

## 7. 小児 SLE および DM に対するメチル

### プレドニゾン・パルス療法の経験

研究協力者 植地正文\*1  
共同研究者 吉田直隆\*2, 横田俊平\*2,  
森哲夫\*2, 高橋協\*2,  
満田年宏\*2, 小菅啓司\*2,  
西山裕子\*2

#### 〔研究目的〕

小児の膠原病に対してもパルス療法が行われ、治療効果のあがった報告がみられるようになってきた。しかし、成人例と比して小児例での報告はまだまだ少なく、その適応、治療効果判定についての検討も充分になされていないのが現状であろう。今回われわれは、SLE および DM 症例について、パルス療法を行い、血清学的パラメーターが治療効果の判定にどの位役立つものか否かを検討することを目的とした。

#### 〔研究対象および方法〕

対象は、横浜市立大小児科リウマチ外来で経過観察中の、ARA の1982年新基準をみたしている9～15歳の SLE 3例（男児1例、女児2例）および DM 1例である。

ステロイド・パルス療法は原則として、メチルプレドニゾン15mg/kg/日、連日3日間を1クールとして、症例によって1～3クール実施した。また、クール中にウロキナーゼ1,000U/kg/日を併用した。血清学的パラメーターとしては、SLE では、CH<sub>50</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、抗核抗体、抗DNA抗体（RIA法）について、DM では赤沈、CRP、血清ミオグロブリン、CPK、アルドラーゼ、GOT、GPT、LDH、について検討した。また、DM に

ついては、リンパ球サブセットおよび抗体産生細胞の変動についても検討した。

#### 〔成 績〕

##### 1. SLE 症例とその経過

症例1 S.T., 10歳, 女児, 体重27kg

血栓性血小板減少性紫斑病で発症した。腎生検像は Diffuse Proliferative Lupus Nephritis (DP LN) であり、意識障害などの中枢神経症状も出現した。治療は経口プレドニゾン(2mg/kg/日)で開始し、1カ月継続したのち、ステロイドパルス療法を1クール実施してから減量を試みた。CH<sub>50</sub>、C<sub>3</sub>は減量後も上昇をつづけ、抗核抗体、抗DNA抗体の再上昇も認められず、その他の検査所見や臨床症状も特に悪化しなかった(図1)。

症例2 M.S., 9歳, 男児, 体重27.5kg

血尿、蛋白尿、浮腫という急性腎炎様症状で発症した。腎生検像はDPLNであった。治療は経口プレドニゾン(2mg/kg/日)で開始し、腎炎様症状は消失し、クレアチニン・クリアランスの改善も認められた。CH<sub>50</sub>、C<sub>3</sub>は治療開始後2週間までは低値を続けたが、1カ月頃から上昇を認めた。しかし、この時期に患児の眼圧が上昇し、プレドニゾンの副作用と考えられたため、ステロイド減量の目的でパルス療法を1クール実施し、経口プレドニゾン15mg/日(0.5mg/kg/日)に減量した。その後眼圧は正常に復し、尿所見の悪化も認められず、クレアチニン・クリアランスも正常化した。CH<sub>50</sub>、C<sub>3</sub>は減量後も正常範囲内で変

