

## 小児全身性エリテマトーデスに対する治療の実態と問題点 (分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

武井修治、宮田晃一郎

要約：小児期発症SLE363例の治療の実態を検討した。ステロイド療法は354例(98%)におこなわれ、ステロイド内服のみが126例、ステロイドパルス療法併用が82例であった。免疫抑制療法はステロイドとの併用で146例(40%)に使用されており、内服が108例、サイクロフォスファミド(CPM)パルス療法が38例であった。有効としたものは内服例で61%、CPMパルス療法では71%であった。免疫抑制療法を受けた例は全体では腎症進行例、ステロイド副作用例が有意に多かった。しかし、症例の多い10施設での免疫抑制療法患者の頻度は、21%から100%まで分散しており、その頻度は患者の腎重症度、ステロイド副作用頻度とは関連がなかった。このことは、免疫抑制療法の適応が各施設で違うことを意味しており、その適応や投与方法の確立が早急に望まれる。

見出し語：SLE、治療、ステロイド、免疫抑制剤

### 研究方法

日本小児リウマチ研究会により全国の100床以上の病院(小児科医が常勤)を対象にした小児膠原病疫学調査第一次疫学調査が1994年に行われ、小児期発症SLEが261施設から960例報告された。我々はこれらSLE症例を報告した261施設に対しアンケートによる二次調査を依頼した。また、調査の過程で、患者の初診施設がアンケートを依頼した施設とは異なることが明らかになった症例が79例あり、あらためてこれらの初診施設へ調査を追加した。

### 結果

#### 1. 症例

最終的には176施設より430例の症例が報告

された。本研究では、これらの症例のうち、厚生省研究班診断の手引き(1986)およびAmerican Rheumatism Association(ARA)診断の手引き(1982)を満たし、薬剤誘発ループスや19歳以降発症例を除外した368例を対象とした。また、病初期の解析は、初診から全経過が観察されていた307例で行った。

#### 2. 症例のプロフィール

解析対象となった368例の男女比は1:5.6であり、発症年齢は平均11.7歳、初診時年齢は平均12.2歳であった。患者は発症から平均3.5か月で初診しており、発症から診断までの期間は平均7か月であった。診断基準項目のうち、4項目以上を満たして初診時に診断されたものは、

厚生省診断基準 (1984) では76%、ARA基準では67%であった。また、発症から調査までの期間は平均 5.3年であり、調査時の平均年齢は17.7歳であった。

### 3. 治療の実態

#### 1) 治療の選択

##### ①初期治療

初期治療としてステロイド内服が260例(88%)に行われており、単独で144例(49%)、他剤との併用で116例(39%)に投与されていた。また、ステロイドパルス療法はステロイド内服療法をベースに78例(26%)で行われていた。その他、抗凝固療法は39例(13%)に他の治療との併用で用いられていた。また非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)は33例(11%)で初期治療として用いられており、うち13例(4%)は単独で使用されていた。初期治療として免疫抑制剤が使用されていた症例が26例(9%)みられた。

##### ②全経過での治療

全経過で見るとステロイド療法は354例(98%)に行われていた。初期治療と比較すると、全経過ではステロイド内服単独で治療された症例(64例)の比率は18%に減少し、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤など他の薬剤との併用する例が増加していた。ステロイドパルス療法は191例(53%)に行われていた。

免疫抑制療法は146例(40%)で行われ、全例ステロイド療法との併用で行われていた。免疫抑制剤内服は112例(36%)に、サイクロフォスファミドパルス療法は38例(10%)に行われていた。

NSAIDs使用例は35例(10%)あり、NSAIDs単独投与例も6例、全体の2%にみられた。その他、血漿交換療法18例(5%)、漢方薬80例

(22%)、抗凝固療法79例(22%)、ガンマグロブリン大量療法が25例(7%)などがステロイド療法に併用されていた。

##### ③調査時での治療

調査時にはステロイド内服で治療されていた例は290例(87%)があり、そのうち内服単独は160例(48%)であった。免疫抑制剤内服は65例(20%)に投与されていた。その他、漢方薬は45例(14%)、抗凝固療法は33例(10%)あり、そのほとんどはステロイド療法と併用されていた。また、無治療のものが32例(10%)にみられた。

