全身性エリテマトーデスの再燃に関する
臨床的ならびに免疫学的研究

北里大学内科（主任 田崎義昭教授）

古明地 智[◇] 北村磨知子 柏崎 禎夫CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDIES ON THE EXACERBATION
OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Satoshi KOMEJI, MD, Machiko KITAMURA, MD and Sadao KASHIWAZAKI, MD

Department of Internal Medicine, Kitasato University, School of Medicine

(Director: Prof. Yoshiaki Tazaki)

概要 全身性エリテマトーデス（SLE）の自然歴の解明と治療指針確立を目的として、SLEの再燃を臨床症状、検査所見、ステロイド（ス薬）治療の面から解析した。来院時未治療SLE63例を対象とした。再燃例は48%あり、再燃例で平均2.6年毎に、全症例では3.7年毎に1回の再燃をみた。死亡11例の大部分は腎不全を呈し、経過観察1年未満の非再燃例に属し、ス薬大量療法を受けていた。再燃例は非再燃生存例に比し関節炎が高率であつた以外、病像、検査所見、ス薬投与量で差がなかつた。再燃時症状は未治療時症状と同一の傾向があつた。再燃時に腎障害が新たに出現してくる頻度は少なく、かつその程度は軽度であつた。検査所見では、初回治療時には抗DNA抗体、補体価、白血球数の異常は70～90%と高率であつたが、再燃時にはその出現はやや低率であつた。warm reactive IgG抗リンパ球抗体価はSLEの活動性とよく並行した（ <0.001 ）。抗DNA抗体価、あるいは補体価が単独で異常のまま遷延したり、異常化しても再燃とは直結しなかつたが、両者の異常が遷延、ないし出現した時は再燃に連なるとの可能性があるが高かつた。寛解期間は急性期ス薬投与量との間には相関がみられなかつたが、最大投与量からプレドニソン（PSL）20mg/日ないし10mg/日になるまでの漸減期間と相関した。抗DNA抗体価または補体価の異常値遷延化は、急性期ス薬投与量と相関した。再燃はPSL1日平均10.8±8.4mgの服用時に観察された。その鎮静化には、再燃時服用量の2倍以上を要し、その必要量は再燃回数がふえるにつれ減少した。少量PSL（10mg/日以下）で長期（3年以上）寛解のみられたSLE13例は中枢神経および腎の障害が少なく、抗RNP抗体の陽性率が高かつた。

緒 言

全身性エリテマトーデス（SLE）は再燃と寛解をくり返す全身性炎症性疾患であるが、その原因は現在も不詳である。それ故に、原因的治療法と

呼べるものはいまだない。しかしながら、急性炎症の抑制、あるいは鎮静化には一応満足すべき手段をわれわれは掌中に納めていると言つても過言ではあるまい。すなわち、ステロイド薬（ス薬）の本症治療への導入により、本症の予後は20年前に比べて著しく改善している事実からも、上述の点は首肯されよう。したがつて、現時点における本症治療の最大目標は、急性炎症を鎮静化させるとともに、以後の再燃を抑制し、長期間に亘つて

〔昭和56年8月21日受稿〕

本論文要旨の一部は、第78回日本内科学会講演会（昭和56年4月5日）、第24回日本リウマチ学会総会（昭和55年5月13日～14日）、第8回日本臨床免疫学会総会（昭和55年6月5日～7日）で発表した。

寛解状態を維持させることにあるといえよう。一方、この目標の遂行を困難にさせているものが、ス薬の長期使用に伴う副作用、それも患者の社会復帰を妨げたり、あるいは生命予後をも左右するような重大な副作用の出現である。この障壁を乗り越えるためには、如何にス薬の最大効果を発揮させ得る最小必要量、すなわち過不足のない投与量を決定するかにある。そのためにも、SLEの再燃とステロイド治療との関連の解析は避け得ぬ研究課題である。また、SLE再燃の研究は、ス薬の維持量を決定するのみならず、SLEの自然歴解明のためにも重要である。そこで本研究は、SLEの再燃を臨床症状並びに検査所見から解析するとともに、ス薬治療との関連性も検討し、再燃の予知、防止を含めた本症におけるス薬の治療指針を確立することを目的とした。

