

総説

リンパ球（白血球）除去法：Cellsorba®

日 高 利 彦・鈴 木 王 洋

防衛医科大学校第1内科

Leukocytapheresis (Lymphocytapheresis) Using a Cellsorba® Column

Toshihiko Hidaka and Kimihiro Suzuki

Internal Medicine I, National Defense Medical College

Summary A simple and practical on-line continuous filtration leukocytapheresis (LCP) system that bypasses centrifugation has recently been developed. This system is equipped with a direct hemoperfusion column (Cellsorba®, Asahi Medical Co., Ltd.) packed with fine-diameter polyester fibers that are commonly used to adsorb white blood cells to prevent graft-versus-host reaction during blood transfusion. Clinical trials revealed that filtration LCP is a safe and effective therapy for patients with drug-resistant rheumatoid arthritis (RA) or malignant RA (MRA). As the procedure of filtration LCP is simple, and it requires a smaller extracorporeal circulation volume than plasmapheresis and no plasma substitution fluid, filtration LCP might be an optional modality for drug-resistant RA or MRA. Possible therapeutic mechanisms of filtration LCP on RA are summarized.

Key words: extracorporeal filtration leukocytapheresis, rheumatoid arthritis, Cellsorba® column, therapy

1. は じ め に

慢性関節リウマチ (RA) は、破壊性の滑膜炎や種々の免疫異常により特徴づけられる慢性の炎症性疾患である。RA の病因は不明であるが、RA 患者の炎症関節局所には活性化 T 細胞が集積しており¹⁾、関節炎の惹起・進展に活性化 T 細胞が関与している可能性が示唆されている²⁾。このように病因に関与していると考えられるリンパ球を患者体内から除去することを目的として、全身リンパ節照射療法³⁾、胸管ドレーナージ⁴⁾、あるいは遠心器を使用したリンパ球除去法^{5,6)}が、難治性の RA に試みられてきた。しかし、施行が容易ではないなどの理由のため、一般的にはほとんど行われていない。

近年、輸血時の副作用 (GVHD) を防止する目的で白血球除去フィルターが臨床的に用いられている⁷⁾。このフィルターにはポリエチレンテレフタレート極細線維の不織布が使用されている。この線維を充填したカラム (旭メディカル社製: Cellsorba®) を使用して、血中から (リンパ球を含めた) 白血球を除去する治療法 (白血球除去法, leukocytapheresis; LCP) が、近年開発され、難治性の RA⁸⁾、悪性関節リウマ

チ (MRA)^{9,10)} や潰瘍性大腸炎¹¹⁾ の治療に試みられている。

この論文では、主として RA 及び MRA に対する LCP の効果等について、最近の我々の知見も含め概説する。

2. Cellsorba® の性状

Cellsorba® は、もともと、輸血時の GVHD を防止する目的で臨床的に用いられている⁷⁾ 白血球除去用フィルターに使用されている線維を、患者血中から白血球を除く目的でカラムに充填して作成されている。その不織布の充填量や線維径により3種類のカラム (CS-180, CS-120, CS-100 (表1)) が開発されている。今回の論文では、主として我々の使用した CS-120 について述べる。このカラムは直径 42 mm, 長さ 145 mm のシリンダーの形状をしており、中にポリエチレンテレフタレート極細線維 (直径 1.7 µm) の不織布が同心円状に重層に巻き上げて充填されている。外側から内側に向かって血液が流れる間に (図1)、リンパ球、単球、顆粒球を含めた白血球が吸着・除去される。

3. LCPの施行方法

施行にあたっては、抗凝固剤として、メシル酸ナファモスタット（フサン[®]、鳥居薬品）を使用する。ヘパリンは、LCP 施行中の血小板凝集およびその活性化を抑制できないため、LCP 開始後5～10分で目詰まりを生じる。従ってヘパリンはLCP用の抗凝固剤としては適当でない⁸⁾。図2に示すように、患者の肘静脈より血流速度50 ml/分にて連続的に採血ラインに導いた血液に、メシル酸ナファモスタット（50 mg/時）を添加、Cellsorba[®]に通した後、対側の肘静脈に返血する。通常、1回の治療の血液処理量は3,000 mlで、約1時間を要する。治療は、疾患の種類および活動性にもよるが、週1回の間隔で計3～7回程度、初期集中治療を行い、その後必要ならば月1回程度の維持療法を継続する。

