

症例報告

難治性関節リウマチ (RA) に対する白血球除去療法 (LCAP) の臨床的有用性の検討

澤田 仁, 木本 理, 鈴木 大介, 下山久美子, 小川 法良

Investigation of the clinical usefulness of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis resistant to or failed with the other treatments.

Jin SAWADA, Osamu KIMOTO, Daisuke SUZUKI, Kumiko SHIMOYAMA and Noriyoshi OGAWA

Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

(Received July 24, 2009)

summary

〈PURPOSE〉 To examine therapeutic effect of leukocytapheresis (LCAP) for rheumatoid arthritis (RA) resistant to various treatments. 〈METHOD〉 Thirteen patients with RA (mean age : 60.8 ± 11.4 , male : female = 5 : 8), ① who were resistant to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and biologics, or ② who failed with those medicines because of side effects or complications. We performed LCAP, which was carried out once a week for a total of five sessions, with a throughput of about 0.1 L/kg. Before and after LCAP, we evaluated the effect of LCAP therapy. 〈RESULT〉 DAS28 (CRP) score was 5.70 ± 1.12 before LCAP, 4.57 ± 1.19 ($P < 0.05$) just after the final LCAP and 4.83 ± 1.35 ($P < 0.05$) about 4 weeks after LCAP. DAS28 score decreased in all patients after LCAP. No serious adverse events were observed except temporary anemia. 〈CONCLUSION〉 LCAP therapy may be useful and safe for patients with RA resistant to conventional medication. Patients who show good clinical response by LCAP needs to be clarified.

Key words—LCAP (Leukocytapheresis); DAS28 (CRP); adverse events

抄 録

【目的】難治 RA に対する LCAP の臨床的有用性を検討した。【対象および方法】対象は、1) DMARDs や生物学的製剤に治療抵抗性を示した、または 2) 副作用及び合併症のため薬剤継続が困難であった RA 13 例 (男性 5 例, 女性 8 例, 平均年齢 60.8 ± 11.4 歳)。LCAP は週 1 回 (平均処理量 4.58 ± 1.00 L), 計 5 回を 1 クールとし、その前後で DAS28 (CRP) にて病勢を評価し、また有害事象について検討した。【結果】開始前の DAS28 (CRP) は 5.70 ± 1.12 , 1 クール終了後は 4.57 ± 1.19 , 終了時から約 4 週後では 4.83 ± 1.35 であった。また、一過性の貧血は見られたが、4 週後には改善しており、重篤な有害事象は見られなかった。【結論】LCAP は難治性の RA に対し有効な選択肢であることが示唆された。今後どのような症例に適用すべきか更なる検討が必要である。

はじめに

難治性関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) に対し、近年様々な生物学的製剤や免疫抑制剤などが導入され大きな効果を上げている。しかしながら、副作用や合併症などから疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs ; DMARDs) の継続が困難であるために治療に難渋することも多い。今回我々は使用可能な DMARDs では効果不十分であった難治性 RA 患者に対し、比較的副作用が少なく効果の点でも生物学的製剤に迫るとの報告¹⁾もある白血球除去療法 (Leukocytapheresis ; LCAP) を行い (図 1), その臨床的有用性及び安全性について検討した。

対象および方法

1. 対象

2006 年 12 月より 2007 年 12 月の間に当科に通院中もしくは入院中で、1) DMARDs や生物学的製剤に治療抵抗性を示した、または 2) 副作用及び合併症のため薬剤継続が困難であった難治性の RA 患者 13 例 (表 1, 男性 5 例, 女性 8 例, 平均年齢 60.8 ± 11.4 歳, stage I-1, stage II-4, III-3, IV-5 例, class 1-1, 2-7, 3-5 例, 入院 4 例, 外来 9 例)。

