

# 小児 SLE における Pulse 療法と リンパ球サブセットの変化

研究協力者 宮崎 澄雄 (九大小児科)  
共同研究者 柴田 瑠美子

小児の SLE 症例において、pulse 療法を行い、臨床的効果、免疫血清学的影響、および副作用の有無について検討した。

## 方法

対象は、10~14才の男児1例、女児5例の計6例で、全症例 ARA の診断基準を満足していた。1例を除いて初期治療として pulse 療法を施行した。Pulse 療法前の腎生検像では、3例がびまん性増殖性糸球体腎炎 diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) を示し、他の3例は微少変化群 (minimal change) であった。

投与方法は、原則として 20~30mg/kg/day 日3日間を1クールとして、3クール施行し、後療法として methylprednisolone 1mg/kg/day 朝1回連日経口投与を行った。3クール後の後療法までに十分な血清学的改善のみられない2例および血清学的再燃1例には、再 pulse 療法を行った。血清学的検査では、総補体活性 CH<sub>50</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 抗核抗体 ANF、DNA 抗体 (RIA 法)、免疫グロブリン Ig G、A.M. および circulating immune complex CIC (C<sub>1q</sub> RIA法) の経時的測定を行った。リンパ球サブセットは、OKT シリーズモノクローナル抗体を用いたレーザーフローサイトメトリーにより測定した。

Pulse 療法時の副作用については Garret らの報告に基づき、感染症、消化器症状、高血圧、頭痛、顔面紅潮、精神症状等を中心に観察を行なった<sup>1)</sup>。Pulse 終了時の耐糖能、副腎機能を検討するため、糖負荷試験、rapid ACTH を2例で施行した。

## 結果

6症例の臨床症状は、発熱、蝶形紅斑が全例に、ついで関節痛が5例、指先血管炎が4例、脱毛が3例、リンパ節腫大が2例にみられた。Pulse 療法開始後、発熱が最も早く1週以内で消失し、その他の症状も2~3週以内に著明な改善を示した。1例のみ、関節痛が持続し、アスピリンで軽快した。

一般検査では、血沈亢進、白血球減少が全例にみられたが、pulse 療法後2~3週間で

すべて正常化した。著明な貧血や血小板減少を示した例はなかった。

尿所見の異常（蛋白尿，血尿）が，男児1例女児1例にみられ，腎生検像はDPLNを示した。pulse開始後2週目より，とくに蛋白尿の改善が著明であり，後療法とともに蛋白尿は消失した。血尿も同様の改善を示したが，その後もわずかな潜血がみられた。

血清学的検査では，C<sub>4</sub>，CH<sub>50</sub>は全例で低下し，C<sub>3</sub>は1例（正常下限）を除いて，著明な低値を示した。LE細胞は，男児の1例を除いて，1～3+の陽性を示した。Pulse療法開始後の血清学的検査値の改善時期については，表1に示した。Pulse開始後，C<sub>3</sub>の改善が最も早く，1～4週（平均2.5週）で正常化をみている。次いでIgGが2～5週（平均3.2週）で正常化し，CICは3～4週で消失した。その他の検査では，症例により，改善時期がかなり異なっていた。再pulseの1例を除き，抗DNA抗対3～10週（平均5週），C<sub>4</sub> 6～7週（平均6週），CH<sub>50</sub> 5～8週（平均6.6週），ANF 4～10週（平均6.8週）の順に正常化を示した。

IgGおよびCICの推移は，図1に示した。Pulse開始後，2～3週で増加していたIgGは，急激に減少し，4週後に再び軽度の増加傾向を示した。CICは，3～4週で消失し，再上昇はみられなかった。

Methylprednisolone 30mg/kg投与直後のリンパ球絶対数は，4時間後に約1/5に著減し，24時間後に元の値の約1/2まで改善した。pulse前のリンパ球サブセットは，OKT<sub>3</sub>増加2例，OKT<sub>8</sub>増加2例，OKT<sub>4</sub>低値1例，Ia<sub>1</sub>低下1例，と検討した3例で，一定の傾向がみられなかった。Pulse直後（4時間後），リンパ球絶対数の変動に一致して，サブセットの急激な変動がみられた。投与後4時間で，OKT<sub>3</sub>およびOKT<sub>4</sub>細胞の減少（とくにOKT<sub>4</sub>の著減）がみられ，OKT<sub>8</sub>は逆に増加傾向を示した。これらは24時間で投与前値に近づく傾向を示した。Ia<sub>1</sub>細胞は，増加していた2例で4時間後に減少し，再び増加した。pulse終了時，OKT<sub>4</sub>，OKT<sub>3</sub>は低値傾向を示したが後療法とともに序々に正常化した。OKT<sub>8</sub>およびIa<sub>1</sub>は，pulse終了時および後療法中やや高値を持続した。

Table 1.

