

「ループス腎炎の新しい治療戦略」

横浜市立大学医学部小児科教授

横 田 俊 平

1. 小児期発症のリウマチ性疾患の考え方

【リウマチ性疾患の病態】

膠原病は自己免疫現象を基盤とする全身の慢性炎症性疾患で、長期にわたり寛解と増悪を繰り返します。炎症を起こす標的臓器は多岐にわたり、病理組織を観察すると炎症細胞の浸潤、炎症による破壊、生体反応としての修復起点・瘢痕化が蓄積、混在し、無治療あるいは不適切な治療が加えられた場合、標的臓器の廃絶が進行していきます。

病理学的にはかつてKlempererはフィブリノイド変性を主体とした系統的疾患を膠原病と命名し、リウマチ熱、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発動脈炎、強皮症、皮膚筋炎の6疾患を挙げましたが、最近ではBehcet病、Sjogren症候群、混合性結合組織病、血管炎症候群（含、多発動脈炎）、および抗リン脂質抗体症候群を加えて「リウマチ性疾患」の名で呼ばれるようになりました。近年これらの疾患の病態の理解がすすみ、全身型若年性関節リウマチでは「マクロファージ活性化症候群」への移行に急性疾患としての対応が追られ、結節性多発動脈炎や劇症型抗リン脂質抗体症候群などにおいても時々刻々の変化への対応が予後を左右するなど、私たち小児科医は慢性疾患への対応のみならず急性病変への対処にも習熟することが求められるようになってきました。

【小児期発症リウマチ性疾患の疫学】

小児期のリウマチ性疾患の正確な頻度は全国的調査がなく不明でしたが、1993年に日本小児リウマチ研究会が実施した全国調査によると、若年性関節リウマチが約2,000例、全身性エリテマトーデスが約1,000例、小児皮膚筋炎が約400例であるこ

とが判明し、決して少数の特殊な疾患ではないことが分かりました。内科、整形外科、皮膚科などにおいても小児例が治療されているのが実態であり、実数はさらに増加するものと考えられます。ちなみに米国では18歳以下の人口の0.1~0.5%に発症、また若年性関節リウマチに限ると最近のスウェーデンで実施されたcohort studyによると発症頻度は15歳以下10万人対1,000人であり、小児リウマチ性疾患は決して少ない数ではない。

【小児期発症リウマチ性疾患の治療】

小児期のリウマチ性疾患の特徴は、疾患活動性の激しい時期が成長期に当たること、発症時の症状は激しくかつ標的臓器が多彩であること、成人に比較して罹病期間が長いことであり、このため身体的にも精神的にも対応にきわめて苦慮する場面がしばしばあります。単に治療薬の選択、副作用への配慮だけではなく、学業、進学、就職など患児の生活全般への配慮が治療効果を上げるためにもたいへん重要になります。

リウマチ性疾患の治療は原因が不明であることから原因治療ができず、これまでは対症的な抗炎症治療が行われてきました。しかしリウマチ性疾患の共通の病態が寛解と増悪を繰り返す慢性炎症性疾患であることが認識され、炎症を早期にかつ徹底的に抑制することにより組織破壊と瘢痕化を防ぎ、臓器の廃絶を防止する努力が積み重ねられつつあります。このためには発症時に標的臓器の検索と臓器障害の評価を行うことが重要で、臨床症状の悪化をみながら臓器評価を行うのでは遅きに失することが判明しています。また経過は、特異マーカーを抽出して疾患活動性の把握に努め、特異マーカーの変動をみたら即座に治療強化を考

えます。また治療選択には短期的対策のみならず寛解と増悪を繰り返す慢性炎症性疾患であることをつねに考慮し、たえず長期的視点を以て抗炎症、抗免疫抑制治療を行うこととなります。そして薬剤はいずれも副作用が危惧されるものを使用するので、副作用を極小にし、副作用を上回る効果を引き出す工夫が必要であります。

