

白血球除去療法が有効であった治療抵抗性成人発症 Still 病 2 症例の検討

小田井 剛・山本 真寛・緒方 浩顕・衣笠 えり子

昭和大学横浜市北部病院内科

1. 緒 言

成人発症 Still 病 (AOSD) は, 1971 年 Bywaters らによって報告¹⁾された全身性炎症性疾患である。発熱, 消退しやすい皮疹, 咽頭痛, 筋痛, 関節炎, リンパ節腫脹, 肝脾腫を特徴とする。10 万人あたりの発病率は男性で年間 0.22 人, 女性で 0.34 人²⁾と稀な疾患で, 男女比 1 : 2 と女性に多く, 約半数が 16~35 歳に発症する³⁾。通常自己抗体は陰性である。病因は不明であるが, 感染などの環境因子によって T 細胞やマクロファージが活性化され, IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α などの炎症性サイトカインの増加^{4,5)}を認める。本疾患の病態としては, マクロファージと T リンパ球の異常な活性化と, 引き続き高サイトカイン血症が発症に関与していると考えられている^{6~8)}。治療は NSAIDs, ステロイドホルモン, DMARDs や免疫抑制剤が使用される。本稿では治療抵抗性 AOSD に白血球除去療法 (LCAP) を行った 2 症例を報告する。

2. 症 例

2.1 症 例 1

患者 : 32 歳中国人女性, 妊娠 14 週。

現病歴 : 入院 9 日前, 咽頭痛が出現し, 入院 4 日前には 38°C 台発熱, 関節痛, 両大腿前面の皮疹がみられようになり持続した。皮疹は両上下肢・腰背部まで拡大を認めた。入院 2 日前に近医で抗菌薬処方されるも改善なく, のちに嘔気, 嘔吐を認め, 当院救急を受診, 精査加療目的で緊急入院となった。

既往歴 : 妊娠・出産歴なし。

生活歴 : 喫煙なし, 飲酒なし。

家族歴 : 母, 乳癌。

薬歴 : 葛根湯, デキストロメトर्फアン 15 mg, セフカペン 100 mg, チペピジン 20 mg, サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合錠。

アレルギー歴 : 特記なし。

入院時現症 : 身長 156 cm, 体重 47.2 kg, 体温 38°C, 血圧 110/70 mmHg, 心拍数 121 回/分。扁桃は発赤腫大し白苔が付着。腹部平坦は軟・圧痛なし, 肝脾腫不明瞭。境界明瞭で癒合傾向を伴う紅斑を四肢, 背部に認めた。関節の腫脹, 圧痛はなし。

検査所見 : WBC 24,310/ μ l (桿状 8%, 分葉 86.5%), ESR 137 mm/h, CRP 16.5 mg/dl, AST 53 IU/l, LDH 396 IU/l, 血清フェリチン 2,920.9 ng/ml, RF, 抗核抗体, 抗 dsDNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗好中球細胞質抗体はいずれも陰性であった。HBs 抗原陰性, 抗体陽性, HBc 抗体陽性, HBe 抗原陰性, 抗体陽性, HBVDNA 定量 (PCR 法) は検出せず, 梅毒, HCV, パルボウイルス IgM, HTLV-I 陰性, CMV, EBV, HIV, 風疹抗体は既感染パターンであった。その他の感染症マーカー, 腫瘍マーカーも陰性であった。各種培養, 胸部レントゲン, 腹部超音波でも腫瘍性病変や膿瘍など, 炎症の原因となる病変は認められなかった。