【LCAPの位置付け】

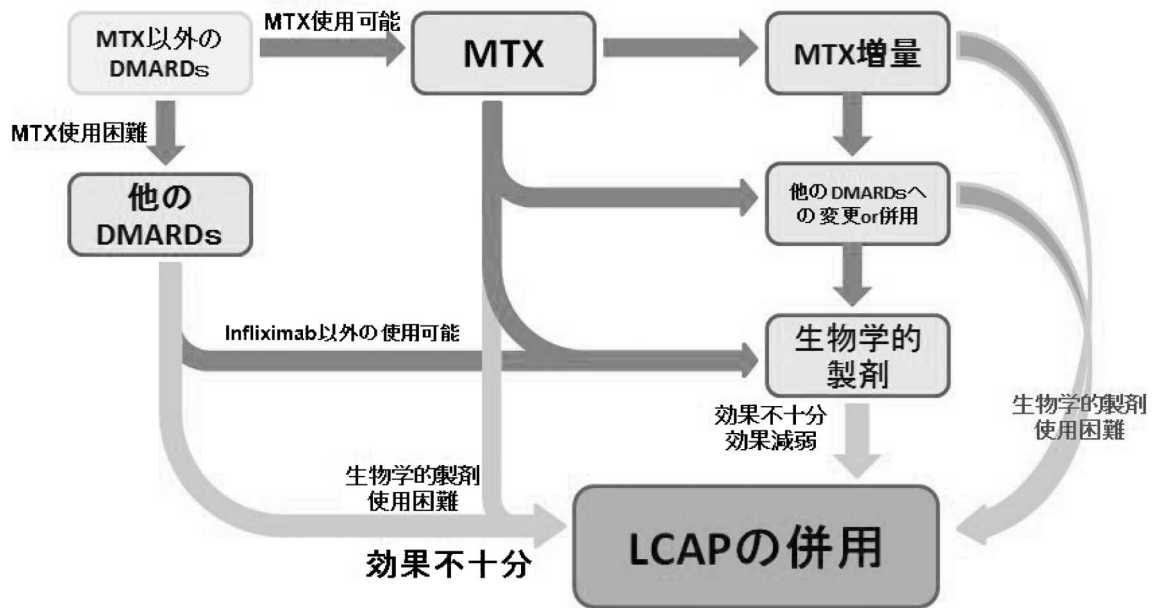


図1 LCAPの位置付け

表1 症例のプロフィール

	年齢	性	入・外	stage	class	処理量(L)	体重(kg)	治療	合併症
①	79	f	入院	IV	3	3	57.7	PSL 20→15 mg	PCP
②	41	f	外来	III	1	3	46.6	MTX 10 mg	
③	46	f	外来	II	3	6	60.2	MTX 12 mg, PSL 5 mg	結核性胸膜炎疑い
④	55	f	入院	II	2	4	43.6	PSL 7 mg	HCV(+)
⑤	66	f	外来	II	3	4.5	44.8	MTX 2 mg, SASP 1 g, PSL 5 mg	腎機能低下糖尿病
⑥	62	m	入院	IV	2	4	41.8	PSL 10 mg	PCP
⑦	74	m	入院	III	3	4.5	46.7	PSL 5 mg, SASP 0.5→1 g, Etanercept 中止, →MZB 150 mg + PSL 15 mg	HCV(+)
⑧	65	m	外来	III	3	6	64.6	SASP 1 g, GST 25 mg/w	HBV(+)
⑨	44	f	外来	II	2	5	51.1	MTX 14 mg, PSL 5 mg, Etanercept 50 mg	
⑩	68	f	外来	I	2	4.5	42.3	(MZB, DPC, Etanercept)	HCV(+)
⑪	62	m	外来	IV	2	4.5	44.2	FK506: 1 mg, PSL 6 mg→5 mg	PCP
⑫	63	m	外来	IV	2	6	59.8	PSL 5 mg	oldTb
⑬	65	f	外来	IV	2	4.5	43	PSL 4 mg→BUC 200 mg 追加→FK506(1)追加	oldTb, IP

【注】 PCP: Pneumocystis pneumonia, IP: Interstitial Pneumonia, Tb: Tuberculosis (矢印は経過中の薬剤(種類・量)の変更点, 下線部は最終的な投与量, かつこ内は以前の治療薬)

2. 方法

LCAP (Cell sorba® (CS-100 s または 180 s, 旭メディカル社製) を用いた) の 1 回あたりの処理量は, 2 例目までは 1 回あたり 3 L とし, 3 例目以降の 1 回あたりの処理量は体重にあわせて 100 ml/kg

で行った (平均処理量 4.58 ± 1.00 L). LCAP は週 1 回, 計 5 回を 1 クールとし, 全例に対して 1 クールの LCAP を施行した (図 2).

