

小児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の MRI 所見

千葉大学大学院医学研究院整形外科

中 村 順 一・原 田 義 忠・三 浦 陽 子・高 橋 和 久

千葉県こども病院整形外科

松戸市立病院整形外科

亀ヶ谷 真 琴・西 須 孝 飯 田 哲・品 田 良 之

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

井 上 祐三朗

要 旨 【目的】小児全身性エリテマトーデス(SLE)におけるステロイド性骨壊死症の発生頻度を MRI で評価し、骨壊死発生の危険因子を検討すること。

【方法】小児 SLE でステロイド投与後 1 年以内に両股・両膝 MRI を撮像し、1 年以上前向きに経過観察しえた 42 例 168 関節(84 股 84 膝)を対象とした。経過観察期間は平均 7.8 年、経過観察率は 100%であった。成人 SLE 126 例を対照とした。

【結果】小児 SLE の骨壊死症は 21 例 55 関節(33%) (22 股 33 膝)、成人では 74 例 207 関節(41%) (95 股 112 膝)であった。小児 SLE の骨壊死は少ない傾向にあった。初回ステロイド投与時年齢が低いほど骨壊死発生率が低く、14 歳以下では稀であった。

【結論】初回ステロイド投与時年齢は骨壊死発生の危険因子の一つであった。

はじめに

副腎皮質ステロイドは多発性骨壊死症の背景因子の一つとされている。1960 年 Heimann ら⁴⁾により、ステロイド大量療法後に多発性骨壊死症が生じることがはじめて報告された。Dubois ら²⁾は全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: 以下, SLE)における多発性骨壊死症を報告した。さらに Hurley ら⁵⁾は小児 SLE においても骨壊死が起こりうることを報告した。SLE は診断基準や治療のプロトコールがほぼ確立していることから、骨壊死の病態解明を考える上で非常に重要な疾患である。

早期の骨壊死症は無症候性であり単純 X 線像では診断が困難なため、現在 MRI が有用なスクリーニング法となっている。Oinuma ら⁷⁾は SLE における MRI prospective study を行い、骨壊死症はステロイド治療開始後平均 3.1 か月で 44% に発生したと報告している。しかし、小児 SLE におけるステロイド性骨壊死症の発生頻度は不明である。本研究の目的は小児 SLE におけるステロイド性骨壊死症の発生頻度を MRI により明らかにし、骨壊死発生の危険因子を検討することである。

Key words : childhood systemic lupus erythematosus ; SLE(小児全身性エリテマトーデス), steroid-induced osteonecrosis(ステロイド性骨壊死症), magnetic resonance imaging(MRI), risk factor(危険因子)

連絡先: 〒 260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 千葉大学整形外科 中村順一 電話(043)226-2117

受付日: 平成 20 年 2 月 25 日

表 1.

骨壊死群と非骨壊死群の比較(例)

	初回ステロイド投与時 年齢(歳)	一日最大ステロイド 投与量(mg/日)	体重換算の最大ステロイ ド投与量(mg/kg/日)
骨壊死群(21 例)	17.2±2.3*	60.4±10.1**	1.2±0.3
非骨壊死群(21 例)	13.3±3.6*	53.1±12.7**	1.4±0.4

平均±標準偏差, Mann-Whitney の U 検定 *p=0.001, **p=0.014

表 2.

骨壊死群と非骨壊死群の比較(股)

	初回ステロイド投与時 年齢(歳)	一日最大ステロイド 投与量(mg/日)	体重換算の最大ステロイ ド投与量(mg/kg/日)
骨壊死群(22 股)	17.4±1.9*	60.4±7.9**	1.1±0.3
非骨壊死群(62 股)	14.4±3.6*	53.1±12.8**	1.3±0.4

平均±標準偏差, Mann-Whitney の U 検定 *p=0.039, **p=0.032

表 3.

