

総 説

関節リウマチに対する大量血球処理白血球除去療法

齋藤和義・田中良哉

産業医科大学医学部第一内科学講座

Enhanced Effect of High-Dose Leukocytapheresis Using a Large Filter in Rheumatoid Arthritis

Kazuyoshi Saito and Yoshiya Tanaka

The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Summary Although the recent development of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), including biological agents, has created a wide range of therapeutic options for rheumatoid arthritis (RA), there are many patients who insufficiently respond to multiple DMARDs or who cannot receive DMARDs because of complications and infections. Leukocytapheresis (LCAP) is reported to suppress disease activity in patients with active RA refractory to multiple DMARDs. We conducted a multi-center, open-label clinical study in order to evaluate the efficacy of high-dose LCAP using a large filter (CS-180 S) in refractory RA. High-dose LCAP was performed for 3-5 sessions at 1-week intervals using a CS-180 S; the treatment involves the removal of leukocytes from a higher blood volume per body weight (100 ml/kg). Similar data with conventional LCAP (60 ml/kg) using a standard filter, CS-100, were compared as a control (CS-100 group). The CS-180 S group exhibited significant improvements in each item of 28-joint disease activity score (DAS 28) after treatment although the CS-100 group did not demonstrate such improvements in the CRP level and the ESR. According to the EULAR improvement criteria, 60% and 45% of the patients from the CS-180 S and CS-100 groups achieved moderate or better responses, respectively, at 4 weeks after treatment. High-dose LCAP may enhance the suppression of RA disease activity.

Key words : rheumatoid arthritis, leukocytapheresis, extracorporeal circulation

1. はじめに

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜を病変の主座とする全身性自己免疫疾患である。30~50歳台の女性に好発し、本邦では約70万人の患者が存在する。RAの病態の根底には、自己反応性T細胞の滑膜での集積およびリンパ球が産生する炎症性サイトカインによる滑膜炎病態の進展・慢性化が存在する。この結果、関節腫脹、疼痛などの症状が齎され、さらには、関節破壊への進展が必至である。RAの薬物療法は、消炎鎮痛作用を有し炎症・疼痛、QOL改善効果を目的とする抗炎症薬 (NSAID) や少量ステロイド薬による対症療法、ならびに、自己反応性リンパ球の是正、さらには関節破壊抑制効果を目的とするメトトレキサート (MTX) を中心とした抗リウマチ薬 (DMARD) による根本療法の二本立てを基本とする。さらに、最近では特定の標的分子制御を目的とした生物学的製剤による治療が登場し、DMARDでの治療

効果不十分症例においても疾患制御が可能となった。しかしながら、有害事象、合併症などにより薬物治療が困難である症例も少なからず存在する。ここで、サイタフェレーシス療法は、白血球、特に免疫担当細胞、組織障害性Tリンパ球や、顆粒球などを除去または修飾して病態を改善させる治療であるが、非常に安全性が高く有用な治療法である。しかも近年導入されている大型カラムを用いた大量血球処理法は従来の方法の有効性をさらに改善させており、難治性RAに対する治療法として期待されている。本稿では、RAに対する白血球除去療法に関してその有用性、作用機序、大量血球処理法の特徴などに関して概説する。

2. 関節リウマチに対するサイタフェレーシス療法

2.1 Leukocytapheresis (LCAP) 療法の開発

RAでは自己反応性T細胞の滑膜での集積およびリンパ球が産生する炎症性サイトカインによる滑膜炎病態の進展・慢性化が存在する。この炎症の遷延は、

軟骨や骨破壊へと進展し、骨・関節の変形さらには日常生活機能不全をもたらす。RA の治療は、炎症の沈静および自己反応性リンパ球の是正を目的とするが、近年では骨・関節の機能障害を防止のためには発症早期から治療介入の必要性が提唱されている。しかし、既存の薬物療法に対して効果不十分であったり、有害事象のため薬剤を使用できない症例も少なからず存在している。斯様な症例に対して、病態形成に重要な役割を担う白血球を物理的に排除することにより疾患活動性を制御するアフエリシス療法が考案された。

