膠原病におけるエンドキサンパルス療法の効用

原 まさ子・立石 睦人・針谷 正祥
田中 栄一・川口 鎮司・鎌谷 直之

Jpn. J. Clin. Immun., 25 (1) : 115~120, 2002.

Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy on rheumatic diseases

Masako Hara, Mutsuto Tateishi, Masayoshi Harigai,
Eiichi Tanaka, Shinji Kawaguchi, Naoyuki Kamatani

Institute of Rheumatology Tokyo Women's Medical University

I. はじめに

エンドキサンパルス療法 (IVCY) の膠原病への応用は1980年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性が確立している。ステロイド薬単独に比べ、腎機能の低下を有意におさえること、従来の経口エンドキサン療法より有効性が高く、副作用が少ないことより、瀰漫性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっている^{1,2)}。SLEの難治性病変に対しても、IVCY療法が有効とする報告は多いが、対照試験による証明はまだない。我々も膠原病の種々の病態に試み、その有用性を実感している。今回retrospectiveではあるが、IVCY療法を行った症例を集積し、その適応、有効性、副作用について検討した。

II. 対象ならびに方法

対象は1992~2001年の間当院にて入院治療を行った、全身性エリテマトーデス (SLE) 322例、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 91例、強皮症 (SSc) 188例、混合性結合組織病 (MCTD) 22例、慢性関節リウマチ (RA) その他1375症例。そのうちIVCYを行った症例は126例で約6%にあたる。

投与方法はエンドキサン 300-500 mg (7.5-10 mg/

kg) をソリタ T 3 500 ml にて溶解し、点滴静注した。その後なお 500 ml の水分負荷を行った。投与間隔は3~4週間で、投与回数は1-5回 (入院期間)、平均2.3回であった。

有効性は主治医の総合評価で、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で表した。その基準は、1. 臨床症状の明らかな改善、2. 検査結果の明らかな改善、3. ステロイドの減量効果の3項目をみたすものを著効、2項目を満たすものを有効、1項目のみはやや有効とした。

III. 結 果

1. 各疾患ごとのIVCYの対象病態と治療効果

IVCYを行った対象病態はSLEでは、中枢神経症状 (CNS) 25例、腎炎11例、血小板減少症 (AITP) 7例、血管炎5例、肺高血圧症4例、溶血性貧血 (AIHA) 3例、血球貪食症候群 (HPS) 2例、腹膜炎、肺梗塞、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 各1例の計60例。有効以上は44例、73%、やや有効を入れると85%に及んだ (表1)。

PM/DMでは間質性肺炎 (IP) 9例、筋炎自体に対し4例、脂肪膜炎1例で、有効以上57%、やや有効以上71%であった (表2)。

SSCでは間質性肺炎10例、肺高血圧4例、AITP 2例、HPS 2例、腎炎、急速進行した皮膚硬化各1

表 1 IVCY の対象病態と治療効果 (SLE)

対象疾患・病態		治療効果						
疾患	病態	例数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効以上
SLE	CNS	25	4	13	3	5		17
	腎炎	11	1	7	2	1		8
	AITP	7	2	3	1	1		5
	血管炎	5		5				5
	肺高血圧	4		2	1	1		2
	AIHA	3		3				3
	HPS	2		2				2
	腹膜炎	1		1				1
	肺梗塞	1	1					1
	TTP	1				1		
計		60	8	36	7	9		44

表 2 IVCY の対象病態と治療効果 (PM/DM, SSc, MCTD)

対象疾患・病態		治療効果						
疾患	病態	例数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効以上
PM/DM	間質性肺炎	9		5		4		5
	筋炎	4	1	1	2			2
	脂肪織炎	1		1				1
SSc	間質性肺炎	11		4	6	1		3
	肺高血圧	4		2	1	1		2
	AITP	2	2					2
	HPS	2		1	1			1
	腎炎	1		1				1
	皮膚硬化	1		1				1
MCTD	肺高血圧	2			1		1	1
	脾炎	1		1				1
計		37	3	16	11	6	1	19

例. 有効以上は 50%, 90% がやや有効以上であった。

MCTD では肺高血圧症 2 例, 脾炎 1 例に投与し, 有効以上 30%, やや有効以上 67% であった。

RA では間質性肺炎 7 例, 血管炎 5 例, 関節炎自体 4 例, AITP 2 例, 腎炎 2 例, 心外膜炎 1 例に投与し, 有効以上 28%, やや有効以上 86% であった (表 3)。ベーチェット病では中枢神経症状 2 例, 好中球減少 1 例に投与し, 有効以上 67% であった。その他, 顕微鏡的血管炎, 多発性動脈炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎などの血管炎, シェーグレン症候群の中枢神経症状, キャッスルマン症候群などに IVCY を行い, 有効以上 67%, 全例やや有効以上の効果を認めた。