対象と方法

1) 対象患者

昭和46年から昭和54年までに本院に来院したSLE患者の中から、来院時ス薬未投与症例63例を抽出し対象とした。61例はアメリカ・リウマチ協会のSLE診断予備基準を4項目以上満たし、残り2例は3項目しか満たさない症例であつたが、蝶型紅斑または腎症を有し、抗DNA抗体陽性で低補体血症を示していた。男女比は、女性60例、男性3例であり、年齢は15~67(平均 34.8 ± 10.8)才、発症時年齢は12~60(28.0 ± 11.6)才、罹病期間は4ヵ月~24年(6.8 ± 5.0 年)、観察期間は1月~8年(3.3 ± 2.3 年)であつた。

2) 再燃の判定

ス薬開始時期を起点とし、症状鎮静化後再度SLEに基づく臨床症状が出現し、その鎮静のためにス薬を再投与ないしは増量した時点を再燃時とし、その間を寛解期間とした。再燃の判定に用いた臨床的活動性の指標^{1)~4)}は、原病に基づくと考えられる、1. 腎障害(蛋白尿、血尿、白血球尿、円柱尿の出現ないしは増悪、血清クレアチニン値の上昇、クレアチン・クリアランス値の悪化)、2. 神経障害(精神症状を含む中枢神経障害および末梢神経障害)、3. 漿膜炎(心外膜炎、胸膜炎、腹

膜炎)、4. 関節炎、5. 皮疹(蝶型紅斑、皮膚硬塞などの血管炎様皮疹)および脱毛、6. 発熱、7. 血小板減少症(10 万以下/ mm^3)、の7項目である。なお、ス薬治療開始ないしは増量後も上記の臨床所見が増悪、または消失しないうちに別の臓器障害が出現し、さらにス薬を増量した場合には急性期の持続と考え、新たな再燃とはしなかつた。かかる症例におけるス薬の再増量はすべて2ヵ月以内に行なわれていた。ス薬投与量はすべてプレドニソロン(PSL)に換算して表わした。腎障害例では、尿所見および腎機能の両所見が1ヵ月以上にわたつて改善を持続した場合に軽快とした。また、蛋白尿は $1\text{g}/\text{日}$ 以上の、血清クレアチニン値は50%以上の増加を、クレアチニン・クリアランスは $20\text{ml}/\text{min}$ 以上の低下を増悪とした^{1)~3)}。

経過中、SLEに基づく急性期症状の出現と考えられていたが、ス薬を投与ないしは増量せずに軽快のみられた症状として、発熱1例と、軽度の心膜炎、発熱および蝶型紅斑が1例あつたが、上述の定義にしたがい再燃とはしなかつた。

3) 検査項目

血清学的活動性の指標として、末梢血、血沈値、CRP、 CH_{50} 、 $\beta_2\text{C}$ グロブリン(C_3)、 $\beta_2\text{E}$ グロブリン(C_4)、抗DNA抗体、抗RNP抗体、抗リンパ球抗体などを測定した。抗DNA抗体は、抗DNA kitによるRIA法⁵⁾およびCIE法による沈降反応法⁶⁾で測定した。抗RNP抗体の検出には家兎胸腺よりの抽出物を抗原としたゲル内二重拡散法を用いた。抗リンパ球抗体の検出には、Terasakiのmicrocytotoxicity testに準じたlymphocytotoxic抗体(LCT-Ab)の測定⁷⁾とFITCラベル抗ヒトIgG、およびIgM F(ab)₂血清を用いたlymphocyte-binding抗体(LCB-Ab)の測定⁸⁾を同時に行なつた。

結 果

1. 再燃と臨床病像

1) 再燃回数と予後

対象SLE患者について再燃の有無およびその回数、予後と初回PSL投与量との関係を調べた(図1)。再燃をみた例は63例中30例48%で、最高

図1. 再燃回数, 観察期間と初回PSL 1日投与量

表1. 再燃例と非再燃例の病像

	再燃例 (死亡2例) n=30	非再燃例 n=33	生存例 n=24	死亡例 n=9
多関節炎	*1 97%	*1 58%	58%	56%
発熱	80	67	67	67
腎症	57	70	58	100
ネフローゼ	13	27	8*1	78*1
腎不全	7	27	13*2	67*2
蝶形紅斑	70	52	54	44
脱毛	43	39	42	33
漿膜炎	30	33	25	56
中枢神経障害	20	24	21	33
血小板減少 ($<10^4/\text{cmm}$)	22	21	17	33
レーノー現象	43	39	46	22

