inflammation—its management today and in the future

SLE のステロイド療法／その現在と将来

steroid treatment of systemic lupus erythematosus

本間光夫・市川陽一・阿部好文*

Mitsuo Homma・Yoichi Ichikawa・Yoshifumi Abe

全身性エリテマトーデス (SLE) は、もっとも注目されている自己免疫疾患の一つである。

免疫学的研究は、ループス腎炎の発症機序に免疫複合体の沈着が一義的な役割りを果たしていることを示すようになった。このような状況下で、免疫抑制剤、そしてさらに最近では免疫調節剤が、SLE の治療に十数年にわたって使用されてきている。これらの薬剤が使用しつづけているにもかかわらず、多くの臨床家はその効果に疑問を抱いているのが現状である。

SLE の真の原因はまだわかっていない。しかし SLE は臨床的に多臓器障害を伴う全身性炎症疾患と要約される。かかる理由で、SLE の治療に用いられる薬剤の主体は抗炎症剤である。抗炎症活性をもつ薬剤としては、アスピリンから副腎皮質ホルモンまで、その幅はきわめて広いが、いままでステロイドが SLE にもっとも有用性のある薬剤として用いられている。

そこでループス腎炎に対するステロイド治療の効果、投与量などについて検討し、将来に対する問題点について報告する。

対象と方法

(1) 臨床研究

当研究室で採扱い、ステロイドを投与した SLE 274 例について、経過を追って臨床症状の推移を観察した。患者を腎所見により層別化し、それぞれの経過とステロイドの初回投与量との関係を retrospective に検討した。

(2) プレドニソロンの代謝

① 20mg プレドニソロン経口後、血中濃度を経時的に測定した。

② プレドニソロンを静注した場合の消失曲線から生物学的半減期を求めた。

③ 血漿プレドニソロンは Girard 試薬 T を用い、コーチゾールをヒドラゾン誘導体に転換し、競合蛋白結合アッセイ法で測定した。

成 績

(1) SLE の死因

SLE の死因を調べると、表 1 のように尿毒症 13 例、

表 1 causes of death (260 cases)

cause	No. of cases
uremia	13
renal failure with sepsis	6
infection	8
cardiovascular	5
lupus crisis	3
suicide	2
unknown	4

図 1 change of survival pattern

感染症を伴った腎不全 6 例と、死亡例の約半数に腎障害が原因となっており、死因のもっとも重要なものであった。

(2) SLE の予後

SLE 患者を初診年次により、昭和 39 年より 5 年ごとの 3 期にわけ、生存率を life table method で求め比較した。

図 1 のように昭和 39 年より 43 年までに受診した第 1 期患者の 5 年生存率は 68% であったが、44 年からの第 2 期患者は 85% に、さらに 49 年以降の第 3 期患者は 96% と著明に改善していた。

(3) ステロイドの有効性

SLE の治療について患者を層別化して検討した。

① 持続性蛋白尿陰性 SLE……初診時持続性蛋白陰性の症例を分析した。血清補体値 C3 が 40 mg/dl 以上のときは、図 2 のようにステロイド投与量に関係なく、初回投与量がプレドニソロンで 30mg 以下の少量でも、持続性尿蛋白出現率が 10% と少なかった。一方、補体値が 40mg/dl 以下と、著明に低下した症例では、プレドニソ

* Department Internal Medicine, Keio University School of Medicine 慶応義塾大学医学部内科学教室

図2 effects of steroid treatment on cases without proteinuria

図4 effects of steroid treatment on nephrotic syndrome

図3 effects of steroid treatment on cases with persistent proteinuria

図5 flow chart for treatment guidance of lupus nephritis

ロン 30mg 以上の大量群の悪化率13%にくらべ、少量群では48%と高い値を示した。しかし少量投与例でも抗 RNP 抗体単陽性群は、まったく腎症の悪化すなわち持続性蛋白尿の出現は認めなかった。結局、補体値の著明な低下のない場合、あるいは低下していても抗 RNP 抗体単陽性例は、プレドニソロン 30mg 以下の少量でよいことが判明した。

② 持続性蛋白尿陽性 SLE……持続性尿蛋白陽性例で血清補体値 C3 が 40mg/dl 以上の場合、プレドニソロン初回投与量が 40mg あるいはそれ以上の場合、腎症の軽快するもの(尿蛋白陰性化あるいは尿蛋白量50%以下に減少したもの)が60%であった。これに対し 40mg 以下の少量群では 40%で有効率は大量群が高かった。

C3 が低下していた症例では、プレドニソロン大量群では、改善50%、不変 30%、悪化 20%であったのに対し、少量群では改善18%、不変 35%、悪化 47%とプレドニソロン 40mg 以下の場合、有効性の少ないことが判明した。しかし抗 RNP 抗体単陽性の例では、少量群でも症状の改善は著明で、不変、悪化例はなかった(図3)。

③ ネフローゼ症候群 SLE……ネフローゼ症候群で血清クレアチニン値が 3 mg/dl 以下では血清 C3 の値にかかわらず、腎症状の改善を得るには 50mg あるいはそれ以上のプレドニソロンが必要であった(図4)。

これに対し、血清クレアチニン値が 3 mg/dl 以上の例は、大量のプレドニソロンを投与しても改善、不変が1例もなかった。

図6 a SLE patient resistant to prednisolone treatment

図7 plasma prednisolone concentrations after oral administration of 20mg prednisolone in active and inactive phases of connective tissue diseases. The shaded area indicates the range in 5 normal subjects.

