関節リウマチに対する白血球除去療法

浦 川 伸 弘* 菅 政 和* 富 田 伸次郎*

Leukocytapheresis Therapy in Rheumatoid Arthritis

Nobuhiro Urakawa*, Masakazu Kan*, and Shinjiro Tomita*

当院では白血球除去療法（以下 LCAP と略）を導入し、関節リウマチ（以下 RA と略）の治療を行っている。今回、経験症例においての LCAP の有効性、安全性を検討したのでここに報告する。LCAP を施行した 39 症例において、治療効果を検討した。DAS28-CRP 値は、施行前と比べ 4 週後、8 週後ともに有意差を持って値が低下した。39 例中、5 例に副作用を認めたが重篤例はなかった。LCAP は、RA 疾患活動性が高い症例、薬物治療の効果減弱例、副作用のために薬物治療が使用できない症例に安全で有用な治療法と考えられた。

Thirty-nine patients with highly active rheumatoid arthritis (RA) were treated with leukocytapheresis (LCAP). The clinical response was evaluated at four and eight weeks after a series of LCAP using the 28-joint disease activity score (DAS28). DAS28 after this treatment improved with significant difference at four weeks and eight weeks. There were no serious side effects. LCAP is a safe and effective therapy for patients with RA.

Key words : rheumatoid arthritis (関節リウマチ), leukocytapheresis (白血球除去療法), high-dose leukocytapheresis (高用量白血球除去療法)

はじめに

当院では 2005 年 6 月 1 日より白血球除去療法（以下 LCAP と略）を導入し、関節リウマチ（以下 RA と略）の治療を行っている。今回、経験症例においての LCAP の有効性、安全性を検討したのでここに報告する。

対象及び方法

症例は、2005 年 6 月から 2009 年 9 月までの期間で、1987 年アメリカリウマチ学会診断基準を満たす RA 患者のうち、疾患活動性が高く薬物療法に抵抗し、さらに腫脹関節数 6 ケ所以上、ESR 50mm/h 以上あるいは CRP 3 mg/dl 以上の 2 項目を満たすものを対象とした。施行総数は延べ 39 例、男性 9 例、女性 30 例であった。

LCAP 開始時、平均年齢は 75.3 (40~90) 歳、平均罹病期間は 13.5 (2~30) 年、Steinbrocker スター

ジ分類は I-0 例、II-9 例、III-24 例、IV-6 例、クラス分類では 1-0 例、2-21 例、3-18 例、4-0 例であった。LCAP 開始時、プレドニゾロン使用例は 39 例中 37 例で平均用量 2.9 (2~5) mg であった。メトトレキサート使用例は 39 例中 17 例で用量は全例週 6 mg 投与であった。DMARD は全例に使用され、ブシラミン 16 例、スルファサラゾピリジン 18 例、アクタリット 5 例であった。

使用機器はセルソーバ[®] CS-100 と CS-180S を使用し、抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットで使用装置はプラソート-LC を使用した。

LCAP 開始前、開始 4 週後と 8 週後における DAS28-CRP 値を比較検討した。

統計学的には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

結 果

副作用は 39 例中 5 例で、血圧低下 3 例、耳鳴り 1 例、発熱 1 例であった。

* 健友会上戸町病院整形外科 Department of Orthopedic Surgery, Ken-yukai Kamitomachi Hospital, Nagasaki, Japan

途中脱落例は39例中3例で、1例は認知症のため安静が保てず中止、2例は患者の不安などの希望にて中止となった。脱落例3例を除く36例中施行内容は、CS-100使用は26例、所要時間は平均71.3(45~95)分、処理血液量は平均3.4(1.7~5.0)L、CS-180S使用は10例、所要時間は平均91.5(80~96)分、処理血液量は平均4.8(4.0~5.1)Lであった。

LCAP施行39例中、脱落例3例を除く36例を対象とし有効性を検討した。

EULAR改善基準評価にて、LCAP開始4週後と8週後を判定、good及びmoderate以上の効果は4週後で13例36.1%、8週後で8例22.2%であった(図1)。

36症例全体のDAS28-CRP値の推移を検討したところ、LCAP施行前と比べ4週後、8週後ともに有意差をもってDAS値の低下を認めた(図2)。

処理カラムの違いによるDAS28-CRP値の検討では、大型セルソーパ[®]CS-180S使用例では、CS-100使用例に比べ、4週後、8週後とも有意差をもってDAS値の低下が強く認められた(図3)。

考 察

LCAPの治療メカニズムとしては、日高らは末梢血中の白血球を大量除去することで炎症局所からの活性化白血球を減少させることや、治療後にIL-10等の抗炎症サイトカインが増加してサイトカインバランスを正常化させることを報告している²⁾³⁾。

山路らは免疫系において骨髄から動員される未分化な細胞が免疫正常化に影響を及ぼす可能性を報告している⁵⁾。

植木らは末梢血より炎症担当細胞が除去され全身炎症の抑制につながる事を報告している⁹⁾。

セルソーパ[®]CS-180Sによる高用量LCAPはCS-100に比べmoderate以上の効果を4週後で10例中10例100%、8週後で10例中7例70%と有効性が高いことを認めた(図4)。

江口らは大型のCS-180SではCS-100に比して血小板の吸着性能が高く、ESRの改善は活性化血小板除去が関連する可能性を報告している¹⁾。

副作用は39例中で5例12.8%に認められ、いずれも重篤例はなかった。

血圧低下が3例に認められたが、3例ともCS-180S

図1 EULAR改善基準評価

図2 36症例のDAS28-CRPの推移

図3 処理カラムの違いによるDAS28-CRPの推移

図4 高用量LCAPの有効性(EULAR改善基準評価)

使用例に認められ、容器の大型化による影響が考えられた。今後、高用量 LCAP に対する適応症例の選択指針の作成が必要と判断された。

結 語

LCAP を施行した 39 症例について報告。DAS28-CRP 値は、脱落例 3 例を除く 36 例において施行前と比べ 4 週後、8 週後ともに有意差を持って値が低下した。大型セルソーバ[®]CS-180S は、CS-100 に比べ有効性が高いことを確認した。39 例中、5 例に副作用を認めたが重篤例はなかった。血圧低下 3 例は、全て CS-180S 使用例に認められ、適応症例の選択指針の作成が必要と判断された。LCAP は、RA 疾患活動性が高い症例、薬物治療の効果減弱例、副作用のために薬物治療が使用できない症例に安全で有用な治療法と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Eguchi, K., et al.: Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.*, 17 : 481-485, 2007.
- 2) Hidaka, T., et al.: Changes in CD4⁺ T lymphocyte subsets in circulating blood and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ther. Apher.*, 3 : 178-185, 1999.
- 3) Hidaka, T., et al.: Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Apher.*, 16 : 74-81, 2001.
- 4) Ueki, Y., et al.: Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 : 165-171, 2000.
- 5) Yamaji, K., et al.: Fluctuations in the peripheral blood leukocyte and platelet counts in leukocytapheresis in healthy volunteers. *Ther. Apher.*, 6 : 402-412, 2002.