\*1 東京警察病院小児科

\*2 横浜市立大学医学部小児科学教室

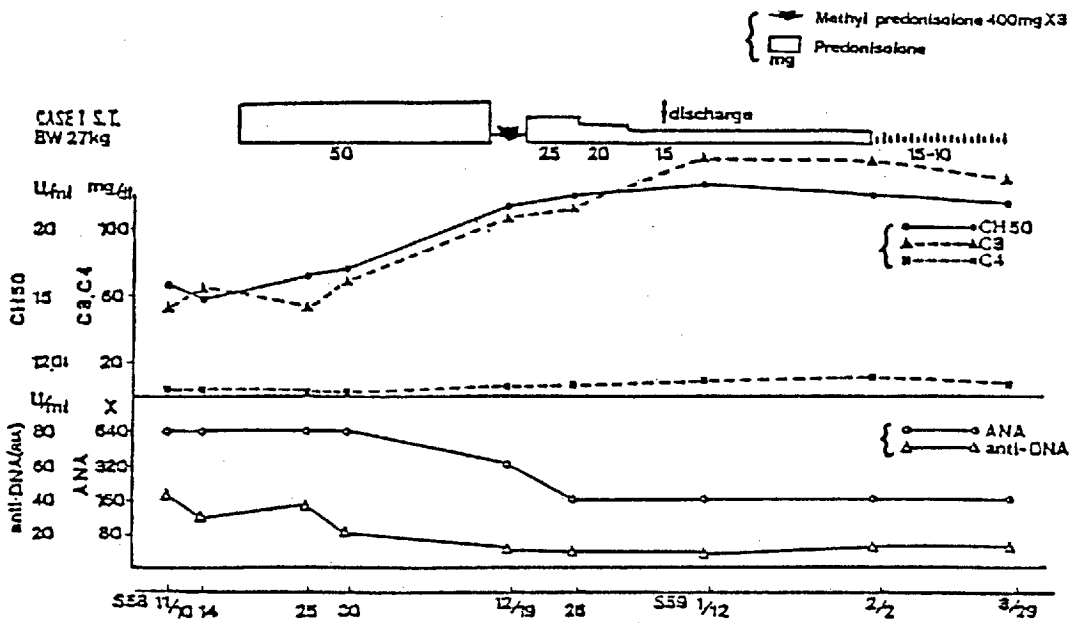


図1 症例1

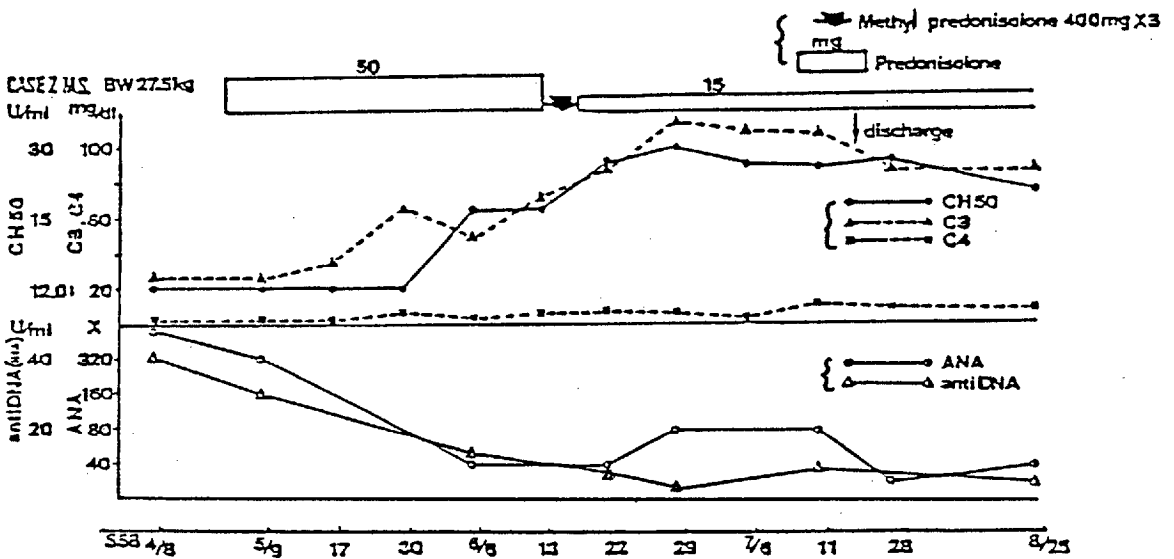


図2 症例2

動し、抗核抗体は一時上昇傾向もみられたが、抗 DNA 抗体とともに正常化した (図2)。

本例は、1年9カ月を経過した時期(体重33kg)に、尿所見の悪化および血清学的パラメーターの異常と認めた。そこで再発時の治療として、パルス療法を実施した。3クール実施後、CH<sub>50</sub>、C<sub>3</sub>

の上昇、抗核抗体、抗 DNA 抗体の低下など治療効果を認めた。しかし、蛋白尿、血尿は持続した。そこでガンマグロブリン大量療法を5g/日、4日と5g/日、3日の2回にわけて実施した。その結果、尿蛋白減少、血尿の消失という著明な改善を認めた (図3)。