小児期に発症するリウマチ性疾患は障害が多臓器にわたることから眼科医、耳鼻科医、口腔外科医、整形外科医、リハビリテーション科医などがかわり、また看護、臨床心理、医療相談などを含めた総合的チーム医療が求められています。今後患児を中心とした医療体制の確立がぜひ必要であると思われまます。

II. 小児期発症全身性エリテマトーデス

【定義・概念】

全身性エリテマトーデス (systemic erythematosus: SLE) は自己免疫現象を基盤とする血管と結合組織の慢性炎症性疾患です。甲状腺炎など臓器特異的な自己免疫疾患に対し全身性自己免疫疾患のプロトタイプと考えられています。発生頻度は若年性関節リウマチに次ぐことは前述のとおりです。臨床症状は多彩であらかじめ予後を推定することは困難ですが、発症時の炎症の標的臓器が再燃時にも標的となる傾向があり、とくにループス腎炎は小児ではほぼ必発で、無治療あるいは不適切な治療により予後不良となる例も依然あとをたちません。

【診断基準】

診断は厚生省研究班診断基準を用いますが、12項目中4項目を満たす場合をSLEとします。この診断基準は小児期発症SLEの病態をたいへんよく反映し、優秀な診断基準であることは最近あらためて確認されています。SLEの診断はまず臨床症状から推定され、自己抗体、尿蛋白、白血球数や血小板数の減少などから診断され、血清補体価、赤沈値、内皮細胞障害などの評価により疾患活動性を判断することとなります。一般的な臨床上的特徴として、1) 発症は小学生(7歳)以降に多く、発症前に関節炎(痛)、皮疹、胸膜炎などを認める場合が多くあります。最近では学校検尿の異常から発見さ

れ診断される例もあります。2) SLEは小血管の炎症が病態の基礎にあるため、標的臓器が多岐にわたることが特徴です。3) SLEの診断には抗核抗体陽性所見が重要ですが、抗核抗体が陽性であればSLEと診断されるわけではありません。疾患特異抗体としては抗DNA抗体、抗Sm抗体などが挙げられます。

【病態生理】

種々の自己抗体が検出され、T細胞の機能異常やアポトーシスの異常などから免疫応答調節の異常が病因と推定されますが、他方ワクチン接種に対する免疫応答性などは正常に保たれていることが報告されています。ループス腎炎は免疫複合体の沈着による糸球体基底膜障害と反応性のメザンギウム細胞の増殖により特徴付けられます。低補体血症はこの免疫複合体による大量の消費および肝での産生能低下に由来しますが、このような低補体血症は進行性に形成される免疫複合体の可溶化と赤血球C3bRを介する除去を困難にし、巨大な免疫複合体の沈着を加速させることが知られています。臨床的にも低補体血症を認めてから蛋白尿をみるまでおよそ3~6ヵ月かかることが観察されています。したがって寛解維持療法中に低補体血症を認めたらただちに再燃を考慮した治療変更を考えるべきであり、また初診時、臨床的に蛋白尿を認めた場合にはすでに数ヵ月にわたり低補体血症が持続していたと考えるべきであります。ループス腎炎の治療戦略は、低補体血症すなわち腎炎の進行と捉えることから始まることを理解いただけるでしょう。

【症状】

(1) 臨床症状

初発症状はきわめて多彩であり、全身症状として発熱、蝶形紅斑を含む皮疹、疼痛を伴うリンパ節腫脹、腫脹を伴わない関節痛、激しい倦怠感が挙げられ、臓器症状として溶血性貧血、特発性血小板減少症や血栓性血小板減少性紫斑病などの血液疾患、けいれんや頑固な頭痛などの神経系症状、心膜炎や胸膜炎、肝障害、腎炎などほとんどすべての臓器が炎症の標的になり、症状を呈します。しかしいずれの症状もひとつひとつ取り上げるとSLE特有のものではなく、個々の症状から早期診断