(未治療時所見)

*1 $P < 0.002$ *2 $P < 0.01$

再燃回数は6回であつた。再燃例に限ると1人につき平均30.9カ月(2.6年)毎に1回の割合で、全症例では平均44.4月(3.7年)に1回の割合で再燃をみた。観察期間が長い程、当然再燃例および再燃回数が多くなつていたが、死亡例を除くと再燃回数と初回PSL投与量との間には相関はみられなかつた。なお、死亡例(11例)は1例を除き全例観察期間1年以内であり、したがつて、ほとんどの症例は非再燃例で、かつ初回PSL 60mg/日以上的大量使用例であつた。

2) 再燃症例の治療前の臨床症状

再燃例の治療開始前の病像を非再燃例と比較検討した(表1)。再燃例では関節炎が30例中29例97%と非再燃例の58%に比較して有意に($P <$

図2. 再燃時症状

0.02) 多く認められたが、その他の所見では差はなかつた。非再燃例をさらに生存24例と死亡9例に分けて再検討した。非再燃死亡例は全例が初診時より腎症を有し、うち7例、78%はネフローゼ症候群を呈しており、その死因は7例全例が腎不全であつた。

3) 再燃時臨床症状の分析

再燃時には治療開始前と同一症状で再燃する傾向がみられた(図2)。すなわち、再燃症状は、治療開始前に多くみられた関節炎、発熱、腎症、蝶形紅斑などが、それぞれ41, 34, 41, 38%の頻度でみとめられた。また、closed barで示した再燃時新たに出現した症状は少数例にとどまっていた。腎症が再燃時に新たにみられた例は3例あつたが、いずれもネフローゼ症候群や腎不全に進行した症例はみられなかつた。

2. 再燃と検査所見

1) 再燃症例の治療前の検査成績

初回治療時までの検査成績の異常(抗DNA抗体, C3, C4, 血沈値, 白血球数, CRP値, 抗RNP抗体)について再燃例と非再燃例で比較したが、異常出現の頻度だけでなく、異常の程度でも差は認められなかつた。

2) 再燃時検査成績の分析

() は治療前正常で再燃時異常であった再燃回数

■ 治療開始前異常頻度 (n=63)
 ■ 再燃時異常頻度 (n=56)
 ■ 治療開始前正常、再燃時異常 (n=56)

図 3. 再燃時検査所見

表 2. 臨床的活動性と血清学的検査

	活動期		非活動期	
沈降性 DNA-Ab	12/44	27%	2/17	12%
CH ₅₀ < 17 u	25/46	54*	6/47	13*
LCT-Ab	14/24	58	9/24	38
IgG-LCB-Ab	23/24	96*	10/24	42*
IgM-LCB-Ab	22/24	92	19/24	79

* $P < 0.001$

治療前に抗 DNA 抗体, C3, C4 の異常例は 80~90% あり, 再燃時にも 50~70% の頻度でそれらの異常を示した(図 3). 臨床症状と同様に, 検

査成績の異常も再燃時に同一内容を示す傾向がみられた。しかし, 治療開始前, 上述の検査成績が正常で再燃時に異常を示した症例も少数ながら認められた。一方, 白血球減少は初回治療時に比べ, 再燃時には陽性頻度が低下した。なお, CRP 陽性は SLE の一部サブセット, すなわち, 関節炎, 髄膜炎, 漿膜炎の例では, 臨床的活動性と並行して消長がみられ, 特殊例では活動性の指標となりうると考えられた。

頻回に検査ができなかつた特殊検査項目について, 臨床的活動性との関連を検討した(表 2)。臨床的活動性との一致率は, 蛍光抗体法による warm reactive IgG 抗リンパ球抗体 (LCB・Ab) (96%), IgM 抗リンパ球抗体 (LCB-Ab) (92%), LCT Ab (58%), CH₅₀ (54%), CIE 法による沈降性抗 DNA 抗体 (27%) の順に高率であり, 逆に臨床的非活動性との一致は沈降性抗 DNA 抗体 (12%), CH₅₀ (13%), LCT Ab (38%), IgG・LCB-Ab (42%), IgM・LCB-Ab (79%) の順に良好であつた。したがって, 臨床的活動性の有無と明らかな相関のみられたものは CH₅₀ と IgG・LCB-Ab であつた。