骨壊死群と非骨壊死群の比較(膝)

	初回ステロイド投与時 年齢(歳)	一日最大ステロイド 投与量(mg/日)	体重換算の最大ステロイ ド投与量(mg/kg/日)
骨壊死群(33 膝)	17.2±2.3*	60.4±11.3**	1.1±0.3
非骨壊死群(51 膝)	13.9±3.7*	53.1±11.9**	1.3±0.4

平均±標準偏差, Mann-Whitney の U 検定 *p=0.004, **p=0.024

方 法

1986～2007 年までにステロイド性骨壊死症を疑われて当科を紹介受診した SLE 患者は 373 例であった。このうち、(1)小児 SLE(SLE 発症年齢 20 歳未満)、(2)ステロイド治療開始後 1 年以内に両股・両膝 MRI を撮像、(3)MRI で 1 年以上 prospective に経過観察しえたものを inclusion criteria とした。小児 SLE は 88 例(24%)であった。ステロイド治療開始後 1 年以内に MRI を施行できたのは 42 例であり、全例 MRI で 1 年以上経過観察しえた。対象は 42 例 168 関節(84 股 84 膝)であった。SLE 発症時年齢および初回ステロイド投与時年齢は平均 15.2 歳(7～19)、最大経口ステロイド投与量はプレドニン換算で平均 57 mg/日(30～80)、体重換算で平均 1.3 mg/kg/日(0.6～2.1)であった。ステロイド投与開始から初回 MRI までの期間は平均 6 か月(0～12)であった。経過観察期間は平均 7.8 年(1～20)、経過観察率は 100%であった。対照群として成人 SLE で同様の条件を満たした 126 例 504 関節(252 股 252 膝)を比較した。SLE 発症時年齢は平均 35 歳(20～64)、最大経口ステロイド投与量は平均 57 mg/日(30～120)であった。

検討項目

1. 骨壊死発生頻度

骨壊死の診断は、MRI 冠状断 T1 強調 SE 法(spin-echo)法(TR 400-440/TE 30-40 msec)で带状低信号像、STIR(short tau inversion recovery)法(TR 1500-2000/TE 100-185 msec)で高信号像を呈するものとした。小児 SLE と成人 SLE における股関節と膝関節それぞれの骨壊死発生頻度を比較した。統計には Fisher の直接確率計算法を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

2. 骨壊死発生に関連する因子

股関節と膝関節それぞれについて、骨壊死群と非骨壊死群に分類した。初回ステロイド投与時年齢と 1 日最大経口ステロイド投与量、体重換算の最大ステロイド投与量について Mann-Whitney の U-test で検討した。さらにステップワイズ法による重回帰分析を用いて、骨壊死発生の危険因子を多変量解析した。

結 果

1. 骨壊死発生頻度

小児 SLE において、骨壊死症は 21 例(50%)55 関節(33%)22 股(26%)33 膝(38%)に認めた。成人 SLE における骨壊死症は 74 例(59%)207 関節

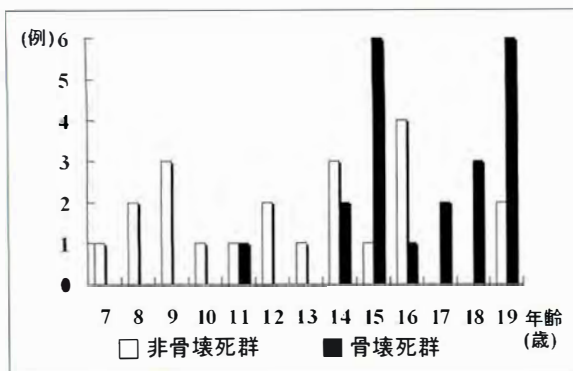


図 1. 骨壊死症と初回ステロイド投与時年齢の分布(症例)

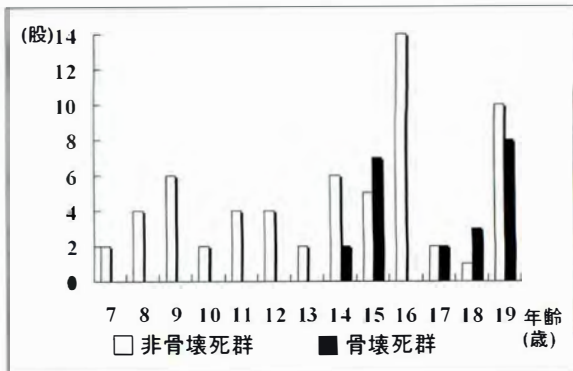


図 2. 骨壊死症と初回ステロイド投与時年齢の分布(股)

