

ランソプラゾールによるステロイド関連大腿骨頭壊死症の 発生予防試験の結果

小助川 維摩、館田 健児、山下 敏彦 (札幌医科大学 整形外科)
 名越 智 (札幌医科大学 生体工学・運動器治療開発講座)
 岡崎 俊一郎 (北海道大野記念病院 整形外科)
 高橋 裕樹、山本 元久、鈴木 知佐子 (札幌医科大学附属病院 免疫・リウマチ内科学)
 向井 正也 (市立札幌病院 リウマチ・免疫内科)
 村上 理絵子 (JR 札幌病院 リウマチ科)

本学では、ステロイド関連及びアルコール関連大腿骨頭壊死症の動物モデルを確立し、これらのモデルを用いて特発性大腿骨頭壊死症の発生メカニズムの研究を行ってきた。その発生機序に自然免疫機構を担う toll-like receptor (TLR) を介した pathway が関与していることが明らかとなり^{1,2)}、この成果を元に、先行試験として抗炎症作用が報告されているプロトンポンプ阻害剤ランソプラゾールをステロイド投与と同時に免疫疾患患者に行うことで、ステロイド性大腿骨頭壊死症をある程度予防することができた。

上記を踏まえ、臨床での同剤の特発性大腿骨頭壊死症に対する薬剤効果を検討したので報告する。

1. 研究目的

プロトンポンプインヒビター、ランソプラゾールを用いたステロイド関連特発性大腿骨頭壊死症の予防に関する自主臨床試験を実施し、報告している。30 例では大腿骨頭壊死の発生予防効果並びに治療効果があることが示唆された¹⁾。
 今回、95 症例での結果を報告する。

2. 研究方法

対象：
 当院及び共同研究施設に自己免疫疾患で受診している患者で、プレドニン換算 35mg/day 以上の初回投与を必要とする 20～75 歳の日本人。

除外基準

- ・すでに大腿骨頭壊死症を有する者
- ・股関節疾患を有し、同部に手術歴がある者
- ・アルコール性精神症状で入院歴がある者
- ・認知症を有する者
- ・過去に本薬による薬物過敏症の既往のある者
- ・本薬の併用禁忌薬であるアタザナビル硫酸塩

(レイアタツ)服用中の者

方法：

ステロイド投与前日より Lansoprazole 30mg iv × 2 を 3 日間行う。その後 Lansoprazole 30mg/day を内服投与する。治療開始前と治療開始後 3 か月、6 か月で単純 MRI 撮影を行い大腿骨頭壊死の発生を確認する (図 1)。

評価項目：

- 1 壊死発生率
- 2 骨頭壊死領域の経時的変化：3D 医用画像処理ワークステーション ziostation2 (ZIOSOFT 社)を用いて骨頭壊死の体積を計測

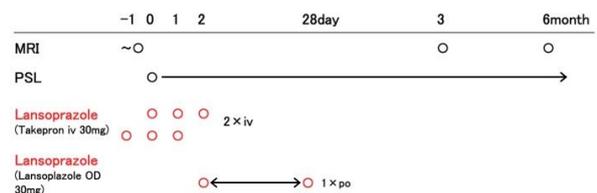


図 1: 試験のアウトライン

3. 研究結果

95 症例を評価した。大腿骨頭壊死発生率は 25/95 例(26.3%) であった。壊死の有無による二群間では年齢、BMI ステロイド初期投与量に有意差を認めなかった(表 1)。疾患別では、対象症例は IgG4 関連疾患場最も多く、男性に発生が多い傾向を認めた(表 2)。

		ONFH(+)	ONFH(-)	P value
症例数	95症例	25(26.3%)	70	
性別	男性 43例	14	29	0.434 ¹⁾
	女性 52例	11	41	
平均年齢	56.8±13.0歳	58.9	55.8	0.352 ²⁾
BMI	22.4±3.3	22.2	22.4	0.914 ²⁾
初期ステロイド量	45.1±7.2mg	44.8	45.6	0.743 ²⁾

表 1 : 症例背景 . 1) Fisher's exact test 2) Mann Whitney test

疾患	全症例数	M	F	発生数	M	F	発生率(%)
SLE	19	4	15	5	1	4	26.3
IgG4	43	27	16	13	9	4	30.2
DMPM	15	5	10	2	1	1	13.3
他	18	7	11	5	3	2	27.8
total	95			25			26.3

表 2 : 疾患別発生率

一年以上経過観察が可能であった 13 症例 20 関節の発生後の壊死領域の体積は、全例減少したが、発生時 typeC2 であった 3 関節は発生後 1 年半から 2 年で圧壊した(図 2)。発生時 C1,C2 であった 15 関節中 8 関節は type 分離上での縮小を認めた(表 3)。