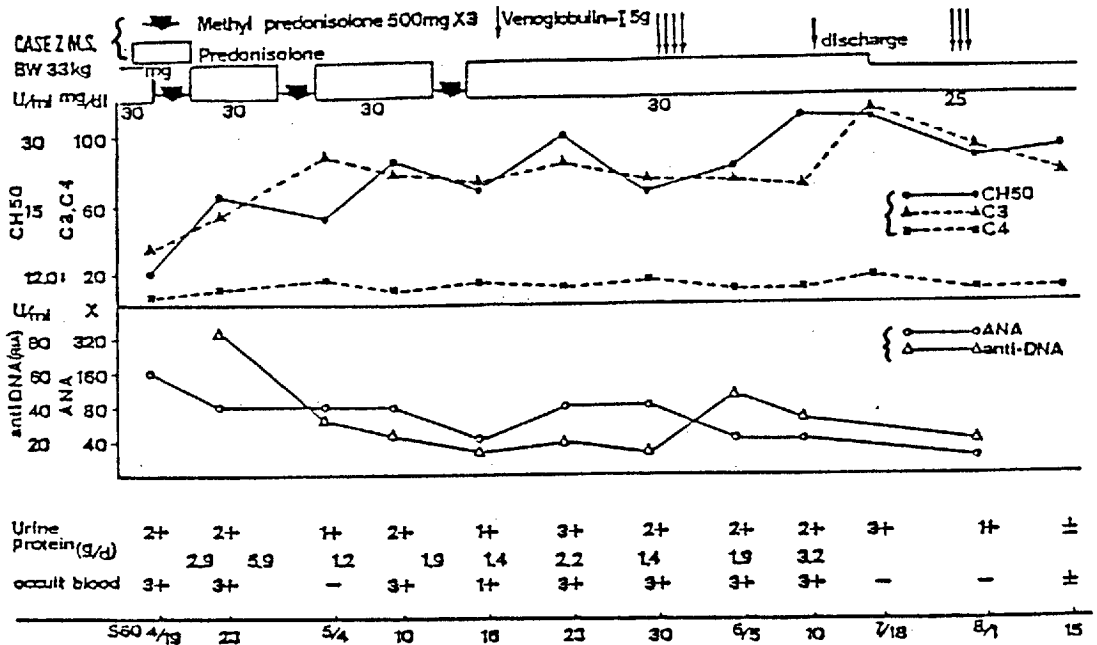


図3 症例2 (再発時)