治療経過 : 山口らの成人発症ステイル病分類基準⁹⁾を満たしたため AOSD と診断した。臨床経過を図 1 に示す。診断後, プレドニゾロン 25 mg (0.5 mg/kg) より開始したが, 効果不十分のため 50 mg へ増量するも十分な改善がみられなかった。加えて, ステロイドや持続炎症に伴う耐糖能障害も併発したために妊娠糖尿病に準じた管理を行った。HBV 既感染を有し, ステロイド治療抵抗性もあるために免疫抑制剤治療を併用せず, 第 32 病日目から LCAP を 2 回/週 (吸着カラム Cellsorba CS-100, 血漿処理量 3,000 ml : 50 ml/min \times 60 分) のスケジュールで開始した。その後, 解熱し他の症状も消失, 急性期炎症反応や血清フェリチン値も改善した。PSL の胎児毒性リスクが低い 20 mg 以下まで速やかに漸減を行った後は LCAP 施行頻度を週 1 回とした。以降も再燃なく経過し, 第 133 病日妊娠 34 週 4 日目に前期破水のため帝王切開を実施し, 1,878 g 男児を無事出産した。その後, PSL 10 mg まで漸減し, LCAP は出産後には 2 週に 1 回としたが, 再燃なく経過, 合計 31 回実施した。LCAP 終

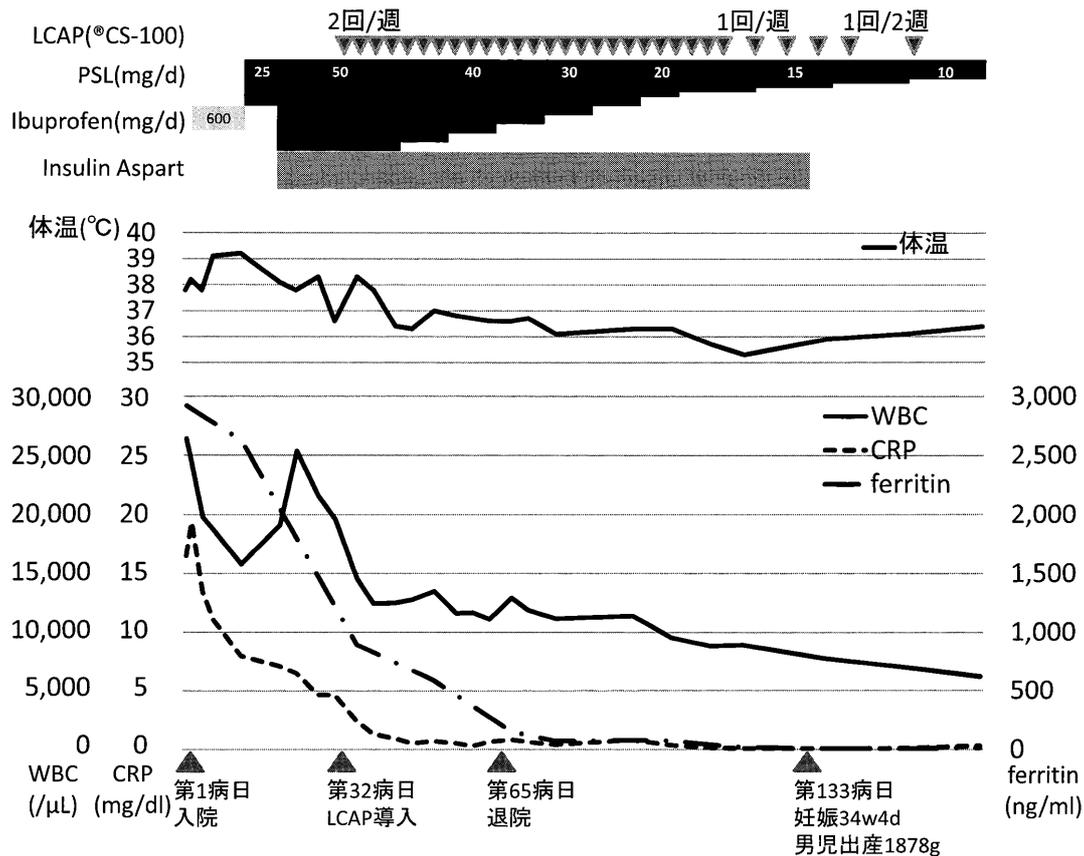


図1 症例1 治療経過

ステロイド治療抵抗性 AOSD に対し入院第 32 病日目に LCAP 2 回/週の頻度で実施。解熱、WBC、CRP、FER も改善。PSL 胎児毒性リスクが低い 20 mg 以下まで漸減し LCAP は 1 回/週の頻度とした。以降も再燃なく経過、出産後 LCAP も 1 回/2 週の頻度へ延長し合計 31 回で終了した。LCAP 終了後も再燃なく経過した。