表2 LCAP 前後でのCRP/ESR と DAS の変化

結果	LCAP 前	後	(前~後)	4 週後	(前~4 週後)
CRP [mg/dl]	6.20 ± 4.67	3.83 ± 3.37	$p < 0.05$ ($p = 0.034$)	3.24 ± 2.61	$p < 0.05$ ($p = 0.012$)
ESR [mm/hr]	99.2 ± 36.8	98.7 ± 41.7	N.S. ($p = 0.947$)	78.0 ± 36.2	$p < 0.05$ ($p = 0.022$)
DAS28 (CRP)	5.70 ± 1.12	4.57 ± 1.19	$p < 0.05$ ($p = 0.0012$)	4.83 ± 1.35	$p < 0.05$ ($p = 0.044$)
DAS28 (ESR)	6.53 ± 1.14	5.61 ± 1.07	$p < 0.05$ ($p = 0.0062$)	5.39 ± 1.36	$p < 0.05$ ($p = 0.024$)

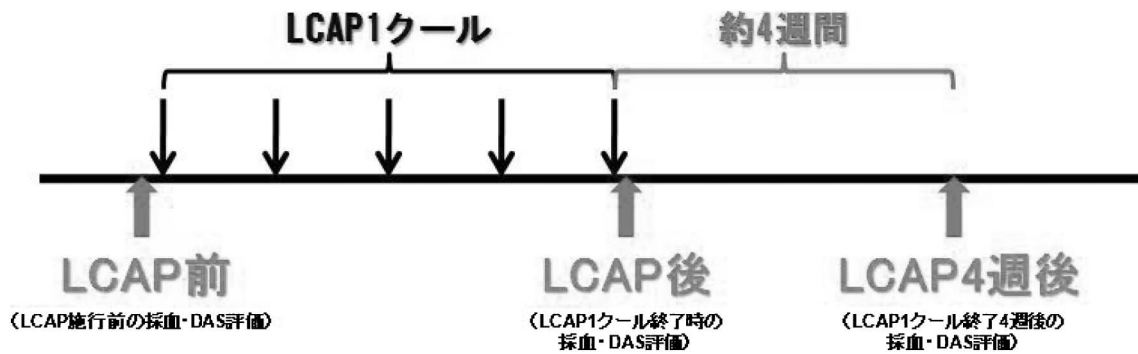


図2 【プロトコル】
上記のプロトコルに従い、計3回の採血・DAS 評価を行った。

3. 評価方法

LCAP1 クールの開始前，終了時，終了後4 週後の時点で，血液検査（血算，CRP，ESR）及び DAS28 を施行し，LCAP による病勢の変化や血算への影響を評価した。（DAS28 算出に際しては基本的に CRP を用いたが，ESR も行っている場合は DAS28 (ESR) も算出した。）

4. 統計学的解析

統計学的解析は t 検定を用いて行い，結果は平均値 ± SD にて表した。P < 0.05 を有意とした。

結果

1. LCAP による CRP/ESR の変化

LCAP 開始前の CRP は 6.20 ± 4.67 mg/dl (図 3)，終了時では 3.83 ± 3.37 mg/dl，4 週後では 3.24 ± 2.61 mg/dl まで低下し，開始前と比べ有意に低下していた（それぞれ P < 0.05）。同様に ESR に関しては，開始前が 99.2 ± 36.8 mm/hr (図 4) で，終了時，4 週後がそれぞれ，98.7 ± 41.7，78.0 ± 36.2 となり，終了時には有意差はなく，4 週後で有意に低下していた (P < 0.05)。