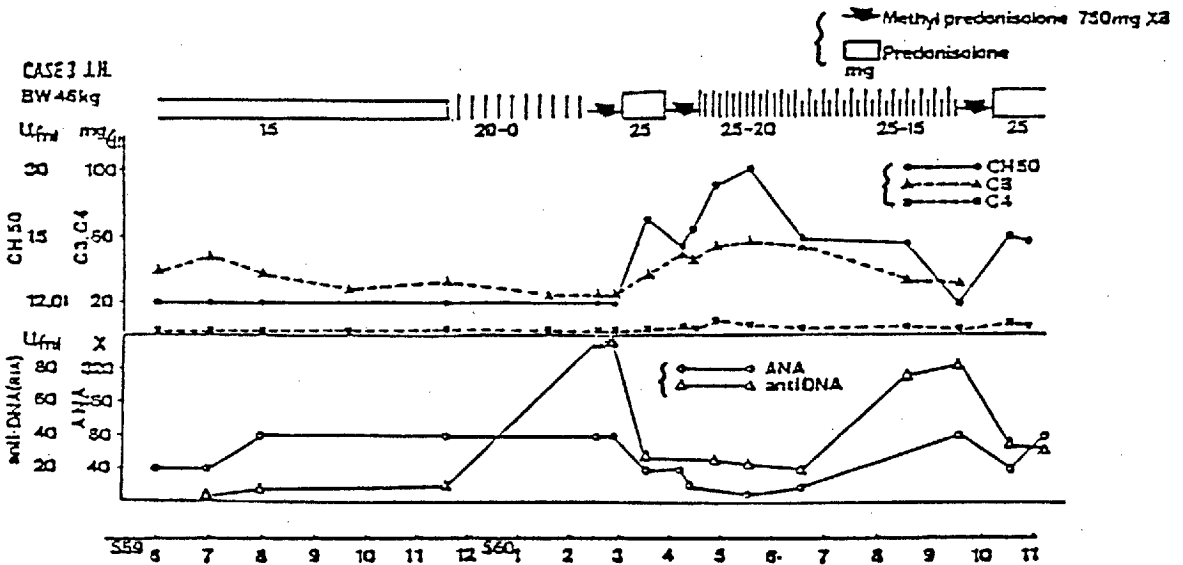


図4 症例3

症例3 I.H., 15歳, 女兒, 体重45kg  
 発熱, 蛋白尿, 血尿, 関節痛を主訴として発症し, その他全身性強直性けいれんも出現して, 昭和53年1月(8歳のとき) SLEと診断された。  
 初期治療に経口プレドニゾロン2mg/kg/日を投与し軽快したが, その後減量するたびに再燃をく

りかえし, 減量困難例であった。腎生検像ではDPLNであった。昭和60年2月尿所見悪化し, 抗DNA抗体高値を示し, 再発と考え, パルス療法を1クール実施した。実施後, 尿所見の改善, CH<sub>50</sub>, C<sub>3</sub>の上昇, 抗核抗体, 抗DNAの低下が認められた。しかし, 1ヵ月後再び尿所見の悪化

表1 DM症例の検査成績

Laboratory findings on admission

<u>Peripheral blood</u>		<u>Urinalysis</u>	
WBC	5200/mm <sup>3</sup>	Protein	(±)
Band	1%	Glucose	(-)
Seg	46%	Bilirubin	(-)
Lymph	36%	Urobilinogen	(±)
Mono	6%	Occult blood	(-)
Eo	11%	Sediment	
RBC	483X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	RBC	(-)
Hb	14.2g/dl	WBC	1/10F
Hct	41.8%	Epithel	2/1F
Plt	34.4X10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		
<u>Blood chemistry</u>		<u>ESR</u>	13 /h
TP	7.0g/dl	<u>Serological examination</u>	
Alb	64.6%	CRP	(-)
α <sub>1</sub> -glob	3.3%	RA test	(-)
α <sub>2</sub> -	8.5%	LE test	(-)
β-	8.7%	ASLO	240X
γ-	14.9%	IgG	1170 mg/dl
BUN	10mg/dl	IgA	83 mg/dl
CRTNN	0.6mg/dl	IgM	100 mg/dl
Na	139mEq/L	ANA	640X
K	4.1mEq/L	Anti DNA(RIA)	63 U/ml
Cl	99mEq/L	CH50	45.3 U/ml
Alp	135mU/ml	C3	121 mg/dl
LDH	2116mU/ml	C4	15 mg/dl
GOT	393mU/ml	IC	2.4 μg/ml
GPT	245mU/ml	RNP	0
ChE	8.84U/ml	SM	0
T-Bil	0.8mg/dl	SS-A	0
D-Bil	0.2mg/dl	SS-B	0
CPK	11930mU/ml	SCL-1	0
BB	1%	Jo-1	0
MB	10%		
MM	81%		
Alb	1%		
Ald	129mU/ml	<u>EMG</u>	
CRTN	1.19mg/dl	Low amplitude, Short duration	
Myoglobin	500ng/ml†	(Deltoid)	
<u>Bleeding tendency</u>		<u>Biopsy</u>	
P.T.	10.2sec	1.vasculitis	
A.P.T.	26.7sec	2.focal muscle degeneration	
Fibrinogen	272mg/dl	3.fibrosis	

がみられたために、再度パルス療法（1クール）が実施された。その結果、尿所見の改善、CH<sub>50</sub>の上昇、抗DNA抗体の減少が認められた。その後昭和60年9月になって、血清学的パラメーターの異常がみとめられたので、再度パルス療法（1クール）を行ったが、副作用は認めていない（図4）。

## 2. DM症例とその経過

症例 13歳、女児

レイノー症状、筋肉痛、歩行障害を主訴として発症。CPK 11930 mU/ml、アルドラーゼ129 mU/ml、GOT、GPT、LDHの異常上昇、血中ミオグロビンの著明な上昇、筋電図所見、筋生検所見からDMと診断された（表1）。