Laboratory response of the patients with SLE after pulse therapy

Case	Age	DPLN	Recovery interval (week) from the first infusion					
			C3	C4	CH50	ANF	-DNA	IgG
1	14	+	3	7	8	4	8	2.5
2	12	+	2	2	2	4	2	5
3	12	+	2	6	6	10	10	3
4	12	-	4	7	8	4	4	2.5
5	14	-	1	6	6	9	4	2.5
6	10	-	3	6	5	7	3	4

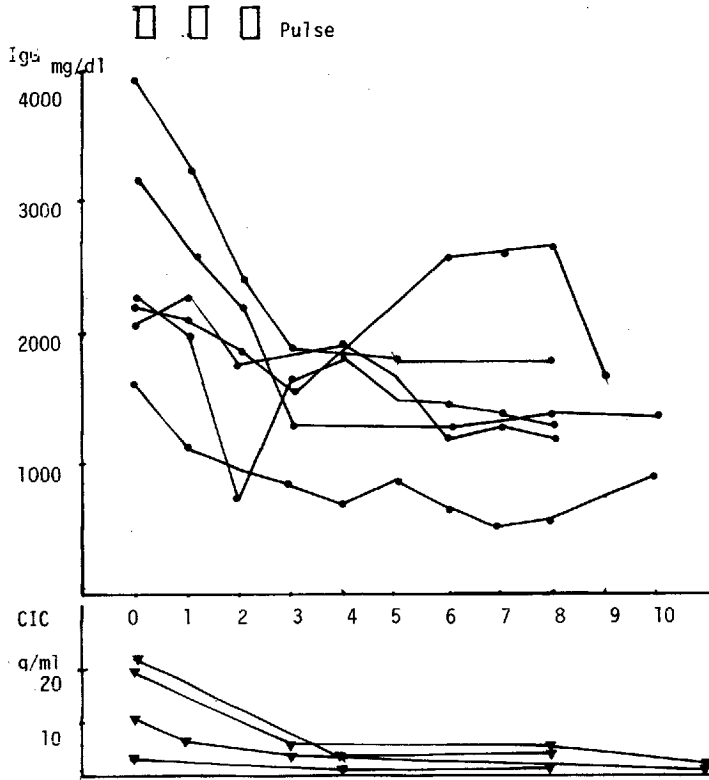


图1. Effect of pulse therapy on IgG and CIC

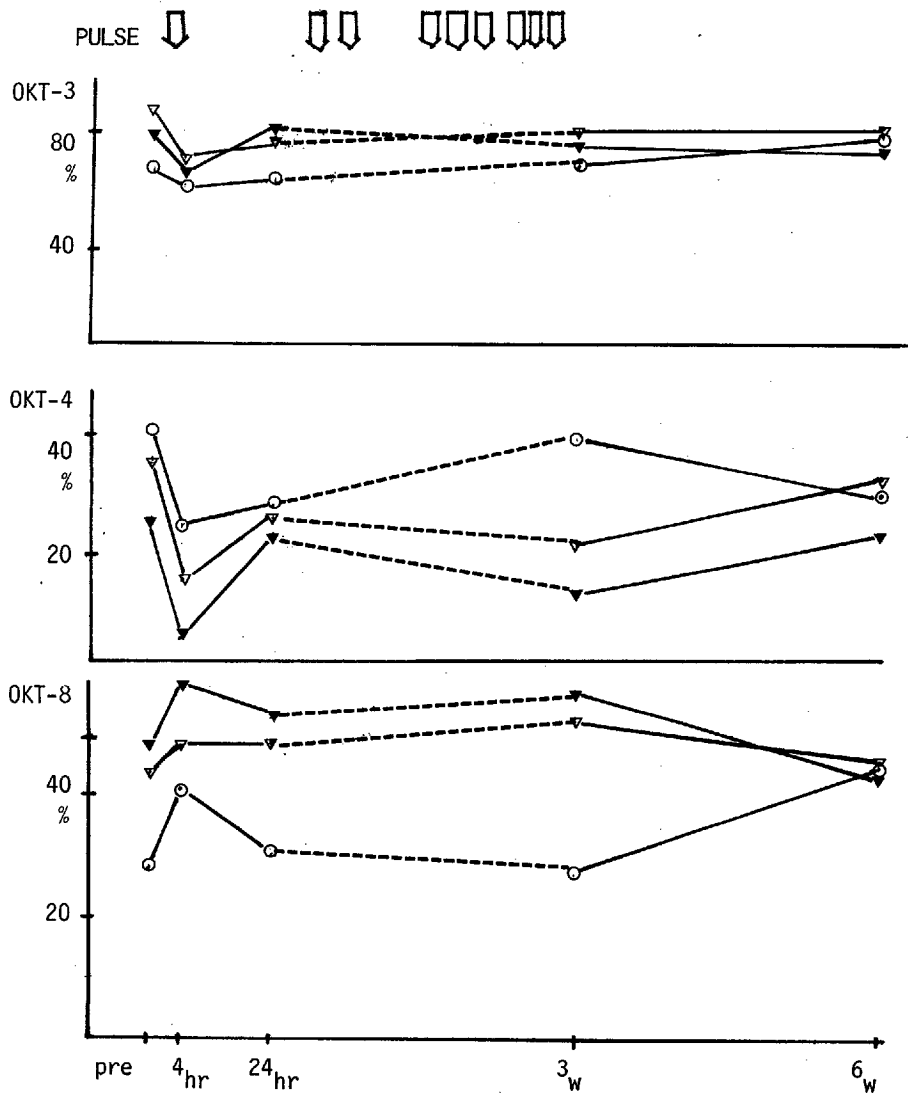


图2. Effect of pulse therapy on lymphocyte subsets

### Pulse 療法時の副作用

初回3クール、9回の静注の間に、筋痛2例、顔面紅潮1例、各々1 episode が出現した。これらは、一過性で静注終了後には消失した。再 pulse 例では、4～6クール中に、高血圧(140/96)が2例(2 episode)に出現したが、終了時には正常化した。7～9クールの再 pulse 1例では、静注回数の増加と共に、静注時の高血圧(150～140) 5 episode、顔面紅潮 3 episode、頭痛 2 episode と症状および出現回数の増加がみられたが、これらは同様に一時的で、重篤な副作用はみられなかった。再 pulse を行った3例中、2例で軽度の gloucoma, cataracta がみられた。全例に軽度の満月様顔貌がみられたが、肥満は軽度であった。

2例で施行した pulse 後の rapid ACTH, 糖負荷テストは、正常反応であった。

### 考 按

1976年の Cathcart らの報告以来、成人 SLE での pulse 療法については、lupus 腎炎、神経合併症での効果が認められてきている<sup>2)</sup>。

小児 SLE では、Barron らが DPLN での pulse 療法、経口大量ステロイド療法の比較検討を行い、急性期の GFR の改善が pulse 療法群に顕著であると報告している<sup>3)</sup>。しかし、59カ月間の治療効果、副作用に差を認めていない。彼らの約半数で再燃がみられているが、再 pulse の試みはなされていない。Pulse 療法の実施方法、再 pulse の必要性、後療法の方法については、さらに検討される余地がある。

Pulse 療法時のリンパ球に及ぼす影響については、RA での報告がみられ、4～6時間後にリンパ球絶対数、T.B 細胞の著明な減少を認めているが<sup>4)</sup>、リンパ球サブセットの経時的変化をみた報告はない。著者らの検討では、OKT<sub>4</sub> (helper/inducer) 細胞の著減と、OKT<sub>8</sub> (Suppressor/cytotoxicity) 細胞の増加がみられた。SLE の免疫異常の本態に、異常な Ig G 産生(抗リンパ球抗体を含む)、suppressor 機能の低下が指摘されていることから pulse によるこのようなリンパ球サブセットへの影響は、本症の治療により効果的役割を果していると考えられる。