4. Cellsorba[®]の性能

自験例では¹²⁾、LCP 施行時、白血球除去カラムに流入した血中細胞分画の吸着除去率は、総白血球平均

表1 Cellsorba[®] カラムの種類

	CS-120	CS-180	CS-100
不織布の充填量	少ない	多い	多い
不織布の線径	細い	細い	太い

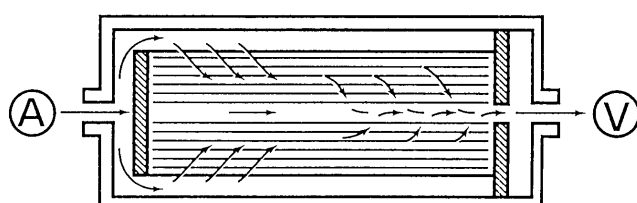


図1 吸着器の血液の流れ

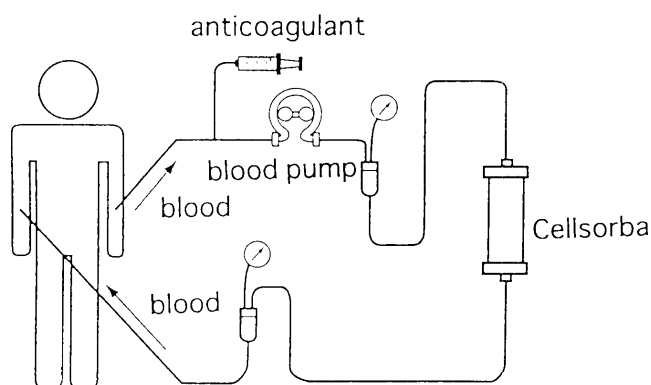


図2 LCP回路図

95.8%、好中球93.2%、単球100%、リンパ球98.6%であった。

このカラムは赤血球はほとんど吸着しないが、血小板は白血球同様吸着・除去される。カラムに流入した血小板の吸着除去率は平均96.1%であった。

一回の白血球除去療法において、白血球除去カラムに吸着・除去された総白血球数は平均 1.2×10^{10} 個、好中球数 9.7×10^9 個、単球数 4.4×10^8 個、リンパ球数 1.9×10^9 個、血小板数 5.2×10^{11} 個（いずれも計算値）であった。

5. LCPの治療効果

5.1 RAに対する治療効果（自験例）

我々は、RAに対してこのカラムを使用した体外循環療法を施行し良好な治療成績を得た。その結果を簡潔に記す。

5.1.1 対象患者

対象は、当院にて入院中あるいは外来通院中のアメリカリウマチ協会（ARA、現ACR）¹³⁾の改訂分類基

表2 患者背景^{a)}

背景因子	
Demographics	
Sex, % female	80.0
Age, years	54.0 ± 8.1
RA activity	
Class	2.3 ± 0.6
Morning stiffness (hours)	1.9 ± 2.0
Grip strength (mmHg)	108.3 ± 49.4
Swollen joint counts (range 0-66)	11.6 ± 6.0
Tender joint counts (range 0-68)	13.7 ± 10.1
Patient's assessment of pain (VAS; range 0-100)	72.1 ± 18.4
Patient's assessment of global severity (VAS; range 0-100)	74.0 ± 18.8
Physician's assessment of global severity (VAS; range 0-100)	77.3 ± 13.2
HAQ DI (range 0-3)	1.5 ± 0.6
ESR, mm/hour	65.0 ± 34.4
RA severity	
Stage	2.4 ± 1.0
Rheumatoid factor positive, % patients	68.0
Rheumatoid factor ^{b)} , IU/ml	474 ± 1181
Mean disease duration, years	7.9 ± 7.4
Current medication use	
NSAIDs, % patients	92.0
Second-line drugs, % patients	88.0
Corticosteroids, % patients	84.0

^{a)} 総数=25例。 ^{b)} レーザーネフェロメトリー法。

RA=rheumatoid arthritis; HAQ=Health Assessment Questionnaire; DI=Disability Index; VAS=visual analog scale; ESR=erythrocyte sedimentation rate; NSAIDs=nonsteroidal antiinflammatory drugs.

