ステロイド薬に対する抗体を検出した3症例と その臨床的意義について

大久保 進 須藤 妙子 石田 萌子 安永幸二郎

関西医科大学病院輸血部

(昭和62年5月6日受付)

ANTI-GLUCOCORTICOID ANTIBODIES FOUND IN THREE CASES, AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Susumu Okubo, Taeko Sudoh, Tomoko Ishida and Kojiro Yasunaga

Blood Transfusion Unit of Kansai Medical University Hospital, Osaka, Japan

Anti-glucocorticoid (GCS) antibody or antibody-like substances were detected in our three patients with malignant lymphoma, SLE, and SLE combined with AIHA, respectively, by means of the hemagglutination test (HA). The incidence of positive HAs among our patients with collagen diseases was as high as 4.5% (2/44 cases). It was possible to neutralize all antibodies by anti-IgM serum, and the corresponding antigen determinant was supposed to be the common structural portion of the GCSs themselves. Since the results of the HA did not always correspond to those of drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) or the patch test, or to such allergic manifestations as urticaria, a plurality in the mechanisms of antibody production and of allergic manifestations against the GCSs was supposed.

緒 言

ステロイド薬（以下 St 薬）は強力な抗アレルギー・免疫抑制作用のために膠原病などの自己免疫性疾患や、またリンパ腫や白血病などの各種疾患の治療薬としてよく使用される。しかし、このような St 薬による薬物アレルギーの報告例は少ない。これは本当に少ないのか、あるいは“まさか St 薬で”という油断のために看過されているためなのかもしれない。最近このような St 薬に対して産生されたと考えられる抗 St 薬抗体あるいは抗体様物質（以下 St 抗体とする）の検出例が本邦で4例ほど報告されている^{1)~4)}。

われわれも、輸血前の抗体スクリーニング検査時に、悪性リンパ腫の1例で St 抗体を検出したので、さらに St 薬が頻用される膠原病の44症例について St 抗体の有無をスクリーニングしたところ、その内の2例で St 抗体が検出された。そこで、この3症例について、とくに St 抗体の性状とその臨床的意義を中心に報告する。

対象ならびに方法

St 抗体をスクリーニングした膠原病患者は、当院第一内科で診療している全身性エリテマトーデス：SLE 24例、強皮症：PSS 8例、多発性（皮膚）筋炎：P(D)M 4例、その他5例の合計44症例である。

St 抗体の検出は、生理食塩水法による赤血球数凝集反応（以下 HA）によった。すなわち St 薬の注射剤である Hydrocortone[®] (hydrocortisone：以下 Hydro) (万有)、Rinderon[®] (β -methasone：Rin) (塩野義)、Solu-Medrol[®] (methylprednisolone：Meth PSL) (日本アップジョン) は100 μ g/ml の希釈水溶液に、錠剤については、Prednisolone[®] 錠 (prednisolone：PSL) (武田) は ethanol で、Rinderon[®] 錠 (塩野義) は生食水で、そして Paramesone[®] 錠 (paramethasone：Para) (シンテック・田辺) は acetone で溶解後、生食水で10mg/10ml になるように調整し、これに洗浄 O 型赤血球を3~4%になるように浮遊させ、1時間回転振盪後、4℃で2時間静置し、St 薬感作

赤血球として用いた。被検血清は抗 I 吸収用試薬である ISOLVE-II (三光純薬, 東京) と等量を混和し, 4℃で一晩放置した後, 感作赤血球と同一の未感作 O 型血球に対して室温ならびに 4℃で凝集反応を示さない抗 I 抗体を完全に吸収したと考えられる (表 1) ものを使用した。感作血球浮

遊液50μl と患者被検血清50μl を混和, 室温で10分間静置後3,400回転15秒遠沈し, 凝集の認められたものを陽性と判定した。患者血清の代りに生食水を, そしてさらに正常ヒト血清を用いたものを陰性対照とした。PSL, Rin, Para の各錠剤については, 薬剤添加による³H-サイミジンの取り込

表1 Anti-I Antibody Titers Before and After Absorption Using ISOLVE-II

Case	Before 4℃ overnight	After							
		R.T.		4℃					
		30min		1h		3h		overnight	
		1:1	1:3	1:1	1:3	1:1	1:3	1:1	1:3
1. Y. S., 42, M.	×1	0	0	0	0	0	0	0	0
2. S. K., 34, F.	×250	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Y. S., 54, F.	×16	0	0	0	0	0	0	0	0
4. normal	×2	0	0	0	0	0	0	0	0