#### 2) 全経過での治療効果と副作用

##### ①ステロイド剤

ステロイド使用例で副作用の有無を報告した330例のうち、重篤な副作用があったとしたものは114例(35%)であった。その出現頻度は、投与期間と一致して増加し、投与12年以上の症例では50%以上の症例で重篤な副作用が報告された。副作用の内容は112例で報告があり、低身長36例(32%)、骨粗鬆症38例(32%)、眼症状(白内障/緑内障)37例(32%)、感染症18例(16%)、消化器症状10例(9%)、精神症状6例(5%)などであった。これらの副作用の出現頻度と投与期間との関連は、低身長以外ではみられなかった。

ステロイドパルス療法が行われた191例のうち、効果については178例から回答があり、そのうち有効としたものは89%であった。副作用について回答のあった145例のうち、副作用ありとしたものは15例(10%)で、具体的には、血圧上昇6例、感染症2例、消化器潰瘍2例、血栓症1例、精神症状1例などであった。

##### ②免疫抑制剤

全経過で免疫抑制剤の内服が行われた135例

のうち、薬剤名が報告された129例でその種類と効果を検討した。使用薬剤ではミゾリビンが78例(60%)と最も多く、次いでサイクロフォスファミドが58例(45%)、アザチオプリンが23例(18%)、シクロスポリン10例(8%)などであった。以上の症例のうち、94例(73%)では1種類の免疫抑制剤が経過中使用されていたが、残り35例(27%)は他の免疫抑制剤へ変更されており、投与された免疫抑制剤の種類は2種類が23例、3種類が12例であった。

免疫抑制剤内服例での治療効果の検討では、有効73例、無効13例、不明33例であった。治療効果を各免疫抑制剤別に検討してみると、ミゾリビン(n=45)が有効22例、無効8例、不明15例、サイクロフォスファミド(n=26)が有効17例、無効4例、不明5例、アザチオプリン(n=11)が有効6例、不明5例などであった。

サイクロフォスファミドパルス療法は38例に施行されていたが、有効とした例は27例(71%)、無効例は4例、不明3例であった。副作用について記載のあった33例中、副作用は14例(42%)にみられた。嘔吐などの消化器症状が最も多く7例、ついで脱毛5例、出血性膀胱炎3例、血液障害2例、感染症1例であった。

### ③その他

漢方薬は、柴苓湯が60例、小柴胡湯11例などが使われていたが、全体で有効とする例は6例(9%)にすぎず、無効10例(16%)、不明47例(75%)などが大多数であった。

### 3)ステロイド療法および免疫抑制療法併用患者の臨床像

全経過での治療方法を、ステロイド療法群208例、ステロイド療法+免疫抑制療法群(免疫抑制療法併用群)146例の2群にわけ、患者背景

や臨床像を検討した。患者の男女比、調査時の年齢には有意差はみられなかった。しかし、発症年齢では免疫抑制療法併用群で有意に年齢が低く( $p<0.01$ )、観察期間も併用群で有意に長かった( $p<0.01$ )。診断項目数で検討すると、初診時、診断時、全経過での診断項目数はいずれも有意に免疫抑制療法併用群に高値であった(いずれも $p<0.01$ )。臨床症状で検討すると、腎症のある症例は有意に免疫抑制療法併用群に多く( $p<0.01$ )、腎生検164例から得られたWHO組織分類III群以上の症例は有意に免疫抑制療法併用群に多かった( $p<0.01$ )。中枢神経症状、大腿骨頭壊死の出現頻度は両群では有意差はみられなかった。

治療では、ステロイド投与期間は、免疫抑制併用療法群に有意に長かった( $p<0.01$ )。副作用では、骨粗鬆症出現の頻度は、ステロイド投与期間の長い免疫抑制療法併用群に有意に高率であった( $p<0.05$ )。また、感染症の合併頻度も、免疫抑制療法併用群に有意に高率であった( $p<0.01$ )。予後に関しては、寛解、死亡を含めて、両群には有意差はみられなかった。

### 4)各施設間での免疫抑制療法の頻度

報告症例数が多かった10施設で施設間の免疫抑制療法の使用頻度を検討した。この10施設で報告症例は127例であり、報告全体の35%をしめていた。これらの症例のうち、123例はステロイド療法をベースに治療されていたが、ステロイド療法のみで治療されていた比率は42%、ステロイド療法に免疫抑制療法が併用されていた患者の比率は48%であった。