Pulse 療法の副作用には、速度の早い例での死亡例も報告されており、十分な監視が必要と思われる。また、詳細な観察により、50% に副作用を認めた報告もあり<sup>1)</sup>、長期的副作用とともに各症例において検討していく必要がある。著者らの6例では、重篤な副作用はみられず、その出現頻度も少なかった。

## 文 献

1. Garret, R. and Paulus, H. : Complications of intravenous methylprednisolone pulse therapy. ARA Abstract 23: 677, 1980
2. Cathcart, E.S. et al. : Beneficial effects of methylprednisolone pulse therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. Lancet 1: 163, 1976.
3. Barron, K.S. et al. : Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. J. Pediatr. 101: 137, 1982.
4. Fan, P. t. et al. : Effect of corticosteroids on the human immune response. J. Lab. Clin. Med. 91: 625, 1978.

## 小児 SLE における ARA 旧基準 (1971) と 新基準 (1982) の検討

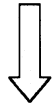
研究協力者 銚之原 昌 (鹿児島大学医学部小児科)  
共同研究者 馬場 泰光, 吉永 正夫  
川野 好文, 武井 修治

### ま え お き

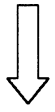
全身性エリテマトーデス (SLE) は11~30才台が61%を占めているが、20才台について10才台の発症率が多く、小児期にも10~20%を占めている。小児 SLE は、臨床症状や検査所見などの病態が成人 SLE と異なるといわれている。しかし、診断基準では特に小児 SLE に対するものはない。そこで、アメリカリウマチ協会 (ARA) の SLE 分類予備基準の旧基準 (1971) と新基準 (1982) を用いて、自験 SLE にて対比し、両者の診断率及び陽性項目数を検討した。また、他の小児膠原病を対照として、この両基準の項目別の感度 (sensitivity) と特異度 (specificity) を検討した。

### 方 法

鹿大小児科で最近20年間に経験した小児 SLE (16才未満発症) 22例 (男5, 女12) を対



**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



小児の SLE 症例において, pulse 療法を行い, 臨床的效果, 免疫血清学的影響, および副作用の有無について検討した。