3) ス薬開始ないしは増量後の検査成績の推移と再燃との関連

一般に治療開始後, 臨床症状の改善と平行して, 検査成績も正常化した, 一部検査で異常値が遷延化する症例もみられた(図 4)。ス薬開始または増量時に抗 DNA 抗体価, および C3 のうち少なく

図 4. DNA 抗体および β_1 C glob 異常の遷延化と寛解期間

図5. 検査異常出現後の経過

図6. 検査異常出現後の経過

とも一方が異常であつた例のその後の経過を再燃をみた例で調べると、両者ともに2カ月以上異常値が遷延化した症例では図4右端の如く、8例中6例が1年以内に再燃をみており、1カ月ないしは2カ月以内に少なくとも一方が正常化した群に比較し寛解期間が短かつた。なお、C3ないしは抗DNA抗体単独の異常値遷延化と次の再燃までの期間とは明らかな関係はなかつた。

4) 検査成績の異常化と再燃の予知

正常ないしは一度正常化した検査成績が異常値を示し、しかもそれが2カ月以上持続した症例のその後の経過について検討した(図5, 図6)。C3については、異常値が出現持続した28例中、ス薬の増量なしに正常化した7例と異常値のまま観察されている1例を除いた20例は、異常値持続後ひきつづき再燃しており、しかもそのほとんどの症例は異常値出現後1年以内に再燃がみられた。図5下段に示したC4では異常値が長期持続後、ス薬の増量なしに検査成績が改善する例や、異常値のまま再燃なく経過している症例もかなり多く、C4値は再燃の予知という点では感度が低いものと考えられた。経過中、抗DNA抗体が陽性化した場合は、再燃するものと、再燃せず経過しているもの

とが、ほぼ同数例にみられた(図6)。しかし、C3と抗DNA抗体の両者が共に異常を示した場合には、図6下段に示す如く、検査成績が正常化しない限り、大多数の症例はその後6カ月以内に再燃をみており、C3, 抗DNA抗体両者の異常化は再燃予知に感度が高いものと推測された。

5) 障害臓器の種類と検査成績

障害臓器の種類(多関節炎、蝶型紅斑、腎症、漿膜炎、中枢神経障害、血小板減少症($10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下))と検査値(白血球数, C3, 抗DNA抗体)の関連について検討した。

初回治療時には、いずれの症状も検査値の異常と比較的よく並行して出現した。すなわち、白血球減少($<4000/\text{mm}^3$)は各症状につき56~72%でみとめ、血小板減少例では100%にみられた。C3の低下($<70\text{mg}/\text{dl}$)は症状によるちがいはなく、83~100%に認められた。抗DNA抗体の上昇($>30\text{U}/\text{ml}$)は70~80%にみられ、中枢神経障害例では100%に認められた。これに対して、再燃時では障害臓器症状による違いがみられた。すなわち、中枢神経障害や腎障害の出現時には、C3低値、抗DNA抗体上昇が64~86%にみられたが、血小板減少症では、それぞれ38%しか出現せず、一致率が

低かった。その他の症状では、C3低値と抗DNA抗体上昇はそれぞれ約50～70%の一致率であった。しかし、再燃時の白血球減少症と各症状との一致率は全体的に低く、35～40%であった。

3. 再燃とステロイド療法

1) 初回ス薬投与量と再燃

初回治療開始60日間の1日平均PSL投与量と再燃の有無との関係を検討した(図7左)。初回最大投与量と同様に、非再燃死亡例は、一日平均PSL量は $60 \pm 16.2\text{mg}$ と大量であったが、再燃例と非再燃生存例の1日平均PSL量は 32.3 ± 14.9 , $33.6 \pm 21.2\text{mg}$ と両者に有意の差がなかった。そこで、再燃例でPSL開始60日間の1日平均投与量と次の再燃までの期間、すなわち寛解期間との関連をみたが、同様に明らかな関係は得られなかった(図7右)。また、再燃時の最大投与量および60日間の1日平均投与量と2回目以降の寛解期間の間にも関連はみられなかった。

2) ス薬投与量と検査成績の推移

検査異常値の遷延化(3カ月以上)を初回ないし再燃時増量後60日間の1日平均PSL量との間には明らかな相関がみられた(図8)。すなわち、検査上の活動性の早期改善のためには、ある程度以上のス薬投与量が必要である可能性が示され