準を満たす RA 患者 25 例（男性 5 例，女性 20 例）である。患者の詳細は表 2 に示す。事前に各患者に対し，本試験の目的および方法・予想される効果および危険性を詳細に説明し，文書で同意を得た。試験開始時の検査値は，赤沈値（1 時間値）平均 65.0 mm，対象患者の 68% がリウマトイド因子（RF）陽性であった（平均値 474 IU/ml）。非ステロイド性抗炎症薬，副腎皮質ステロイド薬，抗リウマチ薬の投与状況は表 1 に示す通りである。内服薬は，試験の少なくとも 6 カ月前から試験終了時まで変更しなかった。

5.1.2 方 法

Cellsorba® カラム（旭メディカル製，CS-120）を使用し，各患者に対し週 1 回の間隔で計 3 回実施した。

臨床評価として治療前後において，握力，朝のこわばり持続時間の他，ACR コアセット¹⁴⁾に含まれる疼痛関節数，腫脹関節数，患者の疼痛評価，患者の全体評価，医師の全体評価，患者の身体機能評価および血沈値の 7 項目についてそれぞれ評価を行った。改善判定は ACR コアセット判定基準¹⁵⁾に従った。

5.1.3 結 果

25 例中，1 例は薬剤違反（自己判断による副腎皮質ステロイド薬内服量変更）のため，臨床効果の評価より除外した。

朝のこわばり持続時間および握力はいずれも改善した（それぞれ，施行前 120 ± 192 分から施行後 42 ± 88 分 ($p < 0.001$)， 108.3 ± 49.4 mmHg から 138.0 ± 51.6 mmHg ($p < 0.001$)）。ACR コアセットに含まれる 7 項目中，血沈値を除く 6 項目について，以下のように有意な改善を認めた。疼痛関節数は 13.8 ± 10.3 から 4.9 ± 5.2 ($p < 0.001$) に，腫脹関節数は 11.9 ± 6.0 から 4.3 ± 2.9 ($p < 0.001$) に，患者の疼痛評価は 72.1 ± 18.4 から 48.4 ± 18.5 ($p < 0.001$) に，患者の全体評価は 74.0 ± 18.8 から 49.3 ± 19.5 ($p < 0.001$) に，医師の全体評価は 77.3 ± 13.2 から 48.5 ± 18.4 ($p < 0.001$) に，患者の身体機能評価は 1.45 ± 0.61 から 0.88 ± 0.53 ($p < 0.001$) に，それぞれ低下した。ACR コアセット判定基準に従った改善判定では，薬剤治療抵抗性 RA 患者の 79% に有効であった。

症例にもよるが，追加の LCP 治療を加えない場合，治療効果は約 2 カ月持続した。

5.2 RA に対する二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) と LCP の比較

津田らは，RA に対する LCP の有用性を検討するために，多施設での DFPP との比較試験を行った¹⁶⁾。

対象は ACR の改訂分類基準¹³⁾を満たす RA 患者 47 例で，LCP を 25 例，DFPP を 22 例に週 1 回計 7 回を 1 クールとして施行した（この治験で使用した白血球除去カラムは CS-180 である）。その結果，両群とも，疼痛関節数および点数，腫脹関節数，朝のこわばり持続時間，ADL 上肢は，治療前と比較し有意に改善した。腫脹関節点数および疼痛点数は LCP 群のみに，また，10 m の歩行時間，ADL 下肢および上下肢は DFPP 群のみに有意な改善を認めたが，いずれの項目も群間に有意差を認めなかった。全般改善度，安全度，有用度についても両群間に差を認めなかった。以上より，RA に対して，LCP は DFPP と同等に有

