

MRI を用いた小児ステロイド性骨壊死症の発生頻度の前向き研究 —SLE 群と非 SLE 群の比較—

千葉大学大学院医学研究院整形外科

重村 知徳・中村 順一・岸田 俊二

高澤 誠・高橋 和久

松戸市立病院整形外科

千葉県こども病院整形外科

飯田 哲

西須 孝

千葉こどもとおとなの整形外科

亀ヶ谷 真琴

要旨 【目的】小児ステロイド性骨壊死と原疾患の関連を明らかにすること。

【方法】ステロイド投与後1年以内に両股・両膝のMRIを撮像し、1年間以上前向きに経過観察しえた、308例1,230関節を対象とした。初回ステロイド投与時年齢15歳未満の小児全身性エリテマトーデス(SLE)は72関節、非SLEは36関節、思春期(15歳以上20歳未満)のSLEは96関節、非SLE群は52関節、成人(20歳以上)のSLEは526関節、非SLEは448関節であった。

【結果】骨壊死発生頻度は小児のSLEは3%、非SLEは5%、思春期のSLEは51%、非SLEは29%、成人のSLEは40%、非SLEは21%であった。ロジスティック回帰分析により初回ステロイド投与時年齢(15歳以上)、SLE、男性、一日最大ステロイド投与量が骨壊死発生の危険因子に挙げられた。

【結論】小児においては原疾患の違いよりもステロイド投与時年齢の影響が強いことが示唆された。

はじめに

小児におけるステロイド性骨壊死のMRI研究は少ない。我々は小児全身性エリテマトーデス(SLE)における骨壊死発生頻度について報告してきた¹⁾。副腎皮質ステロイドは小児期の様々な疾患の治療に適応があるが、原疾患の違いと骨壊死発生頻度の報告はない。本研究の目的はMRI prospective studyにより、小児ステロイド性骨壊死と原疾患の関連を明らかにすることである。

対象および方法

1986~2008年までにステロイド性骨壊死のスクリーニング目的で当科を受診した患者は726例であった。このうち、①ステロイド投与後1年以内に両股・両膝のMRIを撮像し、②1年間以上前向きに経過観察しえた患者を選択基準とした。ステロイド投与後1年以内にMRIを撮像できたのは342例であり、1年間以上経過観察しえた、308例1,230関節を対象とした。原疾患の内訳はSLE 694関節、皮膚筋炎/多発筋炎108関節、皮膚科疾患(天疱瘡、類天疱瘡)82関節、血管炎症候

Key words : corticosteroid-induced osteonecrosis(ステロイド性骨壊死症), magnetic resonance imaging (MRI), pediatric(小児), underlying disease(原疾患)

連絡先 : 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学大学院医学研究院整形外科 中村順一 電話(043)226-2117
受付日 : 平成22年2月8日

表 1.
小児(15歳未満)における SLE 群と非 SLE 群の比較

	SLE 群(72 関節)		非 SLE 群(36 関節)	
	骨壊死なし (70 関節)	骨壊死あり (2 関節)	骨壊死なし (34 関節)	骨壊死あり (2 関節)
女性割合(%)	83	100	88	100
ステロイド投与時年齢 (歳)	11.3	14.9	9.7	13.8
最大ステロイド投与量 (mg/EI)	51.1	60.0	50.0	60.0
最大ステロイド投与量 体重換算(mg/kg/日)	1.4	1.0	1.6	1.3

表 2.
思春期(15歳以上 20歳未満)における SLE 群と非 SLE 群の比較

	SLE 群(96 関節)		非 SLE 群(52 関節)	
	骨壊死なし (47 関節)	骨壊死あり (49 関節)	骨壊死なし (37 関節)	骨壊死あり (15 関節)
女性割合(%)	100	92	68	73
ステロイド投与時年齢 (歳)	17.3	17.4	18.3	17.9
最大ステロイド投与量 (mg/日)	58.3	60.8	64.1	70.0
最大ステロイド投与量 体重換算(mg/kg/日)	1.2	1.1	1.1 ¹⁾	1.3 ¹⁾

