Cyclophosphamide の間欠的大量静注療法が有効であったV型ループス腎炎の1例

藤本 陽子^{*1}・岡田 雅子^{*1}・都築 一夫^{*1}・柴田 元博^{*1}

露木ますみ^{*1}・伊東 重光^{*1}・美濃和 茂^{*2}

要 旨

間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法が症状のコントロールに有用であったループス腎炎の1例を報告する。

5歳時にネフローゼ症候群（以下ネ症）で発症した膜性ループス腎炎（WHO 分類のV型）で、初期には経口ステロイド剤（以下ス剤）を中心に治療していた。怠薬を契機に再燃をみて、ス剤に対する反応が不良となり、副作用も顕著になってきたため、間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法を試みた。その後ネ症は寛解し、ス剤の減量が可能となった。制吐剤を併用し、感染症併発時に休薬したが、脱毛以外は問題となるような副作用もみなかった。

本例はV型ループス腎炎であったが、間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法は、ネ症の寛解導入、維持に有効で、ス剤の副作用の軽減が可能であった。

序 言

cyclophosphamide は従来より全身性紅斑性狼瘡（SLE、以下ループスと略す）の治療にステロイド剤

（以下ス剤と略す）の併用薬剤として用いられてきた。しかし、1982年に NIH のループス腎炎研究グループにより、cyclophosphamide の間欠的大量静注療法が有効であることが報告¹⁾されて以来、この療法がス剤に替わる治療法として試みられつつある。これまでの報告例はWHO 分類のIV型で組織学的に増殖の強い症例を対象としたものが多い。

小児期発症で、今回の再燃の際ス剤に対する反応が悪く本症例は、V型のループス腎炎であった。長期に及ぶス剤治療の副作用が認められ、ス剤の増量が困難なため今回 cyclophosphamide の間欠的大量静注療法を試みた。その結果、ネ症の寛解が得られス剤の減量が可能であったので報告する。

症 例

症例：青○美○ 19歳、女性

現病歴：

5歳の時、紫斑により近医を受診し、血小板減少、溶血性貧血を発見され、ス剤にて加療されていた。6歳の時、血尿、蛋白尿を呈し、ネフローゼ症候群（以下ネ症と略す）を発症し、SLE と診断され、腎生検により膜性腎症が確認されている。10歳の時、転居のため当院へ紹介転院した。以後は、当院外来で観察されていた。12歳のネ症再燃時に、再生検を施行し、ループス腎炎の膜性腎症型（WHO 分類のV型）と診断している（図1）。その後、メチルプレドニゾロン[®]によるパルス療法（以下MPT）にブレデニン[®]を併用し、良好に治療されていた。しかし、平成5年1月（19歳）頃より次第に

^{*1}社会保険中京病院 小児科

（〒457 名古屋市南区三条1-1-10）

^{*2}藤田保健衛生大学 小児科

A case of type V lupus nephritis effectively treated with cyclophosphamide pulse therapy.

Yoko Fujimoto^{*1}, Masako Okada^{*1}, Kazuo Tsuzuki^{*1}, Motohiro Shibata^{*1}, Masumi Tsuyuki^{*1}, Shigemitsu Ito^{*1}, Shigeru Minowa^{*2}

^{*1}Department of Pediatrics, Chukyo Hospital

^{*2}Department of Pediatrics, Fujita Health University School of medicine

Key Words：ループス腎炎

cyclophosphamide

膜性腎症

パルス療法

図1 12歳時の腎生検光顕像 (HE 染色 ×400)
びまん性に糸球壁が肥厚し、V型ループス腎炎の像であった。

C₃, C₄の低下がみられ、抗 SS-A 抗体の上昇をみた。5月に一時的に顔、体幹に皮疹の増悪をみ、その後、尿蛋白量増加、浮腫を発症し、ネ症を再発した。再発後、MPTに加え、経口プレドニン[®]40mg/日を1カ月間投与したがネ症の寛解が得られず、80mg/日に増量したが、症状の軽快を見ないため、7月に入院となった。この再燃に際して怠薬があったことが後に明らかになった。

入院時所見：

身長148cm (−2 SD), 体重38kg (−1 SD), 血圧124/70mmHg, 顔面、下肢に浮腫を認めた。心音、呼吸音に異常なく、腹部触診上も肝、脾など触知しなかったが、顔面に軽い蝶型紅斑を認めた。

主要検査所見を表1、表2に示す。

貧血はなく、血小板数も $32.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と正常で、血清クレアチニン0.3mg/dl, BUN 11mg/dlであった。血清総蛋白4.3g/dl, Albumin2.3g/dl, 総コレステロール385mg/dlと低蛋白血症、高コレステロール血症を呈していた。またCH 50 12U/ml以下, C₃16mg/dl, C₄4 mg/dlと低補体血症を示し、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、免疫複合体の上昇をみた。この時点では抗 DNA 抗体の上昇は認められなかった。

