

II 小児膠原病の診断・治療に関する研究 初年度の総括

分担研究者	渡辺言夫	(杏林大学小児科教室)
研究協力者リスト	松本脩三	(北海道大学小児科教室)
	宮崎澄雄	(佐賀医大小児科教室)
	鉦之原昌	(鹿児島大学小児科教室)
	藤川敏	(日本大学小児科教室)
	兵頭行夫	(神奈川県立こども医療センター感染免疫科)
	吉野加津哉	(帝京大学小児科教室)
顧問	寺脇保	(鹿児島大学小児科教室)
	大國真彦	(日本大学小児科教室)

研究目的

小児膠原病の代表的な疾患である全身性エリテマトーデス (SLE), 皮膚筋炎 (DM) は近年増加の傾向にあり, とくに SLE はその 20% は小児期に発症する慢性難病である。これらの患児を早期に的確に治療することはもち論, 成長する小児期の管理指導は非常に重要であるが, 現状は必ずしも満足すべきものではない。稀な疾患として数少ない専門医にゆだねればよいという時代は過ぎた。これらの疾患を早期に正しく診断し, 治療し, さらに薬物療法のみで満足せず, 日常生活, 学校生活をどのように送るかなど, 生活指導も行う必要に迫られている。

SLE, DM について診断, 治療, 生活管理指導指針を確立することは, このような観点から要求されている。SLE, DM の臨床的研究を行ない。これらの目標の達成に資することを目的とした。

研究方法

共同研究: これまで, 小児慢性疾患実態調査が実施され, 患者数は把握できたが, 診断や治療方針の検討にはさらに詳細な資料が必要であるため, まず, 研究協力者が中心となって診断の確実な症例を登録し, 症状, 検査成績, 経過が十分に把握されている症例について統計処理を行うこととした。データはコンピューターに組み込み, 能率をはかる。

診断基準作成のために, 本疾患で頻度の高い症状や検査成績と, 特異度の高い項目を抽出し, それらをどのように組み合わせるかを検討する。

治療指針提唱のため, いろいろな治療群について合併症, 予後調査を行なった。

各個研究: SLE, DM の症例について, とくに成人と比較して特異な点や, 臨床的に注

目すべき点を明確にとらえ、最新の検査手技による解析、治療と病態の関連、慢性疾患としての日常管理の経験、予後に影響を及ぼす因子の究明を行なった。

研究結果

共同研究：登録された症例は SLE 101 例（うち薬剤による SLE 3 例）、DM 17 例 計 128 例である。

診断時の年齢は SLE については 3～5 才 4 例、6～10 才 27 例、11～15 才 68 例、16 才以上 1 例で男性 15 例、女性 86 例で 男：女の比は 1：5.7 であり、DM では 0～2 才 3 例、3～5 才 5 例、6～10 才 4 例、11～15 才 5 例で 男：女の比は 1：1.1 であった。

SLE 101 例のうち、薬剤による 3 例と、他の 1 例を除いた 97 例の臨床症状について検討したものが図 1 である。頻度の高い症状は発熱 51.5%、蝶型紅斑 50.5%、関節痛 36.1%、浮腫 24.7%、光線過敏性 17.5%、貧血 16.5% などであるが、脱毛、Livedo reticularis、円板状ループス (discoid lupus) のように頻度は低くても、SLE に特異度が高いと考えられるものもある。

治療で近年最も注目されるものはパルス療法であるが、実施例は 19 例で、そのうち 17 例に何らかの効果が認められている。療法の実際は症例や施設によって一定ではないので比較検討に問題を残した。

図 1 Frequency of signs and symptoms in 97 cases of SLE

	Cases	0	10	20	30	40	50	60
Fever	50 51.5%	*****						
Butterfly rashes	49 50.5%	*****						
Arthralgia	35 36.1%	*****						
Oedema	24 24.7%	*****						
Photosensitivity	17 17.5%	*****						
Anemia	16 16.5%	*****						
Hepatomegaly	15 15.5%	*****						
Gen. lymphadenopathy	14 14.4%	*****						
Raynaud's phenomenon	13 13.4%	*****						
Hypertension	12 12.4%	*****						
Arthritis	11 11.3%	*****						
Oral&nasophary.ulcer	10 10.3%	*****						
Macrohematuria	10 10.3%	*****						
Alopecia	9 9.3%	*****						
Pericarditis	6 6.2%	*****						
Pleuritis	6 6.2%	*****						
Discoid lupus	4 4.1%	****						
Abdominal pain	4 4.1%	****						
Myocarditis	4 4.1%	****						
Livedo reticularis	3 3.1%	***						
Episcleritis,etc	3 3.1%	***						
Bodyweight-loss	2 2.1%	**						
Convulsions	2 2.1%	**						
Psychosis	1 1.0%	*						
Peripheral neuritis	1 1.0%	*						
Splenomegaly	0 0.0%							
Chorea	0 0.0%							