1) : p=0.003

群(結節性多発動脈炎, 大動脈炎症候群)56 関節, 眼科疾患(ぶどう膜炎, 原田病)56 関節, 呼吸器疾患(間質性肺炎, びまん性汎細気管支炎, 肺ヘモジデロシス)24 関節, 神経筋疾患(重症筋無力症, 多発性硬化症)20 関節, 成人 Still 病 20 関節, 関節リウマチ 20 関節, 腎疾患 20 関節, 血液疾患(白血病, 悪性リンパ腫)20 関節, 肝疾患(自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変)18 関節, Sjögren 症候群 16 関節, 特発性血小板減少性紫斑病 12 関節, 全身性硬化症 12 関節, Wegener 肉芽腫症 12 関節, サルコイドーシス 12 関節, Basedow 病 12 関節, Behçet's 病 8 関節, 潰瘍性大腸炎 8 関節であった。SLE 以外の疾患は個々の症例数が少ないため, 非 SLE 群とまとめて検討した。

初回ステロイド投与時年齢 15 歳未満を小児と規定すると SLE 群は 72 関節であり, 非 SLE 群は 36 関節であった。15 歳以上 20 歳未満を思春期とすると SLE 群は 96 関節であり, 非 SLE 群は 52 関節であった。20 歳以上を成人とすると SLE 群は 526 関節であり, 非 SLE 群は 448 関節であった。

1. 骨壊死発生頻度

骨壊死の診断基準は MRI 冠状断 T1 強調像で帯状低信号像を呈するものとした⁹⁾。小児, 思春期, 成人の年齢区分ごとに SLE 群と非 SLE 群における骨壊死発生頻度を比較した。また, 大腿骨頭壊死病型分類の分布と膝骨壊死の病変数について検討した。統計には Fisher の直接確率法と Mann-Whitney の U 検定 (SPSS 16.0, Chicago, IL)を用い, $p < 0.05$ を有意とした。

2. 骨壊死発生の危険因子

各年齢区分における骨壊死あり群となし群の性別(女性割合), ステロイド投与時年齢, 最大ステロイド投与量および体重換算量を比較した。さらに骨壊死の危険因子をロジスティック回帰分析で予測した。

結 果

1. 骨壊死発生頻度

小児における骨壊死発生頻度は SLE 群 3% (2 関節), 非 SLE 群 5% (2 関節)であり, 有意差を認めなかった($p = 0.626$, 表 1)。思春期では SLE 群

	SLE 群(526 関節)		非 SLE 群(448 関節)	
	骨壊死なし (318 関節)	骨壊死あり (208 関節)	骨壊死なし (352 関節)	骨壊死あり (96 関節)
女性割合(%)	97 ¹⁾	92 ¹⁾	71 ²⁾	57 ²⁾
ステロイド投与時年齢 (歳)	36.5	35.4	45.0	49.7
最大ステロイド投与量 (mg/日)	56.2	57.7	50.9 ³⁾	55.0 ³⁾
最大ステロイド投与量 体重換算(mg/kg/日)	1.1	1.1	0.9 ⁴⁾	1.0 ⁴⁾