検尿では潜血陽性で、1日蛋白量 2.2gであった。また胸部レントゲン写真で右 cost-phrenic angle に少量の胸水の貯留を認めた。

入院後経過：

入院後経過を図2に示す。浮腫の軽減をはかるため、頻回のアルブミン輸注を必要とした。また MPT を3クール行い、プレドニン[®]を80mg/日投与し、7週間経過観察した。しかし、C₃, C₄値は低値で低蛋白血症も改

表1 入院時検査所見 (1)

<Peripheral Blood>		<Blood chemistry>	
RBC	424 ×10 ⁴ /mm ³	BUN	11 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	Cr	0.3 mg/dl
Ht	37.3 %	Na	142 mEq/l
Plt	32.7 ×10 ⁴ /mm ³	K	4.6 mEq/l
WBC	8600 /mm ³	Cl	103 mEq/l
Seg	51 %	Ca	7.7 mg/dl
Stab	10 %	P	1.0 mg/dl
Lymph	33 %	GOT	13 I.U.
Mon	4 %	GPT	20 I.U.
Eos	1 %	TP	4.3 g/dl
<Urinalysis >		Alb	2.3 g/dl
protein	2.21 g/day	TC	385 mg/dl
glucose	(−)	CRP	0.56 mg/dl
occult blood	(±)	BMG	1.3 mg/l
sediment			
RBC	11−20/hpf		
WBC	3−4/hpf		
cast	(+)		
NAG	15.1 I.U.		
BMG	123 μg/l		

表2 入院時検査所見 (2)

<Immunological examination>

IgG	513 mg/dl	IC (C1Q)	10.7 mg/dl
IgA	170 mg/dl	IC (C3DAb)	26.7 mg/ml
IgM	152 mg/dl	Anti-DNA Ab	< ×5
IgE	109 IU/ml	Anti-nuclear Ab	×320
C3	16 mg/dl		Speckled型
C4	4 mg/dl	Anti-Sm Ab	18.3 (+)
CH50	<12 U/ml	Anti-RNP Ab	0.3 (−)
		Anti-SS-A Ab	40.3 (+)
		Anti-SS-B Ab	0.9 (−)

善しなかったため、平成5年7月に3回目の腎生検を行った。光顕像では軽度の増殖を伴う膜性ループス腎炎像 (V型) であった (図3, 図4)。蛍光抗体所見では前回同様 IgG, C₃, C_{1q}が細〜粗顆粒状に基底膜, メサンギウム領域に染まり、免疫物質の沈着が認められた。しかし、moon-face や低身長も顕著で、ス剤による白内障の合併も認められたため、8月より cyclophosphamide の間欠的大量療法の導入を行った。方法は Lehmanら²⁾に従い、初回量は cyclophosphamide 0.5g/m²とし、100mlの5%ブドウ糖液に溶解し、1時間かけて点滴静注を行った。副作用防止のため、毎回 cyclophosphamide 静注前に制吐剤として塩酸グラニセトロン (カイトリル[®]) 3mgの点滴静注を行い、cyclophosphamide 静注終了後は最低24時間は十分な尿量の得られるよう持続点滴を行い、観察した。開始後6カ月間は1カ月に1回の間隔で行い、治療1週間後、2週間後の採血で末梢血中の白血球数の2000/mm³以下の減少をみなければ cyclophosphamide を約25%ずつ増量した。約

図2 臨床経過
Cyclophosphamide 療法後、補体値の著明な改善とネフローゼの寛解がみられた。

図3 今回の入院後行った腎生検光顕像 (HE 染色 ×400)
メサンギウム増殖は軽く、前回同様V型ループス腎炎の像を呈した。

図4 今回の入院後行った腎生検光顕像 (PAM 染色 ×400)
上皮側にスパイク形成を認める。

1.0g/m²まで増量し、以後は同量で続行し、6カ月経過後は3カ月に1回の間隔とする予定とした。併用中の経口ス剤は可能となった段階で減量することを試みた。

図5に cyclophosphamide 大量療法中の白血球の推移を示す。血中白血球値は cyclophosphamide 療法後毎回低下したが、最低値は4,600/mm³で、cyclophosphamide