表 3 MRA の改訂診断基準（厚生省研究班，1988）

基準項目
A. 臨床症状，検査所見
1. 多発性神経炎 知覚障害，運動障害いずれを伴ってもよい。
2. 皮膚潰瘍または梗塞または指趾壊疽 感染や外傷によるものは含まない。
3. 皮下結節 骨突起部，伸側表面もしくは関節近傍にみられる皮下結節。
4. 上強膜炎または虹彩炎 眼科的に確認され，他の原因によるものは含まない。
5. 滲出性胸膜炎または心嚢炎 感染症など，他の原因によるものは含まない。 癒着のみの所見は陽性にとらない。
6. 心筋炎 臨床所見，炎症反応，筋原性酵素，心電図，心エコーなどにより診断されたものを陽性とする。
7. 間質性肺炎または肺線維症 理学的所見，胸部 X 線，肺機能検査により確認されたものとし，病変の広がりには問わない。
8. 臓器梗塞 血管炎による虚血，壊死に起因した腸管，心筋，肺などの臓器梗塞。
9. リウマトイド因子高値 2 回以上の検査で，RAPA テスト 2,560 倍以上の高値を示すこと。
10. 血清低補体価または血中免疫複合体陽性 2 回以上の検査で，C ₃ ，C ₄ などの血清補体成分の低下または CH ₅₀ による補体活性の低下をみることもまたは，2 回以上の検査で血中免疫複合体陽性 (C _{1q} 結合能を基準とする) をみることも。
B. 組織所見 皮膚，筋，神経，その他の臓器の生検により，小さい中動脈に壊死性血管炎，肉芽腫性血管炎ないしは閉塞性内膜炎を認めること。

判定：Definite 以上の慢性関節リウマチの診断基準を満たし，上記に掲げる項目の中で，(1) A の項目の 3 項目以上満たすもの，または，(2) A 項目の 1 項目以上と B の項目があるもの，を MRA と診断する。

鑑別疾患：感染症，アミロイドーシス，フェルティ症候群，全身性エリテマトーデス，多発性筋炎，混合性結合組織病など。

表4 MRA 関節外症状の評価

評価項目	評価時期	改善数
多発性神経炎	7回目治療前	4例中2例
	治療終了4週間後	4例中2例
皮膚潰瘍	7回目治療前	2例中2例
	治療終了4週間後	2例中2例
指趾壊疽	7回目治療前	1例中1例
	治療終了4週間後	1例中1例
皮下結節	7回目治療前	3例中3例
	治療終了4週間後	3例中2例
肺線維症	7回目治療前	5例中0例
	治療終了4週間後	5例中0例

効であると判定された。

5.3 MRA に対する効果

MRA に対する LCP の有用性について、多施設共同研究グループの結果を示す^{9, 10)}。

MRA の改訂診断基準（厚生省研究班，1988；表3）を満たす9症例に対し，LCP を週1回計7回施行し（この治験で使用した白血球除去カラムはCS-180である），関節症状に加え，MRA の関節外症状である多発性神経炎，皮膚潰瘍，指趾壊疽，皮下結節，肺線維症（間質性肺炎）に対する治療効果を検討した。その結果，関節の疼痛や腫脹の改善に加えて，多発性神経炎，皮膚潰瘍，指趾壊疽，皮下結節にも改善を認めた（表4）。しかし関節外症状の中で，肺線維症には有用性を認めなかった。

LCP は MRA における活動性炎症に対し効果を示した。すなわち，完成した肺線維化病変に対しては有用性が認めにくい，病態形成に白血球の関与が高い皮膚潰瘍，皮下結節，多発性神経炎および指趾壊疽などについては LCP による治療効果が認められた。

6. LCP の副作用

RA に対する治療効果検討において全 LCP 施行回数75回中2回低血圧，嘔気および眩暈を認めた。いずれも，ショック体位および生理食塩水の点滴静注により，症状はすみやかに改善した。その他，出血傾向，感染などの重篤な副作用は認めなかった。

津田らの行った DFPP との比較試験では，25例中1例にふらつきを認めたのみ（DFPP は22例中3例）で特に処置は必要なかった¹⁶⁾。MRA に対する臨床試験では，9例中1例に一時的な気分不快等認めたが，特に問題となる副作用は認めていない^{9, 10)}。また，現在までに重篤な副作用は報告されていない。