2. LCAP による DAS28 の変化

LCAP 開始前の DAS28 (CRP) の値は 5.70 ±

LCAPによるCRPの変化

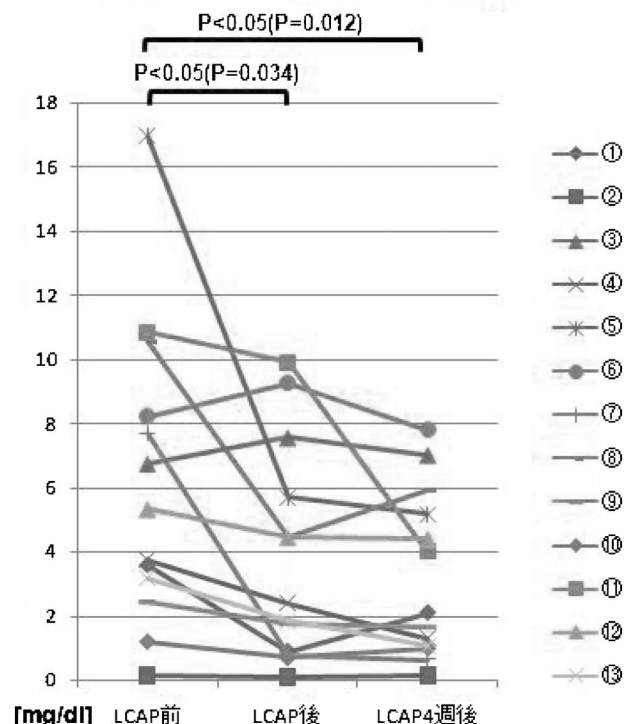


図3 LCAP による CRP の変化

1.12 (図 5)，終了時は 4.57 ± 1.19 と低下し，4 週後でも 4.83 ± 1.35 となり，いずれも開始時と比べ有意に低下していた (P < 0.05)。DAS28 (ESR)