2. 病態別にみた IVCY の治療効果

病態別にまとめてみると, 血小板減少症では有効以上 72.7%, やや有効以上 90.9%, 中枢神経症状では有効以上 64.3%, やや有効以上 78.6%, 血管炎では有効以上 64.3%, やや有効以上 100%, 肺高血圧症は有効以上 40%, やや有効以上では 70%, 間質性肺炎は有効以上 38.5%, やや有効以上 69.2% であった。次に各病態について内訳を検討した。

3. 中枢神経ループスについて (図 1)

CNS ループス 40 例のうちステロイド単独で治療し, 無効のため IVCY を追加した症例は 15 例で, 12 例 (80%) が有効であった。当初から IVCY を併用した 7 例は 5 例 (71%) が有効で, ステロイドの増量

表 3 IVCY の対象病態と治療効果 (RA その他)

対象疾患・病態 疾患	病態	例数	治療効果					
			著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効以上
RA	間質性肺炎	7		2	2	3		4
	血管炎	5		2	3			5
	関節炎	4			4			4
	AITP	2		1	1			2
	腎炎	2		1	1			2
	心外膜炎	1			1			1
BD	CNS	2		1		1		1
	好中球減少	1		1				1
MPA	血管炎	2		2				2
PN	血管炎	1			1			1
SS	CNS	1		1				1
AGA	血管炎	1			1			1
Castleman	病勢コントロール	1		1				1
計		30		12	14	4		26

図 1 CNS ループスの治療

をせずに IVCY を行った 3 例は全例有効であった。どの治療法を選ぶかは重症度、年齢などが考慮されており、randomized controlled study ではないので、単純に比較できないが、ステロイド無効例にも効果が証明された。

CNS 症状も精神症状、脳血管症状、痙攣など混在しているが、いずれもなんらかの改善が認められた時期は、IVCY 後 2~4 週間であった。またくり返すことにより、8 週間~10 週間にも効果があらわれている。

4. 間質性肺炎について

間質性肺炎は疾患毎に経過、重症度、発症様式が異なるため、適応はわけて考えなければならない。

PM/DM の間質性肺炎は急性に発症し、しばしば急速に進行して、致命的である。その活動性は自他覚所見、画像、Ga シンチ、動脈血酸素濃度、肺機能、気管支肺胞洗浄液 (BAL)、CRP、KL-6 などで評価し、治療効果は Ga シンチ、BAL 以外の全項目で判定した。

急性、亜急性の発症で、活動性の IP (重複症候群は除く) 24 例中ステロイド単独で治療したものは 19 例で、有効であったものは 8 例 (42%) であった。

無効で IVCY を追加したものは 8 例で、4 例 (50%) が有効であった。

最初から IVCY を併用したもの 1 例は有効であった (図 2)。

IVCY を併用する必要があった症例の特徴が判れ

図 2 急性・亜急性 IP の治療 (PM/DM)

図 3 膠原病に合併した肺高血圧症の治療

ば、最初から併用することで、治療効果が挙げられる。そこで、ステロイド単独で有効であった症例と IVCY を併用する必要があった症例を、発症様式、% VC、動脈血酸素濃度、KL-6、LDH、筋炎関連自己抗体の有無で比較検討した。有意差があったのは、IVCY を併用する必要があった症例の血清 CK 値が低いことであった。

SSc にあっては IP の多くは慢性に進行し、治療の対象にならないことが多いが、病初期、あるいは活動性があり、進行性のものに治療を試みた。

活動性 IP を有した 15 例中、4 例にステロイドパルス療法を行い、前例効果があった。11 例には IVCY が行われ、10 例 91% が有効であった。

動脈血酸素分圧の推移を経過が追えた症例で見ると、1~2 週間の早期に改善が認められた。

5. 肺高血圧症 (PH) について

PH に対し、ステロイド療法あるいはエンドキサン内服または IVCY を行った 17 症例の平均年齢は 40.1 歳、原疾患診断から PH 発症まで平均 45.4 カ月、PH 診断から PH に対する治療を開始するまでの期間は平均 8.7 カ月、PH 増悪時の RVSP は平均 70.1 mmHg であった。

RVSP $\geq$ 40 mmHg の PH 症例は 35 例であった。右心不全症状のあった 20 例のうちステロイド大量療法を行ったのは 7 例で、内訳は SLE 3、SSc 1、SLE と SSc の重複例 2 例、MCTD 1 例。10 例にはエンドキサン内服あるいは IVCY が行われた (図 3)。

