

8. 小児膠原病に対する免疫グロブリン 大量療法の経験

研究協力者 銚之原 昌*¹
共同研究者 武井修治*¹, 今中啓之*¹, 大坪修介*¹
西 弘樹*¹, 松田幸久*¹, 城間 昇*¹
顧問 寺脇 保*¹

〔まえがき〕

免疫グロブリン療法の本来の目的は、感染症に対する抗体活性による治療であった。しかし、最近では、血小板減少性紫斑病、自己免疫疾患、てんかんなどに静注用免疫グロブリンの大量療法が施行され、その有効性が見出され、小児膠原病にも使用されるようになってきた。

膠原病は病因不明であるが、どの疾患も免疫学的異常があり、自己免疫説が有力である。そこで、小児膠原病の中で従来の治療で非常に難治性の症例に対して、免疫グロブリン大量療法を試みた。症例は、皮膚筋炎1例、全身性エリテマトーデス1例、若年性関節リウマチ2例である。

〔方 法〕

免疫グロブリンは、Fc部分を有する native な免疫グロブリンに近い、スルホ化グロブリン(S-Ig)、ポリエチレングリコール処理グロブリン(PEG-Ig)、アルキル化グロブリン(Alkyl-Ig)を使用し、200~400mg/kg/日を連続3日間投与を1クールとした。その後、臨床症状の効果に応じて2週間以上間隔をあけて投与した。効果判定は、臨床症状(発熱、関節症状、皮膚症状など)と検査所見(末梢血、血沈、CRP、尿所見、肝機能、腎機能など)を参考にした。免疫学的検査としては、リウマトイド因子(RAテスト、RAHA)、抗

核抗体(ANA)、抗DNA抗体(ADNA)、IgG・IgA・IgM・IgD・IgE、補体(C₃、C₄、CH₅₀)、リンパ球はOKT₃、OKT₄、OKT₈、OKT_{a1}を測定した。

〔症例とその経過〕

症例1. S.F. 8歳、男、体重25kg

〔診断〕 皮膚筋炎(DM)

〔主訴〕 発熱、筋肉痛、陰嚢腫脹

〔現病歴〕 昭和59年6月5日発熱、2日後皮下出血、陰嚢腫脹を認め某市立病院入院。高熱持続し、肩関節伸側、恥骨上部、大腿部の筋肉痛を訴えるようになり、抗生物質で経過をみていたが、GOT、GPT、LDHの上昇を認め、6月14日当科入院となる。

〔入院後の臨床経過〕 (図1)

入院時、高熱の持続、陰嚢腫脹、肩関節部、大腿部、下腿部の筋肉痛と熱感があり、顔貌は苦悶状、腹部では肝2横指触知し腹水を認めた。心肺に異常なく、神経学的にも異常を認めなかった。疼痛のため筋力低下は不明であった。入院時の検査所見は、表1、表2のごとくであった。生化学的にGOT、GPT、LDH、CPK、Ald、の上昇を認めた。骨髄像、腹水から悪性細胞は認めず、CTやエコーでも腹部の腫瘍は否定された。以上の所見から悪性疾患は否定され、皮膚筋炎(DM)と診断された(表3)。そこで、プレドニソロン(Pr)1mg/kg/日の投与を開始し、増量していったが解熱せず、皮膚の発疹、色素沈着、皮下出血なども

* 1 鹿児島大学医学部小児科学教室

表1 入院時検査成績 (その1)

