

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%)

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

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 例認めた。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

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)

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ー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(表 3)。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 か月から認められ

表3 予防投与開始が遅れた症例

年齢、性	投与間隔	理由	ONF発生
17 女	18日	腎生検	なし
35 女	19日	腎生検およびカテーテル挿入	なし
19 女	18日	プロトコール誤認	あり(1年)

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がたいことが多いと考えられた。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%で中止されており、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と考えられた。また抗凝固薬の開始遅延はまれに生じ、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. 全身性エリテ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.
- 1) 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.

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