図7. 治療開始60日間の1日平均PSL投与量と再燃および寛解期間

た。しかし、少量のス薬で検査値異常が遷延しても再燃のみられない症例もあり、病態ないしは病型の違いも考慮すべきものと考えられた。

3) ス薬の減量方法と再燃

PSL最大投与量の1/2に到達するまでの期間と、寛解期間との関係もみたが、両者の間には関連は認められなかった。そこで、PSL最大投与量から、1日20mgおよび10mgに到達するまでの期間と、寛解期間との関連を検討した(図9)。1日PSL 20mgないしは10mgまでになるまでの期間が長ければ長い程、寛解期間が長くなることが証明された。

図8. 投与開始または増量後60日間の1日平均PSL量と異常検査値の正常化までの期間

図9. 寛解期間とPSL 1日20ないしは10mgまでの漸減期間（再燃例）

図10. 再燃時1日PSL服用量とその鎮静に要したPSL量

4) 再燃時のステロイド服用量と再燃の鎮静化に要したステロイド投与量

再燃はその回数に関係なく、PSL 1日平均 10.8 ± 8.4 mgの服用量の時に観察された。その鎮静化に要したPSL投与量は、1回目の再燃時で平均最大投与量が 38 ± 31 mgであった。その後60日間の1日平均投与量は 28 ± 27 mgであった。再燃回数がふえるにつれ、鎮静化のためのPSL必要量は減少し、3回目以上では1日平均は最大投与量で 20 ± 15 mg、60日間平均で 20 ± 14 mgであった。この

表3. 少量(PSL<10mg/日)で長期(>3年)寛解のみられたSLEの特徴

	PSL<10mg/日で3年以上の寛解のみられた例 n=13	少量では3年以上の寛解が得られなかった例 n=22
最大PSL量 mg/日	37.4 ± 31.2 mg*	60.7 ± 25.3 mg*
急性期60日間平均PSL量 mg/日	26.5 ± 18.7 mg	48.7 ± 27.6 mg
全経過平均PSL量 mg/日	6.2 ± 3.8 mg**	13.6 ± 4.5 mg**
多関節炎	85%	91%
腎症	38	73
腎不全	0	32
蝶形紅斑	62	68
脱毛	46	64
漿膜炎	31	41
中枢神経障害	0	27
レーノー現象	62	45
白血球数 <4000/mm ³	92	68
白血球数 <3000/mm ³	38	41
血小板数 <15万/mm ³	62	68
血小板数 <10万/mm ³	23	32
β_1 C glob <70mg/dl	85	86
β_1 C glob <40mg/dl	23	55
DNA抗体 >30 u/ml	77	91
DNA抗体 >100 u/ml	15	41
RNP抗体 陽性	8/12	5/21

(経過観察3年以上例, 全経過所見)

* P<0.05

** P<0.001

理由として、再燃回数がふえるにつれ、重篤な新症状の出現が少なくなるためと推測された。なお、56回の再燃中、1日に40mg以上のPSL量を必要としたのは18回あり、その時の主な症状は、中枢神経障害8回、腎障害8回、漿膜炎5回、血小板減少4回であった。

4. 長期間再燃をみていないSLE症例

観察期間が3年以上に及ぶ35症例のうち、3年以上の寛解が持続した症例は22例あった。その中の13例は3年間にわたりPSL 10mg/日以下の服用量で寛解を持続した症例であった。かかる症例（少量PSLで長期寛解持続症例）を、経過観察3年以上の残りの症例（22例）と全経過所見を比較検討した（表3）。診断時年齢（ 31.2 ± 12.3 才： 30.4 ± 10.3 才）、観察期間（ 60.1 ± 19.0 月： 62.1 ± 20.8 月）は差がなかった。再燃回数は当然前者で少なかった（ 0.62 ± 0.65 回： 2.00 ± 1.75 回、 $P < 0.02$ ）。投与PSL量をみると、上記13例はその他の22例に比し、最高PSL量、急性期60日間の1日平均PSL投与量（何回かある例ではその最高値）、全経過1日平均PSL量はすべて低値であった。すなわち軽症型SLEである可能性が推測された。そこで障害臓器症状および検査成績について検討してみた。少量PSL長期寛解持続例は、中枢

