

ステロイド関連大腿骨頭壊死予防を目的とした3剤併用療法下で大腿骨頭壊死を発生した全身性エリテマトーデス症例の病態学的特徴

## 1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院整形外科では、現在全身性エリテマトーデスの患者さんを対象として、大腿骨頭壊死症に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2028年3月31日までです。

## 2. 研究の目的や意義について

難病に指定されている特発性大腿骨頭壊死症（以下 ONFH）の詳細な発生機序は未だ明らかとされていませんが、ステロイド剤が誘因の一つであることが明らかとされています。ステロイド治療が必要不可欠となる全身性エリテマトーデス（以下 SLE）患者は他疾患と比較して ONFH の発生率が高く、ステロイド治療後 25.0～44.4%もの患者に ONFH が発生すると報告されています。ステロイド関連 ONFH の基礎疾患は SLE が最多で全体の 30%を占めると報告されており、SLE 患者におけるステロイド関連 ONFH の発生抑制治療法開発は解決すべき喫緊の課題です。しかし、これまでに本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された治療法は世界的にも報告されていませんでした。

そこで我々は基礎、臨床研究を背景に、SLE 患者におけるステロイド治療開始と同時に、動物モデルにおいて骨壊死発生抑制効果が確認されているクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルを3剤を90日間併用投与し、投与開始180日後の両股関節MRIにおけるONFHの発生割合を評価することを目的に先進医療として全国12施設で臨床試験を実施しました（2014年9月～2024年3月）。結果、プロトコールを完遂した43例中8例（18.6%）にONFH発生を認め、これはヒストリカルコントロール(25%)よりも低い発生率であることから、有望な治療法であることを報告しました。

一方で、3剤を併用投与したにも関わらずONFHを発生した症例が8例あることから、本研究ではこれらの症例の病態的特徴を明らかにすることを目的に、先行研究では解析に使用されていないステロイド投与後の臨床情報を解析します。本研究により3剤で抑えきれなかった病態が明らかになることが期待され、さらなる病態解明、予防法開発に繋がるものと考えています。

## 3. 研究の対象者について

九州大学病院膠原病内科を含む全国12施設において2014年9月11日から2024年3月19日までに下記の先行研究に登録されプロトコールを完遂しステロイド投与開始後6ヶ月時にMRI撮影され大腿骨頭壊死症発生の有無が判定できた症例43名を対象にします。

許可番号：20181016（jRCTs071180052）

課題名：全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

許可期間：2014年9月11日～2024年3月19日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2014年9月11日～2024年3月19日

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

#### 4. 研究の方法について

この研究を行う際は、上記の先行研究で得られた以下の情報を取得します。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重

- ・患者背景（喫煙歴、アルコール歴、飲酒期間、飲酒の頻度、1日平均飲酒量、ステロイドパルス治療の有無、副腎皮質ホルモン最大1日投与量、副腎皮質ホルモン平均1日投与量）
- ・臨床所見（試験薬投与開始前、試験薬投与開始1か月後、3か月後、6か月後のSELENA-SLEDAI SCOREの総点数および項目の有無）、
- ・臨床検査値（試験薬投与開始前、試験薬投与開始2週間後、1か月後、2か月後、3か月後、6か月後の白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、AST、ALT、BUN、Cr、LDH、CK、CRP、総コレステロール、TG、C3、C4、CH50、Ca、P、PT-INR、APTT）、抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体の有無

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

解析結果は福岡大学に本学のファイル共有システム（Proself）にて送付し、結果をまとめる予定です。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください

#### 5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

#### 6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の採血結果などの診療で得られた情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院整形外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が

特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院整形外学分野・教授・中島 康晴の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

解析結果等の情報を福岡大学へ送付する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

## 7. 試料や情報の保管等について

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院整形外科学分野において同分野教授・中島 康晴の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

## 8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、講座寄付金でまかなわれます。

## 9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は講座寄付金でまかなわれており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

## 10. 研究に関する情報の公開について

この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

### 1.1. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたに権利はありません。

### 1.2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

### 1.3. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院整形外科 九州大学大学院医学研究院整形外科分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院整形外科分野 教授 中島 康晴	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院医学教育学講座 教授 新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 准教授 本村悟朗 九州大学病院整形外科 助教 宇都宮健 九州大学大学院医学系学府 大学院生 縄田知也	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	① 福岡大学整形外科 教授 山本卓明  ② 慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科 教授 金子祐子 ③ 北海道大学大学病院リウマチ・腎臓内科 准教授 河野通仁 ④ 千葉大学アレルギー・臨床免疫学 教授 中島裕史 ⑤ 京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科 特定講師 笹井蘭 ⑥ 新潟大学保健管理センター 教授 黒田 毅 ⑦ 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授 花岡洋成 ⑧ 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授 山路 健 ⑨ 産業医科大学医学部分子標的治療内科学特別講座 特別教授 田中良哉 ⑩ 福岡大学腎臓・膠原病内科 准教授 三宅勝久 ⑪ 佐賀大学膠原病・リウマチ内科 講師 丸山暁人 ⑫ 聖路加国際病院リウマチ膠原病センター 部長 岡田正人	総括  ②～⑫ 本研究は先行研究のデータ二次利用であり、新たな情報の収集は行わない。

#### 14. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院整形外科 准教授 本村 悟朗 連絡先：〔TEL〕 092-642-5487 〔FAX〕 092-642-5507 メールアドレス：motomura.goro.014@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

#### 【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学大学院医学研究院長 須藤 信行