これらの施設間で、免疫抑制療法を併用された患者の比率を検討すると、その比率は施設により21%から100%までさまざまであり、施設

による違いが大きかった。そこで、各施設での患児の重症度を罹病期間、全経過での診断項目数、WHO組織分類カテゴリーIII以上の比率で、またステロイドの副作用をその投与期間、副作用出現頻度で検討した。しかしながら、各施設での患者の臨床像やステロイド副作用の程度はほぼ均一であり、各施設での免疫抑制療法併用率とは関連しなかった。

### 考察

小児期発症SLEは、成人SLEとくらべ予後不良とされてきた。しかしながら、最近10年間の症例が全体の82%をしめる本調査での生命予後は、罹病期間5年～10年の症例(131例)でも95%と良好であり、1961-85年の症例を検討した全国調査での5年生存率55.7%<sup>1)</sup>、1965-90年の5年生存率81.9%<sup>2)</sup>と比べ、著明に改善している。これらの予後の改善には、感染症や腎症に対する管理技術などの支持療法の進歩もあるが、ステロイドパルス療法や免疫抑制療法の果たした役割も大きい。

従来の小児SLEの治療において、免疫抑制療法はその副作用の問題からその適応には慎重であった。しかしながら、免疫抑制療法にてはじめて良好にコントロールされる症例もあり、長期の腎機能予後や生命予後はステロイド単独群より免疫抑制療法併用群が良好であるとする報告<sup>3-4)</sup>も多い。その一方では、経口免疫抑制剤として比較的良好に使用されているサイクロフォスファミドやアザチオプリンの効果を疑問視する報告<sup>5-6)</sup>もある。また、免疫抑制療法後の重篤な感染症合併により死亡した症例も本調査で報告されている。現状の小児SLEに対する免疫抑制療法の基本的な適応は、腎や中枢神経障

害が重度でステロイド療法のみでは効果が不十分な症例や、ステロイドの副作用の問題から十分量のステロイドを使用できない症例などであろう。しかしながら、その適応には明確な基準はなく、現実には全体の40%もの症例で免疫抑制療法が広く行われていた。さらに、実際に免疫抑制療法をうけた患者の比率を施設間で検討すると、その比率は21%から100%までさまざまであった。これらの施設が本邦でも有数の小児SLEの管理施設であることを考えると、本邦に於ける免疫抑制療法の適応の混乱は明白である。小児SLE治療としての免疫抑制療法には一定の基準が必要であり、その基準を策定することが望まれる。したがって、その目的達成のためには、多施設間でのスタディグループの構築が必要である。

### 文献

- 1) 渡辺言夫. 小児SLEの予後. 臨床免疫; 18:342, 1986.
- 2) 武井修治. 小児期発症SLEの予後と予後因子の検討. 日本小児科学会雑誌; 95:2365, 1991.
- 3) Steinberg AD, et al. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheum; 14:94, 1991.
- 4) Balow JE, et al. Lupus nephritis. Ann Intern Med; 106:79, 1987.
- 5) McCune WJ, et al. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. N Eng J Med; 318:1423, 1988.
- 6) Barnett EV, et al. Longterm survival of lupus

nephritis patients treated with azathioprine and  
prednisone. J Rheumatol ; 5 : 275, 1978.



## 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



要約:小児期発症 SLE363 例の治療の実態を検討した。ステロイド療法は 354 例(98%)におこなわれ、ステロイド内服のみが 126 例、ステロイドパルス療法併用が 82 例であった。免疫抑制療法はステロイドとの併用で 146 例(40%)に使用されており、内服が 108 例、サイクロフォスファミド(CPM)パルス療法が 38 例であった。有効としたものは内服例で 61%、CPM パルス療法では 71%であった。免疫抑制療法を受けた例は全体では腎症進行例、ステロイド副作用例が有意に多かった。しかし、症例の多い 10 施設での免疫抑制療法患者の頻度は、21%から 100%まで分散しており、その頻度は患者の腎重症度、ステロイド副作用頻度とは関連がなかった。このことは、免疫抑制療法の適応が各施設で違うことを意味しており、その適応や投与方法の確立が早急に望まれる。