各種疾患におけるリポソーム SOD の臨床効果

星 恵子・原本俊一・岡 寛・清川重人・金子久美子・水島 裕*

Clinical effects of liposomal SOD in several intractable diseases Superoxide dismutase (SOD) is produced in every human cells to prevent from the auto-oxidative damages by increasingly released oxygen-intermediates. We tried to treat with liposomal SOD 9 patients with intractable diseases, 3 PSS, 1 PM, 1 PSS+DM, 1 SLE+PM, 2 Behçet's disease and 1 paraquat intoxication. The patients were administered liposomal SOD at 2.5 mg/body 3 times in a week for one or two months. Two weeks after the administration, 4 patients with PSS and PM were significant improvement in their clinical symptoms such as palpitation and shortness of breath, and also % VC increased to nearly normal range. An another patient with SLE plus PM who had chest oppression feeling due to myocardiopathy was also improvement. However liposomal SOD was not effective in a case of Behçet's disease. We think that liposomal SOD may be useful for intractable diseases, particularly when conventional therapies have failed.

Keiko Hoshi・Shunichi Haramoto・Hiroshi Oka・Shigehito Kiyokawa・

Kumiko Kaneko・Yutaka Mizushima*

* 1st Department of Internal Medicine, St. Marianna University

key words: liposomal SOD, collagen disease, Behçet's disease, PSS, paraquat intoxication

各種炎症性あるいは自己免疫疾患などの病態発生に、活性酸素が重要視されている。これらの疾患では、活性酸素が増加したり、活性酸素のなかでも、 O_2^- を捕捉除去する superoxide dismutase (SOD) の産生低下がみられるという。これらのことから、最近、SOD による治療が期待されている。

今回、Michelson (仏) の考案によるリポソーム SOD (L-SOD) を使用する機会を得たので、従来の治療法で改善の認められなかった症例を対象に、その臨床効果を検討した。L-SOD の投与量は、2.5 mg/回で週3回とし、投与期間は症例によって異なるが、1～2カ月使用し、効果判定した。

症例は、強皮症 (PSS) 3 例、多発性筋炎 (PM) 1 例、全身性エリテマトーデス (SLE)+PM 1 例、PSS+皮膚筋炎 (DM) 1 例、ベーチェット病 2 例、パラコート中毒 1 例、合計 9 例である (表 1)。以下、代表的な症例の治療経過を述べる。

〔症例 1〕 PSS H.M. 46 歳 女性

59 年 10 月、嚥下時のつかえ感

60 年 5 月、皮膚硬化、肺線維症

61 年 3 月、動悸・息切れ、咳嗽

胸部レ線上に線維性変化の増強

入院時の臨床所見および経過：安静時の動悸・息切れ、および咳嗽が増強する。聴診上ベルクロ音が聴取され、X 線でも両側下肺野に線維性変化の増強を認め

表 1 リポソーム SOD 使用症例

	患者名	年齢	診断名
1	A. K.	65	PSS
②	H. M.	46	PSS
3	H. K.	53	PSS
4	A. K.	38	PSS+DM
⑤	S. O.	56	PM
⑥	Y. O.	21	SLE+PM
⑦	Y. A.	29	Behçet 病
8	H. T.	37	Behçet 病
9	T. T.	25	パラコート中毒

○印 症例呈示

た。L-SOD 単独で治療を開始し、1 カ月間 (12 回) 投与した。投与 2 週後より、安静時の動悸・息切れ、咳嗽に改善がみられ、1 カ月後には体動時にも上記症状が認められなかった。2 週ごとに行った呼吸機能検査で、治療前の %VC が 50.8% であったのが、1 カ月後には 74.6% と明らかな改善が認められた。レ線上海でも線維性変化の軽減がみられた (図 1)。

〔症例 2〕 PM S.O. 56 歳 女性

60 年 12 月、多発性関節炎、レイノー症状

61 年 6 月、筋力低下、動悸・息切れ

発熱、肺間質性変化

プレドニソロン (PSL) 60 mg/日で治療を開始した。3 週目ごろより、漸次筋力低下、筋原性酵素の正常化がみられたが、動悸・息切れがほとんど改善されず L-

* 聖マリアンナ医科大学第一内科学教室

図 1 PSS 症例 (H.M. 46歳 女性)

図 2 PM 症例 (S.O. 56歳 女性)

SOD を投与した。2 週目ごろより、動悸・息切れが軽減し、さらに 1 カ月後には、体動時にも症状が認められなくなった。また、治療前後に測定した %VC は、56.4% から 76.3% と増加した (図 2)。

〔症例 3〕 SLE+PM Y.O. 21歳 女性

54年, ネフローゼ症候群
58年 9 月, 薬疹, 発熱
58年 10 月, 多関節炎, レイノー現象
61年 1 月, 発熱, 筋力低下, 筋肉痛
61年 4 月, 胸部圧迫感, 動悸

SLE で PSL 7.5 mg/日の維持量を服用していたが、60年暮ごろより感冒様症状があった。1 月になって、38.0℃ の発熱を認め、同時に上腕部、大腿部の筋力低下および筋肉痛を認め、筋原性酵素も高値を示した。

図 3 SLE+PM 症例 (Y.O. 21歳 女性)

図 4 腸管ベーチェット症例 (Y.A. 29歳 女性)