了後も再燃なく経過し、発症 8 か月には PSL 5 mg/日
まで漸減可能であった。

2.2 症例 2

患者：49 歳日本人男性。

現病歴：48 歳時に AOSD を発症した。WBC 14,490 (桿状 1%，分葉 87%，リンパ球 10%)，ESR 101 mm/h，CRP 9.89 mg/dl であり，関節炎，上半身や四肢伸側の皮疹に加え，肝機能障害 (AST 117 IU/l，ALT 159 IU/l，LDH 391 IU/l，ALP 491 IU/l，T-bil 0.7 mg/dl)，血清フェリチン (2,643.7 ng/ml) の上昇を認め，各種培養や画像検査から感染症や悪性腫瘍は否定され，かつ AOSD 診断基準を満たし診断に至った。診断後，PSL 40 mg/日，シクロスポリン (CsA) 投与にて症状改善を認めた (図 2，1 回目入院)。改善後，PSL，CsA を緩徐に漸減を行った。治療開始より 7 か月経過し，PSL 5 mg/日，CsA 50 mg/日まで漸減を行ったところ発熱，関節痛及び皮疹が再燃した。PSL 30 mg/日，CsA 150 mg/日まで増量行いも症状

改善がみられないために，加療目的にて入院となった (図 2，2 回目入院)。

既往歴：過活動膀胱 (46 歳時)。

生活歴：喫煙なし，飲酒ビール 700 ml/日，職業：技術職。

家族歴：父，大腸癌。

薬歴：オメプラゾール 20 mg，アルファカルシドール 0.5 μg，アロプリノール 100 mg，シクロスポリン 150 mg，エトドラク 400 mg，プレドニゾン 30 mg。

アレルギー歴：特記なし。

入院時現症：身長 172.5 cm，体重 74.5 kg，体温 36.7°C，血圧 102/66 mmHg，心拍数 66 回/分，両手関節腫脹，疼痛あり，両大腿部皮疹を認めた。

検査所見：WBC 19,320/μl (分葉 95%)，ESR 103 mm/h，CRP 14.48 mg/dl，AST 91 IU/l，LDH 333 IU/l，血清フェリチン 2,656.6 ng/ml。各種培養陰性，クオンティフェロン陰性，全身造影 CT・心臓超音波検査上，明らかな所見はみられなかった。