7. LCP の一般血液検査に及ぼす影響

自験例の結果を示す¹²⁾。末梢血総白血球数，好中球数，単球数，リンパ球数は，いずれも治療開始後，急速に減少したものの30～45分を底に上昇に転じた。LCP 施行前後で比較すると，末梢血総白血球数，好中球数，単球数は有意に低下した（総白血球数：LCP 施行前値 $9.0 \pm 3.7 \times 10^6/\mu\text{l}$ から LCP 施行後値 $5.4 \pm 4.0 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($p < 0.05$)，好中球数：前値 $7.3 \pm 3.2 \times 10^6/\mu\text{l}$ から後値 $4.5 \pm 3.5 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($p < 0.05$)，単球数：前値 $3.1 \pm 1.0 \times 10^5/\mu\text{l}$ から後値 $1.4 \pm 1.5 \times 10^5/\mu\text{l}$ ($p < 0.05$)) が，リンパ球数は施行前値と統計学的有意差のないレベルまで回復した（リンパ球数：前値 $1.2 \pm 0.8 \times 10^6/\mu\text{l}$ から後値 $7.0 \pm 3.8 \times 10^5/\mu\text{l}$ （有意差なし））。末梢血総白血球数，好中球数，単球数，リンパ球数，血小板数はいずれも，第2回 LCP の施行前値（1回目の1週間後），第3回 LCP 施行前値（1回目の2週間後）において，第1回 LCP 施行前値まで回復していた。

末梢血中の血小板数および赤血球数も LCP 施行により低下した（血小板：LCP 施行前値 $2.9 \pm 1.3 \times 10^5/\mu\text{l}$ から LCP 施行後値 $1.3 \pm 0.6 \times 10^5/\mu\text{l}$ ($p < 0.01$)，前値赤血球： $3.6 \pm 0.5 \times 10^6/\mu\text{l}$ から後値 $3.4 \pm 0.4 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($p < 0.05$))。ただし，赤血球の低下に関しては，置換液の生理食塩水による希釈が主と考えられた。

血沈値に対しては影響を及ぼさなかった^{8, 12, 16, 17)}。

8. LCP の生化学検査に及ぼす影響

LCP は総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，AST，ALT， γ -GTP，BUN，クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl，総コレステロール，フィブリノーゲン，CRP に影響を及ぼさない^{8, 12, 16, 17)}。

9. LCP の液性因子に及ぼす影響

9.1 免疫グロブリンに及ぼす影響

IgG および IgA については，有意な変化を示さない^{8, 9, 12, 16～18)}。IgM については，有意な変化をきたさないという報告^{8, 12, 18)}と，むしろ LCP 後に増加するという報告^{9, 16, 17)}がある。LCP 施行後の IgM 増加の機序については不明である。

9.2 RF，血中免疫複合体に及ぼす影響

我々の行った検討では，RF 値は有意に減少した（治療前 $479 \pm 1,205$ IU/ml から治療後 203 ± 271 ； $p < 0.05$ ）が，その減少は RF 高値例に顕著で低値例では

変わらない傾向があった。この傾向は、日高らの報告にも一致する¹⁸⁾。一方、RF 値には影響を及ぼさないという報告もある^{8, 9, 16, 17)}。この相違は、症例数の違いや、RF 高値例の割合の違いによるのかもしれない。

MRA における IgG-RF 及び血中免疫複合体の検討では、IgG-RF および免疫複合体 (C_{3d}) は変化ないが、免疫複合体 (C_{1q}) は低下した⁹⁾。

9.3 補体系に及ぼす影響

高山らは、*in vitro* における検討により、Cellsorba® に使用されているポリエチレンテレフタレート極細線維には補体の活性化作用はなく (CH₅₀, C₃, C₄, C_{4a}, C_{5a} は変化なし)、むしろ C_{3a} は有意に低下したと報告している¹⁹⁾。

臨床における検討では、補体価に対し影響を及ぼさないとの報告が多いが^{8, 9, 12, 16)}、CH₅₀ の上昇を認めたとの報告¹⁷⁾ や CH₅₀ および C₄ は変化ないが C₃ は低下傾向を示したとの報告¹⁸⁾ もある。

9.4 サイトカインに及ぼす影響

我々の行った検討では、RA 患者末梢血中の TNF α 濃度は有意に低下した (unpublished data)。一方、IL-1 や IL-6 については有意な変化を示さなかった。その他のサイトカイン等についても現在検討中である。