R.T.: room temperature (hemagglutination titer)

表2 List of Three Cases Showing Anti-Steroid Antibody

Case	Steroid	HA	DLST	Patch Test	Ig Class	Antecedent St Adminis,	Side Effect
1. Y. S. 42 M	Para Tab	2+	ND	ND	IgM	—	—
	Rin Tab	2+	ND	ND		—	
	" Inj	0	ND	ND		—	
	PSL Tab	4+	ND	ND		—	
	" Orig	4+	ND	ND		—	
	Hydro Inj	4+	ND	ND		—	
	MethPSL Inj	ND	ND	ND		+	
2. S. K. 34 F	Para Tab	0	(+)	(-)	IgM	—	—
	Rin Tab	1+	(+)	(-)		—	
	" Inj	0	ND	ND		—	
	PSL Tab	1+ ^w	(-)	(-)		+(Predonine)	
	" Orig	1+ ^w	ND	ND		—	
	Hydro Inj	0	ND	ND		—	
	MethPSL Inj	ND	ND	ND		—	
3. Y. S. 54 F	Para Tab	0	(+)	(-)	IgM	+	—
	Rin Tab	0	(-)	(-)		—	
	" Inj	1+ ^w	ND	ND		—	
	PSL Tab	1+ ^w	(-)	(-)		+	
	" Orig	1+	ND	ND		—	
	Hydro Inj	0	ND	ND		—	
	MethPSL Inj	ND	ND	ND		—	

Para : Paramesone (paramethasone), Rin : Rinderon (β-methasone), PSL : Prednisolone, Predonine (prednisolone), Hydro : Hydrocortone (hydrocortisone), MethPSL : Methyl-prednisolone, Tab : tablet, Orig : original powder of the drug, HA : hemagglutination test, DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test, St : steroid, ND : not done, 1+^w : weak 1+reaction

み率の変化をみるリンパ球幼若化試験 (DLST) と、パッチテスト (15分, 24あるいは48時間後に判定) を施行した。また, この抗体の免疫グロブリン分画は, 被検血清を等量の 2 mercaptoethanol (2ME) で37℃, 2時間処理することにより, また家兎抗ヒト IgG, IgM あるいは IgE 血清 (ヘキスト) を等量から 5 倍量加え, 37℃, 1時間水平振盪後, 4℃で24時間静置した血清について HA を施行して検討した。

症例報告

St 抗体を検出した悪性リンパ腫の 1 例と, 膠原病44例のうちの 2 例 (4.5%) (それぞれ SLE と SLE+自己免疫性溶血性貧血の各 1 例) の合計 3 症例について以下に報告する。

症例 1 : Y.S., 42歳, 男性, 悪性リンパ腫。

病歴: 主訴は咳嗽で, それ以前から頸部, 腋窩, 鼠径部のリンパ節腫脹に気付いていたが放置していた。1986年 8 月より咳嗽に37~38℃の発熱を伴うようになったため, 同年 8 月29日肺炎の診断の下に当科に入院となった。入院時, 上記リンパ節腫脹と右下肺野の呼吸音減弱が認められた。リンパ節生検ならびに腹部エコー検査の結果から悪性

リンパ腫 (mixed type, stage IV) と診断, 入院後も36.8~39℃以上の弛張熱が続いたため, 抗生剤とともに, Meth PSL 500mg を同年 9 月 3 日, 4日の2日間投与した。

HA は, 注射剤では Hydro, 錠剤では Para, Rin と PSL で陽性を示したが, Rin 注射剤では陰性であった (表 2)。この反応は血清の2ME 処理で陰性化し, また, 抗ヒト IgM 血清で処理した場合にも HA が減弱ないし陰性化した (表 3) ことから, この St 抗体は IgM と考えられた。

症例 2 : S.K., 34歳, 女性, SLE (図)。

病歴: 1984年12月, 四肢関節痛と微熱を主訴として発症, LE 細胞, LE テスト, 抗核抗体 (320倍, homogeneous) や DNA テストが陽性を示し, 補

表 3 Results of Neutralization Test

(Case No. 1: Y. S., 42, M.)			
	1:1	1:3	1:5
1) Patient's serum(P) +saline	4+	3+	3+
2) P+anti-IgM	3+	1+ ^s	0
3) P+anti-IgG	4+	3+	3+

(hemagglutination titer)

図 Clinical Course (Case No. 2: S.K., 34, F., SLE)