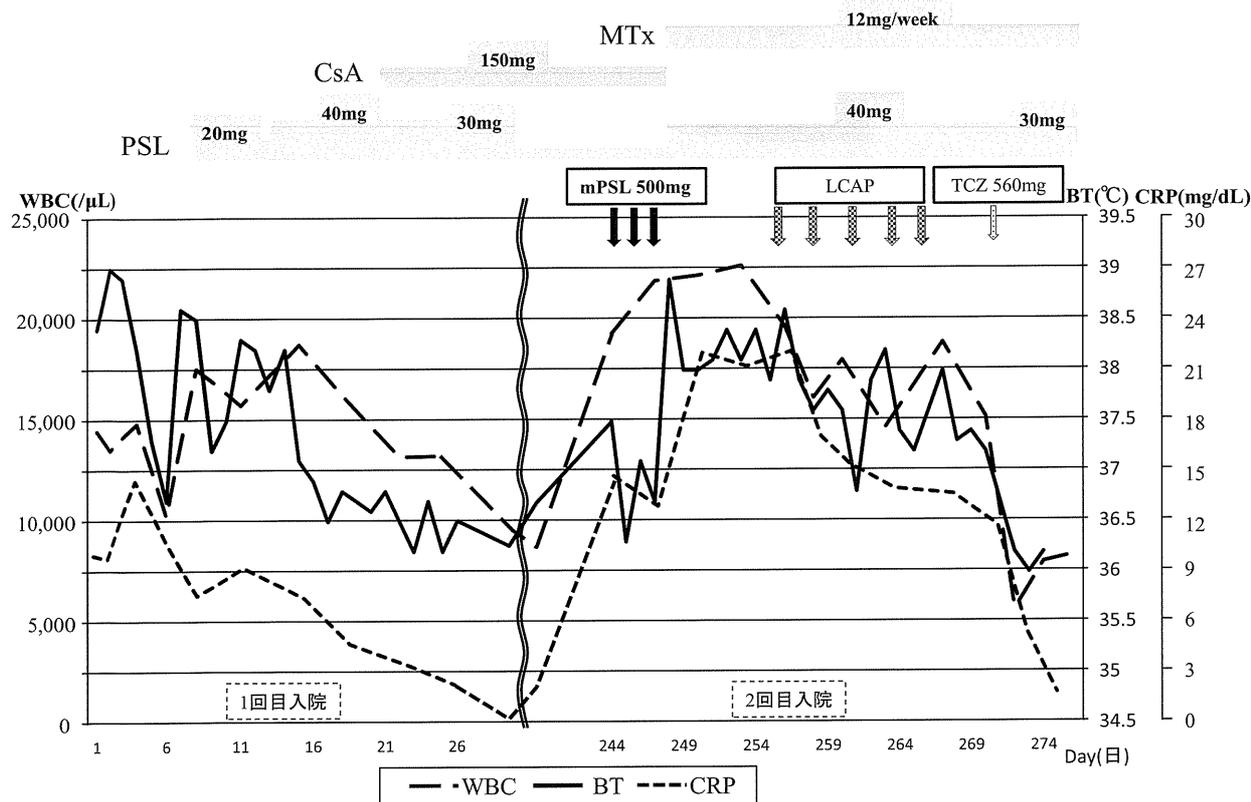


図2 症例2 治療経過

AOSD 診断後、PSL：40 mg/日、CsA 投与にて症状改善を認めた（1 回目入院）。治療開始より7 か月経過し、PSL：5 mg、CsA：50 mg まで漸減を行ったところ AOSD 再燃。PSL：30 mg、CsA：150 mg まで増量するも症状改善認めず入院（2 回目入院）。mPSL：500 mg×3 日間、後療法 PSL：40 mg/日投与、MTX 併用し 10 mg/週まで漸増行っても改善得られず LCAP 2 回/週の頻度で計 5 回実施。その後 TCZ 560 mg 併用も行い以降、寛解導入に至った。

治療経過：活動性感染症、腫瘍性病変の併発認められず原疾患再燃と判断した。ステロイドパルス療法（mPSL 500 mg×3 日間）、後療法 PSL 40 mg/日を投与した。免疫抑制剤を CsA からメトトレキサートに変更し 10 mg/週まで漸増を行った。その後も自覚症状や検査所見の改善は得られず、2 回目入院後 12 日目より LCAP（2 回/週、吸着カラム Cellsorba CS-180S、血漿処理量 4,000 ml、50 ml/min×80 分）、計 5 回実施した。更に入院後 26 病日目にトシリズマブ 560 mg（8 mg/kg 4 週間毎）併用も行った。集学的治療の結果、病状の改善を認め入院後 31 病日目に退院となった。

3. 考 察

AOSD において、ステロイドホルモンのみで寛解導入が出来ない症例や減量が困難な症例では、免疫抑制薬や生物学的製剤を併用する。近年は TNF 阻害薬や IL-6 受容体阻害薬、海外においては IL-1 受容体拮抗薬や抗 CD20 抗体の有効性が多数報告されている¹⁰⁾。