LCAPによるESRの変化

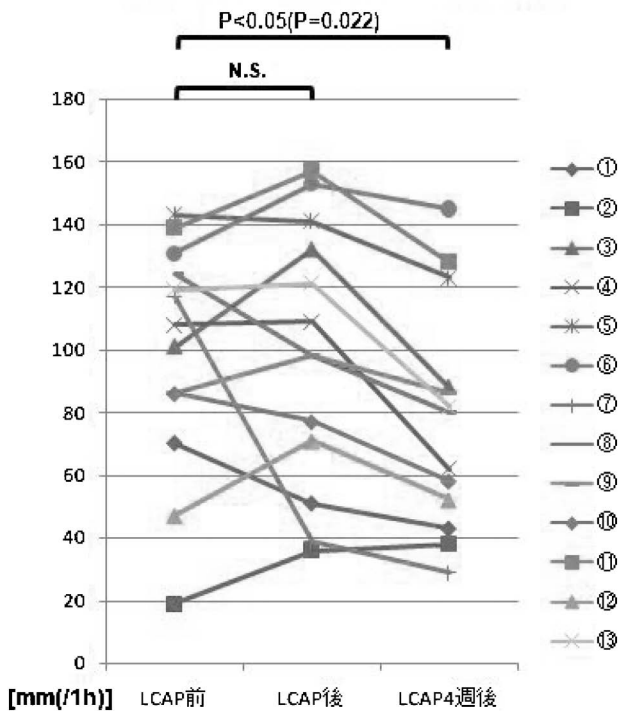


図4 LCAPによるESRの変化

DAS28(ESR)の変化

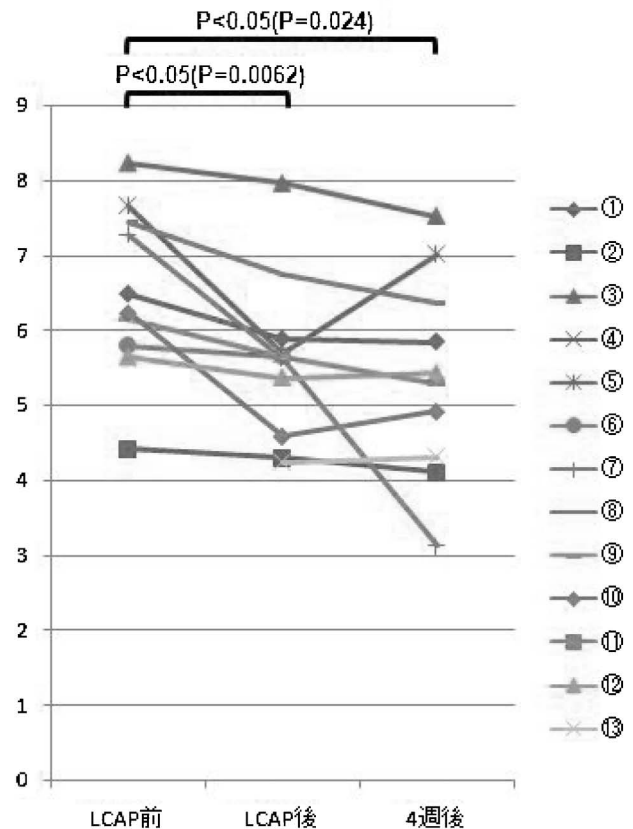


図6 LCAPによるDAS28(ESR)の変化

DAS28(CRP)の変化

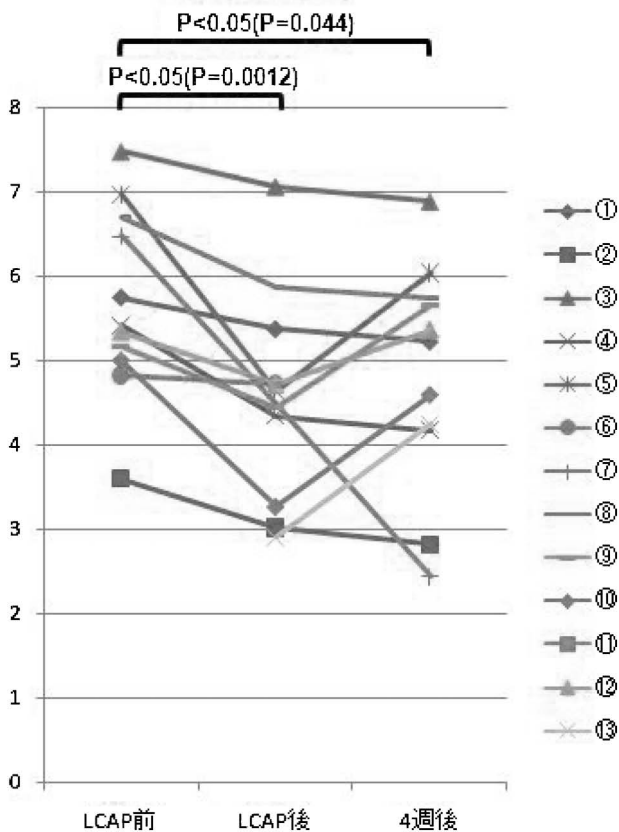


図5 LCAPによるDAS28(CRP)の変化

に関して、LCAP開始時には 6.53 ± 1.14 (図6)であったものが、終了時には 5.61 ± 1.07 と低下し、4週後では 5.39 ± 1.36 とさらに低下しており、いずれも開始時より有意に低下していた ($P < 0.05$)。

3. 血球の変化 (表3)

LCAP開始前のHbは 10.1 ± 2.1 g/dlであったが、終了時には 8.1 ± 2.2 g/dlと有意に貧血の進行が見られたが ($P < 0.00001$)、LCAP終了4週後には 9.2 ± 1.8 g/dlと上昇しており、開始時と比べ有意差は見られなかった。

血小板や、白血球(リンパ球, 好中球も含めて)には終了時に軽度低下する傾向は見られたものの、有意な変化はなく、4週後でも同様の傾向であった。

4. 有害事象

前述したように、ほぼ全例で一過性の貧血を認めたとこと以外には、LCAP中や終了後に気分不快や出血傾向、感染症などの有害事象は見られなかった。

表3 LCAP 前後での血算の変化

結果	LCAP 前	後	(前~後)	4 週後	(前~4 週後)
Hb [g/dl]	10.05 ± 2.13	8.08 ± 2.17	$p < 0.00001$	9.16 ± 1.81	N.S. ($p = 0.106$)
WBC [/ μ l]	8377 ± 2197	7969 ± 1401	N.S. ($p = 0.332$)	8077 ± 1174	N.S. ($p = 0.480$)
Neu [/ μ l]	6652 ± 2189	6233 ± 1388	N.S. ($p = 0.454$)	6241 ± 1100	N.S. ($p = 0.483$)
Lym [/ μ l]	1472 ± 590	1288 ± 334	N.S. ($p = 0.199$)	1348 ± 470	N.S. ($p = 0.376$)
Plt [$\times 10^4$ / μ l]	33.7 ± 8.0	30.5 ± 9.2	N.S. ($p = 0.123$)	33.7 ± 10.1	N.S. ($p = 0.990$)