神経障害や腎障害、特に腎不全を欠き、レーノー現象がやや高率にみられる傾向があつた。一方、検査成績では、白血球数、血小板数、C3値、C4値、抗DNA抗体とも単に異常値の出現率でみると全く相違はなく、ともに高率に認められた。著明な異常値の出現率をみると、白血球減少、血小板減少では差がなかったが、C3、抗DNA抗体の著明異常例は少ない傾向にあつた。これに対して、抗PNP抗体は少量PSL長期寛解例で高率に認められた。なお抗リンパ球抗体の出現率には差がなかった。つぎに、上記13例が対象SLE症例全体の中でどのような特徴を有した例かをみるため、対象63例の残りの50例と比較した。少量PSL長期寛解例13例では、腎症、40mg/dl未満の低C3血症、100 U/ml以上の抗DNA抗体高値の症例が少なかった($P<0.05$)。

考 案

SLEに対するス薬治療の歴史は、すでに30有年に及ぶ。その長い治療経験は、我々にSLEの腎症および中枢神経障害に対して、大量のス薬を投与すべきことを教えてきた。その結果、SLEの生存率は過去20年間飛躍的に延びてきたが、同時にス薬に基づくと考えられる合併症が年々増加し、社会的に問題化しつつあるものもある。したがって、現在のSLE治療の目標は、単なる救命から、「如何に合併症を減少させて患者を社会復帰させるか」という方向に変わりつつある。そのためにはス薬の最大効果を発揮させる最小必要量の決定が大切である。しかしながら、ス薬の投与方法は依然として経験的なものであり、その漸減法、維持量の決定には、いまだ一定の指針は提示されていない。その解決のためにもSLE再燃の解析は、臨床家にとって不可避的な課題である。本研究の目的は、SLEの自然歴解明の一助として、SLEの再燃を臨床的並びに免疫学的に解析し、ス薬治療との関連性も合わせ検討し、本症におけるス薬治療を確立することにある。

再燃の有無で、SLEを2群に分けることが出来たが、再燃をみた群で関節炎の出現頻度が高率であつたことを除いては、両群とも特別な病像を呈

するsubsetとは考えられなかつた。また、再燃の有無と初回PSL投与量との間にも明らかな関係はなかつた。一方、診断時より重篤な腎障害を呈した症例は、大量のス薬治療にも拘らず予後は悪く、いまだにSLEの治療上の問題点であることが確認された。それに対して、経過中新たに出現する腎障害はス薬に対する反応態度は良く、したがって予後も良い傾向が観察された。この成績はループス腎症においても早期診断、早期治療の大切さを改めて教えているものと推測される。

再燃時の臨床症状の分析から、SLEは未治療時から認められたと同様の症状で再燃することが多い傾向がみられた。すなわち、治療開始以前の病像の正確な把握が、その後の再燃を早期に診断する上で不可欠であつた⁹⁾。一方、再燃時に新たに出てくる症状は少数であつたが、その中には上記の腎障害の他に、中枢神経障害、漿膜炎、血小板減少症などの重要臓器障害も含まれており、治療開始以後注意すべき症状であつた。

再燃の有無と治療開始前検査成績との間にも関係はみられなかつたが、検査成績も臨床症状と同様に再燃時に同一内容を示す傾向がみられた。ただし白血球数低下は再燃時の陽性率が低く、再燃の予知や臨床的活動性との一致性という点では、他の検査に比し、感度が低かつた。白血球減少症は比較的少量のス薬で正常化する傾向があるため、ス薬服用中の再燃時に低率になる可能性が考えられた。頻回には検査できなかつた特殊検査項目については、CH₅₀や沈降性抗DNA抗体は感度の点では劣っていたが、非活動期の陽性率が低かつたことから、特異性の点では優れている検査項目と考えられた。蛍光抗体法によるwarm reactive IgG抗リンパ球抗体は感度がきわめて良く、その抗体価は活動性をよく反映していた。したがって、今後SLE治療上の指標として有用な自己抗体となるものと推測された。他の抗リンパ球抗体は、臨床的活動性との間に明らかな関連はみられなかつた。ス薬治療開始ないしはス薬増量後も抗DNA抗体価ないしは、C3の異常値が単独で遷延化している症例では、検査成績から次の再燃を予