10. LCP の細胞性免疫に及ぼす影響

10.1 末梢血 T 細胞・B 細胞比率に及ぼす影響

末梢血 B 細胞比率には影響を及ぼさないが^{16, 17)}、T 細胞比率については、影響を及ぼさないという報告¹⁶⁾ と、むしろ増加するという報告¹⁷⁾ がある。

10.2 CD4⁺/CD8⁺T 細胞比に及ぼす影響

CD 4⁺/CD 8⁺T 細胞比は変化しないという報告^{16, 20)} と減少するという報告^{8, 17)} がある。日高らは CD 4⁺/CD 8⁺T 細胞比は高値の症例は減少傾向、高くない症例は正常範囲の変化を示したと報告している¹⁸⁾。CD 4⁺/CD 8⁺T 細胞比の変化が報告により異なるのは対象患者の高値症例の割合が異なるためかもしれない。

10.3 活性化およびメモリ T 細胞の変化

LCP を施行することにより、末梢血中の CD 25⁺T 細胞比率が増加したという報告²⁰⁾ や CD 4⁺HLA-DR⁺T 細胞比率が増加したという報告¹⁶⁾ がある。

自験例では、1 回の LCP 施行前後で、末梢血中活性化 T 細胞比率の有意な変化は認めなかった¹²⁾ が、LCP を繰り返すと、HLA-DR, HLA-DP, CD 25, CD 71 のような活性化マーカーを表出した T 細胞比率が、むしろ増加した^{12, 21)}。一方、関節液中において

は、活性化 T 細胞の比率に有意な変化をきたさなかったが、それらの細胞数は有意に減少した²¹⁾。

CD 4⁺CD 29⁺T 細胞 (ヘルパーインデューサー/メモリ T 細胞) 比率は活性化 T 細胞同様、LCP を繰り返し施行することにより、末梢血中ではその比率が有意に増加し^{12, 21)}、関節液中ではその細胞数は有意に減少した²¹⁾。

10.4 刺激芽球反応に及ぼす影響

近藤らは、RA 患者では、PHA および ConA に対するリンパ球増殖反応は低下しているが、LCP 施行により回復傾向を示し、特に PHA に対する増殖反応は正常範囲にまで回復したと報告している⁸⁾。また、津田らは、PHA に対する反応には無影響であったが、ConA に対する反応は有意に増加したと報告している¹⁶⁾。津田らの検討では、試験開始前の ConA に対する反応が PHA に比し低下していたため、ConA に対する反応のみ有意な増加をきたしたと考えられる。いずれにせよ、LCP を施行すると、RA において低下している刺激芽球反応を正常化させる可能性がある。

11. 治療効果の発現メカニズム

RA 患者では、末梢血に比較して関節液中の CD 3⁺DR⁺, CD 4⁺DR⁺, CD 8⁺DR⁺, CD 3⁺CD 25⁺, CD 4⁺CD 25⁺, CD 8⁺CD 25⁺, CD 3⁺CD 71⁺, CD 4⁺CD 71⁺, CD 8⁺CD 71⁺T 細胞のような活性化 T 細胞²²⁾ や CD 4⁺CD 29⁺T 細胞 (ヘルパーインデューサー/メモリ T 細胞)²³⁾ が有意に増加している。

自験例において、末梢血リンパ球数は、LCP 施行開始後 45 分までは減少し、以後上昇に転じた。このようなリンパ球の短時間における増加は、リンパ球の分裂・増殖による可能性は少なく、体内分布の変化によると考えられる。末梢血リンパ球数は、第 2 回施行前 (第 1 回目 LCP 治療の 1 週間後) および第 3 回施行前 (第 1 回目 LCP 治療の 2 週間後) には、ほぼ治療開始前値に復していた。Cellsorba® カラムは、少なくとも血液処理量 3,000 ml までは、流入したリンパ球をほぼ 100% 吸着できる。またカラムに充填されたポリエステル線維が吸着されずにすり抜けたリンパ球を活性化するという報告はない。LCP 後に、末梢血活性化 T 細胞および CD 4⁺CD 29⁺T 細胞は増加し、関節液中のこれらのマーカーを持つ細胞数は有意に低下した。これらを総合すると、LCP によって末梢血中のリンパ球が除去されることによって、RA 関節炎局所から血中にこれらのリンパ球サブセットが流入し

