

少量タクロリムス療法が有効であった再燃を繰り返す全身性エリテマトーデス症例

沖 栄真 津川 浩二 鈴木 康一 田中 完

Effective treatment of a refractory case of systemic lupus erythematosus with low-dose tacrolimus

Eishin OKI, Koji TSUGAWA, Koichi SUZUKI, and Hiroshi TANAKA

Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine, Aomori, Japan

要 旨

近年、積極的な免疫抑制療法の施行により全身性エリテマトーデス(SLE)の予後は改善しつつあるが、既存の免疫抑制療法抵抗性で難治の経過を辿る症例も存在する。このような症例に対する一定の治療法はいまだ確立されていない。今回われわれは、低用量タクロリムス(TL)が著効した難治性SLEの1例を経験した。症例は11歳時発症の25歳男性。発症時、びまん性増殖性ループス腎炎を合併、高用量プレドニゾロンとミゾリビンの併用で寛解した。寛解後約4年間は無投薬で経過観察が可能となったが、21歳時に再燃、ステロイドパルス療法、高用量ミゾリビン、シクロスポリン、シクロフォスファミドパルス療法の効果は一過性であり、全身の皮疹、四肢末端の潰瘍形成、脱毛、発熱、蛋白尿などの再燃を繰り返した。最近の再燃時は発熱と血清CRP値、フェリチン値、可溶性IL-2レセプター値の上昇、および貧血、血小板減少を伴い、高サイトカイン血症の関与が示唆された。今回、当科入院時に、同意を得たうえで成人関節リウマチ治療に準じた低用量TL(3mg/日)夜1回投与を開始した(血中濃度内服12時間値、3~5ng/mL前後)。TL開始により短期間で臨床所見、各種検査成績ともに改善(SLE disease activity indexは26点から6点へ減少)、プレドニゾロン減量、職場復帰が可能となった。

今後、より詳細な検討が必要であるが、TLは既存の免疫抑制薬に抵抗性を示すSLE症例の一部において治療選択肢の一つとなる可能性がある。

It has been reported that aggressive immunosuppressive treatment is effective for controlling the disease activity of refractory systemic lupus erythematosus(SLE). However, little information on a regimen including tacrolimus(TL) for the treatment of refractory SLE has been available. We report a successful low-dose TL treatment of a 25-year-old male patient with refractory SLE. He developed SLE with proliferative lupus nephritis(WHO class IVb) at the age of 11 years. During the past 4 years, despite aggressive immunosuppressive treatment consisting of methylprednisolone pulse therapy, mizoribine pulse therapy, cyclosporine A and intravenous cyclophosphamide pulse therapy, frequent flares associated with presumptive hypercytokinemia i. e., increased levels in the serum C-reactive protein, ferritin and soluble IL-2 receptor, occurred. Hence, administration of low-dose TL at 3 mg per day, was initiated. The blood levels of TL at approximately 12 hours post-dosing were maintained at between 3 and 5 ng/mL. Within 3 weeks following TL administration, the serum levels of C3, C4 and CH50 began to increase rapidly, and the prednisolone dose could be successfully tapered. No adverse effects of TL were observed.

We suggest that TL may be the treatment of choice for selected patients with refractory SLE.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 1020-1024.

Key words : systemic lupus erythematosus, tacrolimus, systemic lupus erythematosus disease activity index

はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)の治療の中心はステロイドであるが、重症度や活動性に依りて免疫抑制薬が積極的に使用されるようになった。免疫抑制薬の併用は原疾患の再燃回数を減らし、必要ステロイド投与量を減らすうえで難治性SLEにおいては特に重要である。しかし、既存の免疫抑制療法に抵抗性を示すSLEに対する一定の治療法はいまだ確立されておらず、今後の検討が待たれる。

今回われわれは、既存の免疫抑制薬に抵抗性を示し再燃を繰り返したSLE患者に対し、成人関節リウマチ(RA)の治療に準じて、低用量タクロリムス(TL)夜1回投与が著効した1例を経験した。TLは2007年よりループス腎炎に対する効能が追加され、今後適応症例が増えると思われるが、今回の症例は、難治性SLEの治療において興味深い症例と考えられたので報告する。

