慢性関節リウマチの plasmapheresis
および lobenzarit disodium 併用療
法について山口昭彦^{*1)}, 北 純^{*2)}, 市川晋一^{*3)}

rapid communication

Plasmapheresis with lobenzarit disodium as therapy for rheumatoid arthritis Plasma exchange therapy to the immune complexes of patients with rheumatoid arthritis is now extensively applied. However, remission duration is variable in each cases, shorter or longer. In view of this, we tried to treat with plasma exchange (double membrane filtration) and administration of lobenzarit disodium. This combination therapy have produced remarkable clinical improvement and immune complex have been decreasing for more than 12 months.

Akihiko Yamaguchi^{*1)}, Atsushi Kita^{*2)},
Shinichi Ichikawa^{*3)}

key words: plasmapheresis, lobenzarit disodium,
rheumatoid arthritis

血漿交換(plasma exchange, 以下 PE と略)は, 慢性関節リウマチにおいて immune complex(以下 IC)を除去するのに有用であることは周知の事実であるが^{1,2,11)}, その操作は煩雑のうえ高価であり, しばしばやるわけにいかない. そこで筆者らは IC の高値を示した関節リウマチで PE を行い, IC を除去, その後 lobenzarit disodium(以下 CCA)投与により, その低値を1年以上保ち得た例を経験したので報告する.

症 例

患 者: 54歳, 女性.

主 訴: 両四肢関節痛.

家族歴: 両親が脳卒中で死亡している以外, 特記すべきことはない.

既往歴: 生来健康で, 疾病の既往はない.

現病歴: 昭和61年2月来 両手指, ついで 両肘, 肩, 膝, 足の関節痛と朝のこわばりがあり, 4月30日当院整形外科に入院した. 関節リウマチと診断, 非ステロイド性消炎鎮痛剤とプレドニン少量(2.5 mg, 3日隔日)投与により関節痛はやや軽減した. しかし, ときどき 37~38°C 台の発熱が出没し, 6月14日 当科に精査のため転

表 1 laboratory data

ESR 87/112 mm
peripheral blood
WBC 8200/mm ³ , RBC 352×10 ⁴ , Hb 8.6 g/dl,
Ht 26.8%, Plat 46×10 ⁴ , Ret 40%, N-band 5%,
Seg 77, Eos 2, Bas 1, L 7, Mon 8
blood chemistry
GOT 22 U, GPT 6, ALP 10.1, LDH 373, γ -GPT
8 mu/ml, ZTT 17.6, TTT 13.8, T. Bil. 0.8 mg/dl,
T. chol 141, Trigly 59, HDL-cholesterol 36.3, BUN 15,
UA 1.4, Creat 0.9, Na 138 mEq/l, K 4.5, Cl 101,
Ca 4.5, P 3.4 mg/dl, Fe 28 μ g/dl, UIBC 260
serological test
ASLO 50 todd/U, CRP 6+, RA ++, RAHA ×5120,
ANF ×40, ant-DNA Ab 3.6 U/ml, ant-RNP Ab
(-), LE test (-), LE cell (-), IC 18.2 μ g/ml,
HBs antigen (-), STS (-)
serum protein
TP 7.0 g/dl, Alb 40.4%, α_1 -GI 7.3, α_2 15.7, β 11.6,
γ 25.0
immunoglobulin
IgG 2000 mg/dl, A 230, M 240, E 236 IU/ml
surface marker
peripheral blood: OKT3 66.3%, T427.1, T8 43.0,
OKIa1 34.5, OKT 4/8 0.63
urinalysis
protein (-), glucose (-)
feces
Guaj (±)

入院した. 現症では両手および両膝関節が腫脹している以外は著変なかった.

入院時検査(表1): 血沈が1時間 87 mm と亢進していた. 末梢血では Hb 8.6 g/dl で, 小球性貧血が認められたが, 血清鉄 28 μ g/dl, UIBC 260 であることより続発性貧血と考えられた. 血清学的には CRP 6+, RA (+), RAHA ×5120, ANF ×40 陽性, IC 18.2 μ g/dl(EIA C_{1q})であった. しかし抗 DNA 抗体は低値で, LE test (-), LE 細胞 (-), 抗 ENA 抗体 (-), 抗 RNP 抗体は陰性であった. 血清蛋白分画では γ -グロブリンが25.0%と増加していた. 末梢血リンパ球サブセットでは OKT 4(27.1)が少なく, OKT 8 が43.0%と増加し, OKT 4/8 比は0.63であった. 検尿では異常なく, 検便でも出血を思わせる所見はなかった. 両手骨 X-P では骨萎縮が認められた. 以上の結果から ARA の診断基準のうち7項目があり, classical RA と診断した.

入院経過(図1): 6月20日よりプレドニン 5 mg/日投与したが, 関節痛は軽減しなかった. そこで7月15日, 17日, 21日の計3回, 二重濾過血漿分離法(アサヒメディカル, プラソート2500)を用い, PE を行った. PE により IC が著明に減少し, 血沈も改善, OKT 8 および NK 細胞が減少(表2), 関節痛は軽減した. 7月31日より後療法として CCA 240 mg/日を投与開始した. しかしその後発熱(38°C 台)が出没し, 関節痛が強くなり,

*1) Department of Internal Medicine, *2) Department of Orthopedics, and *3) Department of Urology, Senboku Kumiaisogou Hospital