繊維フィルターを用いた膠原病リウマチ性疾患への白血球除去療法の試みは、1985年順天堂大学で全身性エリテマトーデス患者に輸血用白血球フィルター「セパセル」(旭メディカル社)を用いたのが最初の試みである¹⁾。当初、患者から数百 ml の血液を採取して、フィルターにて白血球を除去したのちに患者に返血することを繰り返した。この方法では、非常に時間がかかり患者に負担がかかることより、旭メディカル社は、1988年に体外循環用白血球除去療法器を開発した。白血球除去フィルターは、輸血時の副作用 (graft versus host disease, GVHD) を防止する目的で用いられていたが、そのフィルターにはポリエチレンテレフタレート極細繊維の不織布が使用されていた。この繊維を充填したカラム (セルソーバ) を作成して、血中から白血球を効率的に除去する LCAP 療法が誕生し、その後その有用性が確認され、2004年4月から RA の治療に保険収載された。

セルソーバには、ポリエチレンテレフタレート性の不織布がスパイラル状に巻かれて充填されており、粘着と濾過により白血球が除去される。除去率は、顆粒球と単球がほぼ 100% で、リンパ球と血小板が約 30~60% である。白血球除去効率は、フィルター繊維径が小さいほど良好である。同一重量の繊維を容器につめた際に、繊維径の小さい繊維ほど容器内部空間の細分化の程度が大きくなり、繊維と繊維の間隙である孔径が小さくなることより濾過効率が高くなる。繊維径が小さいほど血液と接触する表面積が大きくなり、異物への粘着性が高い白血球はより効率的に捕捉されて除去される。このため平均繊維径 1~3 μm の不織布が主に用いられている。セルソーバには CS-180, CS-120, CS 100 の 3 タイプがあるが、最初に開発された製品は「CS-180」であり、処理血流量 30~60 ml/min, 処理血液量 5~6 l, 除去白血球数 1~5 \times 10¹⁰ 個を目標に作成され、平均繊維直径 1.8 μm の不

織布を約 21 g 充填していた。その後、疾患によっては血液凝固状態なども異なり、カラム入口圧の上昇を減じるために、血液処理流速を下げるなどの対応が必要となったことから、不織布量を減少 (約 4 g) した「CS-120」、さらに流れを改良した「CS-100」が開発された。すなわち、セルソーバの開発は、フィルター充填量を減らすこと、フィルター繊維径を大きくすることなど、性能を少し下げることで血液の流れを改善してきた。しかし、白血球除去量を増やし治療効率を向上させるためには、より多くの白血球を、より多量の血液から除去することが必要となった。白血球除去効率向上のためには、小さな繊維径であることが望ましいが、一方で生じるカラム入口圧上昇を克服することが必要であった。そこで、繊維径の比較的小さい不織布かつ施行中のカラム入口圧上昇を防止する新規構造のフィルターが開発され実用化された (CS-180 S)²⁾。

2.2 RA に対する leukocytapheresis (LCAP) 療法の適応

RA に対する LCAP の保険上の適応基準は、活動性が高く薬物療法に抵抗する RA 患者または、発熱などの全身症状と多関節の激しい滑膜炎を呈し薬物療法に抵抗する急速進行型 RA 患者であって、以下の 2 項目を満たすもの。1. 腫脹関節数 6ヶ所以上。2. ESR (赤沈) 50 mm/h 以上または CRP 3 mg/dl 以上とされる。TNF 阻害療法のガイドラインと腫脹関節数に関しては同じであるが、ESR 26 mm/h あるいは CRP 2.0 mg/dl 以上の基準と比較したとき、やや厳しい基準となっている。治療期間は、1クール週 1回で計 5回。1回の治療の処置料 2,000 点である。