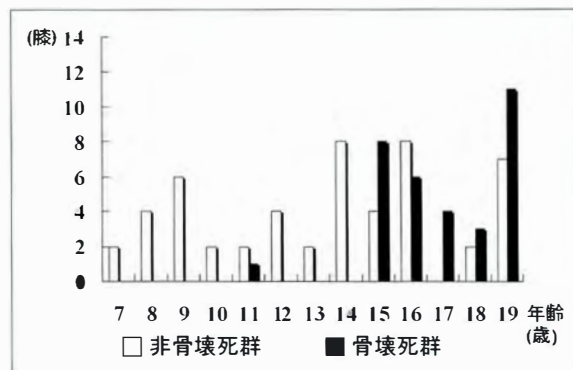


図 3. 骨壊死症と初回ステロイド投与時年齢の分布(膝)

(41%)95 股(38%)112 膝(44%)に認めた。症例ごとの骨壊死発生率は少なくとも 1 関節以上に骨壊死を生じる割合を意味している。小児 SLE の骨壊死発生率は成人 SLE より低い傾向にあったが、有意差はなかった。

2. 骨壊死発生に関連する因子

骨壊死群と非骨壊死群における、初回ステロイド投与時年齢と 1 日最大経口ステロイド投与量、体重換算の最大ステロイド投与量を表 1～3 に示す。非骨壊死群の初回ステロイド投与時年齢は骨壊死群より有意に低かった。非骨壊死群の 1 日最大経口ステロイド投与量は骨壊死あり群より有意に少なかったが、体重換算では有意差はないものの非骨壊死群の方が多くなった。

多変量解析では初回ステロイド投与時年齢のみが説明変数に採用され、次の重回帰式をえた。骨壊死(例) = $0.553 \times (\text{初回ステロイド投与時年齢}) - 0.687$ ($p=0.0001$)、骨壊死(股) = $0.380 \times (\text{初回ステロイド投与時年齢}) - 0.865$ ($p=0.0131$)、骨壊死(膝) = $0.439 \times (\text{初回ステロイド投与時年齢})$

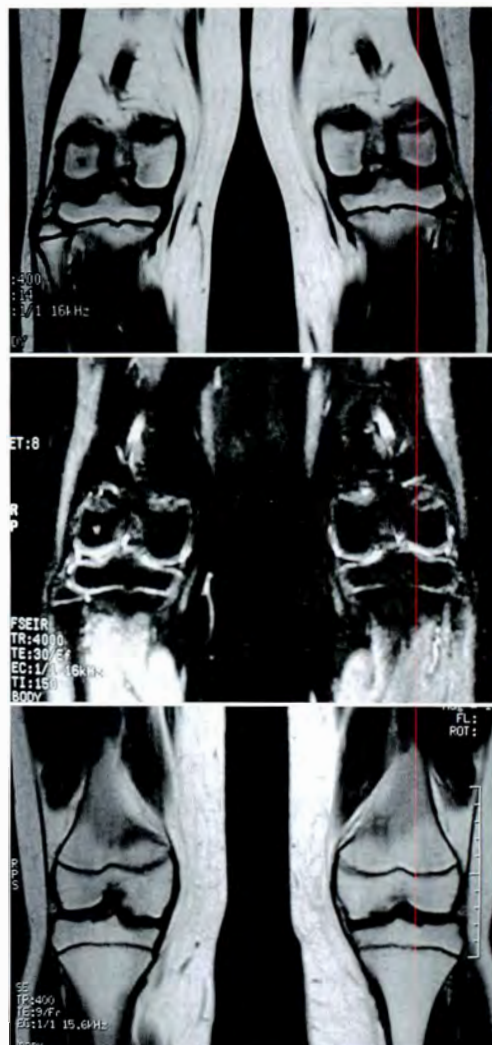


図 4. 症例 1: 11 歳、女性

- a: 両膝 MRI T1 強調冠状段像
- b: 両膝 MRI STIR 冠状段像。ステロイド投与開始 5 か月後、右大腿骨外側後顆の一部に T1 強調像で低輝度、STIR 像で高輝度変化を認める。
- c: 両膝 MRI T1 強調冠状段像。7 年後、両大腿骨内顆に T1 強調像で低輝度変化の出現を認める。

-1.033 ($p=0.0036$).