1) : p=0.014, 2) : p=0.013, 3) : p=0.044, 4) : p=0.022

表 3.
成人(20 歳以上)における SLE 群と
非 SLE 群の比較

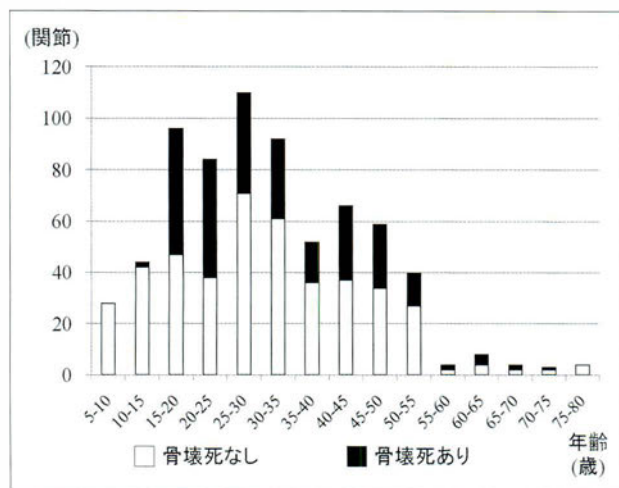


図 1. SLE 群における 5 歳ごとの年齢分布

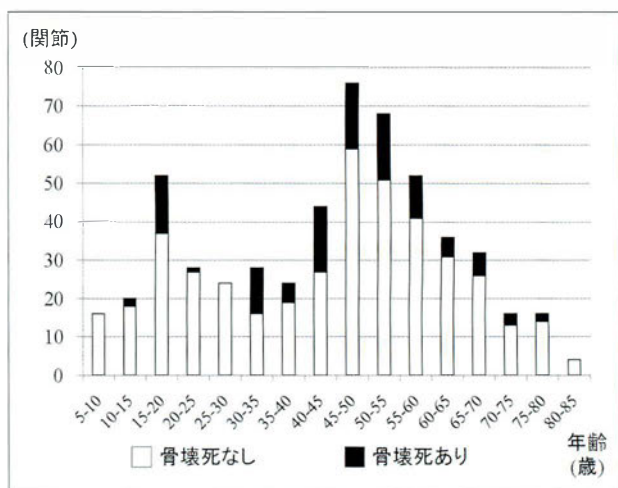


図 2. 非 SLE 群における 5 歳ごとの年齢分布

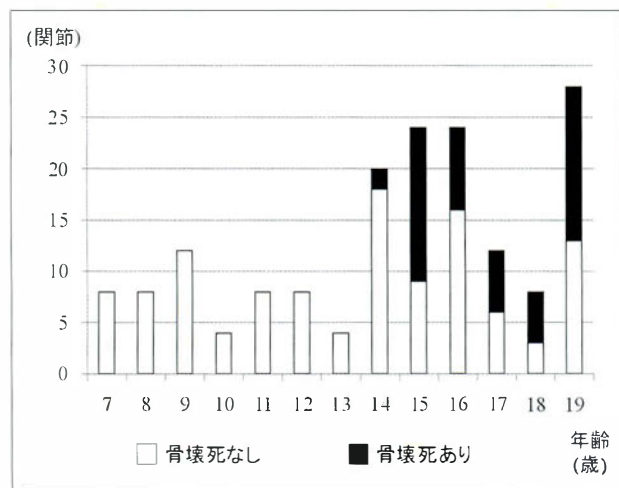


図 3. SLE 群における 20 歳未満の年齢分布

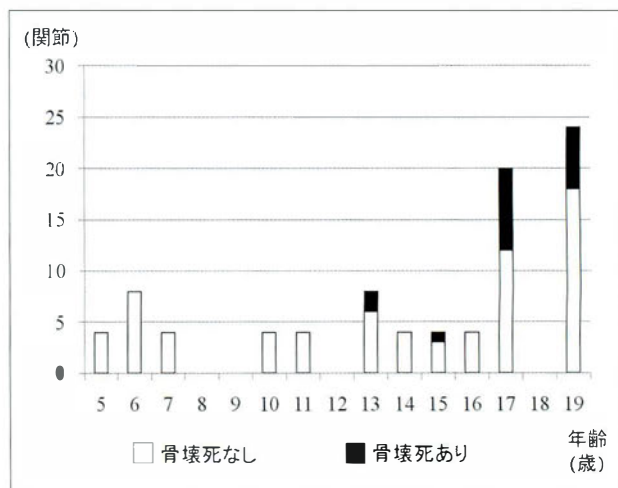


図 4. 非 SLE 群における 20 歳未満の年齢分布

51% (49 関節)であり, 非 SLE 群 29% (15 関節)より有意に高かった ($p=0.023$, 表 2). 成人では SLE 群 40% (208 関節)であり, 非 SLE 群 21% (96 関節)より有意に高かった ($p=0.001$, 表 3). 5 歳ごとに年齢分布を示すと, SLE 群は 25 歳から 30

歳をピークに思春期と成人ではほぼ同じ頻度で骨壊死が生じていた(図 1). 一方, 非 SLE 群は 15 歳から 20 歳および 45 歳から 50 歳をピークとする二峰性の年齢分布であった(図 2). 20 歳未満について 1 歳ごとに示すと, 骨壊死を生じたのは

表 4.
年齢区分と原疾患による大腿
骨頭壊死タイプ分類の分布

	小児(2股)		思春期(26股)		成人(161股)	
	SLE群 (2股)	非SLE群 (0股)	SLE群 (20股)	非SLE群 (6股)	SLE群 (94股)	非SLE群 (67股)
C2	2	0	16	4	56	42
C1	0	0	4	0	29	16
B	0	0	0	2	4	3
A	0	0	0	0	5	6

表 5.
年齢区分と原疾患による膝骨
壊死の分布

	小児(2膝)		思春期(38膝)		成人(141膝)	
	SLE群 (0膝)	非SLE群 (2膝)	SLE群 (29膝)	非SLE群 (9膝)	SLE群 (112膝)	非SLE群 (29膝)
膝骨壊死の 病変数(部位)	0	4	84	18	320	46
1膝あたりの 病変数(部位/膝)	0	2.0	2.9	2.0	2.9 ¹⁾	1.6 ¹⁾