2.3 Leukocytapheresis (LCAP) の作用機序

LCAP がなぜ奏効するかに関しての詳細な研究は少ない。骨髄からの未分化細胞、あるいは炎症局所からの活性化白血球の動員、炎症局所への細胞浸潤の抑制、サイトカインバランスの是正、活性化血小板の除去などがその機序として考えられている。LCAP 治療直後に、一過性に末梢血白血球が増加し、この際多能性造血幹細胞や顆粒球-単球系前駆細胞などの未分化細胞も末梢血に出現することが明らかになっている。この現象は、特に大量血球処理の際に顕著であることが報告されている。さらに、RA 患者末梢血では健常人と比較して naïve T 細胞が減少しているが、LCAP 直後に認められる一過性の血球上昇時には増加する傾向があり、この際に effector memory T cells/cen-

tral memory T cells ratio が低下する³⁾。また、RA では、関節液中の CD 4+DR+, CD 4+CD 25+, CD 4+CD 71+T 細胞のような活性化 T 細胞や CD 4+CD 29+T 細胞 (ヘルパーインデューサー/メモリ T 細胞) が有意に増加している。LCAP を繰り返し施行すると、斯様な関節中に集積している活性化 T リンパ球の末梢血液中の比率が増加する⁴⁾。さらに、サイトカインに及ぼす影響を調べた研究では、抗炎症性サイトカインである IL-10 が LCAP 施行後に増加し、この変化は疾患活動性の制御と相関していることが示されている。一方、炎症性サイトカインである TNF α , IL-15 やケモカインである RANTES の低下が認められた⁵⁾。以上の結果から、活性化白血球が炎症滑液局所から末梢血中への逆ホーミングや、末梢血のサイトカインバランス是正が効果発現に関与することが示唆されている。

3. 関節リウマチに対する大量血球処理 LCAP 療法

治療抵抗性 RA に対する通常の LCAP 療法、すなわち 1 回当りの血液処理量目標量 3,000 ml で 1 週毎に計 5 回施行する方法では、表 1 に示したように、治療終了後 1~4 ヶ月での ACR (アメリカリウマチ協会: American College of Rheumatology) の治療評価基準で治療効果の最低基準である ACR 20 を満たした症例は 65~80%, 患者満足度を十分に満たすレベルと考えられる ACR 50 改善率は 15~25% とされる (表 1)^{6,7)}。我々は、九州内の多施設共同研究 (九州リウマチ LCAP 検討会) にて大型 CS-180 S カラムを用いた大量血球処理白血球除去療法の有用性を検討

した⁸⁾。2005 年 9 月~2006 年 8 月に疾患活動性の高い RA 35 症例に対して、大型白血球除去カラム CS-180 S を使用して平均 100 ml/kg の大量血球処理を施行した。選択基準は保険適用条件と同じ、腫脹関節数 6 関節以上、ESR \geq 50 mm/h または CRP \geq 3 mg/dl とした。治療方法: CS-180 S を用い、血液処理量 100 ml/kg を目標として LCAP 1 回/週 \times 5 回施行。評価方法: 治療 4 週後および終了 8 週後に DAS 28-CRP にて評価した。登録症例 32 例中、中断症例 1 例、この症例は LCAP 1 回目の 7 日後に発熱のため、2 回目以降の LCAP を中止 (因果関係は不明)。4 週データを欠損する 1 例を除いた、30 例を治療 4 週評価症例とした。有害事象に関して、因果関係の疑われる貧血が 2 例認められた。

患者背景は、男女比は 1:2, The European League Against Rheumatism (EULAR) の DAS (Disease activity score) 28 での疾患活動性は、高度が 25 例、中等度が 5 例、ステージ III, IV は 7 割以上を占めていた。併用治療として、ステロイドは 90 (27/30) %, 抗リウマチ薬は 83 (25/30) % で MTX は 53 (16/30) % に使用されていた (表 2)。LCAP 実施状況は、CS-180 S を用いて 26 例で 5 回の処理が行われ、1 回当りの血液処理量は平均 5.12 l, 体重当りでは 103.0 ml/kg の大量血球処理が施行された (図 1)。LCAP 治療 4 週後の DAS 28 有効性評価では、疼痛関節数、腫脹関節数、患者全般評価、CRP, ESR, DAS 28-CRP, DAS 28-ESR の全ての項目で有意な改善が認められた (表 3)。DAS 28-CRP 改善率は、good response 19%, moderate