てきた可能性が考えられる。

LCPの抗リウマチ効果は、リンパ球、特に活性化リンパ球を除去することで発現されるのかもしれない。IL-15により活性化されたRA滑膜T細胞や末梢血T細胞は、マクロファージと直接接触してマクロファージのTNF α を増加させるという報告²⁴⁾があり、単球やリンパ球をLCPにより除去することで罹患関節におけるTNF α 産生を減少させている可能性がある。Salmonらはリウマチ滑膜におけるT細胞のアポトーシスは同時に存在するストローマ細胞により積極的に抑制されているが、これらのT細胞を滑膜環境下より取り出すと自然にアポトーシスを引き起こすことを報告している²⁵⁾。すなわち、LCPによりRA関節炎局所から血中に流入した活性化T細胞は、その後末梢血中でアポトーシスを起こす可能性もある。

リンパ球に加え、多核白血球や単球/マクロファージもRAの病因・病態形成に重要な役割を演じている。活性化した多核白血球はlysosomal proteinaseを放出し、コラーゲンや関節軟骨を破壊したり、他の生物学的活性物質を活性化する。Gongらは単球の遊走や活性化をプロモートするmonocyte chemo-attractant protein 1の拮抗薬をMRL-lprマウスに投与すると関節炎を抑制したと報告している²⁶⁾。Hahnらは、遠心法によるLCPのRAに対する治療効果は活性化単球を除去することによると報告している²⁷⁾。Cellsorba[®]カラムを用いたLCPは、カラムに流入した多核白血球や(活性化単球を含めた)単球をほぼ100%吸着除去することから、これによりRAに対する抗炎症効果がもたらされている可能性もある。また、吸着を逃れたごく少数の白血球がポリエステル線維と接触することでその機能の変化を起こし、その結果としてRAの改善をもたらした可能性も完全には否定できない。RAに対する治療効果のメカニズムの解明には更に詳しい研究が必要である。

12. 他の自己免疫疾患への応用

Cellsorba[®]カラムを用いたLCPは、RA以外の自己免疫疾患にも試みられている。潰瘍性大腸炎¹¹⁾、全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎²⁸⁾、多発性硬化症²⁹⁾等の疾患に効果があったとの報告もある。これらの疾患において重要な役割を果たしているリンパ球を含めた白血球を血中から除去することで効果がもたらされた可能性が考えられるが、今後の研究の蓄積が必要である。

13. おわりに

Cellsorba[®]カラムを用いたLCPは、施行時間はわずか1時間であり(これは遠心法による白血球除去療法に比し約1/3から1/4の施行時間である⁶⁾)、患者への負担が少ない。また、LCPの体外循環システムはシンプルでかつ体外循環量も少なく、その操作は容易である。血液製剤も必要とせず、重篤な副作用はほとんど認められない。以上により、Cellsorba[®]カラムを用いたLCPは、日常臨床において容易に実施できるRAやMRAに対する有効な治療法であると考えられる。