1) : p=0.001

SLE群では14.9歳が最年少であり(図3)、非SLE群では13.8歳の多発性硬化症患者が最年少であった(図4)。

大腿骨頭壊死病型分類の分布について小児、思春期、成人の各年齢区分でSLE群および非SLE群間に一定の傾向を認めなかった(表4)。膝骨壊死について小児と思春期においてはSLE群と非SLE群で1膝あたりの病変数に有意差を認めなかったが、成人においてはSLE群で有意に病変数が多かった(p=0.001, 表5)

2. 骨壊死発生の危険因子

思春期において非SLE群は骨壊死あり群で骨壊死なし群よりも最大ステロイド投与量体重換算が有意に高かった(p=0.003, 表2)。成人においてSLE群と非SLE群は共に骨壊死あり群で骨壊死なし群よりも女性割合が有意に低かった(それぞれp=0.014と0.013, 表3)。さらに非SLE群は骨壊死あり群で骨壊死なし群よりも最大ステロイド投与量および体重換算が有意に高かった(それぞれp=0.044と0.022)。ロジスティック回帰分析による多変量解析では初回ステロイド投与時年齢(15歳以上)、SLE群、男性、一日最大ステロイド投与量が骨壊死発生の危険因子に挙げられた(表6)。

表 6. ロジスティック回帰分析による骨壊死
発生の危険因子

危険因子	Odds比	p値
ステロイド投与時年齢(15歳以上)	13.7	0.001
SLE群	2.672	0.001
男性	1.678	0.006
最大ステロイド投与量(1mg/日 増量毎に)	1.013	0.006

考 察

骨壊死の早期診断にはMRIが重要である。Iidaら²⁾は大腿骨頭壊死のMRI研究から骨壊死の初期像はバンド像であり、圧潰により股関節痛と骨髄浮腫を生じると述べている。しかし、小児にMRIを行う場合は配慮が必要である。MRIは放射線被曝がなく侵襲のない検査ではあるが、騒音と閉所での長時間の検査となるため苦痛を伴う。時に鎮静を要することもあり、これまで小児におけるステロイド性骨壊死症のMRI prospective studyは報告されてこなかった。本研究は、小児におけるステロイド性骨壊死症の初めてのMRI前向き研究である。

ステロイド投与時年齢と骨壊死発生頻度の関係は興味深い。Nakamuraら⁴⁾はこどもとおとなのSLEにおける骨壊死発生頻度を調査し、初回ステロイド投与時年齢が15歳未満の群で6%、15歳

以上 20 歳未満の群で 49%，20 歳以上の群で 41% であると報告した。さらにダイナミック MRI を用いてステロイド投与後早期の血行動態の変化を評価したところ、小児 SLE における大腿骨頭の血流は成人に比べ有意に多く、特に成長軟骨における血流が多いこと、ステロイド投与後 1 年間で一旦低下した血流が回復することが明らかになった⁵⁾。本研究は非 SLE 群においても低年齢ほど骨壊死を生じにくいことを示唆していた。

原疾患の違いと骨壊死発生頻度に関する報告も少ない。Shigemura ら⁸⁾は SLE におけるステロイド性骨壊死症の発生頻度 38% は、その他の膠原病の骨壊死発生頻度 14% に比べて有意に高かったと報告し、SLE という疾患自体が骨壊死の危険因子である可能性を示唆した。Dubois ら¹⁾もステロイド治療を受けていない SLE 患者に骨壊死を認めたことから、SLE 自体が骨壊死発生に関与しているという説を述べた。しかし、本研究では 15 歳未満の小児においては原疾患の違いよりもステロイド投与時年齢の影響が強いことが示唆された。

ステロイドは骨壊死に関与するとされるが一定の見解は得られていない。これまでステロイド投与量の指標として一日最大投与量、平均投与量、体重換算量、総投与量、パルス療法の有無などが検討されたが、結果は諸家によりばらつきがある。ステロイド治療のプロトコールは原疾患の活動性や内科主治医の判断により決定されることが多いため、条件をそろえて検討することは難しい。しかし、ステロイド投与後 3 か月で骨壊死発生が認められるという事実⁶⁾は、この期間のステロイド投与量が深く関わっていることを示唆している。本研究でも、多変量解析により一日最大ステロイド投与量が骨壊死の危険因子であることが示された。Le Parc ら³⁾は腎移植後の骨壊死発生頻度は 1960 年代に 29% であったものが 1996 年には 5% へ減少したと報告し、この理由として免疫抑制剤の変更によるステロイド投与量の減量を挙げた。Sakai ら⁷⁾も腎移植後の骨壊死発生頻度は