考 察

当院通院中もしくは入院中の RA13 症例に対し LCAP を行い、LCAP 終了時に CRP は有意に低下しており、終了後 4 週目ではさらに CRP の低下の傾向がみられた。また DAS28 (CRP) に関しても同様に終了時点で有意に低下しており、4 週後でも効果が持続していると考えられた。

今回我々が LCAP を施行した症例では治療効果の評価に DAS28 (CRP) を用いたが、LCAP 終了時点での改善率 (DAS28_前-DAS28_後) は -1.13 と効果が見られ、今までの LCAP による治療効果 (ACR20 で 60~80% 程度、ACR50 で 15~45% 程度)¹⁻⁵⁾ とは矛盾しない結果と考えられた。さらに LCAP 終了後の効果持続の有無を見るために、4 週後に DAS28 を行ったが、その時点での改善率は (DAS28_前-DAS28_{4週後}) では -0.87 となっており、少なくとも終了 4 週後も効果が持続していたことが示された。一般に LCAP の効果は 2 ヶ月程度であるとされるため、1 クールの LCAP 終了後は維持療法として一ヶ月に 1 回の LCAP 施行を推奨する報告²⁾もあるが、別の報告では LCAP 終了後 24 週まで効果が持続したとしている⁵⁾。統計学的有意差はなかったものの、stage III/IV に比べて、stage I/II の方が DAS28 の改善がよく、効果の持続期間も長かったため、LCAP においても、他の DMARDs や生物学的製剤同様に、より早期の RA 症例に施行した方が効果が大きい可能性がある。しかしながら今回我々が LCAP を行った症例では、症例数が十分でなかったためか stage と DAS 改善率の相関はみられなかった。

LCAP の処理量は、一般に 1 回あたり 3000 ml で行われるが、1 回あたりの処理量を 5000 ml に増やした pulse LCAP の方が効果が大きく、また効果の発現も早いという報告^{6,7)}もあり、今回我々は 3 例目以降は体重に応じて処理量を 100 ml/kg を目安に

行った (体重は 49.7 ± 8.0 kg, 処理量は 4580 ± 1000 ml)。本症例でも、処理量の少ない 1, 2 例目と 3 例目以降で比べると、初めの 2 例の方が DAS の改善率は小さく (LCAP 終了時で前者が -0.47 で後者が -1.29)、体重あたりの処理量が多い方がより効果が高くなる傾向にあると考えられた。処理量が従来の 3000 ml であった場合、1 回の LCAP により好中球はおよそ 1.6×10^{10} 個除去できるとされ、理論上はおよそ 50~60% の好中球が処理されることになる。逆に言えば、1 回あたり 3000 ml では 40~50% の好中球は処理されずに残ることになり、処理量が多くなる pulse LCAP (処理量は 3.0×10^{10} 個程度まで増加するとされる) では好中球の処理量が増す、と言う点でより高い効果が得られた可能性がある。また、LCAP を行う上で重篤な有害事象の報告はほとんど無く、血圧低下や気分不快といった軽微なものが散見されるのみであり、我々の施設でも一過性の貧血を除けば、重篤な副作用や LCAP を途中で中断するような有害事象はみられず、安全性の高い治療法であると考えられた。合併症や副作用などで他の治療が出来ないときの選択肢となりうると考えられた。

LCAP が RA に効果を及ぼす機序に関しては様々な議論がなされているものの、十分には解っていない。考えられている機序の一つとしては、前述したように、カラムによって白血球が除去されること、特により活性化された (炎症に関わっている) 白血球が除去されやすいと考えられ、そのことにより RA による炎症が改善されるということである⁸⁾。ただし、白血球は LCAP 開始後一過性に減少をみるものの、開始後およそ 30~40 分で骨髓などから未熟な白血球が血流中へ動員されるために白血球数は低下せず、むしろ終了直後には開始前より増加していたとの報告があり⁹⁾、このために LCAP 後にはしばらく未熟な白血球細胞が多くを占めることが効果の持続する原因となっている可能性がある