有効性の判定は著効は RVSP が 40 未満かつ自覚症状が消失した場合、有効は (RVSP $\geq$ 40) が 50% 以上低下し、自覚症状が消失した場合、やや有効は

(RVSP-40) が $\pm 50\%$ 未満の変化で、自覚症状のみが消失した場合とし、自覚症状も改善しなければ不変、(RVSP-40) が 50% 以上上昇、または自覚症状が悪化した場合は無効とした。

初回治療に対する反応性はいずれも良好であったが、ステロイド群で再燃が4例(57%)、IVCY群で2例、29%に認められた。

細かく経過が追えた症例のRVSP値の推移をみると、有効例ではIVCY後1~2週間の早期に改善が見られている。

6. 血小板減少症について

血小板減少症にたいしては有効以上72.7%、やや有効以上90.9%と確実な効果が見られた。効果は3週までの早期に発現していた。

7. IVCYの副作用

副作用は投与総数126例中21件(16.7%)に認められた。感染症が10件(7.9%)と最も多かったが、細菌性、あるいは真菌性肺炎と带状疱疹で重篤なものではなかった。肝障害が5件、骨髄抑制5件認められたが、いずれも中止により可逆的であった。珍しい副作用としてはSIADHが1件認められている。出血性膀胱炎は認められなかった。

しかし、長期的な副作用については、悪性腫瘍の危険性についての報告もあり、引き続き注意深い観察が必要と考える。

IV. 考 案

エンドキサンは生体内で活性化され、DNA鎖中またはDNA鎖間にクロスリンクしてDNA鎖の破壊や、DNAの合成障害をおこし、細胞死を引き起こすことで、免疫抑制作用を発揮する。

SLE患者においては、IVCYによりT、Bリンパ球、特にCD4⁺CD45RA⁺T細胞の減少とCD8⁺サブプレッサーT細胞の増加が認められ、自己反応性T、B細胞の抑制により、治療効果が発揮されると推測されている。またB細胞に対する直接作用により免疫グロブリンや自己抗体産生を抑制することも報告されている³⁻⁶⁾。しかし、IVCYの効果発現は早く、免疫抑制機序のみでは説明できない。

多発性硬化症患者に対するIVCY療法では、血中IL-4、IL-10の増加、IFN- γ の低下が認められている⁶⁾。その際、ミエリン塩基性蛋白(MBP)に特異的なT細胞株を作成し、IL-4の産生亢進を見たとの報告もある⁷⁾。

MRL/lprマウスにおいては、IL-2、IL-4、IL-5の産生低下をCYが改善し、T細胞機能を回復すると報告されている。従って、抗炎症性サイトカインの産生、あるいはTh2へのシフトが治療効果を表しているのかも知れない。

IVCY療法は膠原病の難治性病態に対し、有用な治療法であるが、その位置づけ、使用方法については更なる検討が必要と考える。現時点では副作用を考慮して、ステロイド抵抗症例に使用し、再燃例の検討から、投与回数、投与量などの治療指針を考えたい。

文 献

- 1) 立石睦人, 柏崎禎夫: 膠原病難治性病態に対するシクロホスファミドパルス療法の有効性. 山本一彦編集, 最新内科学大系プロGRESSシリーズ4. 免疫・アレルギー疾患, 中山書店, 東京, pp 386~394, 1997.
- 2) Gourley, M.F., Austin III, H.A., Scott, D., Yarboro, C.H., Vaughan, E.M., Muir, J., Boumpas, D.T., Klippel, J.H., Balow, J.E., Steinberg, A.D.: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 125(7): 549~557, 1996.
- 3) Cupps, T.R., Edgar, L.C., Fauci, A.S.: Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J. Immunol.* 128: 2453~2457, 1982.
- 4) McCune, W.J., Fox, D.: Intravenous cyclophosphamide therapy of severe SLE. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 15: 455~477, 1989.
- 5) Dau, P.C., Callahan, J., Parker, R. et al.: Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J.*

- Rheumatol. 18 : 270~276, 1991.
- 6) Smith, D.R., Balashov, K.E., Hafler, D.A., Khoury, S.J., Weiner, H.L. : Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis : Increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. Ann. Neurol. 42 : 313~318, 1997.
- 7) Takashima, H., Smith, D.R., Fukaura, H., Khoury, S.J., Hafler, D.A., Weiner, H.L. : Pulse cyclophosphamide plus methylprednisone induces myelin=antigen-specific IL-4-secreting T cells in multiple sclerosis patients. Clin. Immunol. Immunopathol. 88(1) : 28~34, 1998.
-