表4 Immunological Findings

Case	Eos. (/cmm)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (U/ml)	ANF	Anti-DNA	CH ₅₀ (U)	Lym. (/cmm)	T4+ (%)	T8+ (%)	T4/8	Blast Formation Test		I.C. (μg/ml)
												PHA	PWM	
1. Y. S., 42, M. Malignant lymphoma	429	1650.3	1107	66.0	×20↓	×80↓	N.D.	225 ~624	32.3	32.5	0.99	N.D.	N.D.	N.D.
2. S. K., 34, F. SLE	57	1889.6	235 ~98	223.0	×80	×80	46.3	3264	39.4	27.5	1.43	↓	↓	1.5↓
3. Y. S., 51, F. SLE+AIHA	410	2547.0	562	113.8	×160	×2560	15.6	1100	34.6	50.0	0.69	→~↓	↓↓	N.D.

N.D.: not done

体価が低値であったことから SLE と診断され、Predonine®錠(prednisolone) (塩野義)20mg/日の隔日投与を開始、自覚症状ならびに検査所見の改善が認められたことから漸減された。1985年8月28日、当科を受診、St薬をPrednisolone®(PSL)錠に変更したところ、服用後30分して突然頸部、四肢にかゆみを伴う蕁麻疹が出現、翌日 Rin 錠に変更したところ、8月30日朝には皮疹はほとんど消失した。この間発熱は認めなかった。

本例では、PSL 錠とその原末および Rin 錠で HA が陽性を示し、この反応は抗 IgM 血清で中和された。DLST では Para, Rin 錠で陽性反応を示したが、PSL 錠では陰性であった。パッチテストはいずれも陰性であった(表2)。本例では PSL 錠で蕁麻疹を生ずる前に約8カ月間Predonine®錠が投与されていたことになる。

症例3：Y.S., 51歳、女性、SLE+自己免疫性溶血性貧血(AIHA)。

病歴：18歳時より貧血を指摘されていた。1982年4月より全身倦怠感、黄疸、歯肉出血が出現、翌年より症状が増悪したため当科に入院する。検査では、著明な貧血(890,000/cmm)、網赤血球数の増加(35.4%)、LEテスト、抗核抗体(80倍)、DNAテスト(640倍)が何れも陽性、補体価(CH₅₀)の低値(11.9単位)、クームス試験直接・間接が共に陽性を示したことから SLE と AIHA の合併と診断し、PSL 錠60mg/日の投与で治療を開始、諸症状ならびに検査所見は改善した。1984年10月からは St薬を Para 錠6mg/4mg に変更し、現在はその2mg で経過観察中であるが副作用は何ら認めていない。

HA は PSL 錠とその原末および Rin 注射剤に陽性で、この反応は抗 IgM 血清で中和された。DLST では Para 錠のみが陽性を示し、パッチテストではいずれも陰性であった(表2)。

これらの3症例における他の免疫学的所見を表4に示すが、末梢血好酸球数ならびに IgE 値はいずれも正常であった。

考 察

St薬に対する抗体もしくは抗体様物質の検出例は現在までのところ本邦ではわれわれの3例を加えて7例が報告されているのみであり、これらの原疾患はそれぞれ腎疾患¹⁾、好酸球増多症²⁾、気胸³⁾、乳癌⁴⁾と、われわれの悪性リンパ腫、膠原病と様々である。この何れもが Hydro 含有のメディウムを用いた赤血球パネルセルでの非特異的凝集がきっかけとなり検出されている¹⁾³⁾⁴⁾。われわれの症例1でも、輸血前の抗体スクリーニング検査がきっかけであった。この場合十分に抗 I 抗体を吸収した血清でも凝集反応が認められたことから、抗 I 抗体の関与は否定できる。そこで St 抗体の有無を HA でスクリーニングしてみると、膠原病患者の4.5%が陽性であった。献血例12,075件について調べたのでは1例も検出できなかったという報告⁵⁾があることから、この頻度は明らかに高いと考えられる。これは、膠原病では長期にわたって St薬を投与されることが多く、また(自己)抗体産生能が亢進状態にあることとも関係があるものと推測できる。St薬の抗原性について、HA 法や DLST で、既往に投与歴のないと思われる他の種類の St薬に対しても陽性を示すことがあり、また全例で PSL 錠とその原末が共に陽性