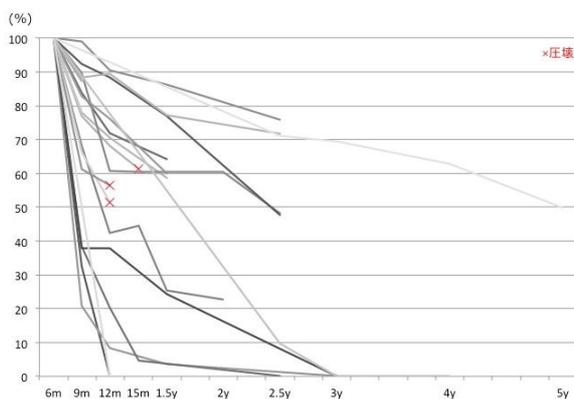


図 2 : 壊死体積の縮小率

type	発生時(関節数)	最終経過観察時				
		C2	C1	B	A	消失
A	2					2
B	3			1	1	1
C1	5		1	1	3	
C2	10	6	4			

表 3 : 壊死 type の変化。水平断での骨頭中心を通る冠状面で評価した。

症例提示 : 46 歳男性

大動脈炎症候群の診断で 50mg/day のステロイド内服を開始した。治療開始前のスクリーニングで大腿骨頭壊死の所見を認めなかった。

治療開始後 3 か月時の単純 MRI で、両側 Type C 1 の壊死の発生を認めた(図 3 a,b)。

その後徐々に壊死領域の縮小を認め、発生後 3 年時、骨頭内の low band の一部が低輝度領域として局所に残存するものの、low band に囲まれる壊死領域は消失した(図 3 c,d)。

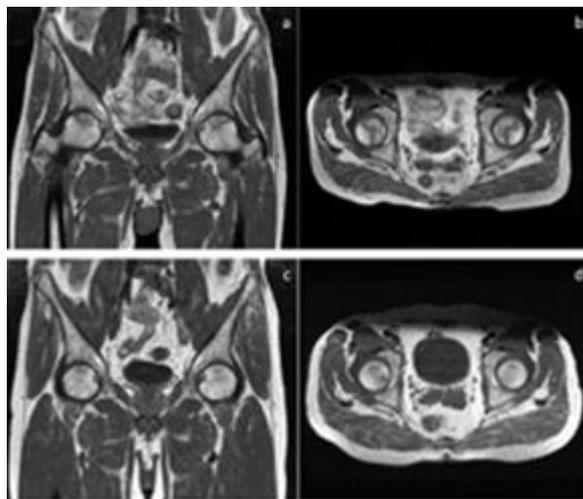


図 3a,b: 高容量ステロイド両方開始後 3 か月時の単純 MRI T1WI

図 3c,d: 3 年後の単純 MRI T1WI

4. 考察

当院で 2008 年以降に高用量ステロイド加療を行った自己免疫疾患患者 108 症例での大腿骨頭壊死発生率は 34.3% であり、今回の検討症例での大腿骨頭壊死に対する発生予防効果は認めなかった (P=0.227 Fisher's exact test)。

大腿骨頭壊死発生後一年以上経過観察が可能であった 15 症例は、継続してランソプラゾールを服用していた。長期にわたり縮小を続けている症例も存在した。ランソプラゾールは骨折骨癒合を促進するとの報

告³⁾もあり、骨代謝に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆される。対して、過去には自然縮小例の報告^{4,5)}もあり、ランソプラゾールを服用しない症例の経過について、追加検討が必要と考えられた。

5. 結論

・ランソプラゾールによるステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防効果について検討した。

・大腿骨頭壊死発生率は 26.3%であり、大腿骨頭壊死発生に対する予防効果はないと判断した。

・経時的な壊死領域の縮小が確認された。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

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) Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S, Kaya M, Yamashita T, Matsumoto H. Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signaling pathway. *Rheumatology* 2009; 48: 227-232.
- 2) Okazaki S, Nagoya S, Matsumoto H, Mizuo K, Sasaki M, Watanabe S, Yamashita T, Inoue H. Development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head requires toll-like receptor 7 and 9 stimulations and is boosted by repression on nuclear factor Kappa B in rats. *Lab Invest* 2015; 95: 92-99.
- 3) Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates polyubiquitination of the TNF

receptor-associated factor 6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. *EBioMedicine* 2015; 2: 2046-2061.

- 4) 朝倉靖博, 平沼泰成, 渥美敬, 柁原俊久, 武村康, 玉置聡, 鈴木淳. Stage1特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討. *Hip Joint* 2004; 30: 443-446.
- 5) 中村順一, 山本晋士, 中嶋隆行, 岸田俊二, 原田義忠, 老沼和弘, 飯田哲, 山下桂志, 清水耕, 坂本雅昭. 全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性骨壊死症非圧壊例のMRIによる長期自然経過観察. *Hip Joint* 2008; 34: 137-142.