筋原酵素の異常上昇、ミオグロビンの高値などから腎尿細管障害、急性腎不全の可能性も考えられたため、できるだけ早期に筋炎をおさえる目的で、パルス療法を実施した。

パルス療法はメチルプレドニゾン750mg/(15mg

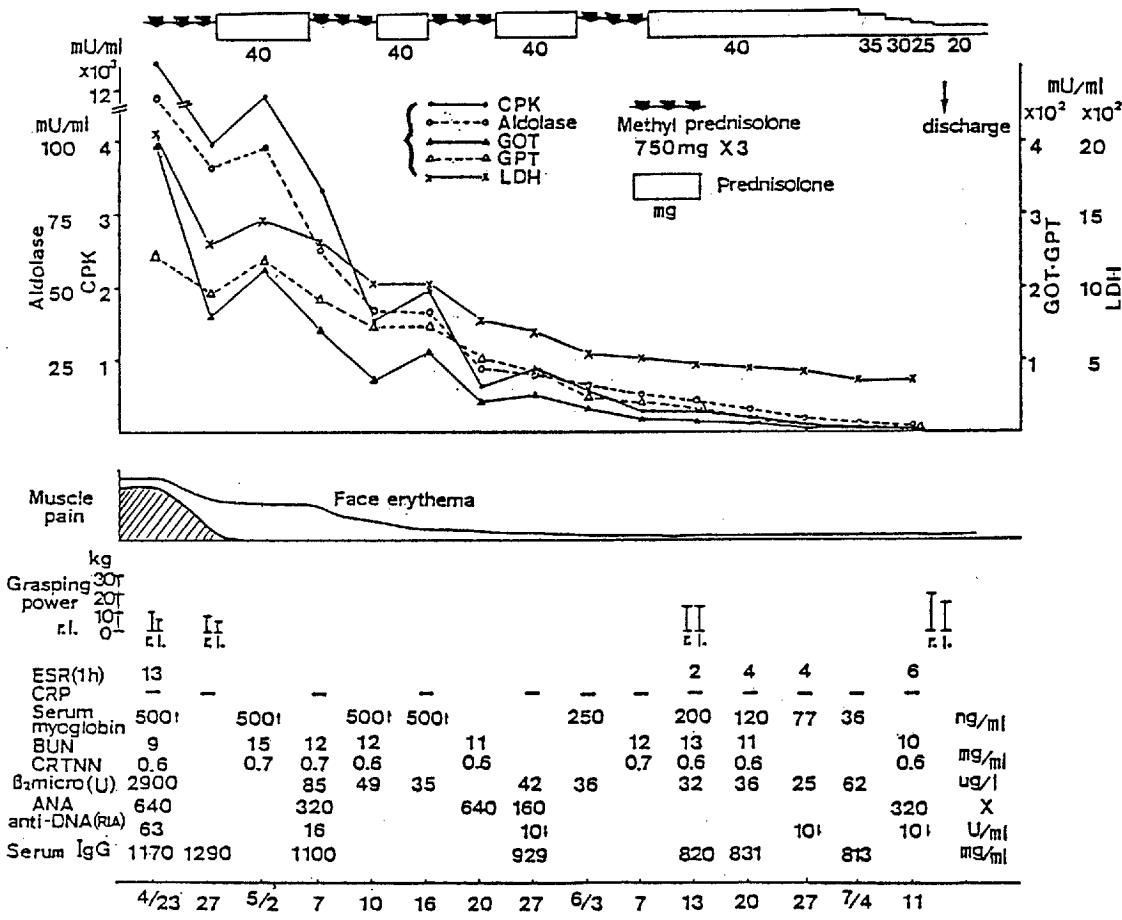


図5 DM症例

/kg), 3日間連続を1クールとして計4クール実施した。筋原酵素は3クールまで、毎回クール終了後には下降するが、その後再度上昇する傾向が認められた。しかし、4クール終了後から下降傾向になり、正常化した。筋肉痛は1クール終了後に消失した。顔面紅斑は3クール終了後にほぼ消失した。血清ミオグロビンは3クール終了後より減少傾向がみられ、入院2カ月後に正常化した。尿中B<sub>2</sub>ミクログロブリンは治療開始前に2,900 μg/Lと著増し、腎尿細管障害を示唆させたが、1クール終了後にただちに正常化した。抗核抗体、抗DNA抗体も下降した(図5)。