表 1 関節リウマチに対する LCAP 療法の効果

報告者	Hidaka ら ⁶⁾	Ueki ら ⁷⁾	Onuma ら ⁹⁾	Eguchi ら ⁸⁾
血液処理法	通常	通常	大量	大量
試験方法	2 重盲検オープン	オープン	オープン	オープン
症例	抗リウマチ薬 抵抗性症例 (32 例) うち MTX 使用例 (32%) LCAP 群 25 例 対照群 7 例	抗リウマチ薬 抵抗性症例 (25 例) うち MTX 使用例 (31%)	抗リウマチ薬 抵抗性症例 (9 例) 全例 MTX 不応	抗リウマチ薬 抵抗性症例 (30 例) うち MTX 使用例 (53%)
治療回数	1 回/週 \times 3 回	1 回/週 \times 3 回	1 回/週 \times 5 回	1 回/週 \times 5 回
評価時期	治療終了 1 週間後	治療終了 4 週間後	治療終了 8 週間後	治療終了 4 週間後
有効性				
ACR 20 改善率 (%)	79% (19/24 例)	64% (16/25 例)	78% (7/9 例)	
ACR 50 改善率 (%)	25%	16%	56%	
DAS 28-CRP 改善率				good response 19%
有害事象	2 回/75 回 嘔気・めまい	0 回/75 回		moderate response 55%
				35 例中 2 例 貧血

response 55%の合計74%であった。また、LCAP治療8週後のDAS 28有効性評価においても、4週間後評価と同様に、全ての項目で有意な改善が認められ、DAS 28-CRP改善率は、good response 16%, moderate response 48%の合計64%であった。

2004年から2006年までの九州リウマチLCAP研究会に登録された全症例137例のデータとの比較において、疼痛関節、腫脹関節、VAS、DAS 28-CRPに関して、従来のCS-100カラムを用いた3,000 mlの

血液処理による治療群、CS-180 S群共に治療前後で比較したところ有意な改善を認めた。特に、CS-100, 180 Sの群間比較では、従来法では検出できなかったCRP、ESR値における統計学的に有意な改善を大量血球処理法では認めた(図2, 3)。CS-180 Sによる大量血球処理LCAPは、重篤な有害事象を伴うことなく、抗リウマチ作用を増強することが明らかとなった。

(本臨床研究は、九州リウマチLCAP研究会によるものであり、参加施設は、市民の森病院膠原病・リウマチセンター、鹿児島赤十字病院リウマチ科、近藤リウマチ整形外科クリニック、長崎内科・リウマチ科病院、国立病院機構九州医療センター、佐世保中央病院リウマチ科、厚生会虹が丘病院、長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科、産業医科大学医学部第一内科、久留米大学、熊本整形外科病院である。)

一方、山路らも、従来法のセルソーバCS-100を用いた3,000 mlの血液処理による治療効果は、ACR 20を満たした症例は66.7%、ACR 50を満たした症例が22.2%であり、治療終了時の効果は治療終了12週間後までは持続したことを報告している。一方、セルソーバCS-180を用いた白血球大量血球処理法では、ACR 20 77.8%、ACR 50 44.4%と改善し、寛解基準と考えられるACR 70%まで到達した症例が22%に認められたことを示した⁹⁾。従来法では、このような著効症例は認められず、大量血球処理法の有用性が明

表2 大量血球処理LCAPを施行した関節リウマチ患者背景

検討症例数	30
年齢(歳)	58.4±10.6
性別(男:女)	11:19
罹病期間(年)	13.7±10.8 (n=29)
体重(kg)	51.1±12.2
疾患活動性(EULAR基準)	
高(5.1<DAS 28)	25
中(3.2<DAS 28≤5.1)	5
低(DAS 28≤3.2)	0
ステージ(I, II, III, IV)	3, 6, 7, 14
クラス(1, 2, 3, 4)	1, 20, 9, 0
ステロイド薬	27/30 (90%)
抗リウマチ薬	25/30 (83%)

mean±SD

EULAR: The European League Against Rheumatism, DAS: Disease activity score.