経過のパターンは、次の4型に分類して検討した。次第に増悪するものを①、次第に軽快するものを②、不変③、寛解または軽快と再燃をくり返すものを④とした。SLEでは①6例、②40例、③7例、④37例、不明7例、DMでは①1例、②11例、③1例、④4例であり、慢性難病であるというものの、次第に軽快するものが多いことが明らかとなり、これまでの概念と異なっていることが注目される。

予後についてみると、SLEでは死亡16例で、経過不明の7例を除いて17.7%であり、死亡までの期間は1年7カ月～13年5カ月、平均2年11カ月であった。死因は腎不全によるもの8例、脳出血3例、敗血症、心筋炎などである。生存者のうち完全寛解は6例でSLE全体の6.7%、維持治療中のも50例55.6%、活動期にあるもの5例、5.6%である。腎症が合併している生存者は48例、53.3%である。DMの予後は、死亡率2/7、28.6%であったが、死因は1例が白血病、他の1例は不明であった。完全寛解は28.6%、維持治療中のも28.6%、不完全寛解は40.8%であった。

各個研究：研究の詳細はそれぞれの研究報告書に記載されている通りである。

渡辺分担研究者は小児のSLEに非典型的な症例のあることの重要性を報告した。初期症状の一つとして痙攣発作があり、腎障害、紅斑、関節痛、低補体価、LE細胞陽性、抗DNA抗体陽性で、SLEの診断の下に治療し、約10年でSLEとしての症状は腎障害も含めて寛解し、発熱のみがコントロール出来ない症例について、痙攣発作のために使用した抗痙攣剤がどの様に関連しているか問題を提起し、痙攣発作のみられるSLEの治療について検討を求めた。また、ステロイドの減量が困難である症例にパルス療法を行なってステロイドの減量が可能であった症例を報告して、パルス療法の適応の検討の必要性を提案した。研究班で検討の結果、パルス療法のスケジュールは表1に従うことを原則として申し合わせ、研究期間中の症例について各研究機関相互間で比較できるようにした。

表1 SLEのパルス療法

1. Methylprednisolone $1\text{g}/\text{m}^2$ (約30mg/kg)
+ Solita T₃ (または5%ブドウ糖) 200ml
2時間以上かけて点滴
2. 隔日3回を1クールとする。
3. 後療法として Predonisolone $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を1カ月
4. 抗凝固療法として Urokinase $5000\text{U}/\text{kg}/\text{日}$ を
パルス療法中のみ (7日間) 併用

松本研究協力者：SLEの予後は腎障害の程度によって大きく左右されていることはこれまでの報告通りであるが、早期から尿素窒素の上昇を認めた SLE の2例について、臨床経過、腎生検組織像、パルス療法の効果を検討。2症例ともこの療法によって血清学的検査所見は改善したが、尿所見や全身症状の改善は治療後短期間のうちにはみられないことを示した。腎生検の組織像は2例とも WHO の分類の Class IV b diffuse proliferative lupus nephritis であったが、第1例はパルス療法2クール後に腎不全で死亡し、第2例は5クールの後、尿素窒素も正常化して、少量の尿蛋白と、軽度の顕微鏡的血尿がみられる程度となり、抗 DNA 抗体も陰性化した。この経験から、腎障害の程度は大きな差がなくても、治療までの期間の長いものが予後がわるいことを示している。また、第2例では組織像で急速に腎不全に陥る因子といわれるものが2項認められたにもかかわらず、パルス療法によって軽快していることは、これまで予後が悲観的であった SLE 腎症の治療にも希望が与えられたことになる。