リンパ球サブセットおよび抗体産生細胞(PFC)についても検討を加えてみた(表2)。治療開始前の急性期では、B細胞は正常範囲で、PFCもIgAが1660(10<sup>6</sup>/PBL)と軽度増加しているの

みで、炎症の強いわりにはSLEやJRAでみられるようなB細胞活性化は認められなかった。Tリンパ球サブセットもおおむね正常範囲であった。1クール終了4時間後ではT細胞の減少、OKT<sub>3</sub>細胞、OKT<sub>4</sub>細胞の減少、OKT<sub>8</sub>細胞の増加、OKIa1細胞の増加、OKT4/8の低下、PFC-IgG、PFC-IgAの低下が認められた。1クール終了24時間後ではOKT<sub>3</sub>細胞、OKIa1細胞は逆に減少し、治療開始前よりもさらに低下していた。OKT4/8は正常化し、PFCも正常範囲となった。

〔考 案〕

小児膠原病に対するステロイド・ホルモンの治療効果については、すでに知られているところである。成長発達している小児にステロイドホルモン剤を長期連用することは、骨粗鬆症、成長抑制

表2 パルス療法前後におけるリンパ球サブセットおよび抗体産生細胞の変動 (DM症例)

	A	B	C
Tcell(E-RFC) (%)	89.5	65.0 ↓	65.0
Bcell(Sig <sup>+</sup> cell)(%)	10.0	12.0	16.0
OKT3 (%)	62.0	50.0 ↓	46.0 ↓
OKT4 (%)	34.0	18.5 ↓	23.0
OKT8 (%)	29.0	40.0 ↑	19.0 ↓
OKIa1(%)	39.0	51.0 ↑	11.0 ↓
OKT4/8	1.17	0.46 ↓	1.2
PFC(/10 <sup>6</sup> PBL)			
IgG	890	270 ↓	800
IgA	1660 ↑	810 ↓	760
IgM	240	240	230

{ A: pre pulse (4/23)  
 B: post pulse 4h (4/26)  
 C: post pulse 24h (4/27)

などの副作用を出現させる。このことはステロイド治療上やっかいな問題である。このような点からみても、経口プレドニゾロン使用量の減量を可能にし、ステロイドホルモン剤の副作用の発現を軽減もしくは遅延させ、各臓器に不可逆性の病変のおこる前に疾患活動性を抑え、入院治療期間を短縮することができたら、どんなにすばらしいことであろうか。ステロイド・パルス(Pulse)療法とは、これら問題を解消する治療法と考えられよう。

パルス療法を実施するにあたって、最も留意すべきことは副作用であろう。しかし、使用するメチルプレドニゾロンは、24時間後には血中からその85%が消失する。病初期より経口プレドニゾロン2 mg/kg/日を4~12週間使用する従来の治療法と較べてみれば、実際に生体に与える影響は大き

くないのではなからうか。

今日までに、小児 SLE 6例に対して計10回16クルのパルス療法を実施しているが、重大な副作用は認められず、2例に一過性の糖尿が認められただけであった。

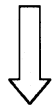
パルス療法の適応や実施時期に関しては、一定の見解は確立しておらず、小児例のつきかさねによって、今後きめられてゆくものと考えている。今までのパルス療法の経験から、次のような適応が考えられる。

- ① 初期治療として行う。
- ② 経口ステロイドの減量の目的として行う。
- ③ 臨床症状が出現しなくても、血清学的パラメーターの悪化したとき、経口ステロイドを増量しないで、パルス療法を行う。

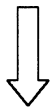
パルス療法による血清学的パラメーターの変動

について、SLE および DM 症例で検討したが、いずれの例においてもパルス療法によって改善し、正常化した。この療法によって従来入院期間よりも短くすることができた。わずか4例の検討で

あるので、結論はさしひかえたいが、パルス療法によって血清学的パラメーターの改善がみられたこと、副作用が認められなかったことは事実であった。



**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〕

小児の膠原病に対してもパルス療法が行われ、治療効果のあがった報告がみられるようになってきた。しかし、成人例と比して小児例での報告はいまだ少なく、その適応、治療効果判定についての検討も充分になされていないのが現状であろう。今回われわれは、SLE および DM 症例について、パルス療法を行い、血清学的パラメーターが治療効果の判定にどの位役立つものか否かを検討することを目的とした。