インフリキシマブ4(13%), エタネルセプト2(7%), メトトレキサート16(53%), サラゾスルファピリジン6(20%), ミゾリビン6(20%), プシラミン2(7%), シクロスポリン3(10%), タクロリムス2(7%), D-ペニシラミン1(3%)。

使用カラム(CS-180S)
LCAP処理回数(4, 5回)
1回血液処理量(L)
体重当たり1回血液処理量(ml/kg)

30例
4, 26例
5.12 ± 0.99
103.0 ± 20.6

mean ±SD

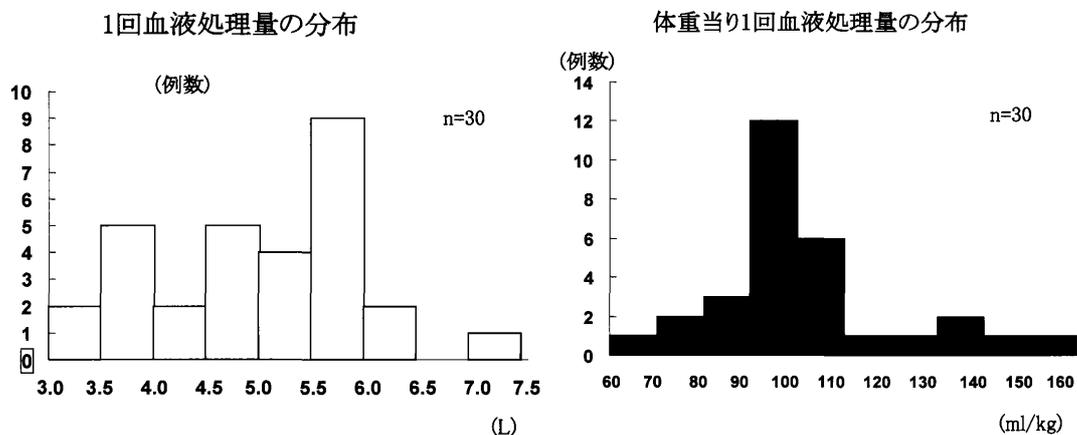


図1 大量血球処理LCAP実施状況

表3 大量血球処理 LCAP 終了4週後 DAS28 有効性評価

	LCAP 開始直前	LCAP 終了4週後	p 値†
検討症例数	30	30	
DAS 28 圧痛関節数 (個)	11.43±7.09	5.37±5.49	<0.01
DAS 28 腫脹関節数 (個)	6.20±4.22	3.00±3.65	<0.01
全般評価 (100 mm VAS)	67.0±22.5	44.4±24.1	<0.01
CRP level (mg/dl)	3.93±2.29	2.66±2.26	<0.01
ESR (mm/h)	81.0±32.3	66.0±31.2*	<0.01
DAS 28-CRP	5.58±1.14	4.09±1.33	<0.01
DAS 28-ESR	6.37±1.24	4.98±1.30*	<0.01
DAS 28-CRP 改善		22 (73%)	
good response		6 (20%)	
moderate response		16 (53%)	

* n=28, † Wilcoxon の符号付順位和検定.