することがいかに困難であるかを示しています。長期にわたる疾患管理の経験から、SLEは初発時にできるだけ全臓器の評価を行っておくことが重要であると思われます。

小児SLEの臨床所見の特徴は、まず第一にループス腎炎を認める例が約90%に達することです。腎生検所見も瀰慢性増殖性変化を呈する例が多く、WHO分類IV型が腎生検実施例の約50%を占めています。前述のように低補体血症が一義的には腎炎の進行を反映することを考えますと、小児期のSLEが低補体血症を呈するのは、ループス腎炎の頻度が高くかつ重症例が多いこととときわめてよく符合しています。したがって初診時には、進行しつつある腎炎をいかに押さえ込むかが治療の中心的課題になることを理解いただけたと思います。

(2) 検査所見

末梢血検査では白血球数は4,000/ μl 以下の減少を示し、ヘモグロビン値は10mg/dl前後の貧血を示します。また溶血性貧血が初期症状であることもあります。血小板減少もしばしば認められ、初期診断が特発性血小板減少症や血栓性血小板減少性紫斑病であることもあります。このような場合、同時に抗核抗体の検索を行い、陽性であったならばつねにSLEを念頭において疾患管理を行う必要があると思われます。また自己免疫疾患特有の所見として赤沈値亢進が挙げられますが、感染症と異なりCRPは陰性またはごく軽度の上昇に止まることが多く、赤沈値とCRPとの間に明確な解離が認められることが特徴です。

抗核抗体はほぼ全例で陽性で、染色型は均質型または均質型/斑紋型の混在型を示します。抗体価は疾患活動性とは相関しません。抗核抗体の診断的意義は大きいですが特異度は低く、抗核抗体陽性例はSLEに限らず混合性結合組織病、皮膚筋炎、Sjogren症候群など他の小児リウマチ性疾患でも認められます。またぶどう膜炎合併若年性関節リウマチ（少関節型）では高頻度に抗核抗体陽性です。最近、抗核抗体陽性で特定の臓器所見はなく、著しい倦怠感と易疲労感、頭痛、脱力感、軽度関節痛など慢性疲労症候群を思わせる症例が経験され、リウマチ性慢性疲労症候群（RCFS）の仮称の下で検索がすすめられています。抗ds-DNA抗体は免疫

複合体形成の中心的抗体と考えられ、その力価は病勢を反映します。抗Sm抗体はSLE特異抗体であるが、小児例での陽性率は成人に比較し著しく低いことが小児の特徴です。抗リン脂質抗体は梅毒反応偽陽性、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体などに表現されます。血清補体価：CH50は病勢、一義的にはループス腎炎の進行を反映することは前述のとおりです。健常児では $>30\text{mg/dl}$ ですが、 $20\sim30\text{mg/dl}$ では病勢の進行に注意、 $<20\text{mg/dl}$ では腎炎の進行を抑制するために積極的な治療が必要であると考えられます。

中枢神経系の異常に対しては脳波、CTまたはMRI、脳血流シンチグラムが必要です。脳波所見では徐波、徐波群発をみるのが特徴です。CTやMRIでは高頻度に大脳基底核石灰化を認めます。呼吸器異常に対しては呼吸機能検査を行うと、%DLCOの低下を認めることがしばしばあります。胸部X線、心エコーにより胸水貯溜、心嚢液貯溜もしばしば認める所見です。ループス腎炎の評価には腎生検が必須の検査で、その組織学的検索は、SLEの診断にもっとも有用で、治療方針決定の重要な要素ともなります。組織所見はWHO分類に沿って検討を加えます。またステロイド薬の使用を余儀なくされる慢性疾患でありますので、眼科医の協力を得て白内障、ぶどう膜炎の有無、眼圧などをあらかじめ検索しておくことも大切です。眼底に綿花状白斑や血管炎など網膜症を認めることがあります。検索を行わなかったために失明に至ることはあってはならないことです。

【経過と治療】

(1) 小児期SLE児に対する留意点

長い罹病期間に寛解・増悪を繰り返し重要臓器に非可逆的病変を蓄積していくことが疾患の本態であるので、①再燃徴候をいかに早期に捉えるか、②いかに早期炎症抑制を図るか、③必要最小限の維持療法とはなにか、が治療の目的になる。薬剤の副作用も考慮しつつ、短期的視野からと長期的視野からの検討がなされたものでなくてはならない。①からは活動性指標と予後推定、②からは短期炎症抑制効果と持続的消炎効果を持つ治療法の確立、③からは併用療法の展望、が臨床上重要である。