初回ステロイド投与時年齢の分布では1例1膝を除いて、14歳以下で骨壊死は生じていなかった(図1~3). 大腿骨頭壊死の最年少は14.9歳、膝壊死は11歳であった.

症例提示

症例1: 11歳, 女児

多発関節痛, 全身浮腫, 蛋白尿でSLEを発症した. プレドニン 60 mg/日 (1.6 mg/kg) とメチルプレドニゾロン 1 g/日×3日間4クールのパルス療法で初期治療を行った. 5か月後, 右大腿骨外側後顆の一部にMRI T1強調像で低輝度, STIR像で高輝度変化を認め, 骨壊死と診断した(図4-a, b). 以後7年間に5回SLE再燃し, プレドニン 30~40 mg/日へ増量またはステロイドパルス療法を受けた. 両大腿骨内顆に新たに骨壊死病変が出現した(図4-c).

症例2: 14.9歳, 女性

顔面の紅斑でSLE発症し, プレドニン 60 mg/日 (1.0 mg/kg) で初期治療を行った. 3か月後両側の大腿骨頭壊死(厚生労働省研究班の病型分類: type C2)を認めた. このときすでに大腿骨頭の骨端線は閉鎖していた(図5).

考 察

SLEの好発年齢は20~40歳とされ, 小児SLEは比較的稀である. 小児SLEの年齢については明確な定義がなく, 16歳以下または18歳以下とする報告¹⁾⁵⁾⁹⁾もあるが, 我々は20歳未満を小児SLEとして扱った. 今回の検討では全症例に占める小児の割合は24%であった.

一般に小児SLEは成人例より難治例が多く, 治療には体重換算でより多くのステロイドが必要とされる. また骨壊死を生じた場合のQOL低下もより深刻となる. したがって, 小児のステロイド性骨壊死症を正確に評価することは極めて重要である. 坂本³⁾はステロイド性多発骨壊死症をMRIで評価し膝関節, 股関節, 足関節, 肩関節の

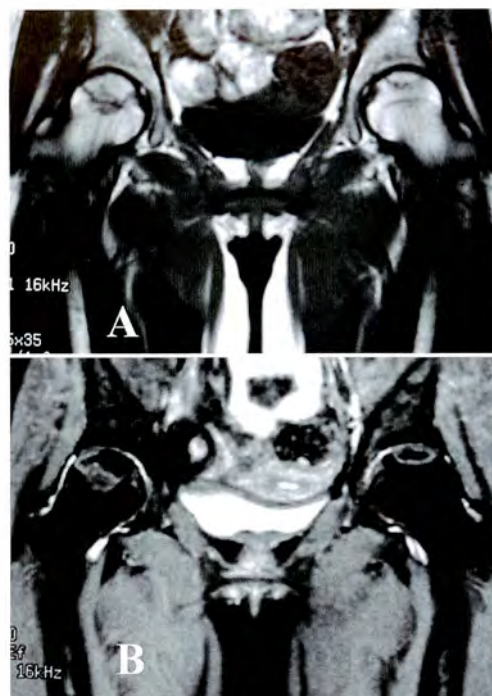


図5. 症例2: 14.9歳, 女性
A: 両股MRI T1強調冠状段像
B: 両股MRI STIR冠状段像, ステロイド投与開始3か月後, 両側大腿骨頭壊死 type C2を認める. 大腿骨頭の骨端線は閉鎖している.

順に発生頻度が高いと報告した. これに基づき, 我々は両股関節と両膝に対して骨壊死のスクリーニングを行ってきた. また, Oinuma⁷⁾はSLEにおけるMRI prospective studyから骨壊死症はステロイド投与開始後1年以内に発生すると報告した. しかし, 小児にMRIを行うことはしばしば困難であるため, これまで小児におけるステロイド性骨壊死症のMRI prospective studyによる発生頻度は知られていなかった. 小児SLEは成人例と比べると骨壊死発生率は低かったが, 33%の関節に生じており注意が必要である.