末梢血			血液生化学		
RBC	369 × 10 ⁴ / mm ³		Na	140	mEq/l
Hb	10.9	g/dl	K	5.0	mEq/l
Ht	32.5	%	Cl	108	mEq/l
Platelet	37.6 × 10 ⁴ / mm ³		BUN	10.1	mg/dl
WBC	2000	/mm ³	Cr.	0.5	mg/dl
Band	16	%	T.Cholesterol	88	mg/dl
Seg.	42	%	T.bilirubin	不能	
Ly.	29	%	T.protein	5.0	g/dl
Mo.	1	%	albumin	47.8	%
Eo.	1	%	α ₁ globulin	6.7	%
			α ₂ globulin	14.5	%
			β globulin	14.1	%
			γ globulin	16.9	%
			A/G	0.91	
			GOT	282	Ka.U
			GPT	166	Ka.U
			LDH	2333	W-U
			LDH ₁	12.6	%
				2	28.7
				3	25.0
				4	19.5
				5	14.2
			AL-P	9.6	K.A.U
			AMY	85	So.U
			CPK	1146	mu/ml
			Ald.	39.9	
			凝固系		
			PT	100	%
			APTT	32.6	sec.
			Fib.	235	mg/dl
			血清		
			CRP	3 (+)	
			ASLO	120	倍
			ASK	5120	倍
			溶連菌抗体 (-)		
			Paul-Bunnet	14	倍
			CEA	2.9	
			AFP	2.0	

表2 入院時検査成績 (その2)

検尿	異常なし
骨髄穿刺	正常骨髄像
骨シンチ	右恥骨、腸骨に軽度集積
腹部エコー	胆嚢壁のび慢性的肥厚あり 腹水あり 軽度脾腫大あり
CT scan	胸腹水を認めるも 腫瘤等認めず
腹腔穿刺	淡黄色透明の腹水を得る 細胞診は悪性細胞等認めず

認め筋萎縮も出現してきた。そこでS-Ig 400mg/kg/日の免疫グロブリン大量療法 (γ-gL療法) を行った。投与後3日目から劇的に高熱は下り、筋肉痛も認められなくなった。その後Pr.を減量したところ、2週間後に再び発熱が出現したので再度γ-gL療法を行った。その結果再び解熱し、全身状態も良好となった。その間GOT, GPT, LDH, CPKの低下も認めた。しかし、2回目の投与後3週間後に再び発熱し、3回目のγ-gL療法を行ったが改善がみられなかった。その後2回同療法を試みたが弛張熱は持続しており、Pr.と免疫抑制剤を投与して経過観察中である。

表3 皮膚筋炎、多発性筋炎診断の手引き

- I. 主要症状
 1. 筋症状
 - a. 急性・亜急性または慢性に進行する。
 - b. ときに筋肉痛を伴う。
 - c. 四肢筋 (ことに近位筋)、顔面筋、頸筋、咽頭筋、嚥頭筋などの筋力の低下および萎縮を示す。ただし他の膠原病に伴う筋症状は除外する。
 2. 皮膚症状
 - a. 顔面、前胸部、四肢伸側などに対称性にみられる。紫紅色の浮腫性紅斑 (とくに上眼瞼部)。
 - b. 毛細血管拡張、色素沈着または脱出、萎縮 (Poikiloderma)。
 - c. Raynaud現象。
 - d. 関節痛。
- II. 検査所見
 1. 筋生検: 筋繊維の変性と炎症性反応 (間質または血管周囲の細胞浸潤)、結合織の増生の確認。
 2. 血清クレアチニン ホスホキナーゼ (CPK) 活性の上昇。
 3. 筋電図検査による筋原性病変の確認。
- III. 参考条項
 1. 遺伝性家族性発現はほとんどみられない。
 2. 進行性筋ジストロフィーを否定できる。
 3. 悪性腫瘍を合併することがある。
 4. 発熱、赤沈亢進、γ-グロブリン増加がある。
 5. ステロイド治療に反応することが多い。
- IV. 診断基準
 1. 多発性筋炎
 - a. 確実例: Iの1. 筋症状とIIの1. 筋生検の陽性以上の項目のみみられるもの。
 - b. 疑い例: Iの1. 筋症状とIIの検査所見のうち2項目以上をみたすもの。
 2. 皮膚筋炎
 - a. 確実例: Iの1. 筋症状 2. 皮膚症状とIIの検査所見のうち1所見以上をみたすもの。
 - b. 疑い例: Iの2. 皮膚症状とIIの検査所見のうち1所見以上をみたすもの。