図5 Cyclophosphamide 大量静注療法開始前後の白血球数と脱毛，月経の経過

を順調に増量することが可能であった。脱毛は10月以降にみられるようになったが，3カ月間隔の投与となつてからは次第にめだたなくなった。また患児の月経は以前から40日から45日周期と稀発月経であったが，ネフローゼ症状の顕著であった7月から10月の間は無月経となった。しかし cyclophosphamide 療法3回目の後，徐々にむくみが消失してきた11月上旬より以前と同様の周期の月経の発来をみた。出血日数もネ症再発前と同様の5日間で，以後現在まで周期の変化はみられていない。また，3回目の cyclophosphamide 療法から静注翌日，または翌々日に軽度から中等度の悪心，頭痛の訴えがみられたが，カイトリルの追加使用により，1日で軽快をみた。

cyclophosphamide による治療開始の約2カ月後より次第に尿蛋白量の減少，血清補体価の明らかな上昇を認め，ス剤の減量が可能となった。しかし同年12月，5回目の cyclophosphamide 静注予定の直前に左下葉の肺炎を合併し入院した。入院時の白血球は $7900/\text{mm}^3$ ，CRPは 5.74mg/dl であった。経過および諸検査より結核やマイコプラズマ，カンジダは否定的であり，細菌性肺炎と考えられたが起炎菌は同定されなかった。肺炎はセフトリアキソン静注，ミノサイクリン経口投与で，1日で解熱し，全身状態も良好に経過し改善した。肺炎発症までの白血球数の最少値は $4600/\text{mm}^3$ であった。またこの直後，兄がA型肝炎を発症したため家族内感染による発症の可能性を考慮し，cyclophosphamide を休薬とし，MPTを外来で4回行い経過観察した。その後，低補体血症も

なく，ネ症も寛解していた。感染の完治が認められたため，MPT は中止し，間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法を再開することとしたが，若干スケジュールを変更して，以後を3カ月間隔とし経過観察している。現在経口プレドニン[®]は隔日 15mg を併用しているが，ス剤による副作用も軽減し，ネ症の再発もなく良好に経過している。

考 案

ループス腎炎の治療には免疫抑制療法，免疫複合体の除去（血漿交換），腎炎に対する抗凝固療法，血液透析などが行われるが，これらの治療の中心は，ス剤による治療法であろう。本症例も経口プレドニン[®]と MPT を中心としたス剤にプレドニン[®]を併用して13年間比較的良好な経過で治療されていた。しかし，今回のネフローゼ症候群の再発後はス剤に対する反応が悪く，また低補体血症が長く続いた。そのため，腎生検を行ったが，この時の組織像でもV型ループス腎炎の像で，新たな増殖性病変はみられなかった。これまでス剤により良好に治療されていた本例が，V型ループス腎炎の経過の中で怠薬をきっかけとした増悪期にあったと思われる，III型，IV型に転化しス剤抵抗性を示したわけではないと考えられた。そして本症例は，今回の増悪時に間欠的 cyclophosphamide 大量静注により臨床症状の軽快をみた。

ループス腎炎では臨牀的，組織学的に活動性の高いとき，免疫抑制剤の併用が考えられる。また免疫抑制剤併用療法はス剤単独療法と比較してループス腎炎の予後不

良因子である Chronicity index (CI) を上昇させなかったという報告もある³⁾。

間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法は Dinant¹⁾がループス腎炎患者を対象にし、ス剤単独群と比較して、尿所見や免疫学的活動性を示す血清補体価の改善が優れていたことを報告したのを最初として、多くの臨床研究が報告されている^{2)4)~8)}。その長期効果についてはまだ十分な検討がなされていないが、ループス腎炎の活動性病変の改善、尿蛋白減少、腎機能保持・改善効果などが報告されている。しかしその有効性を示したこれまでの報告ではその対象が免疫抑制療法の併用も考えられる活動性の高いループス腎炎であるため、組織学的に活動性の高いIV型のループス腎炎が対象の多くを占めている。腎機能保持効果について 65例の成人例を検討した NIH の報告⁴⁾でも、この治療が行われたのはIV型34例、III型3例に対してV型では2例にすぎない。また107例のループス腎炎を検討し、やはりその腎機能保持効果を示した Auatin⁵⁾の報告では、ス剤単独群28例（うち5例がV型）と比較して間欠的 cyclophosphamide 大量静注をうけた20例（うち5例がV型）では観察5年目において腎不全移行の割合が有意に低かったことを報告しているが、組織病型ごとの比較はされていない。Valeri⁶⁾らは5年間の追跡調査で、IV型13例、III型5例、V型1例においてその蛋白尿減少効果、Activity Index の改善などを報告し、また治療効果の得られなかった5例にはIV型や、すでに治療開始時に血清クレアチニン値が高いものが有意に多かったことを報告している。この報告のV型の1例では腎機能は保持されたものの、蛋白尿の軽減はみられていない。しかし十分な数のV型症例を集め、組織型別に有効性を検討した報告はなく本治療のV型ループス腎症に対する評価ははっきりしない。

今回我々の症例では、腎生検組織上典型的なV型ループスであり、間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法は増悪時、寛解期にわたりス剤と併用し、その副作用を軽減しうる療法として有効であった。本例では、-2SDの低身長、ステロイド白内障、ステロイド骨粗鬆症などを呈しており、患児にとってス剤を減量できたことは有用であったと思われる。