シクロスポリン A 群 16% からタクロリムス群 0% に減少したと報告し、この理由としてタクロリムスは拒絶反応が起きにくいいためステロイドの必要量が少なく済み、コレステロール値の上昇や血栓傾向が少ないことを挙げている。今後、生物学的製剤など免疫抑制療法の進歩により、ステロイド投与量が減量できれば、骨壊死症の減少が期待される。

本研究の限界は SLE 以外の疾患を非 SLE 群としてまとめて検討したことである。ここに含まれる原疾患は多種多様であり病態もそれぞれ異なるため、本来は各疾患について骨壊死発生頻度を検討すべきである。また、各疾患で好発年齢や性別、ステロイド治療のプロトコールなどが異なるため、骨壊死の危険因子についてはステロイド開始後早期のデータをより厳密に検証する必要がある。今後症例数を増やして再評価したいと考えている。

結 語

小児におけるステロイド性骨壊死症の MRI 前向き研究を行った。ロジスティック回帰分析による多変量解析の結果、骨壊死発生の危険因子として初回ステロイド投与時年齢 (15 歳以上)、SLE 群、男性、一日最大ステロイド投与量が挙げられた。

謝 辞

稿を終わるにあたり、ご協力をいただいた千葉大学大学院医学研究院小児病態学ならびにアレルギー膠原病内科のみなさまに感謝いたします。

文 献

- 1) Dubois EL, Cozen L : Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. JAMA 22 : 966-971, 1960.
- 2) Iida S, Harada Y, Shimizu K et al : Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. AJR Am J Roentgenol 174 : 735-743.

- 2000.
- 3) Le Parc JM, André T, Helenon O et al : Osteonecrosis of the hip in renal transplant recipients. Changes in functional status and magnetic resonance imaging findings over three years in three hundred five patients. *Rev Rhum Engl Ed* **63** : 413-420, 1996.
 - 4) 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* **62** : 609-615, 2010.
 - 5) Nakamura J, Miura Y, Ikenoue S et al : Blood supply of proximal femur during steroid therapy in SLE patients using dynamic MRI. Proceedings of the 77th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, New Orleans, LA, March 9-13, p. 542, 2010.
 - 6) Oinuma K, Harada Y, Nawata Y et al : Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci* **5** : 374-379, 2000.
 - 7) Sakai T, Sugano N, Kokado Y et al : Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop Relat Res* **415** : 163-170, 2003.
 - 8) Shigemura T, Nakamura J, Kishida S et al : Comparison of incidence of osteonecrosis among different collagen diseases—prospective MRI study—. Proceedings of the 77th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, New Orleans, LA, March 9-13, p. 792, 2010.
 - 9) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K et al : The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* **7** : 601-605, 2002.

Abstract

Incidence of Corticosteroid-Induced Osteonecrosis in Pediatric Patients Using MRI Prospective Study —Comparison between SLE Group and Non-SLE Group—

Tomonori Shigemura, M. D., et al.

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

We report findings from a prospective MRI study to investigate the correlation if any between corticosteroid-induced osteonecrosis and the underlying disease in pediatric patients. A total of 1230 knee and hip joints were examined using MRI, involving 308 patients, from just after administration of corticosteroid to at least one year later. The 1230 joints included 72 with SLE and 36 with non-SLE in pediatric patients aged less than 15 years, 96 with SLE and 52 with non-SLE in older adolescent patients aged 15-20 years, and 526 with SLE and 448 with non-SLE in adult patients aged more than 20 years. The incidence of osteonecrosis was 3% in SLE and 5% in non-SLE in the pediatric patients, 51% in SLE and 29% in non-SLE in the older adolescent patients, and 40% in SLE and 21% in non-SLE in the adult patients. Logistic regression analysis revealed that older adolescence, adulthood, SLE, male, and maximum dosage of corticosteroid were each an independent risk factor for osteonecrosis. We concluded that corticosteroid-induced osteonecrosis in pediatric patients was associated with age at corticosteroid administration among various underlying diseases.