*印: 本症例がみたす項目

症例2. T.N. 13歳, 男, 体重49kg

〔診断〕 全身性エリテマトーデス (SLE)

〔主訴〕 浮腫，蛋白尿

〔現病歴〕 昭和59年11月下旬から全身倦怠感，腹痛などがあり，近医を受診したが異常なかった。12月初めより浮腫（眼瞼）に気づき，悪化してきたので，12月8日某公立病院小児科で蛋白尿，貧血を指摘され入院となる。発熱も出現し，検査LE細胞を認め，SLEの診断でPr. 50mg/日を開始した。しかし，貧血強く，腎所見悪化の傾向があり，12月12日当科転院入院となった。その間，皮膚症状や関節症状は認めていない。

〔入院後の臨床経過〕 (図2)

入院時，発熱，浮腫を認め蛋白尿著明であった。血尿は沈渣で6~8/F程度であった。血沈亢進，貧血著明，BUN 60.8と高値であった。免疫学的には，ANA，ADNA陽性，IgGの高値。C₃，C₄の低値を認め，心エコーでは心膜炎の存在も認めSLEと診断された。そこでPr.を減量し，パルス療法（メチルプレドニン1000mg/日を3日間）を12月18日より行った。発熱は低下し，蛋白尿は若干改善されたが，BUNは106と上昇し，血圧178/120，クレアチニン3.1と上昇し，腎機能が悪化してきた。そこでr-gl.療法として，PEG-Ig 200mg/kg/日を3日間投与した。その結果，血圧はやや低下しBUNも軽度低下した。しかし，2週間後には再び腎不全が悪化してきたので，再びr-gl.療法としてS-Ig 200mg/kg/日を3日間投与した。その結果，BUNの低下，高血圧の低下，蛋白尿の改善がみられた。また，血沈，貧血も改善しつつあり，免疫学的にはANA，ADNAが低下してきたが，C₃，C₄は依然低値を示している。現在Pr.を減量し，経過観察中である。

症例3. Y.O. 9歳，男，体重18kg

〔診断〕 若年性関節リウマチ（JRA）

〔主訴〕 発熱，関節痛，関節変形

〔現病歴〕 昭和55年6月弛張熱，発疹，関節痛が出現しJRA全身型として発症し，某公立病院に入院し，非ステロイド性抗炎症剤で治療し軽快，5ヵ月後に退院した。しかし，56年1月胸膜炎にて胸水がたまり，同院に再入院し，Pr.で治療したが，家族が精査を希望し56年4月当科に第1回

目の入院となった。当時心膜炎があり，Pr.で治療し，心膜炎は軽快した。しかし，関節炎は多関節型となり，Pr.離脱困難となった。その後Pr. 10mg/日とアスピリンや他の非ステロイド性抗炎症剤で経過をみていたが，一進一退を続けていた。その間外来観察で薬物療法を続けていたが，手足，股関節などの一部は変形し，胸椎の圧迫骨折もみられた。59年4月両股関節の変形，拘縮が強くなり歩行障害がみられたので，理学的治療のため再入院となった。

〔入院後の臨床経過〕 (図3)

入院時，38℃台の発熱と，関節炎として両肩，両手，手指，両股，両膝，両足関節にあり，多関節型を呈していた。頸椎の痛みと運動制限があり，胸椎（Th8）の変形（圧迫骨折）もみられた。入院後，心炎（心膜炎，心筋炎）が発見され，発熱，発疹もみられたので，Pr. 10mgから40mg/日に増量した。そして発熱，発疹が消退し，心炎もやや軽快したので，金療法を5mg/週から始め，10mgを3週続け，Pr.を減量したが，心炎が悪化したので金療法は中止した。非ステロイド性抗炎症剤のフローベンをアスピリンに変え増量しつつ，Pr.を減量していったところ，発熱や関節症状が強くなり，発疹・腹痛なども出現してきた。そこでr-gl.療法としてS-Ig 280mg/kg/日を3日間投与した。しかし，発熱，関節炎は全く軽快せず，検査所見も改善がみられなかった。その後アスピリンを増量し，Pr. 10mg/日連日投与で経過観察中であるが，関節症状は依然強い。