を示したこと、そして他の報告例¹⁾⁴⁾でも、Hydro以外のSt系薬剤に対しても交叉反応性が認められていることから、Stそのものが抗原となっている可能性が考えられた。しかし、症例1と3では、Rin注射剤とその錠剤との間でHAの結果に解離が認められた。これには各St薬の赤血球膜への結合性の差や剤型による添加物の差異などが関与していることも考えられ、今後解明しなければならぬ問題点である。この様な抗体もしくは抗体様物質は記載例ではいずれもIgM¹⁾²⁾⁴⁾に属しており、われわれの3症例でも同様の結果であった。今回われわれは、さらに薬剤添加によるリンパ球幼若化試験(DLST)と皮膚パッチテストについても検討した。後者については、即時型を反映する15分後、アルサス型の3時間後、そして遅延型を反映する24および48時間後に判定したがいずれにも陽性反応は認められなかった。とくに症例2ではPSL錠による薬疹(蕁麻疹)は明らかであり、即時型機序が考えられるが、パッチテストでは陰性であった。St抗体の存在と好酸球増多との関連を推測させる症例も報告²⁾されているが、本例では好酸球数、IgEレベルは共に正常であった。薬疹ではアレルギー機序が考えられる場合でも、皮膚テストの診断的価値は低く⁵⁾、また膠原病患者では投与中のSt薬を中止できないことが多く、本例でもSt薬投与下で皮膚テストが施行されていることが、これが陽性にならなかった原因の一つとして考えられる。一方、PSL錠・原末、Rin錠によるHAが陽性を示した症例2では、Para錠、Rin錠に対するDLSTが陽性を示したのに対して、PSL錠では陰性であった。またRin注射剤、PSL錠やその原末によるHAが陽性を示した症例3のDLSTではPara錠だけが陽性であった。このようにHAと遅延型反応を反映するDLSTとの間にも必ずしも一致はみられなかった。これらの結果から、St抗体の産生には複雑なアレルギー機序が関与し、対応抗原はSt薬の各薬剤に共通的な部分である可能性が考えられた。一方、このような抗体の臨床的意義について、症例2のようにHAが陽性を示したPSL錠で蕁麻疹が認められたり、逆に症例3のようにHAで陽性を示

しても、また症例2、3のようにDLSTが陽性を示しても臨床的には副作用が認められないなど、in vitroにおける検査結果と副作用の発生との間には必ずしも関連性が認められず、また抗体検出例においてもそれに対応するSt薬の臨床効果は期待通りであり、効果が減弱するということとはなかった。これはSt薬による薬剤アレルギー発現機序にはIgM抗体以外にも即時型や遅延型機序も複雑に関与していることが考えられる。

以上、強力な抗アレルギー剤、免疫抑制剤であるSt薬自体がアレルギー性副作用を惹起し得ること、そして、とくに膠原病患者では輸血検査でSt抗体が検出される可能性も高く、さらに冷式および温式自己抗体の共存も考えられることから、これらの薬剤の影響についても常に考慮しておく必要があると考えられた。

まとめ

悪性リンパ腫、全身性エリテマトーデス(SLE)、SLEとAIHAの合併例の3症例で、赤血球凝集反応(HA)により抗ステロイド薬抗体あるいは抗体様物質が検出された。膠原病における陽性率は2/44例(4.5%)と高かった。この抗体は何れもIgM分画に属しており、対応抗原は各種ステロイド薬の共通部分と考えられたが、しかしSt薬の臨床効果には影響しないように思われた。また、HAの結果とリンパ球幼弱化試験(DLST)やパッチ・テストの結果ならびに臨床的副作用(蕁麻疹)との間には必ずしも関連性は認められなかったことから、IgM抗体以外の免疫機序も更に複雑に関与している可能性が考えられた。

文 献

- 1) 藤原義一、藤井美和子、乙竹信之、加藤俊明、高島国晴、金子園明：ステロイド系薬剤によって産生された抗体と思われる1例。日輸血会誌、31(2)：146-147、1985。
- 2) 矢田久美、岡村憲昭、矢部博樹、吉田輝夫、永井謙一、中山志郎、椋本芳樹：合成副腎皮質ホルモン剤プレドニゾロンに対する抗体様物質が検出された好酸球増多症の1例。第12回日本臨床免疫学会総会抄録集、1984、p. 118。
- 3) 島村益広、伏見隆子、前川孝子、村田 愿、児崎宣夫、榎本隆行、野本喜代、石島あや子、横田幸

- 子, 関口 進:ステロイド系薬剤により産生された抗体について, 血液事業, 8月号, 1985, p. 59.
- 4) 安間弘一, 宮田義久: Steroid 系薬剤に対する抗体を保有する1症例, 日輸血会誌, 33(2): 157,

1987.

- 5) 日本アレルギー協会編: 薬剤アレルギー (小嶋理一, 堀内淑彦, 村中正治監修), 朝倉書店, 東京, 1976.
-