想しえなかつた。しかし、抗DNA抗体価とC3両者が、2カ月以上異常値が持続した場合、その半数以上の症例が1年以内に再燃をみた。したがって、両検査値の異常が遷延している時は、再燃が切迫していることを考慮して、ス薬の減量には慎重を期すべきものと考えられた。Lightfootらは、最終観察時を再燃時として集計し、同様の成績を報告している⁴⁾。さらに、正常であつた検査成績が、異常化を示した場合の検討でも同様の結果を示した。すなわち、C3、C4、あるいは抗DNA抗体価がおのおの単独で異常化した場合には、必ずしも再燃が切迫しているとはいえなかつた。Lightfootらも、低CH₅₀血症の約半数例は再燃をみずに改善されていると報告している⁴⁾。またSwaakらも、抗DNA抗体高値が持続した場合でも、やはり必ずしも再燃とは直結しないと述べている³⁾。これに対してC3と抗DNA抗体価の両者が異常化した場合には、大多数の症例は6カ月以内に再燃をみた。なお、全症例ではCRP値(半定量)とSLEの活動性との間には関連性は得られなかつたが、すでに発表した如く¹⁰⁾、CRP強陽性は感染症合併時以外では、関節炎、髄膜炎、漿膜炎を伴う症例で高率にみられたことから、一部のsubsetではCRPの測定が再燃の予知に役立つものと考えられた。障害臓器の種類と異常検査所見との関連については、初回治療時にはいずれの臓器が障害されてもほとんどの検査が異常を示し、一定の関連がみられなかつた。しかし、再燃時では、障害臓器による異常検査所見の違いがみられた。すなわち、中枢神経障害や腎障害時では、C3や抗DNA抗体価異常との一致率がかなり高かつたのに対して、血小板減少症では一致率が低かつた。

つぎに、再燃とステロイド投与方法との関連について検討してみた。非再燃死亡例(重篤な腎障害を伴った症例で、ス薬も大量)を除くと、再燃例と非再燃例との間には、初回最大投与量およびス薬投与開始60日間の1日平均投与量では差がみられなかつた。また、再燃例について上述の両投与量と次の再燃までの期間、すなわち寛解期間との間にも関連はみられなかつた。しかし、検査異

常値の3カ月以上の遷延化と、初回ないし再燃時、増量後60日間の1日平均PSL量との間には明らかに相関がみられたことから、検査値の早期の正常化にはス薬の大量投与が必要と考えられた。しかし、すべての検査値を正常化させることが果たして絶対的に必要かどうかには疑問が残つた。それは、前述の如く、少量のス薬で検査値の異常が遷延していても、再燃をみない症例が観察されたからである。したがって、初回ス薬投与量は、SLEの病像によつて決定されるべきものと考えられた。そこで、ス薬の減量方法と再燃の関係について検討してみた。その結果、PSL最大投与量から1日PSL服用量20ないしは10mgに到達するまでの期間と、寛解期間との間に正の関連性があることが判明した。一方、再燃時の1日PSL服用量は、再燃回数に関係なく 10.8 ± 8.4 mgであつた。すなわち、PSL 1日20mg以下の服用時には、その減量は慎重にすべきこと、再燃のcritical doseはPSL 10mg前後であることを示唆した。他方、再燃の鎮静化に必要としたPSL量は、再燃時服用量の2倍以上で、再燃の回数がふえるにつれ、その必要量も減少していた。これは再燃回数がふえるにつれ、中枢神経障害や腎障害のような重篤な症状の出現が少なくなるためと考えられた⁹⁾。

3年間以上の長期観察例35症例の中、1日10mg以下のPSL服用量で3年間以上再燃をみなかつた症例が13例見出された。かかる症例群は、急性期のPSL投与量も、全経過平均のPSL投与量ともに、その他の群に比較して少量であつたことから、軽症型のSLEの可能性が疑われた。現に、かかる症例群の特徴像は、臨床的には中枢神経障害や腎障害の頻度が低率で、しかもその程度が軽く、レーノー現象が多い傾向にあつた。また、検査上ではRNP抗体が高率であつたことも注目された。Bakerらは、高令発症SLEは、比較的予後が良いと報告している¹¹⁾ことから、上記13例の発症年令について他の群と比較してみたが差はなかつた。Gladmanらは血清学的に異常値が出現しても、臨床的に再燃をみていない症例を14例報告しているが、彼らの症例も本研究の成績と同様に、腎症、