(2) 重症度と疾患活動性

SLEの経過、予後は一般的にはループス腎炎の進展の度合いによって決定されます。血清補体価の低下は一義的に免疫複合体形成の増加を反映し、腎炎の進行を反映することは前述のとおりです。したがってSLEの疾患活動性の評価には血清補体価がもっとも有用な検査指標です。SLEの予後にとっては中枢神経ループスもまた重要な臓器病変であることは言うまでもありません。

他に抗DNA抗体高値、血管内皮細胞障害マーカー（vonWillbrand因子、FDP-E、D-dimerなど）高値、尿所見（血尿、蛋白尿）、臨床症状（皮疹、脱力感、頭痛など）などを総合して活動性判断に用いているのが実状です。なお皮疹、中枢神経症状、呼吸機能低下などの症状増悪時には補体価は一般的には低下しないことは知っておいてよいでしょう。

(3) 治療法の考え方

治療スケジュールを組み立てる上で留意すべき点は、SLEは炎症性疾患であり炎症が長期化すれば組織は非可逆的な変化を起し、炎症を繰り返せばその変化が蓄積し臓器・機能の廃絶化に結びつくことです。したがって重症度、活動性を判断した後はできるだけ早期に消炎を図ることが重要な課題となります。そして実際の治療法としても、急性炎症期に対する「寛解導入療法」とその後の炎症抑制を維持するための「寛解維持療法」を区別するべきであると思われます。また再燃徴候を認めた場合、再び寛解導入に踏み切るのか、維持療法に補完療法を組み合わせて乗り切るのか、意志決定することが重要になります。

基本的な治療はステロイド薬（プレドニゾロン：PSL）を用いることです。PSLの副作用は、使用例の100%に出現することを留意すること、経口薬はきわめて蓄積性が高く副作用を発現しやすいことは理解しておくことよいと思います。他方小児の血管系は可塑性が高いため、メチルプレドニゾロンパルス（以下mPSLパルス）療法に十分耐えることが知られています。またmPSLは24時間内に約85%が排泄されるため蓄積性がきわめて少ない。このように同じステロイド薬でも剤形や誘導体か否かで効果、副作用が異なることは重要です。私たち

は小児にステロイド薬を用いる場合には大量の経口剤の長期使用は効果の割に副作用が著しく、年齢にもよりますが30mg/日以上は決して使いません。mPSLパルス療法を持ちいて寛解導入を行い、後療法として経口プレドニゾロンは15～20mg/日で、これでは不足であることが想定される場合にはミゾリピンなどの免疫抑制剤を加えることを行っています。なお米国ではすでに脱ステロイド薬の時代に入っており、アザチオプリン、シクロファスファミドの1～3年にわたる長期使用を行い、その後は治療薬をまったく用いない時代になっています。ステロイド薬の副作用は100%の患児に生じますが、免疫抑制剤の重度の副作用はわずかな%の患児にしか出現しないことから、副作用のモニタリングを徹底的に行い、異常な自己免疫反応を徹底的に抑制してしまおうという発想です。

4. 実際の治療

以上のようなSLE治療の考え方から私たちの治療の歴史を点検すると、いくつかの時代に分けることができます。

第一の時代は経口ステロイド薬の大量治療方式の時代、一日量で60～80mg/日の大量のプレドニゾロンの経口内服で始め4～8週間維持した後に徐々に減量に入る方式です。一日量で30mgにまで達しないと外来治療へ切り替えられませんが、入院期間は4～6ヵ月となります。減量途中で再燃すれば入院期間はさらに長期化します。私たちはすでにこの方式はとっていませんが、わが国でも地方にいくとまだまだこの治療方式がとられており残念なことです。