mean±SD

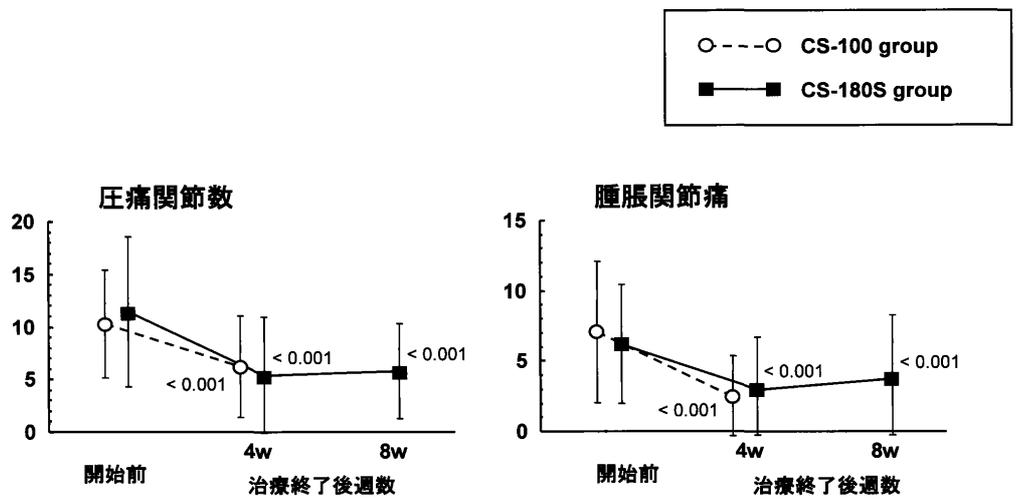


図2 従来法と大量血球処理 LCAP の治療効果(1) (文献8)より改変)

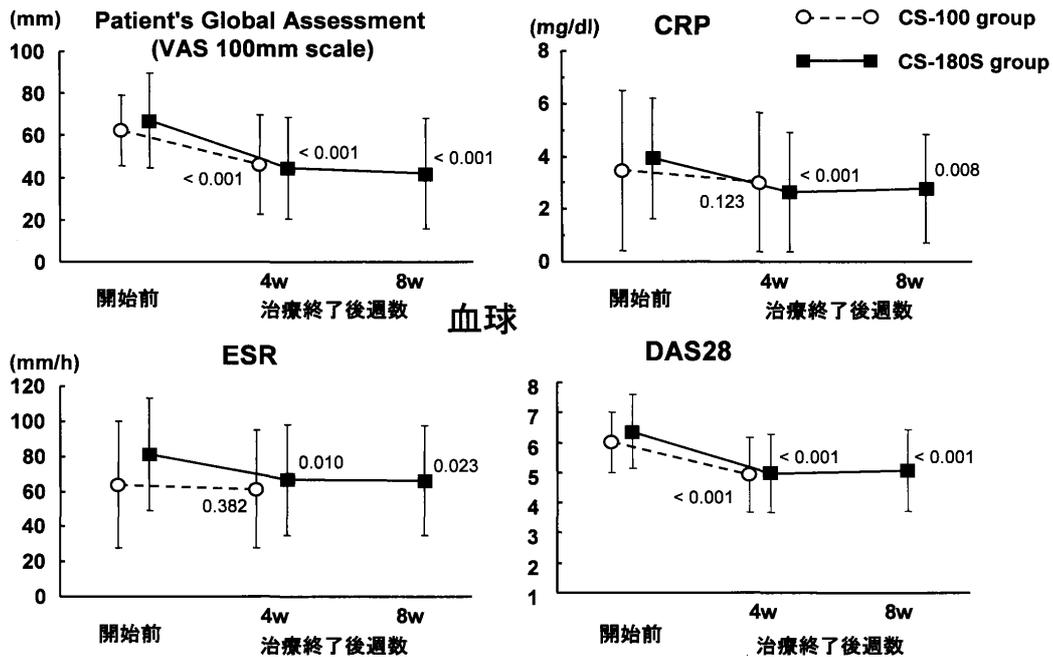


図3 従来法と大量血球処理 LCAP の治療効果(2) (文献8)より改変)