中枢神経障害の頻度が他の群に比べて有意に少なかったという¹²⁾。かかる症例の存在は、SLEに対するス薬の投与量および投与方法を決して画一的にすべきでないことを教えると共に、治療開始以前に個々の症例の病像を正確に把握する必要性を改めて示しているものと考えられた。

結 論

来院時未治療SLE63例を対象とし、SLEの再燃を臨床症状、検査所見ならびにス薬治療の面から解析し、以下の知見を得た。

1) 再燃例は48%で、再燃例のみで1人につき平均2.6年毎に、全例では平均3.7年に1回の割合で再燃をみた。

2) 死亡11例の大部分は観察期間1年以内の非再燃例で、腎不全を有し、初回PSL 60mg/日以上 of 症例であった。したがって初回治療の成否は早期に出現する重篤な腎障害の克服の如何にかかっていた。

3) 再燃例は非再燃生存例と比較し、関節炎が多かった以外、臨床症状、検査所見、初回PSL量ともに差がなかった。

4) 再燃時出現症状は、初回治療時と同一の傾向がみられたため、治療開始以前の病像の正確な把握がSLE治療上不可欠であった。

5) 再燃時検査所見(抗DNA抗体価、補体価、白血球数)の異常頻度は初回治療時(それぞれ70~90%)に比較し、やや低かった(40~70%)。

6) 蛍光抗体法によるwarm reactive IgG抗リンパ球抗体は臨床的活動性とよく並行し、今後SLE治療の上で有用な指標となりうるものと考えられた。

7) 抗DNA抗体価あるいは補体価が単独で異常のまま遷延したり異常化しても、臨床的活動性とは直結せず、そのみではス薬の開始ないしは増量の適応にはならなかった。

8) これに対して、抗DNA抗体価と β_2 Cグロブリン値の両者の異常が遷延ないしは出現した時は再燃に連ながる危険性が示唆された。

9) 初回および再燃時ス薬投与量と次の再燃までの期間とは関係なかったが、抗DNA抗体価また

は補体価の異常値遷延の有無とは相関した。

10) ス薬減量法と再燃の関連については、寛解期間は急性期最大投与量からPSL 1日20mgまたは10mgになるまでの漸減期間と正の相関を示した。

11) 再燃をみるス薬服用量のcritical doseはPSL 1日平均 10.8 ± 8.4 mgであった。その再燃の鎮静化に要したPSL量は再燃時服用量の2倍以上で、再燃の回数がふえるにつれ減少した。

12) 少量ス薬(PSL 1日10mg以下)で長期(3年間以上)再燃をみなかつた症例が13例見出されたが、かかる症例は中枢神経障害や重篤な腎障害を欠き、抗DNA抗体価と補体価の著明異常が少なく、かつRNP抗体の陽性率が高い特徴を有していた。

本研究の一部は厚生省膠原病治療研究班および厚生省難病治療看護研究班の研究費によった。

文 献

- 1) Hardin JA, et al: Activation of blood clotting in patients with systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 65: 430, 1978.
- 2) Clark WF, et al: Immunologic findings, thrombocytopenia and disease activity in lupus nephritis. *Can Med Assoc J* 118: 1391, 1978.
- 3) Swaak AJG, et al: Anti-ds DNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 22: 226, 1979.
- 4) Lightfoot RW and Hughes GRV: Significance of persisting serologic abnormalities in SLE. *Arthritis Rheum* 19: 837, 1976.
- 5) 岡田 純: SLEの診断および活動性の指標としての抗DNA抗体. *日本医事新報* No. 2744: 27, 1976.
- 6) 三ツ木紀人, 他: ループス腎症と沈降性DNA抗体. *北里医学* 10: 35, 1980.
- 7) 岡田 純: 全身性エリテマトーデス患者血清中の抗リンパ球抗体の性状に関する研究. *北里医学* 10: 119, 1980.
- 8) 柏崎禎夫, 他: 抗リンパ球自己抗体. *臨床免疫* 12: 759, 1980.
- 9) 柏崎禎夫: 全身性エリテマトーデスの病型診断. *慶応医学* 57: 9, 1980.
- 10) 飯田弥生, 他: SLEにおけるCRP陽性の意義. *北里医学* 8: 347, 1978.
- 11) Baker SB, et al: Late onset systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 66: 727, 1979.
- 12) Gladman DD, et al: Serological active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 66: 210, 1979.