症 例

患者：25歳，男性

主 訴：全身の皮疹，四肢末端の難治性潰瘍形成と，これによる疼痛，蛋白尿

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：11歳時に顔面の皮疹，全身倦怠感で発症し，

抗核抗体陽性，低補体血症，持続性蛋白尿を認めSLEと診断され，当科へ紹介入院となった。入院後の腎生検はWHO分類IVbの所見であった。プレドニゾロン(PSL)およびミゾリビン(MZR)の併用で検査所見は軽快した。治療開始2年後の腎生検ではWHO class IIへと改善，以後4年間は無投薬で経過観察が可能となった。

21歳時に急性上気道炎罹患後に全身倦怠感の持続，蛋白尿の出現，低補体血症を認め，再燃と診断された(Fig. 1)。この後，PSL 30 mg/日を開始，PSLにMZRパルス療法やシクロスポリン(CyA)を併用するも効果は一過性であった。本人の仕事上の都合のため外来管理で経過観察されたが，それ以上の積極的な免疫抑制療法は困難であり，全身の皮疹，脱毛，軽度蛋白尿は持続していた。24歳時に発熱，全身倦怠感，皮疹，四肢末端の潰瘍形成と尿所見の増悪があり当科へ入院となった。入院後，メチルプレドニゾロンパルス療法(MPT：1 g/日を3日間連続で1週間毎に2回)を施行し，シクロフォスファミドパルス療法(IVCY：750 mg/回を月1回)を導入，間欠期にはMZR(150 mg/日)を内服とした。IVCYは750 mg/回を計4回施行したが，消化器症状出現のためこれ以上の増量は困難であった。これらの積極的な免疫抑制療法の効果は一過性であり，全身の皮疹，四肢末端の潰瘍形成，脱毛，発熱，蛋白尿などの症状を繰り返し，次第に全身状態不良となり，PSLの副作用，抵抗性も顕著となった。

今回，弛張熱，皮膚症状の増悪による四肢痛のため近医

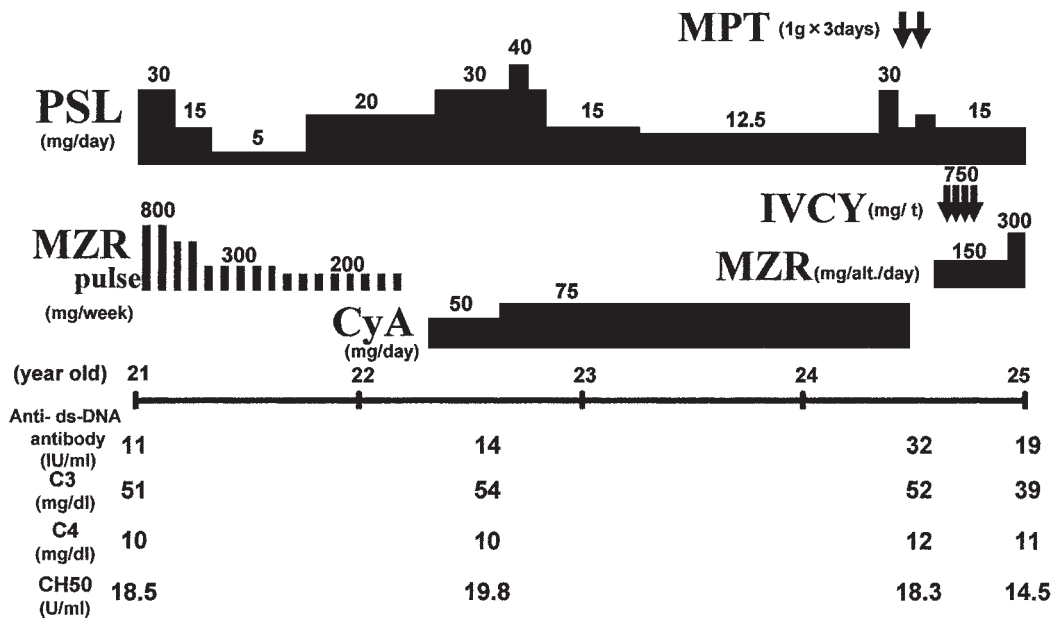


Fig. 1. Clinical course of the patient

MPT : methyl prednisolone pulse therapy, IVCY : intravenous pulse cyclophosphamide