*1) 仙北組合総合病院内科, *2) 同 整形外科, *3) 同 泌尿器科

図1 入院経過表

表2 PE 前後の免疫学的変化

		plasmapheresis		CCA 投与 1 カ月後
		前	後	
OKT 4		22.8%	36.6	18.0
OKT 8		40.8%	34.5	41.3
OKIaI		35.5%	31.4	34.4
OKT 4/8		0.56	1.06	0.44
NK cell	leu 7 ⁻ CD 16 ⁺	4.2%	1.6	4.2
	leu 7 ⁺ CD 16 ⁺	12.5%	2.6	11.9
	leu 7 ⁺ CD 16 ⁻	28.9%	20.3	34.5
	leu 7 ⁻ CD 16 ⁻	54.4%	75.5	59.4
IC		9.8 μ g/ml	<1.5	2.3

血沈がふたたび亢進するようになった。そのため8月4日よりプレドニンを20mgに増量、一時解熱した。しかし8月16日むきがい食後38°C台の発熱出現したため、8月19日プレドニンを30mgに増量した。翌日には解熱し、漸次血沈も改善、関節痛が軽度になったので8月26日よりプレドニンを15mgに減量、9月17日退院した。その後当科外来でプレドニンを漸減、昭和61年12月18日より7.5mgとした。62年7月よりICが低値であるものの、血沈が亢進したため、8月6日よりauranofinを6mg/日投与開始した。11月には血沈改善し、PE後1年以上経過観察しているが、ICは低値のまま関節痛も軽度のままで推移している。

考案

RAの病態には自己抗体、免疫複合体、リンパ球が関与しており³⁾、PEはリンパ球以外の血中有害物質を除くことができ、これまでその臨床的有用性が認められて

いる^{1,2)}。今回筆者らの症例でも、PEによりICをかなり除去することができたが、これらに伴い、サプレッサーT細胞とNK細胞も減少した。IgGのFc部に対するレセプターをもつT細胞(T_G細胞)はそのFcレセプターにIgGが結合するとサプレッサーとしての機能を示し⁴⁾、またNK細胞はB細胞に直接作用して抗体産生系を抑制することが知られている^{5,6)}。これらの事実よりICが減少した結果、自己免疫制御機構が働き、サプレッサーT細胞、NK細胞が減じたものと推定される。

PEは操作が煩雑で、また費用がかなりかかるので頻回にやるわけにいかない。その効果持続期間については、報告者により長期、短期さまざまである^{7,8)}。またこれまで、PE施行後その効果をいかに維持していくかという検討があまりなされていない。CCAは免疫調節剤で、サプレッサーT細胞の活性を増強し⁹⁾、ICを低下させるといわれている¹⁰⁾。本症例においてPE後CCA投与により1年以上ICを低値に保ち得たことは、後療法としての有用性を物語っていると思われた。

結語

ICが高値の慢性関節リウマチに二重膜濾過血漿分離を行いICを除去することができ、臨床的に改善をみた。またPE後ICを長期にわたって低値に保つのに、CCAは有用であった。

文献

- 1) Asada, H., Kobayashi, S., Niwa, T., Sezaki, R., Kano, K., Kawanishi, A., Yokoyama, M., Kishi, T., Kawaguchi, S., Maeda, K.: Plasma exchange in the treatment of psoriasis pustulosa and malignant rheumatoid arthritis. Therapeutic Plasmapheresis. (ed. Oda, T.), Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 1981, p 145-151.

- 2) Shiozawa, K., Yamagata, J., Shiokawa, Y., Yuasa, S., Hashimoto, H.: Plasma exchange for rheumatoid arthritis. *Therapeutic Plasmapheresis*. (ed. Oda, T.), Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1981, p 165-168.
- 3) 京極方久：慢性関節リウマチー慢性関節リウマチ関節炎の発生と関節破壊のメカニズム, 最新医学 41: 2004-2013, 1986.
- 4) Moretta, L., Webb, S.R., Grossi, C.E., Lydyard, P.M., Cooper, M.D.: Functional analysis of two human T cell subpopulations: help and suppression of B cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG. *J. Exp. Med.* 146: 184, 1977.
- 5) Nabel, G., Allard, W.J., Cantor, M.J.: A cloned function inhibits immunoglobulin secretion. *J. Exp. Med.* 156: 658-663, 1982.
- 6) Targan, S., Brieva, J., Newman, W., Stevens, R.: Is the NK lytic process involved in the mechanism of NK suppression of antibody producing cell? *J. Immunol.* 134: 666-669, 1985.
- 7) Wallace, D.J., Goldfinger, D., Gatti, R., Lowe, C., Fan, P., Bluestone, R., Klinenberg, J.: Plasmapheresis and lymphoplasmapheresis in management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 22: 703-710, 1979.
- 8) 東名正幸, 藤田 新, 佐藤美佐子, 横山真和, 津田裕士, 山形寿太郎, 橋本博史, 広瀬俊一: 慢性関節リウマチ患者に対する二重膜血漿交換療法の再評価. *リウマチ* 26: 586-587, 1986.
- 9) 安部 達: 化学的免疫調節剤の開発動向と臨床応用. *日本臨床* 39: 1893-1901, 1980.
- 10) 小坂志朗, 花海 清, 熊谷勝男: 新しい免疫調整剤 CCA の慢性関節リウマチに対する臨床効果. 血中濃度および Immune complex におよぼす影響. *臨床と研究* 58: 977-982, 1981.
- 11) 吉野谷定美: 最近の抗炎症, 免疫療法の問題点—とくに RA を中心として. *日本リウマチ学会抄録*. 1987, p 90.
- 12) 高橋孝喜, 吉沢久嘉: 血漿交換療法の適応とその有用性. *日本リウマチ学会抄録*. 1986, p 32.