

総 説

膠原病血管病変に対するアフェレシス

津田 裕士・山路 健・木田 一成・金井 美紀・橋本 博史

順天堂大学膠原病内科

Plasmapheresis for Collagen Diseases with Angitis

Hiroshi Tsuda, Ken Yamaji, Kazunari Kida, Yoshinori Kanai and Hiroshi Hashimoto

Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine

Summary Therapeutic Plasmapheresis (PP) had been performed for patients with Collagen diseases, malignant rheumatoid arthritis (MRA), ANCA positive angitis, systemic lupus erythematosus (SLE). PP can remove auto antibodies, immune complexes and some other proteins. PP can improve clinical symptom with angitis, for example, skin ulcer, thrombocytopenia, heper γ -globulinemia etc. PP has been applied to treat collagen disease with angitis.

Key words: collagen disease, malignant rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ANCA

1. はじめに

膠原病における血管病変は様々な大きさのレベルの血管でおこりうる。大動脈に病変の主座をおく大動脈炎症候群から細小動脈に主座をおき血管炎に起因する全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) や悪性関節リウマチ (malignant RA: MRA), ANCA 関連血管炎などがある。これらの疾患の中で治療法の一つとしてアフェレシス療法の行われる疾患は血管炎に関係している疾患と考えられる。そこで本稿では血管炎に起因する疾患を中心にアフェレシス療法の有用性について述べてみる。

2. 悪性関節リウマチ (malignant RA: MRA)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は全身の関節に病変の主座をおく疾患であるが関節外症状を呈する症例もありこのような症例では血管炎を伴うことが多い。このような症例を MRA と呼び RA とは一線を画している。

2.1 臨床像・検査所見

主に小動脈から細小動脈に病変があり、免疫複合体の沈着なども言われている。臨床的には皮下結節、皮膚潰瘍、末梢神経炎が多くみられる。ほかに上強膜炎、臓器梗塞もみられる。検査所見では、 γ -グロブリンが増加、免疫複合体陽性、血清低補体価を認めることが多い。

2.2 治療

薬物療法の基本はステロイド剤であり他に免疫抑制剤の併用も必要となることがある。

2.3 アフェレシス療法の適応

厚生労働省の研究班の報告¹⁾では補助療法として血漿交換療法が積極的に勧められている。その適応は以下の通りである。

- 1) ステロイド剤、免疫抑制剤などで病態の改善が得られない場合や副作用で使用できない場合。
- 2) 免疫複合体陽性、 γ -グロブリン高値などが病態に影響を与えている場合。

2.4 アフェレシス療法の方法

前述の研究班の報告による補助療法は血漿交換療法である。一般には二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis: DFPP), 血漿吸着法 (immuno adsorption plasmapheresis: IAPP) を行われているが期間、施行頻度、回数については一定の見解はない。

また、今後はサイタフェレーシス療法の有用性についても検討が必要であろう。

3. ANCA 関連血管炎

血管炎とは、様々な太さの血管壁もしくは血管周囲を場とする炎症性病変の総称である。

一方、抗好中球細胞質抗体 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) は、1982 年に Davies らによって、蛍光抗体法により急速進行性腎

炎の症例で初めて検出された²⁾。現在では複数の対応抗原が同定され、このうち Myeloperoxidase (MPO) に対する抗体 (MPO-ANCA) や、Proteinase-3 (PR-3) に対する抗体 (PR-3 ANCA) は、臨床的有用性が確立されている³⁻⁵⁾。

ANCA と疾患活動性が関連していると認められ、ANCA が病態形成に関係すると考えられる疾患は結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PN)、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis, MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss syndrome, CSS)、ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's Granulomatosis, WG) 等があり、現在では ANCA 関連血管炎として呼ぶようになった。

特に MPO-ANCA 陽性 MPA は、急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) や間質性肺炎 (interstitial pneumonia, IP)、肺出血を発症することが多く、これらの病態が生命予後を大きく左右するとされている。

3.1 治療

プレドニゾンとサイクロフォスファミドの併用が主流である。またメチルプレドニゾンのパルス療法やサイクロフォスファミドのパルス療法も併用することがある⁵⁾。

血漿交換療法は MPO-ANCA 陽性疾患において、病的自己抗体である MPO-ANCA、及び MPO-ANCA により惹起される血管炎に関連するサイトカイン、ケモカイン類の除去による病態改善に効果があると考えられ施行されている。これまでに主に PE が施行され、MPO-ANCA の低下させるのに有用である。

すなわち、MPO-ANCA 陽性患者血中において、疾患活動期には tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) といった炎症性のサイトカインが上昇を認め、また MPO 抗原量も増加していることを報告されている⁴⁾。

3.2 アフェレシスの方法

血漿交換療法の方法は従来は単純血漿交換 (plasma exchange: PE) のみ有用とされていた^{6,7)}が、我々の知見では二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) も有用であると考えられる。しかし ANCA を吸着する吸着材はまだない。

また近年、顆粒球除去療法を RPGN に施行し、有用との報告もある。ANCA 関連血管炎については今後さらにその施行方法、回数、開始時期について検討

する必要があると見られる。

4. 全身性エリテマトーデス

SLE は自己免疫疾患の一つと考えられ、抗 dsDNA 抗体をはじめ自己抗体が病態に大きく関与し、多臓器に病変をきたす疾患である。

4.1 臨床像

病態の中に血管炎や血栓をきたす病態がある。また、ループス腎炎、皮膚潰瘍、精神・神経症状、血小板減少などをきたす。一方近年、抗リン脂質抗体の存在が明らかになり血栓や血小板減少の習慣流産を引き起こすと考えられている。

4.2 治療

ステロイド療法、免疫抑制療法の効果が不十分な場合、アフェレシス療法が有用になると考えられる。

4.3 アフェレシス療法の方法

病態によりアフェレシスの方法は様々である。PE, DFPP, IAPP などを使い分けなければならない。IAPP に使用する吸着材には抗 dsDNA 抗体を吸着するデキストラン硫酸、フェニールアラニンなどがある。

5. おわりに

膠原病の血管病変に対するアフェレシス療法の有用性について述べてきたが、未だその方法、開始時期、病態についての検討が不十分と考えられ、今後の課題としたい。

文 献

- 1) 松岡康夫: 悪性関節リウマチ、難治性血管炎の診療マニュアル (厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班, 班長: 橋本博史), p. 35-40, 2002
- 2) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody. Possible arbovirus aetiology. *Br Med J* **285**: 606, 1982
- 3) Falk RJ, Jannette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patient with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* **318**: 1651-1657, 1988
- 4) Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, et al: Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* **40**: 256-264, 1993
- 5) 橋本博史: 全身性血管炎. 最新医学 **53**: 193 (1499), 1998
- 6) Glockner WN, Sieberth HG, Wichmann HE, et al: Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: A controlled, multi-center study. *Clin Nephrol* **1**: 1-8, 1988
- 7) Cole E, Cattran D, Magil A, et al: A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* **20**: 261-269, 1992