症例4. Y.O. 7歳，女，体重16kg

〔診断〕 若年性関節リウマチ（JRA）

〔主訴〕 微熱，関節痛，関節機能障害

〔現病歴〕 昭和54年6月左膝関節痛，12月両膝関節痛に始まり，55年6月関節痛のため歩行不能となり，某整形外科で治療し軽快した。従って少関節型発症のJRAと考えられる。56年4月頃より頸部痛，両膝関節痛，指関節痛，両股関節痛と増悪していき，某市立病院小児科でJRAの疑いといわれ，当科紹介され第1回目の入院となる。1回目の入院時はリウマトイド因子陽性の多関節

図2 T.N. 13歳, 男, 体重49kg (昭和46.12.17生) SLE (昭和59年12月発症)

年月日	昭和59年12月	昭和60年1月	2月
臨床症状	8. 12.(入院) 18. 25. 1. 7. 14. 21. 28. 5. 12.	1. 7. 14. 21. 28. 5. 12.	1. 7. 14. 21. 28. 5. 12.
熱	+++	++	++
腫	++	++	++
膿	++	++	++
炎	++	++	++
尿	++	++	++
蛋白	++	++	++
血尿	++	++	++
Immunoglobulin	*** S-IG AAA 10gx3		
Steroid 剂	Pulse(1000mg×3) AAA 50mg 40mg 30mg 20mg 15mg		
降 圧 剂	Captoril 6T Adalat 3T Aldomet 3T 中止		
血 沈 (mm/h)	122 160	136 43	33 78 70 37
C R P (g/dl)	7.2 7.8	0 9.3	0 0.5 11.3 11.8
白血球 (/mm ³)	6300 8100	6300 7400	4200 6000 6000 7100
赤血球 (×10 ⁴)	219 252	310 230	335 402 391 369
血 圧	140/70	128/96 178/120	180/74 208/110 184/90 135/75 150/98 132/72
B U N	28.4 60.8	106.0 99.4	99.0 107.0 88.1 69.8 56.4 58.8 35.8
Creatinine	1.6 1.5	3.1 1.8	2.5 2.2 2.0 2.1 1.7 2.1 1.7
A N A	640	320 160	320 160 160 80 80
D N A	640	320 320	320 160 160 80 80
Immunog. G	3662	3287 3118	3394 3381 3381
Immunog. A	223.5	237.9	212.7 206.4 206.8
Immunog. M	126.0	170.2	190.4 157.8 107.2
Immunog. D	5.4	7.2	6.3 9.8
C ₃	11.8	19.2	18.3 19.1 31.4
C ₄	2.4	2.3	3.4 3.6 7.9
0 K T 3	71.1	39.8	40.1 49.0
4	25.0	16.4	13.0 18.9
8	31.0	23.8	26.6 33.4
Ial	22.8	53.8	38.4 38.4
T4/T8	0.81	0.58	0.49 0.57
その他	RNP (-) Sm (-) Ige 484	RAHA 160 RA (-) RNP (-) Sm (-) Ige 307	CH ₅₀ 14.3 抗DNA 64

*PEG-IG : Polyethylene glycol treated Immunoglobulin, ** S-IG : Sulfonated Immunoglobulin

