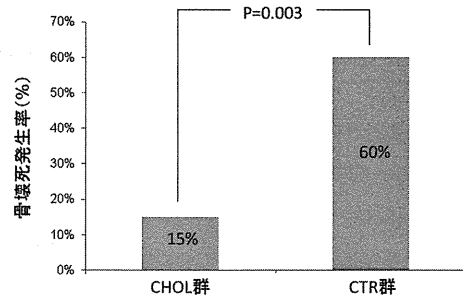


図 5: 血中脂質(LA 群/CTR 群)

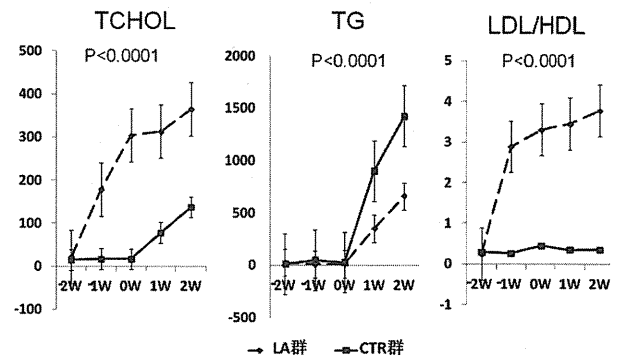
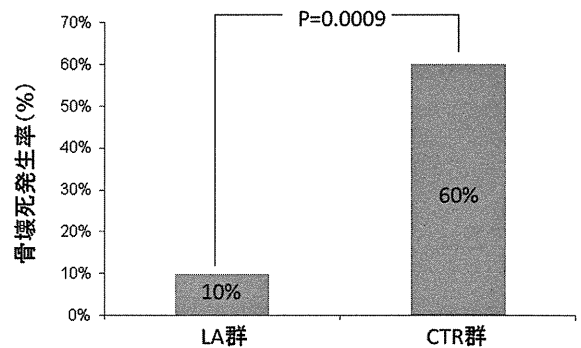


図 6: 骨壊死発生率(LA 群/CTR 群)



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 osteonecrosis of the femoral head. *J bone joint surg Br.* 2010; 92-B: 781-86.

2. 学会発表

- 1) 趙嘸日達、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) 趙嘸日達、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 corticosteroid-induced 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 (九州大学大学院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

- 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

of steroid-induced osteonecrosis in rabbits
Rheumatology 51: 789-793, 2012.

2. 学会発表

- 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

- 特許の取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

8. 参考文献

- 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.
- Ichiseki T, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. J Orthop Sci. 2004;9:509-515.
- 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.
- Cui Q, et al. The Otto Aufranc Award. Rosvastatin prevent steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1997;344:8-19.
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y: Effects of an antiplatelet drug on the prevention

ワルファリンとスタチン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: 多施設共同研究

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

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)

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、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。両剤のどちらか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)

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%)

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。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

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

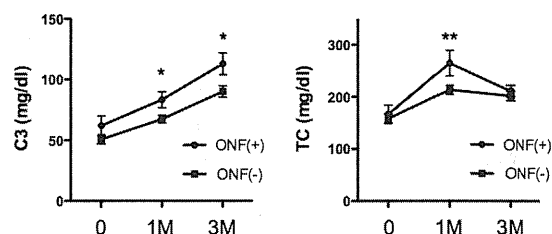
計学的には有意差を示さなかった。一方、ワルファリン単独予防群と比べると、今回の成績は同等であり(発症:26% vs 23%、発症:6.5% vs 8.6%)、この結果からはワルファリン単独投与に加えてスタチンを追加投与した影響は見いだせなかった。

3) ONF 発症例と非発症例の比較

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。発症例の平均年齢は30.4歳と、未発症の平均(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発症群と非発症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症群では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発症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±9.0 mg/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発症例は治療開始後のC3

図1. 補体C3と血清コレステロール値の推移



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。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か月間に急激な上昇(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に、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

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* 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.

ワルファリンとスタチンによるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防における

継続率と中止に関する検討

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、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きらかにするために、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/ μ 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

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%)

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。

3. 研究結果

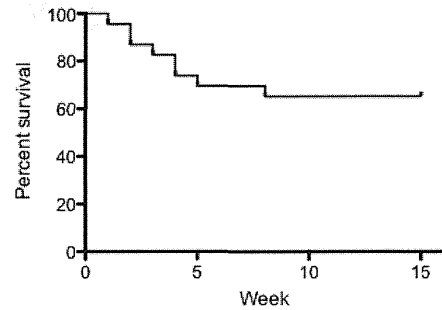
1) 予防研究の概要と結果

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

図1 ワルファリンとスタチンの継続率



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く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

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)

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(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くと考えられた。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. 全身性エリテマトーデスと 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.

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発症に関するワルファリンとスタチンの効果：当施設における成績

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、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こななかったが、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こななかったが、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/ μ 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、

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/mm ³)	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、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ル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

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%)

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。

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

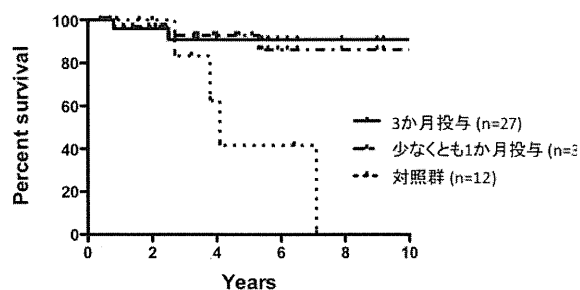
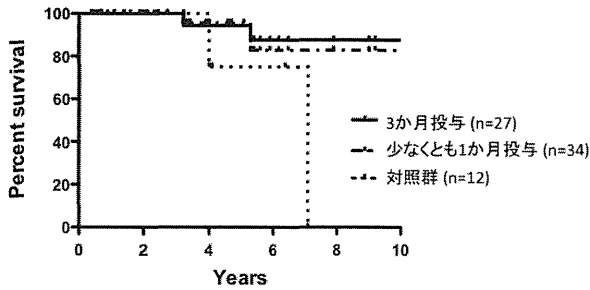


図2 人工股関節置換術非施行率の推移



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。

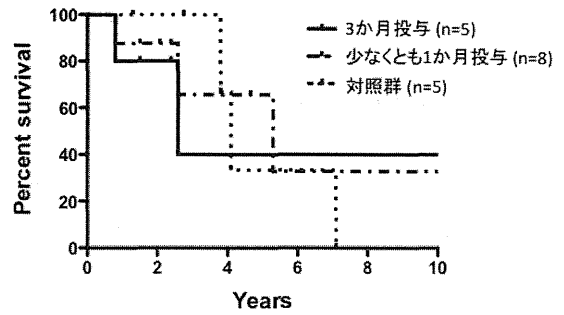
ONF 非発症継続率の生存曲線を図に示す (図 1)。予防完遂群、1か月以上投与群ともに非発症の継続率は対照群と比べて有意に良好であった (予防完遂群 vs 対照群 $p=0.0067$ 、1か月以上投与群 vs 対照群 $p=0.0048$)。人工股関節置換術非施行の生存率については群間に有意な差は認めなかった (図 2)。また、ONF 発生例におけるステロイド治療開始からの非発症率の推移についても有意な差を認めなかった (図 3)。

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、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、