第二の時代は、寛解導入にmPSLパルス療法が用いられ、後療法に経口プレドニゾロン30mg/日を用い漸減していきます。この治療方式により入院期間の短縮（約1～2ヵ月）を図ることができ画期的な治療方式でしたが、経口プレドニゾロン量が依然多く、副作用を避けることができないこと、また再燃の抑制には不十分でした。そこで第三の治療方式はmPSLパルス療法後、経日プレドニゾロンは20mg/日以下とし、不足分をミゾリピンで補う方式を採用しました。この方式は一般化できる有用な治療方式です。しかし重症例や、SLEに他の疾患を併発した例（シェグレン症候群、抗リン脂質

抗体症候群など)では再燃が避けられず、第四の治療方式としてシクロフォスファミド・パルス療法を組み込んだ治療法が求められました。いずれわが国にも脱ステロイド薬の時代が訪れると思われれますが、症例のきめ細かな観察により病態の理解をさらにすすめておく必要がありそうです。

【おわりに】

小児期のリウマチ性疾患は、専門医が少なく、「治療戦術」はそこそこに流布していますが、なによりも病態に基づいた「治療戦略」を打ち立てるこ

とがなかったことがいけなかったことと理解しています。本日お話し致しましたような病態の理解から、私たち小児科医が10年先、20年先の子どもの健康に責任をもつとすれば、如何に炎症の早期抑制を図るかが、臓器の機能的廃絶化を防ぐ上で重要な戦略であると理解いただけたことと思います。リウマチ性疾患は特定の臓器疾患ではなく、全身疾患であります。臓器専門の先生方のお力を得て今後も予後改善に向けて様々な検討を加えていきたいと思っておりますので、どうぞ宜しくお願い致します。

小児期全身性エリテマトーデスの新しい治療戦略

SLEの治療はステロイド剤(プレドニゾロン: PSL)が基本的薬剤であったが、症例ごとの臨床的な多様性のために成書ではこれまで初期治療の方式のみの記載に止まるが多かった。一方、SLEの早期徹底治療が指向されるようになり、またステロイド剤の副作用への配慮も加わり最近では免疫抑制剤が治療の中心的な位置を占めるようになってきた。歴史的経緯も含め、SLEの治療方式の概念的なオプションをまとめると以下の6つになる。

治療オプション

1) 経口大量PSL療法

経口PSL 2 mg/kg/日(最大量60mg/日)で治療を開始し、以後漸減し、概ねPSL10~20mg/日で維持する。この方法は現在では避けるべきで、わずかに軽症例や診断未確定例の対症的治療として経口PSL 1 mg/kg/日または~30mg/日が用いられる。

2) ステロイドパルス療法+経口PSL

寛解導入にステロイドパルス療法を2クール、後療法として経口PSL20~30mg/日単独投与し、漸減後PSL10~15mg/日で寛解維持を行う。

3) ステロイドパルス療法+〔経口PSL+ミゾリビン〕

寛解導入にステロイドパルス療法を2クール、

寛解維持に経口PSL15~20mg/日+ミゾリビン150~200mg/日を用い、PSLは漸減(5~10mg/日)する。当施設で一般的に用いられている方法であるが、再燃する例があり最近では治療オプション4)を用いる例が多い。