PSL 60 mg/日に増量したところ、発熱、筋症状、および検査所見に改善がみられたため、漸次減量した。4 月末になって、頻脈と臥床時の胸部圧迫感を訴えるようになり、胸部レ線上也、心胸郭比の軽度拡大を認めたため、再度 PSL を増量した。しかし症状に改善はみられなかった。

一方、症状の強い時に検査した ECG で、洞性頻脈と、ST-T 変化がみられ、T波はわずかに陰性化した。陽性化したりして一定せず、心筋症が疑われ、L-SOD の投与を開始した。治療開始 3 週目ごろより、臥床時の胸部圧迫感が軽減され、やや遅れて動悸も少なくなり、5 週後には、症状は消失した (図 3)。

〔症例 4〕 腸管ベーチェット Y.A. 29歳 女性

57年 2 月, 再発性アフタ性口内炎, 陰部潰瘍

57年 6 月, 右下腹部痛

58年 3 月, 胎状奇胎にて妊娠中絶

60年 3 月, 右下腹部痛増強, 発熱

37.0℃~38.0℃ の発熱に伴い、右下腹部痛を訴えた。疼痛部に一致して 2~3 cm 大の腫瘍様の限局した部分を認めた。コルヒチン 3 錠/日で治療を開始したが、下痢のため途中減量したが症状はとれず、約 3 週間で中止した。シクロスポリン 5 mg/kg/日に変更し、一時疼痛は消失し、腫瘍様にふれた部分も認められなくなった。

しかし、外泊負荷によりまた症状があらわれ、2 カ月間で中止した。この間、多毛がみられたが、数回の腎機能検査には異常はなかった。この後プロスタグランディ

ン療法を行ったが、期待した効果が得られず中止し、L-SOD に変更した。しかし、9 回分の L-SOD しかなく、すべて投与したが効果は認められなかった。治療前後に行った大腸ファイバー検査でも、回腸末端より回盲部にかけての潰瘍所見に、特に変化がなかった(図 4)。

このほか、筆者らの経験した症例で有効と思われたのは、PSS+PM で慢性的にイレウス状態があり、食事も満足にとれなかったのが、この L-SOD を投与してから、腸管の動きがよくなり、鼓腸も消失した。パラコート中毒に対しては、死因につながる肺線維症の発症を遅延させたと考えられ、延命効果があったと思われる。

考 按

通常、活性酸素は、色素、光、酸素の存在下で産生されている。細菌や異物が生体内へ侵入すると、これを食食する好中球やマクロファージなどの食食細胞から、活性酸素が産生され、異物の消化作用を行っている。しかし、この活性酸素も過剰に産生されると、組織障害^{1,2)}をはじめ、種々の病態を引き起こすことが知られている。

一方、活性酸素を消去する SOD も生体のいたるところから、産生・分泌されており、活性酸素と SOD の産生バランスが、病態発生に重要と考えられる。

丹羽、Michelson ら^{3,4)}によれば、膠原病、ベーチェット病で、活性酸素/SOD の比が高いと報告しており、SOD 療法が期待される。

今回用いたリポソーム SOD は、フリーの SOD とくらべて、半減期の延長、組織への浸透性など、いくつかの点で改良された製剤である。その効果は、PSS、PM の肺線維性変化および呼吸機能の明らかな改善と、PSS にみられる鼓腸などのイレウス症状、SLE の心筋症に有効と思われた。腸管ベーチェット病の 1 例では、事情により十分量の治療ができなかったが、投与した範囲内

では効果がなかった。パラコート中毒では、肺線維症の発症を遅延させ、延命効果があったと考えられる。L-SOD の副作用に注射局所の硬結や、注射後に発熱を認める場合があるといわれているが、バイアルをよく振盪し、その直後に筋注すれば回避でき、筆者らの症例では、ほとんど認めなかった。このほか、この製剤は、ウシの赤血球より抽出された SOD であるので、抗原性が問題となるが、リポソームに封入することによって、構造的にも抗原性が低下するといわれ、また、ヒトとウシの SOD のアミノ酸配列を調べると、160 近いアミノ酸のうち、23 個のアミノ酸が異なるだけなどのことから、安全であると考えられている。しかし、筆者らのところでは、慎重を期して、L-SOD を注射するたびに、プリックテストを行い、異常反応のないことを確認したうえで投与したが、いずれの症例も副作用のために、途中で治療を中止することはなかった。

なお、ベーチェット病と、SOD が有効だった PSS の各 1 例で、治療前に活性酸素のうち、 O_2^- と SOD を測定し、その比率も求めたが、両症例とも対照と比較して有意な値は示さなかった。

今後、L-SOD がどのような症例に有効であるのか、 O_2^- や SOD の測定も参考になると思われるが、今後、症例を重ね、最終的には各疾患ごとに二重盲検試験などの臨床試験を行い、検討される必要がある。

文 献

- 1) Niwa, Y., Miyake, S., Sakane, T. et al.: Clin. Exp. Immunol. 49: 247, 1982.
- 2) Klebanoff, S.J.: Semin. Hematol. 12: 117, 1975.
- 3) 丹羽 鞆負, 三宅 普, 筒井 功: 炎症 4: 209, 1984.
- 4) Niwa, Y., Michelson, A.M., Somiya, K.: Free Rad. Res. Comms. 1: 137, 1986.