らかにされた。さらに、EULARの改善基準での治療効果を51症例で検討したところ、大量血球処理ではDAS 28-CRPのgood responseが4週後に35.5%、12週後に39.2%、moderate response以上が4週後で52.9%、12週後で60.8%であった。

大量血球処理と従来法の比較に関して表1にも示したが、ACR改善率で20程度であれば基本的に従来法でも達成しうるが、ACR 50%以上に匹敵するような高い改善において大量血球処理法は優れ、特に寛解に近い治療反応性も期待しうるという点で従来法との大きな相違点であると考えられる。

4. Leukocytapheresis (LCAP) 療法の特徴と位置づけ

RAに対する治療は、ACRの2002年ガイドライン、2008年の推奨においても基本的には、MTXを中心としたDMARDであることには変わりないが、効果不十分であったり、有害事象、臓器障害や感染症などの併存疾患などのために導入できない場合も少なくない。このような場合に、単独あるいは薬物療法と併用して効果が期待できる重要な治療法であると考えられる。その効果は、種々の報告によるとACR 20改善率で60~70%、ACR 50で15~20%と考えられる。他の多くのDMARDと同様に、早期RAに対して有効率が高く、即効性には乏しく施行3回目程度から臨床効果が明らかとなる傾向がある。腫脹関節数、圧痛関節数、身体機能評価において著明な改善が認められるものの、ESR、CRPの改善に関しては軽微な傾向があった。しかしながら、大量血球処理法によりその効果は増強され、施行による有害事象は、体外循環による嘔気、血圧低下などで、中断を余儀なくされるような重篤なものはほとんど認められない。特に、長期的な加療の経過においても感染症発症の有害事象は無く、他の抗リウマチ薬や生物学的製剤投与開始は困難である感染症からの回復早期での使用などにおいても有用と考えられる。また、多彩な有害事象にて抗リウマチ薬のほとんどが使用できないような場合でも、多くの場合導入可能である。

5. おわりに

2004年4月にRAに対してLCAPが保険適応とな

った。現在本邦では、抗TNF α 抗体などの生物学的製剤や強力な免疫抑制薬などが脚光をあびているが、これらの薬剤も時には重篤な副作用を発現することがあり、感染症の治療中など使用できない症例も認められる。斯様な治療困難症例を中心にLCAPは考慮すべき治療の選択肢の一つと考えられる。作用機序の詳細な検討、骨破壊を抑制しうるか、中止後の再燃抑制、治療費が決して安くないなどの課題は残るが、一方で重篤な副作用もほとんど認めず、患者合併症などに左右されない、多剤に有害事象を呈する症例にも使用可能など多くの利点がある。さらに、これらの長所は、大量血球処理により副作用を増強させること無く向上することが明らかになっており、RA治療体系全体におけるLCAPの位置づけに関して、本邦でももう一度見直す時期に来ていると考えられる。

文 献

- 1) 橋本博史, 津田裕士, 横山真和, 他: 治療としてのリンパ球アフェレーシス. 臨床血液 **26**: 1892-1897, 1985
- 2) 岩元 潮, 植木幸孝: 体外循環治療用白血球除去治療器の開発. 日アフェレシス会誌 **19**: 38-41, 2000
- 3) 山路 健: 関節リウマチに対する白血球除去療法の効果とそのメカニズム. 日アフェレシス会誌 **26**(Suppl 3): 58, 2007
- 4) Hidaka T, Suzuki K: The mechanism of the efficiency of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis. Ther Apher **1**: 215-218, 1997
- 5) Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M, 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
- 6) Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, et al: Filtration leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum **42**: 431-437, 1999
- 7) Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, et al: Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) **39**: 165-171, 2000
- 8) Eguchi K, Saito K, Kondo M, et al: Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol **17**: 481-485, 2007
- 9) Onuma S, Yamaji K, Kempe K, et al: Investigation of the clinical effect of large volume leukocytapheresis on methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. Ther Apher Dial **10**: 404-411, 2006