小児SLEにおいて, 非骨壊死群は骨壊死群より有意に初回ステロイド投与時年齢が低かったが, ステロイド性骨壊死症と年齢との関係に着目した報告はない. 初回ステロイド投与時年齢が14歳未満の症例では骨壊死は極めてまれであった. これは成長軟骨閉鎖前の小児では骨端部への血流がより豊富で虚血に陥りにくいことや骨髓が赤色髄から黄色髄に変化する前段階であること¹⁰⁾等が関与しているのではないかと推察される. 多

変量解析の結果からも、初回ステロイド投与時年齢は予後予測因子の一つであると考えている。

Felson ら³⁾は経口ステロイドの1日最大投与量が骨壊死に関与していると述べている。Nakamura ら⁶⁾も骨壊死はステロイド量が多い時期に生じ、少量で維持されている寛解期には生じなかったと述べている。したがって、ステロイドの用量依存性に骨壊死のリスクは高くなる可能性がある。一方で、本研究では骨壊死群と非骨壊死群の1日最大ステロイド投与量には有意差を認めたが、体重換算した最大ステロイド量には有意差を認めなかった。これは年少児では体重が少ない傾向があり、体重換算すると相対的にステロイド量が多くなるためであると考えられた。年齢の影響をうけるため、ステロイド量だけでは小児の骨壊死の予測は困難であることを示唆している。また、現状では内科的治療が優先され、治療に必要なステロイド量は原疾患の活動性により決定される。ステロイド大量療法を受ける患者に対してはMRIにより骨壊死の早期診断を行っておくことが、医師患者間の信頼関係を維持するために必要であると考えている。

SLEをはじめとする膠原病は生涯ステロイド治療が必要となることが多く、骨壊死症のハイリスクグループである。特に小児SLEでは成長期や思春期特有の問題を生じるので、特別な配慮が必要となる。小児科医や内科医と協力して診療にあたる必要がある。

文 献

- 1) Bergstein JM, Wiens C, Fish AJ, et al : Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 85 : 31-35, 1974.
- 2) Dubois EL, Cozen L : Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 22 : 966-971, 1960.
- 3) Felson DT, Anderson JJ : A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1 : 902-905, 1987.
- 4) Heimann WG, Freiburger R : Avascular necrosis of the femoral head and humeral heads after high dosage corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 263 : 672-675, 1960.
- 5) Hurley RM, Steinberg RH, Ptariquin H, et al : Avascular necrosis of the femoral head in childhood systemic lupus erythematosus. *Can Med Assoc J* 111 : 781-784, 1974.
- 6) Nakamura J, Harada Y, Iida S, et al : MRI of steroid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus : 10-year minimum follow-up. *Proceedings of the 75th annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, San Francisco, CA, March 5-9 : p. 745, 2008.
- 7) Oinuma K, Harada Y, Abe I, et al : Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 60 : 1145-1148, 2001.
- 8) 坂本雅昭 : ステロイド性大腿骨頭壊死—MRIによる検討—, *小児科* 45 : 148-155, 2004.
- 9) Tucker LB, Menon S, Schaller JC, et al : Adult and childhood onset systemic lupus erythematosus : a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 34 : 866-872, 1995.
- 10) Waitches G, Zawin JK, Poznanski AK : Sequence and rate of bone marrow conversion in the femora of children as seen on MR imaging ; Are accepted standards accurate? *AJR* 162 : 1399-1406, 1994.

Abstract

Steroid-induced Osteonecrosis in Childhood Systemic Lupus Erythematosus Studied Using Magnetic Resonance Imaging

Junichi Nakamura, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

The aim of this study was to clarify the incidence and the risk factor of steroid-induced osteonecrosis in childhood systemic lupus erythematosus (SLE), using MRI.

We prospectively followed 168 joints (84 hips and 84 knees) in 42 childhood SLE patients, using MRI of all their hip and knee joints, from just after administration of corticosteroid to at least one year later. The mean follow-up period was 7.8 years, and the follow-up rate was 100%. As the control group, 126 adulthood SLE patients were examined for comparison.

Osteonecrosis developed in 55 joints (33%), including 22 hips and 33 knees, in 21 childhood SLE patients. Osteonecrosis developed in 207 joints (41%), including 95 hips and 112 knees, in 74 adulthood SLE patients. The incidence of osteonecrosis was lower at younger age of initial steroid treatment. Osteonecrosis rarely developed before 14 years of age.

These findings suggested that the age at initial steroid treatment was a risk factor of steroid-induced osteonecrosis.