症例 1 は妊娠中に発症した PSL 治療抵抗性 AOSD で、治療選択を考慮する上で胎児毒性を重視した。免疫抑制薬はすべて胎盤を通過するため、胎児の骨髄抑制や子宮内胎児発育遅延、早産などの胎児毒性を有する。また、生物学的製剤の妊娠中の使用に関する安全性については情報が少なく、添付文書上有益性投与となっている。また症例 1 は耐糖能障害も問題であった。高容量のステロイド使用に加え疾患活動性が高いため、血糖コントロールも不安定であった。耐糖能障害合併妊娠における母体・胎児合併症も懸念され速やかな疾患活動性の制御とステロイド漸減も求められた。更に、症例 1 は HBV 既感染を有していた。生物学的製剤や免疫抑制剤使用時における HBV 再活性化が近年報告されている。HBV 再活性化による重篤な肝炎発症に加え、母子水平感染のリスクも伴う。LCAP による HBV 再活性化の報告はなく、また効果発現機序を考えると再活性化のリスクは稀と考えられた。

AOSD に対する LCAP 実施報告例を Pub-MED にて検索したところ 1 例に留まった。Izumi らは mPSL

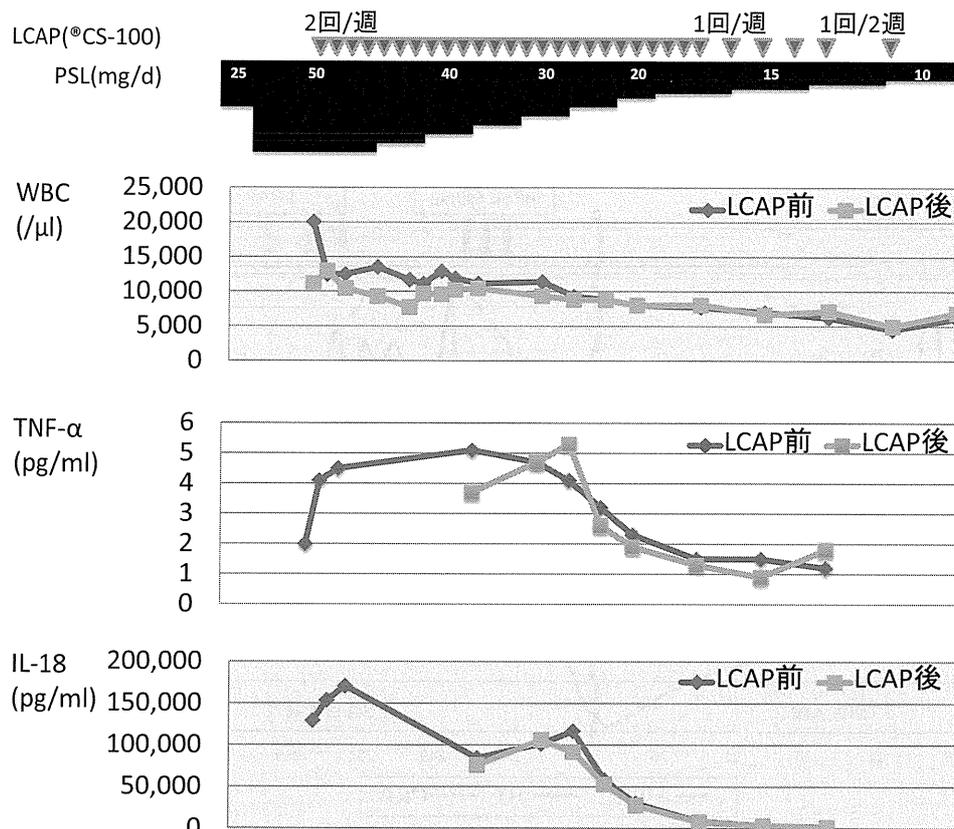


図3 LCAP実施前後WBC、血清TNF- α ・IL-18値及び、その経時的推移

LCAP実施後においてWBC、TNF- α 、IL-18いずれも低下した。またLCAPを繰り返す行うことで、WBCやTNF- α 、IL-18値は経時的に低下傾向を認めた。炎症性細胞やTNF- α ・IL-18がLCAPによって除去されている、と推測される。