る。さらに、LCAPによりTNF- α は低下が見られると同時に、抗炎症性サイトカインであるIL-10は逆に増加していたとの報告¹⁰⁾もあり、LCAPには炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのアンバランスを是正する働きがあるのではないかと考えられる。また、LCAP後には関節液量の減少や関節液中の白血球が有意に低下していたため、LCAPを行うことにより血中から活性化された白血球が除去され、炎症性サイトカインの濃度が低下した結果、炎症局所の関節液内の炎症性細胞やサイトカインが血中に戻ることで、局所の症状が改善する可能性が考えられる。東原らによると、LCAPがCRPやDAS28(CRP)の改善に影響を及ぼした因子は、メトトレキサート(methotrexate; MTX)の使用の有無と、性別のみで、年齢・stage・罹病期間・ステロイドの使用の有無では差が出なかった。MTX投与中の症例では、非投与症例と比べ、CRPの低下やDAS28(CRP)の改善が有意に優れていた¹¹⁾。このため、LCAPには作用機序は不明ながらMTXの効果を増強させる可能性が示唆された。またLCAPにてACR20を満たしたresponderと満たさなかったnon-responderに分けたところ、前者では92%がMTX使用者であったのに対し、後者では55%にとどまっており、詳細は不明ながらLCAPではMTX無効例よりも効果不十分例により効果があるのではないかとする報告がある¹⁾。この報告ではMTX使用者はほぼ全例が国内の極量とされる8 mg/weekの投与を受けていたが、効果不十分例ではLCAPの併用がMTXの相対的不足を補う結果となり効果が増したとも考えられる。また、Infliximabの効果が減弱した症例にLCAPを行ったところ、Infliximabの効果が回復したとの報告も散見され^{12,13)}、作用機序として活性化リンパ球の除去により、TNF- α 等の炎症性サイトカインの産生が抑制されたことによりInfliximabの投与量の相対的な不足を改善することや、何らかの機序で抗ヒトキメラ抗体の産生が抑制された可能性も考えられる。いずれにせよLCAPを行うことで、抗リウマチ薬の薬効を回復したり作用を増強したりする効果があることが推察される。

結 語

LCAPをRA13症例に対して行い、終了時にはDAS28(CRP)は有意に改善しており、終了4週

後も効果は持続していた。一過性の貧血を除けば重篤な副作用は見られず、DMARDsが使用困難な症例や効果の得にくい難治例には有用な治療法と考えられた。作用機序やどのような症例が効果を得られやすいかなど不明な点も多く、さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Ueki Y., et al.: A multicenter study of leukocytapheresis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* **25**: 810-816, 2007.
- 2) Hidaka T., et al.: Filtraion leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **42**: 431-437, 1999.
- 3) Ueki Y., et al.: Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **39**: 165-171, 2000.
- 4) Kempe K., et al.: Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Ther Apher Dial.* **8**: 197-205, 2004.
- 5) Izumi Y., et al.: Twenty-four-week follow up examination of a leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rhumatol* **16**: 20-23, 2006.
- 6) Onuma S., et al.: Investigation of the clinical effect of large volume leukocytapheresis on methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Ther Apher Dial.* **10**: 404-411, 2006.
- 7) Eguchi K., et al.: Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. *Mod Rhumatol* **17**: 481-485, 2007.
- 8) Yamasaki S., et al.: Effect of filtration leukocytapheresis therapy: modulation of white blood cell enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis. *Artif Organs.* **26**(4): 378-84, 2002.
- 9) Yamaguchi K., et al.: Fluctuations in peripheral blood leukocyte and platelet counts and leukocyte recruitment with large volume leukocytapheresis in healthy volunteers. *Ther Apher Dial.* **10**: 396-403, 2006.
- 10) 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.

- 11) 東原幸男, ほか: 関節リウマチに対する LCAP 療法において CRP 値, DAS28-CRP の改善に影響を及ぼす因子. 日関外誌, **XXV**: 45-51, 2006.
- 12) 野村和博: 関節リウマチ寛解時代の到来, 日経メディカル, **9**: 52-57, 2005.
- 13) Azuma T., et al.: Improved response to infliximab after leukocytapheresis in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* **17**: 253-255, 2007.