間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法の副作用についてはこれまで報告^{1)2)4)~8)}されたもののうち重要なものは、骨髄抑制とくに白血球減少、重症感染症、ヘルペス感染症、卵巣機能不全などがある。また軽微な副作用として、悪心、嘔吐、脱毛などがある。

本症例では当初、毎月の cyclophosphamide 大量静注

療法を6カ月間投与し、その間3カ月ごとに3年間投与する予定であったが、5カ月目に細菌性肺炎を合併し、また兄がA型肝炎に罹患したことを配慮し、毎月の投与は4カ月間とし、以後3カ月ごと投与に変更した。しかし、肺炎は、抗生剤治療によく反応し、全身状態も良好に経過した。肺炎前の白血球数は7600/mm³であり、これまでの全経過をとおしての最低白血球数は4600/mm³であり、間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法の副作用である白血球減少による感染症併発とは思われなかった。

また本例では今回のネ症再発以前より稀発月経であり、もともと卵巣機能が正常とはいえなかったが、さらにネ症の再発とス剤の大量投与に伴い一過性に無月経となった。しかし間欠的 cyclophosphamide 大量静注を開始し3回終了した後で、次第にネフローゼ症状の軽減とス剤の減量が可能となった11月に以前と同様の周期の月経の再来をみており、その後 cyclophosphamide 大量静注療法の継続にもかかわらず無月経はみえていない。以上より、患児においては cyclophosphamide 療法による卵巣機能不全は現在のところないと思われる。しかし Boumpas⁸⁾らは間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法による持続性無月経のリスクは年齢ならびに投与回数依存性であるとしており、治療開始年齢が26歳以上で15回（2年半）以上の間欠的 cyclophosphamide 大量静注をうけた長期治療群では11例中7例が持続性無月経を呈し、一方25歳以下の短期治療（半年間に7回）群4例では無月経の症例はなかったと報告している。しかし25歳以下でも長期治療群12例では2例に無月経がみられたことを報告しており、これを治療開始年齢が19歳であり、まだ cyclophosphamide 療法を開始して2年を経過していない本例と対比すると、現時点で無月経は認めていないが今後発生する可能性は十分あり、ひきつづき経過観察する必要があると思われる。

その他、悪心、嘔吐については制吐剤で十分コントロール可能であった。また脱毛については個人差があると思われるが、本例は当初頭髮の脱毛傾向はみられたが、3カ月間隔の投与になってからは軽減した。

間欠的 cyclophosphamide 大量静注療法の副作用については長期間の観察はまだ不十分であり、悪性腫瘍、不妊症に関しても十分な検討がなされることが重要であると思われる。

結 び

本例はV型ループス腎症で、その増悪期にス剤抵抗性を示し、副作用によりス剤の継続投与が不可能な症例であった。本例において cyclophosphamide 間欠大量療法

はネ症の寛解，維持に有効であった。今後はス剤に替わりうる療法となるかさらに経過を観察する予定である。

文 献

- 1) Dinant H. J., Decler J. L., Klippel J. H., Steinberg A. D., Plotz P. H., Balow J. E. : Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.* 96 : 728-736, 1982.
- 2) Lehman T. J. A., Sherry D. D., Wagner-Weiner L., McCurdy D. K., Emery H. M., Magilavy D. B., Kovalsky A. : Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J. Pediatr.* 114 : 1055-1060, 1989.
- 3) Balow J. E., Austin, H. A., Muenz L. R., Joyce K. M., Antonovych T. T., Klippel J. H., Steinberg A. D., Plotz P. H., Decker J. L. : Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 311 : 491-495, 1984.
- 4) Boumpas D. T., Austin, H. A., Vaughn, E. M., Klippel J. H., Steinberg A. D., Yarboro C. H., Balow J. E. : Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340 : 741-745, 1992.
- 5) Austin H. A., Klippel J. H., Balow J. E., Nicole G. H., Steinberg A. D., Plotz P. H., Decker J. L. : Therapy of lupus nephritis : Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.* 31 : 614-619, 1986.
- 6) Valeri A., Radhakrishnan J., Estes D., D'Agati V., Kopelman R., Pernis A., Flis R., Pirani C., Appel G. B. : Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis : A prospective five-year study. *Clin. Nephrol.* 42 : 71-78, 1994.
- 7) McCune W. J., Golbus J., Zeldes W., Bohlke P., Dunne R., Fox D. A. : Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 318 : 1423-1431, 1988.
- 8) Boumpas D. T., Austin H. A., Vaughan E. M., Yarboro C. H., Klippel J. H., Balow J. E. : Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann. Intern. Med.* 119 : 366-369, 1993.