で Alkyl-Ig を 400mg/kg/日、3日間投与した。2日目頃より関節痛が軽減し、微熱もなくなり、朝のこわばりが殆んどなくなり、各関節の可動域制限がとれてきた。そこで2週後に再び S-Ig 400mg/kg/日、3日間投与した。その結果再び関節症状は軽快し、Pr.5mg/日の連日投与に減量した。またアスピリン、ボルタレンも減量した。そこで退院し、最初の投与から9週後に再び Alkyl-Ig を3日間投与した。その後関節症状が軽減してきたので、Pr.5mgと2.5mg/日の交互療法に減量した。朝のこわばり、関節痛も軽減し、現在自力で通学している。検査所見では、血沈やCRPが投与後1週間はやや改善された。RAテストは不変であったが、RAHAはやや低下し、他のANA、ADNA、C₃、C₄などの免疫学的所見は殆んど変化がなかった。ただ、OKT₄/OKT₈比がやや低下した。

〔結果〕

r-g.l.療法の前後で、その効果をまとめると、表4のごとくである。症例1のDMでは、1回目と2回目の投与で、臨床症状、検査所見でも改善がみられたが、3回目以降では特に変化がなく、効果がなくなった感じを受けた。免疫学的には、リウマトイド因子やANAが陽性化、リンパ球では、OKT₄/OKT₈比が上昇してきた。症例2のSLEでは、ステロイド剤のパルス療法を行ったが効果なく、1回目のr-g.l.療法で腎不全の進行を止め、心膜炎の改善もみられた。2回目の投与では腎不

全の明らかな改善があり、検査所見でもANA、ADNAの低下もあり、有効と考えられる。リンパ球のOKT₃はやや減少、OKIa1はやや増加、OKT₄/OKT₈比は低下してきた。症例3のJRAは難治性の多関節型JRAであるが、1回の投与であったが全く効果はみられなかった。症例4のJRAも、骨破壊もみられるstage III, class IIIのJRAであるが、3回の投与で毎回改善がみられ、ステロイド剤の減量と非ステロイド性抗炎症剤の減量が可能となったので、有効と考えられる。免疫学的所見では、RAHAがやや低下し、OKT₄/OKT₈比がやや低下してきた。

〔考察〕

膠原病の病因は不明であるが、自己免疫学的機序が最も考えられている。小児の膠原病では、溶連菌感染症が原因で起こるとされるリウマチ熱は激減したが、JRAやSLEは近年増加の傾向にあるといわれる。今回、我々は難治性の4例の膠原病についてr-g.l.療法を試みた。本療法の本来の目的は、その抗体活性に期待するものである。しかし、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)¹⁾に本療法の効果が認められたことから、ループス腎炎²⁾、川崎病³⁾、JRA⁴⁾などにも使用されて有効性が見出され、この作用には異なったメカニズムが考えられている。

すなわち、抗体産生の抑制、血中および組織の免疫複合体の可溶性、免疫グロブリンのFc部分

表4 小児膠原病に対する免疫グロブリン大量療法の効果

症例	年齢	性	体重(kg)	診断	投与量(1クール)	投与回数	改善された所見		効果判定
							臨床症状	検査所見	
S. F.	8	男	25	DM	10g × 3日 (400mg/kg)	5	発熱(2回まで) 筋肉痛	GOT, GPT, LDH, CPK,	やや有効
T. N.	13	男	49	SLE	10g × 3日 (200mg/kg)	2	浮腫、高血圧 心膜炎	血沈、貧血、 BUN, ANA, DNA	有効
Y. O.	9	男	18	JRA	5g × 3日 (280mg/kg)	1			無効
S. Y.	7	女	16	JRA	6.5g × 3日 (400mg/kg)	3	発熱、関節痛 関節機能障害	血沈、CRP, RAHA	有効