Table 1. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	3,080/ μ L	T-Bil	0.6 mg/dL	IgG	1,510 mg/dL
Neu	82 %	TP	5.7 g/dL	IgA	192 mg/dL
Lym	11 %	Alb	2.8 ng/dL	IgM	258 mg/dL
Hb	8.6 g/dL	BUN	13.0 mg/dL	C3(65~135)	39 mg/dL
Plt	137,000/ μ L	Cre	0.6 mg/dL	C4(13~35)	11 mg/dL
Reti	11.0 %	GOT	119 U/L	CH50(23~46)	14.5 U/mL
ESR	42 mm/h	GPT	198 U/L	Clq	< 1.5 ug/mL
Coagulation		LDH	419 U/L	Anti-nuclear antibody	\times 640
PT	11.2 sec	Amy	147 U/L	Anti-ds-DNA antibody	19 IU/mL
APTT	34.0 sec	ALP	176 U/L	(< 12.0)	
Fib	212 mg/dL	T-chol	174 mg/dL	Anti-ss-DNA antibody	122 IU/mL
FDP	36.6 ug/mL	Na	139 mEq/L	(< 25.0)	
Urinalysis		K	3.8 mEq/L	Anti-SS-A antibody	55.6 index
Specific gravity	1.016	Cl	106 mEq/L	Anti-SS-B antibody	< 5 index
pH	7.0	Ca	8.0 mg/dL	Anti-cardiolipin antibody	< 5 U/mL
Protein	63 mg/dL	P	2.1 mg/dL	Anti-cardiolipin β_2 GP antibody	
Occult blood	0.4 g/day	CRP	0.1 mg/dL		< 1.2 U/mL
Sediments	(+3)	Ferritin	1,401 ng/mL	Soluble interleukin-2 receptor	
RBC	Many/HPF			(220~530)	1,010 U/mL
WBC	4.7/HPF			Renal function	
β_2 -microglobulin	1,399 ug/dL			Creatinine clearance	145 mL/min
(0-30)					

へ入院となった。血液検査では低補体血症(CH50 14 U/mL)、赤沈の亢進(97 mm/h)、血清フェリチン値著明高値(1,606 ng/mL)など疾患活動性の亢進が認められた。PSLの増量(60 mg/日)により全身状態の改善が得られたが、今後の治療方針再考のために当科へ第6回目の入院となった。

入院時現症：身長 161 cm, 体重 45.3 kg, 体温 36.8°C, 心拍 62 回/分, 呼吸数 22 回/分, 血圧 102/60 mmHg であった。発熱は認められなかったが、顔面は浮腫状で開眼困難であり、著明な紅斑性皮疹、凍瘡様皮疹を認めた。両手指末端、足底に潰瘍の形成とこれに伴う抑制困難な疼痛を認めた。

入院時検査成績(Table 1)：汎血球減少、赤沈の亢進、肝機能障害に加え、血清フェリチン値、可溶性 IL-2 レセプター値の著明な上昇を認め、高サイトカイン血症の関与が唆された。免疫学的検査では低補体血症と各種自己抗体の上昇が認められた。今回の入院時の尿検査では潜血 +3 であったが尿蛋白は軽度であり、クレアチニンクリアランスは 145 mL/min と正常範囲内であった。なお、腎生検は本人の同意が得られず施行できなかった。

臨床経過(Fig. 2)：疾患活動性評価のため用いた入院時

の SLE disease activity index(SLEDAI)(Table 2)は 26 点と高値であった。前医からの PSL 60 mg/日投与を継続したが、皮疹、疼痛の改善傾向は認められず、第9入院病日から MPT(1 g/日)を施行した。しかし、2日間施行後よりステロイドが原因と考えられる不眠、情動失禁などの精神症状が出現したため、MPTは継続困難となった。ステロイド減量が必要であったため、PSL 20 mg/日へ減量、精神症状は落ち着いたものの第13入院病日より再度発熱を認め、SLEDAIは29点へと疾患活動性の増悪を認めた。このため、PSLを一時的に40 mg/日へ増量、本人の同意を得たうえで第15入院病日より成人 RA 治療に準じた低用量 TL を1日1回夕食後3 mgで開始した。TLの血中濃度は内服12時間値で3~5 ng/mL前後であった²⁾。TL開始後速やかに四肢末端の凍瘡様皮疹、低補体血症、抗核抗体などの検査成績もともに改善し、SLEDAIも29点から6点へと劇的に改善した(Fig. 2)。この後、PSLの漸減も順調に進み、皮疹、疼痛は軽減し尿蛋白も消滅した。第39入院病日全身状態良好にて退院、職場復帰が可能となった。現時点でTL開始後7カ月を経過したが、有意な副作用や原疾患の再燃はなく、TL 3 mg/日とPSL 12.5 mg/日を継続しながら職場復帰している。