文 献

- 1) Van Boxtel JA, Paget SA: Predominantly T-cell infiltrate in rheumatoid synovial membrane. *N Engl J Med* **293**: 517-520, 1975
- 2) Decker JL, Malone DG, Haraoui B, et al: Rheumatoid arthritis: evolving concepts of pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* **101**: 810-824, 1984
- 3) Soden M, Hassen J, Scott DL, et al: Lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **32**: 523-530, 1989
- 4) Ueo T, Tanaka S, Tominaga Y, et al: The effect of thoracic duct drainage on lymphocyte dynamics and clinical symptoms in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **22**: 1405-1412, 1979
- 5) Karsh J, Wright DG, Klippel JH, et al: Lymphocyte depletion by continuous flow cell centrifugation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **22**: 1055-1059, 1979
- 6) Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, et al: Lymphapheresis in rheumatoid arthritis. A randomized trial. *Arthritis Rheum* **24**: 867-873, 1981
- 7) Sirchia G, Rebulli P, Parravicini A, et al: Leukocyte depletion of red cell units at the bedside by transfusion through a new filter. *Transfusion* **27**: 402-405, 1987
- 8) Kondoh T, Hidaka Y, Katoh H, et al: Evaluation of a filtration lymphocytapheresis (LCP) device for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs* **15**: 180-188, 1991
- 9) 鈴木王洋, 松木泰憲, 佐川 昭, 他: 悪性関節リウマチに対するリンパ球除去療法の有用性確認試験. *日本アフェリシス学会雑誌* **15**: 303-319, 1996
- 10) Hidaka T, Suzuki K: Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis. *Therapeutic Apheresis* **1**: 212-214, 1997
- 11) 澤田康史, 大西国夫, 小坂 正, 他: 白血球除去療法で緩解に至った薬物療法抵抗性の難治性潰瘍性大腸炎の1例. *日本臨床免疫学会会誌* **20**: 126-133, 1997
- 12) 日高利彦, 鈴木王洋, 松木泰憲, 他: 慢性関節リウマチ患者における白血球除去療法に伴う末梢血活性化Tリンパ球比率の変化. *新しい医療機器研究* **4**: 29-37, 1997
- 13) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for

- the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **31**: 315-324, 1988
- 14) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* **36**: 729-740, 1993
 - 15) Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al: American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **38**: 727-735, 1995
 - 16) 津田裕士, 井上 昇, 鈴木 満, 他: 慢性関節リウマチに対するリンパ球除去療法—二重膜濾過血漿交換療法との比較—. *日本アフェリシス学会雑誌* **14**: 244-259, 1995
 - 17) 藤田 新: 慢性関節リウマチ患者に対する白血球除去フィルターを用いたリンパ球除去療法の評価—二重膜濾過血漿交換療法との比較—. *日本臨床免疫学会誌* **13**: 268-276, 1990
 - 18) 日高康雄, 近藤威史, 市川公夫, 他: 新しく開発された白血球除去器を用いた膠原病自己免疫疾患に対するリンパ球除去療法の試み. *人工臓器* **19**: 965-968, 1990
 - 19) 高山公洋, 金森直明, 若狭幹雄, 他: 白血球除去フィルターによる leucocytapheresis—その有効性と補体活性化作用—. *人工臓器* **15**: 1579-1582, 1986
 - 20) 椿 和央, 石川博之, 浦瀬文明, 他: リンパ球除去療法における遠心法および膜フィルター法による比較. *臨床血液* **29**: 2184-2187, 1988
 - 21) Hidaka T, Suzuki K: The mechanism of the efficiency of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis. *Therapeutic Apheresis* **1**: 215-218, 1997
 - 22) Reme T, Portier M, Frayssinoux F, et al: T cell receptor expression and activation of synovial lymphocyte subsets in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **33**: 485-492, 1990
 - 23) Pitzalis C, Kingsley G, Murphy J, Panayi G: Abnormal distribution of the helper-inducer and suppressor-inducer T lymphocyte subsets in the rheumatoid joint. *Clin Immunol Immunopathol* **45**: 252-258, 1987
 - 24) McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al: Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Nature Med* **3**: 189-195, 1997
 - 25) Salmon M, Scheel-Toellner D, Huissoon AP, et al: Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J Clin Invest* **99**: 439-446, 1997
 - 26) Gong JH, Ratkay LG, Waterfield JD, Clark-Lewis I: An antagonist of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) inhibits arthritis in the MRL-lpr mouse model. *J Exp Med* **186**: 131-137, 1997
 - 27) Hahn G, Stuhlmüller B, Hain N, et al: Modulation of monocyte activation in patients with rheumatoid arthritis by leukapheresis therapy. *J Clin Invest* **91**: 862-870, 1993
 - 28) Amano K, Fujimoto K, Amano K, et al: Filter leukapheresis and immune related disease. *Jpn J Apheresis* **13**: 61-64, 1994
 - 29) Ishizaki Y, Sato T, Ikebe S, et al: Effects of lymphocytapheresis with an immunoadsorptive column on 4 patients with multiple sclerosis. *Therapeutic Plasmapheresis* **VIII**: 114-117, 1989