パルス、PSL大量療法、効果不十分例に対しLCAP、CsA併用療法の有効性を報告している¹¹⁾。作用機序はまだ十分な解明に至っていないが、一つの仮説として、①活性化された末梢血白血球の除去や、②IL-6、IL-18、TNF α といった炎症性サイトカインの除去が考えられている^{12,13)}。症例1におけるWBC、TNF- α 、IL-18値を図3に示す。LCAP実施前後でWBC、TNF- α 、IL-18いずれも低下しており、炎症性細胞やTNF- α ・IL-18がLCAPによって除去されていると推測された。またLCAPを繰り返す行うことで、WBCやTNF- α 、IL-18値は経時的に低下傾向を認めた。有効性も継続してみられステロイド漸減後も再燃なく経過している。Izumiらの報告や症例2のように免疫抑制剤・生物学的製剤の併用療法としての役割だけではなく、症例1のように病因関連物質や活性化炎症性細胞の直接除去による寛解導入療法としての役割も期待できる。

安全性に関して、母体・胎児ともに重篤なものは非常に稀である。白血病や潰瘍性大腸炎、関節リウマチ

の妊婦例に対する、LCAPの使用経験は非常に豊富で、母体に関して、頭痛・めまい感といった体外循環に伴う影響や軽度貧血といった副作用がみられることがある¹⁴⁻¹⁷⁾。また輸血を要する程度の貧血は稀とされている。抗凝固薬ヘパリン以外の薬物は使用しないため胎児毒性は少なく、またLCAP実施中の胎児循環の影響も少ないと考えられている。

4. 結 語

治療抵抗性AOSDにLCAPを行った2症例を報告した。LCAPは、免疫抑制剤・生物学的製剤の併用療法のみならず、その禁忌例・慎重投与例においても有用な治療法であることが示唆された。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Bywaters EG: Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30(2):121-33

- 2) Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, et al: Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997; **7**(4): 221-5
- 3) Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, et al: Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; **17**(8): 1058-63
- 4) Efthimiou P, Paik PK, Bielory L: Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**(5): 564-72
- 5) Chen DY, Lan JL, Lin FJ, et al: Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**(10): 1300-6
- 6) Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al: Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998; **25**(2): 396-8
- 7) Chen DY, Chen YM, Lan JL, et al: Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; **49**(12): 2305-12
- 8) Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, et al: Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; **44**(7): 1716-7
- 9) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; **19**(3): 424-30
- 10) Al-Homood IA: Biologic treatments for adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014; **53**(1): 32-8, doi: 10.1093/rheumatology/ket250. Epub 2013 Jul 17
- 11) Izumi Y, Mori T, Matsuo M, et al: Leukocytapheresis (LCAP) for treating refractory adult-onset Still's disease (AOSD). *Mod Rheumatol* 2012; **22**(3): 483-7
- 12) 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* 2001; **16**(2): 74-81
- 13) Andoh A, Ogawa A, Kitamura K, et al: Suppression of interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-alpha-induced inflammatory responses by leukocytapheresis therapy in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2004; **39**(12): 1150-7
- 14) 樋口紗恵子, 後藤美希, 曾根献文, 他: 妊娠中に白血球除去療法を施行した潰瘍性大腸炎合併妊娠の3例. *日産婦関東連会誌* 2010; **47**(1): 107-11
- 15) 立川裕史, 永野修司, 梅野美一, 織部元廣: 白血球除去療法を行った, 関節リウマチ合併妊婦の1症例. *九州リウマチ* 2008; **28**(1): 28-31
- 16) Ali R, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al: Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2004; **34**(4): 215-7
- 17) Okada H, Makidono C, Takenaka R, et al: Therapeutic efficacy of leukocytapheresis in a pregnant woman with severe active ulcerative colitis. *Digestion* 2006; **74**(1): 15-8