表2 biological half-lives of prednisolone and responsiveness to prednisolone treatment in connective tissue diseases

case	diagnosis	half-life (min)		response to prednisolone treatment
		in active phase	in inactive phase	
K. I	SLE	225	189	good
M. Y	SLE + PSS	—	180	good
M. H	W-Csynd.*	237	156	good
H. T	DM ³ *	180	138	good
I. F	SLE	207	120	good
K. S	SLE	—	96	poor
K. T	SLE	—	56	poor
Y. E	SLE	42	—	poor

* biological half-life of prednisolone

** Weber-Christian syndrome

*** dermatomyositis

(4) ステロイド投与量の決定

以上の成績からループス腎炎の治療指針として、ステロイド初回投与量をフローチャートにまとめた(図5)。

原則的には持続性蛋白尿陰性例には、プレドニソロン 30mg, 持続性蛋白尿陽性例は 40mg, ネフローゼ症候群で血清クレアチニン値 3 mg/dl 以下, 血清補体値の低い例には 50mg 以上が必要である。

このフローチャートに従うと、いずれの層の患者もほぼ90%の有効率を示す。

(5) 将来の問題

① ネフローゼ症候群で血清クレアチニン値が 3 mg/dl 以上の例……ステロイドを大量に投与しても、全例が不幸な転帰をとった。

したがって、これらの症例には、今後ステロイド剤のパルス療法, ステロイド剤以外の薬剤, あるいは血液透析療法などを検討することがたいせつである。

② ステロイド剤抵抗症例……SLE の臨床症状をコン

トロールするのに、期待するプレドニソロンの量よりはるかに大量を必要とする症例がときに経験される。プレドニソロン 1日 60~120mg に反応しなかった SLE の 3 症例を経験した。それらは、中枢神経症状、腎不全、あるいは血液障害など大量のステロイドを必要とする特定の臓器障害のまったくみられない例であった。ここにその代表例を示す。

〔症例〕 20歳、女性。高熱、多発性関節炎、蝶形紅斑を主訴としていた。

20mg のプレドニソロンを投与したが、これらの症状はまったく反応せず、図6のように 60mg まで投与量を増加したにもかかわらず、依然として持続していた。そこでプレドニソロン 60mg と等量のベタメサゾン 9 mg におきかえて投与した。翌日より完全に下熱し、しかもステロイド精神病さえ出現した。そこで、プレドニソロン大量投与に抵抗した原因を、プレドニソロンの代謝を

調べて検討した。

① 血漿プレドニソロン濃度の推移

20mg プレドニソロン経口投与後の血漿プレドニソロン濃度の推移を図7に示した。吸収は比較的すみやかで正常人の血中濃度は1～3時間後に最大となる。その吸収率は90%以上を示した。SLEの患者も、1時間後に最大の血中濃度を示し、ステロイド剤の吸収に問題のないことが判明した。しかし星印で示したプレドニソロン抵抗性の患者のAUCはもっとも小さかった。

② プレドニソロンの有効性と半減期の関連

未治療 SLE 患者では半減期がむしろ延長し、ステロイド療法後正常化した(表2)。これに対し、プレドニソロン 60mg以上を投与しても効果のなかった3症例は、表の下段に示したように、半減期が42分、非活動期でも56分、96分と著明に短縮していた。

これらの症例のうち2症例は、他のステロイド剤へ変更、および超大量のステロイド投与により軽快したが、1例は不幸の転帰をとった。

プレドニソロン抵抗性の症例のステロイド投与量、血清アルブミン値、併用薬剤の種類などについて、有効症例と比較したが、2群の間に差異がみられなかった。

考 案

SLE のステロイド療法を検討する場合、もっとも重要なことは、SLEの過半数の症例が障害され、しかも主要死因の1位を占める腎症に焦点を合わせることであ

る。それは他の臓器障害症状は改善されても、腎障害だけは悪化するという症例があるからである。これに対し、最近の SLE の患者の予後は著明に改善されてきている。その理由の一つとして取扱う SLE の subset の比率で予後のよい型が増えてきているからである。そこでステロイドの有効性を検討するにも、いかなる subset のものに有効であったかがたいせつである。

このようなことから層別化を行って検討した結果、尿所見、血清補体価、抗 RNP 抗体、血清クレアチニン値をもとに層別化することがたいせつであることが証明された。

しかし、ネフローゼ症候群で、血清クレアチニン値が3mg/dl以上の症例にはステロイド剤の治療に限界のあることが判明した。これらには今後ステロイド剤のパルス療法、またはステロイド剤以外の薬剤、あるいは血液透析療法などが検討されなければならない。

また、プレドニソロン抵抗性の原因として、投与されたプレドニソロンの代謝が重要な役割りを示していることも判明した。

将来、以上の2点について解明できるような検討をづけなければならない。

文 献

- 1) 本間光夫：膠原病の臨床。日内会誌 70: 1～15, 1981.
- 2) 市川陽一：副腎皮質ステロイド剤の使い方。第20回日本医学会総会、総合医学展示, 1979, p 352-355.