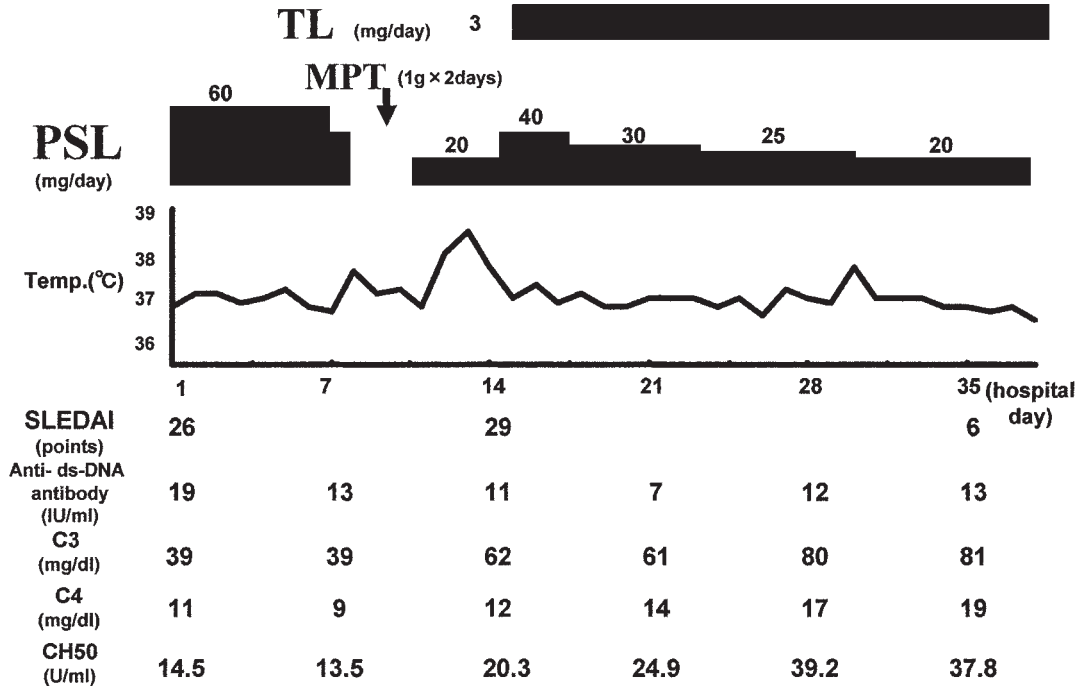


Fig. 2. Recent clinical course of the patient

Table 2. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)¹⁾

Organ systems	Weight	Descriptor
1. Central nervous system	8	seizure, psychosis, organic brain syndrome, visual disturbance, cranial nerve disorder, lupus headache, cerebrovascular accident
2. Vascular	8	vasculitis
3. Renal	4	urinary casts, hematuria, proteinuria, pyuria
4. Musculoskeletal	4	arthritis, myositis
5. Serosal	2	pleurisy, pericarditis
6. Dermal	2	new rash, alopecia, mucosal ulcer
7. Immunologic	2	low complement, increased DNA binding
8. Constitutional	1	fever
9. Hematologic	1	thrombocytopenia, leukopenia

The SLEDAI is a validated model of experienced clinicians' global assessments of disease activity in lupus. The index generated a "weighted" index of 9 organ systems for disease activity in SLE, and this is based on the presence or absence of 24 abnormalities (SLE descriptors) in 9 organ systems. The maximum theoretical score is 105, and the majority of patients has values of 10 or less.

なお、本症例は25歳とすでに成人であるが、これまでの経過や本人の希望から小児科管理を継続している。今後、内科への紹介時期を検討しながら経過観察中である。

考 察

SLEの治療に併用される免疫抑制薬にはアザチオプリン、シクロフォスファミド、MZR、CyAなどがあり、そ

れぞれその有効性が報告されている。一方、SLEに対するTLを用いた治療報告は比較的稀である。Polittらは免疫抑制薬に抵抗性の成人SLE症例に対して、TL(0.16 mg/kg/日)投与後7カ月で疾患活動性の低下、36カ月後に補体、抗核抗体が正常化した症例を報告している³⁾。Duddridgeらは3例の難治性SLEを対象にTL 0.11~0.18 mg/kg/日を投与、2症例では炎症所見の改善を認め、ステロイドの減量が可能となったが、1症例は腎障害により