を介しての組織あるいは血小板のFcレセプターのブロックなどの作用機序が考えられている。今回、*r-g.l.*療法を施行した4例のうち、症例2、症例4は、本療法前にいずれもリウマトイド因子や抗核抗体が陽性で、免疫学的異常があったが、症例1と症例3は、異常はなかった。症例2では、本療法の後ANA、ADNAの低下とモノクローナル抗体のOKTシリーズで、OKT₄/OKT₈比の低下がみられた。症例4ではRAHAの軽度の低下、OKT₄/OKT₈比の低下がみられた。症例1ではRAテスト、RAHA、ANA、ADNAなど異常を示さなかったが、本療法後、陽性化するものがあり、OKT₄/OKT₈はむしろ上昇してきた。また症例3は療法前後で殆んど差がみられなかった。

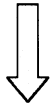
橋本⁵⁾は、抗体産生の抑制には、IgG Fc部分の存在が必要であり、suppressor T細胞の活性化する系とB細胞に直接働く系の双方が関与しているとしており、Tsubakio⁶⁾らは、リンパ球のOKT₄/OKT₈比の低下、織田⁷⁾は、Leu-3a (helper, inducer)/Leu-2 (suppressor cytotoxic)比が低下したと報告し、本療法により相対的に helper T細胞の減少と suppressor T細胞の増加があり、抗体産生の抑制が起こっていると考えた。我々の効果が認められた症例2と症例4では、OKT₄/OKT₈比の低下が認められ、自己抗体の抗体価の低下も認められたことから、このような免疫学的機序が示唆される。しかし、症例1では逆の現象が起こっているため、症例によっては異なった反応を示すことになる。小幡らのJRAに対する有効例の2例も、OKT₄/OKT₈比の低下を認めたが、他の1例は一時的でRAテストや臨床効果との相関は認めていない。我々の症例は4例と少ないが、有効性が明らかな2例は、いずれも免疫学的異常が著明な例であった。SLEやJRAも、病因や病態に自己免疫や免疫複合体の関与が考えられている。今回未だ免疫複合体は検討していないが、抗体産生の抑制とともに、免疫複合体の産生に影響を及ぼしていると考えられる。本療法が、免疫学的異常を示すSLEとJRAの症例に有効性が見出されたことは、病因を解明する上で重要な示唆を与えており、今後の検討が必要である。

〔むすび〕

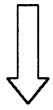
小児膠原病の4例(DM 1例、SLE 1例、JRA 2例)に*r-g.l.*療法を施行した。その結果、SLEの1例とJRAの1例に臨床症状と検査所見の改善を認めた。DMの1例では2回目までは臨床症状の改善がみられたが、その後は効果が認められなくなった。JRAの1例は全く効果がなかった。以上の効果のあった2例は、免疫学的異常があり、本療法後、リウマトイド因子、抗核抗体の低下がみられ、OKT₄/OKT₈の低下も認められ、抗体産生能の抑制が示唆された。

§ 文 献

- 1) Imbach P. et al: Lancet, 1: 1228, 1981.
- 2) 杉崎徹三, 他: 日腎誌, 15: 697, 1983.
- 3) 古川 漸, 他: 小児科臨床, 38: 39, 1985.
- 4) 小幡純一, 他: 小児科臨床, 38: 58, 1985.
- 5) 橋本文久, 他: 免疫と疾患, 6: 309, 1983.
- 6) Tsubakio, T. et al: Clin. Exp. Immunol., 53: 697, 1983.
- 7) 織田一弘, 他: 基礎と臨床, 17: 231, 1983.



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



〔まえがき〕

免疫グロブリン療法の本来の目的は、感染症に対する抗体活性による治療であった。しかし、最近では、血小板減少性紫斑病、自己免疫疾患、てんかんなどに静注用免疫グロブリンの大量療法が施行され、その有効性が見出され、小児膠原病にも使用されるようになってきた。膠原病は病因不明であるが、どの疾患も免疫学的異常があり、自己免疫説が有力である。そこで、小児膠原病の中で従来の治療で非常に難治性の症例に対して、免疫グロブリン大量療法を試みた。症例は、皮膚筋炎 1 例、全身性エリテマトーデス 1 例、若年性関節リウマチ 2 例である。