4) [ステロイドパルス療法→短期シクロホスファミド(CY)パルス療法]+〔経口PSL+ミゾリビン〕

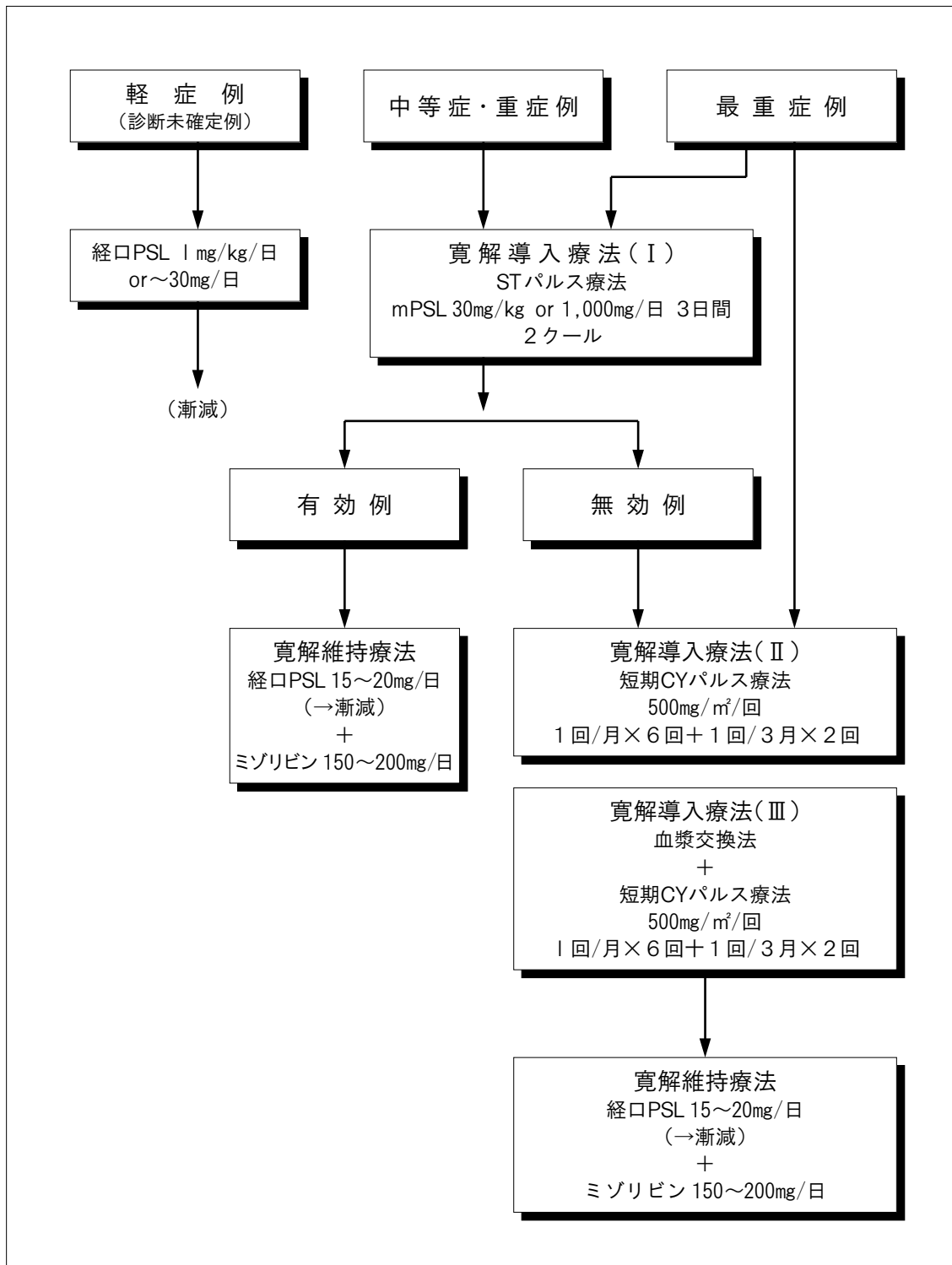
寛解導入をステロイドパルス療法2クール行い、腎生検の結果進行型であればCYパルス療法を開始し、寛解維持は経口PSL 5~15mg/日+ミゾリビン150~200mg/日で行う。現在当科で多く用いられている方法で、すでに3年経過しているが再燃例がない。

5) 長期CYパルス療法

3年間、毎月CYパルス療法を行い、以後治療なしで経過をみる。毎月のCYパルス療法間は無治療。米国のLehmanらが用いている方法であるが、治療中15%に無月経が出現する。しかし3年間の治療後、月経は再開するという。

6) 血漿交換療法+CYパルス療法

血漿交換療法により異常抗体を除去すると、異常抗体産生B細胞クローンのみ増殖するので、このB細胞クローンをCYパルス療法で繰り返し叩く。ドイツのEulerらの方法であり、内科領域で世界規模での治験が進行している。



PSL : プレドニゾロン、ST : ステロイド、mPSL : メチルプレドニゾロン、CY : シクロホスファミド