宮崎研究協力者はパルス療法の副作用の有無、治療効果について検討した。パルス療法後、リンパ球の絶対数は増加し、リンパ球サブセットの急激な変動がみられた。変動は一定の傾向はなく、OKT3増加、OKT8増加、OKT4減少、IaI減少と、いろいろであった。しかし、このリンパ球の変動が SLE の治療に効果的役割を果していると考えられた。副作用として重いものは認められなかった。

鉾之原研究協力者は小児の SLE の診断基準作成を目標として、まず、アメリカリウマチ協会の旧基準と新基準（成人の SLE についての診断基準）を検討した。診断が確定した SLE と、SLE 以外の膠原病の症状と検査所見から、アメリカリウマチ協会診断基準項目について、感度と特異度を比較した。その結果、診断項目別では、臨床症状については蝶型紅斑が感度、特異度ともに著しく高く、新基準で除外されたレイノー症状と脱毛は、感度と特異度の間に有意差を認めた。検査所見では旧基準の蛋白尿、LE細胞陽性が感度、特異度ともに高く、新基準の腎症状、免疫異常、抗核抗体ともに著しく感度、特異度が高いことが判明した。血液異常所見は、発病6カ月以内では有意差がなく、早期診断には適当ではなかった。

藤川研究協力者は、小児の SLE に肺高血圧症を伴うことに注意を喚起した。肺高血圧症の合併はこれまで稀と思われていたが、18%に合併することがわかった。肺高血圧症は、労作中に呼吸困難が出現し、治療によってある程度効果がみられるが、長期の入院が必要であり、重症の場合には1～2カ月後に死亡するという重要な合併症である。これを合併するものはレイノー症状が明らかで、腎症の合併が少ない、抗 RNA 抗体陽性の頻度が高

いという傾向があることが判明し、今後、このような症例には心電図や胸部レントゲン検査にかえて心エコー図の所見の経過を追って早期に対処する必要があることを示した。

兵頭研究協力者は、SLEの患者血清中の免疫複合体の定量と、可溶化能について研究した。SLEは免疫複合体によって発症するいわゆる免疫複合体病で、免疫複合体が可溶化されて排除されることになると、それは病因論から考えても根本的な治療に関連するものである。蛍光色赤血球法(FIA-RBC法)によると、免疫複合体の定量と可溶化能、遊離能を同時に測定することができる。

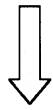
SLEでは他の膠原病よりも免疫複合体が著しく高値を示し、値が高いものほど可溶化能は低く、正常人血清を加えると可溶化能が再建されることが明らかになり、臨床的に免疫複合体を排除させる方法の検索に資することができた。

吉野研究協力者は、SLEにおける血小板減少症が、これまでいわれているような抗血小板抗体や、脾臓、網内系による破壊の亢進によるものであるだけでなく、骨髄細胞抑制因子や骨髄細胞抑制T細胞の出現によるものも考えられる症例を提示し、これにパルス療法を行なって効果をあげた。そして、SLEのパルス療法は、腎障害のみでなく、このような症例にも有効であると結論した。

今後の研究課題

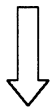
共同研究としては登録をすすめて症例を重ね、診断基準項目として特異度と感度の高い項目を選定する。パルス療法の経験を増し、適応、実施法について検討をすすめる。SLEやDMの患児の日常生活管理、とくに学校生活上の管理指針を作成するという方向で、各研究協力者が実態を調査する。

各個研究では、SLEやDMにおける免疫機構の特性、病態生理にもとづく治療法の検討など、臨床的に重要で、かつ、応用可能な基礎的研究の推進、症例の詳細な検討を行なう。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

小児膠原病の代表的な疾患である全身性エリテマトーデス(SLE),皮膚筋炎(DM)は近年増加の傾向にあり,とくにSLEはその20%は小児期に発症する慢性難病である。これらの患児を早期に的確に治療することはもち論,成長する小児期の管理指導は非常に重要であるが,現状は必ずしも満足すべきものではない。稀な疾患として数少ない専門医にゆだねればよいという時代は過ぎた。これらの疾患を早期に正しく診断し,治療し,さらに薬物療法のみで満足せず,日常生活,学校生活をどのように送るかなど,生活指導も行う必要に迫られている。

SLE,DM について診断,治療,生活管理指導指針を確立することは,このような観点から要求されている。SLE,DM の臨床的研究を行ない。これらの目標の達成に資することを目的とした。