投与継続が困難となったと報告した⁴⁾。この際の TL による腎障害は用量依存性であり、腎移植時投与量では副作用の発現が高率となることから、初期投与量は 0.10 mg/kg/日 が望ましいと報告している。

本症例の再燃時は赤沈の亢進に加えて汎血球減少、血清フェリチン値、可溶性 IL-2 レセプター値、CRP 値の上昇を認めていた。骨髄穿刺は行わなかったが、再燃時の病態の形成に高サイトカイン血症による自己免疫応答の関与が強く示唆されたことから、成人 RA の治療としての炎症性サイトカインの産生抑制が応用できるのではと推察した。成人 RA に対してはすでに低用量 TL での有効性、安全性が報告されており^{2,5)}、2005 年春からは保険適用となっている。Kawai らは 65 歳以上の RA 患者において TL 1.5~3.0 mg/日の投与を行い、その有効性と安全性を報告している²⁾。Kondo らは活動性 RA 患者 212 例に対し、TL 投与の 1.5 mg/日群、3.0 mg/日群、プラセボ群の 3 群比較試験を行い、3.0 mg/日群で 48.3%の有効率を報告した⁵⁾。成人 RA 以外を対象とした低用量 TL の有効性については、2007 年より保険適用が取得されたループス腎炎⁶⁾や全身型若年性特発性関節炎においても報告されている⁷⁾。

TL の作用機序に関しては不明な点が多いが、*in vitro* でその免疫抑制効果は CyA の約 10~100 倍とされている。TL は細胞質内で FK binding protein と結合しカルシニューリンの活性化を阻害し、転写因子 NF-AT (nuclear factor of activated T cells) の活性を妨げることで各種の炎症性サイトカインの産生を抑制する。本症例では TL による炎症性サイトカインの産生抑制作用^{2,4)}、CyA と同様に P-糖蛋白質に拮抗的結合することで、ステロイドの細胞内濃度を維持する作用⁹⁾、ステロイドレセプターの核内移行を促進し転写活性を増強する作用¹⁰⁾などが総合的に働き、原疾患の活動性の抑制とステロイド減量に寄与した可能性が考えられた。

一般的な TL の副作用については、腎毒性や耐糖能異常などが危惧されるが、RA 治療に準じた低用量 TL、1 日 1 回投与での頻度は少ないことが予想される²⁾。一方、Maruyama らはループス腎炎症例に対する TL 少量投与で、腹部症状により投与中止となった症例を報告しており⁸⁾、われわれの症例においても注意深い経過観察が必要である。

まとめ

今回われわれは、既存の免疫抑制薬に抵抗性を示し、低用量 TL が著効した SLE の 1 例を経験した。TL による症例報告は少なく、今後、症例を集積し、適応症例、至適投与量、至適投与期間の確立が重要であり、今後の検討が待たれる。

文 献

1. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
2. Kawai S, Yamamoto K. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 441-444.
3. Politt D, Heinz B, Floege J, Mertens PR. Tacrolimus-(FK506) based immunosuppression in severe systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2004; 62: 49-53.
4. Duddridge M, Powell RJ. Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus. A report of three cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 609-692.
5. Kondo H, Abe T, Hashimoto H, Uchida S, Irimajiri S, Hara M, Sugawara S. Efficacy and safety of tacrolimus (FK506) in treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, double blind, placebo controlled dose-finding study. *J Rheumatol* 2004; 31: 243-251.
6. Mok CC, Tong KH, To CH, Siu YP, Au TC. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: An open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005; 68: 813-817.
7. Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Oki E, Nonaka K, Kimura S, Ito E. Treatment of difficult cases of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis with tacrolimus. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1053-1055.
8. Maruyama M, Yamasaki Y, Sada K, Sarai A, Ujike K, Maeshima Y, Nakamura Y, Sugiyama H, Makino H. Good response of membranous lupus nephritis to tacrolimus: case report. *Clin Nephrol* 2006; 65: 276-279.
9. 田中良哉, 辻村静代. P-糖蛋白質に対するシクロスポリンの作用. *医薬ジャーナル* 2004; 40: 2012-2016.
10. Davies TH, Ning YM, Sanchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand. *Biochemistry* 2005; 44: 2030-2038.