

## 6 膠原病におけるアフェレーシス療法

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座

(主任: 下条文武教授)

伊藤 聡・小柳 明久・和田 庸子・大淵 雄子  
長谷川 尚・黒田 毅・上野 光博

新潟大学医学部保健学科検査技術専攻臨床生体情報学講座

中野 正明

新潟大学附属病院血液浄化療法部

長谷川 進・西 慎一

### Apheresis in Collagen Vascular Diseases

Satoshi ITO, Akihisa OYANAGI, Yoko WADA,  
Yuko OFUCHI, Hisashi HASEGAWA,  
Takeshi KURODA and Mitsuhiro UENO

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,  
Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Director: Prof. Fumitake GEJYO)*

Masaaki NAKANO

*Clinical Biomedical information,  
Department of Medical Technology, School of Health Sciences,  
Faculty of Medicine, Niigata University*

Susumu HASEGAWA and Shinichi NISHI

*Niigata University Hospital Blood Purification Center*

### Abstract

Plasma exchange (PEX) has been tried therapeutically in collagen vascular diseases (CVD), mainly in systemic lupus erythematosus (SLE) in the 1970's and 1980's. However, questions remain concerning its efficacy because it was usually used in combination with other intensive therapies and sham apheresis was difficult to perform. We have experienced several patients who underwent PEX and had favorable outcomes. A 15 year old

---

**Reprint requests to:** Satoshi ITO  
Division of Clinical Nephrology and  
Rheumatology Niigata University Graduate  
School of Medical and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座  
伊藤 聡

male SLE patient with severe serological activities (anti-double-stranded DNA antibodies over 300 IU/ml, CH50 under 14 U/ml) did not respond to methyl-prednisolone (mPSL) pulse therapy with heparin, and his renal function deteriorated (BUN 72mg/dl, Cr 2.5mg/dl). Renal biopsy revealed severe crescentic glomerulonephritis (WHO IV). After PEX, his renal function recovered with follow up mPSL pulse therapy and oral PSL (BUN 17mg/dl, Cr 1.2mg/dl). PEX may also have been effective in a 30 year old female steroid-and immunosuppressants-resistant lupus cystitis patient. PEX was very effective for progressive arthritis and mononeuritis multiplex in a 69 year old malignant rheumatoid arthritis (MRA) patient, but several other MRA patients died in spite of the combination of PEX with other intensive therapies. In severe CVD patients whose humoral immune response seems to play an important role for disease activity, PEX should be performed.

**Key words:** Collagen Vascular Diseases, Plasmapheresis, systemic lupus erythematosus, malignant rheumatoid arthritis

## 緒 言

当科ならびに関連施設で最近血漿交換を行った膠原病患者について経過を述べ、その適応について解説する。

## 症 例

[症例1] 15歳男性。[主訴] 発熱，顔面浮腫，食思不振。[家族歴，既往歴] 特記すべきことなし。[現病歴] '98年秋から顔面紅斑が出現，'99年1月から関節痛が出現し，増悪したため6月15日済生会三条病院を受診。抗DNA抗体上昇などからSLEを疑われた。発熱，顔面浮腫，食思不振が出現し，29日当科を紹介受診し入院した。[現症] 169cm 67.4kg，BP 146/106mmHg，BT 37.7℃，蝶形紅斑(+)。[検査所見] WBC 3410/mm<sup>3</sup>，Plt 3.1×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，直接Coombs(+)，PA-IgG(+)，BUN47mg/dl，Cr 2.6mg/dl，UA 11.8mg/dl，Ccr 51.4ml/min，検尿：RBC，WBCともに多数，RBC，WBC円柱陽性，尿蛋白1.9g/日 ANA 167.7index，抗dsDNA抗体178IU/ml，抗Sm抗体>200index，CH50<14U/ml，胸部XP，胸腹部CTで胸水，腹水を認めた。[入院後経過] メチルプレドニゾロン(mPSL)一日1000mgのパルス療法を行い，その後PSL60mgを使用した(図1)。またヘパリン一日一万単位も併用した。

BUN40mg/dl，Cr 2.0mg/dlと腎機能は一旦改善したが，その後それぞれ72，2.5mg/dlと再び悪化した。ヘパリンを中止後腎生検を行ったところ，激しい半月体形成性腎炎(WHOV型)を認めた。PEXを行い，ヘパリンを再開，その後ワーファリンに変更，さらにパルス療法を繰り返したところ，BUN 103mg/dl，Cr 4.3mg/dlまで増加したが，その後腎機能はBUN17mg/dl，Cr 1.2mg/dlまで改善した。蛋白尿は一日5gまで増加したが，1.6gまで減少しプラトーとなった。ACE阻害薬を併用したところ，0.5gに減少し11月19日退院した。現在蛋白尿は陰性化している。[症例2] 30歳女性。特発性血小板紫斑症でPSL一日10mgを内服中であったが，嘔気，嘔吐が出現し，CTで腹水と腸管浮腫を認めた。切迫性尿失禁を認めdrip infusion pyelographyを行ったところ両側の水腎症，水尿管，膀胱萎縮を認めた。Lupus cystitis，enteritisと診断し，mPSLパルス療法を行ないその後PSLを増量したが無効で，シクロホスファミドパルス療法(IVCY)，ガンマグロブリン大量療法，PEX(月4回7コース)，シクロスポリンなどを使用した。免疫抑制により尿路感染症からの敗血症を繰り返し，両側腎ろうを造設した。また，経口摂取が不可能で，中心静脈栄養(IVH)を行った<sup>1)</sup>。各種治療法に抵抗性と思われたが，アザチオプリンを開始したころより改善が見られ，約2年の経過でIVH中止，腎ろう抜去ができた。[症

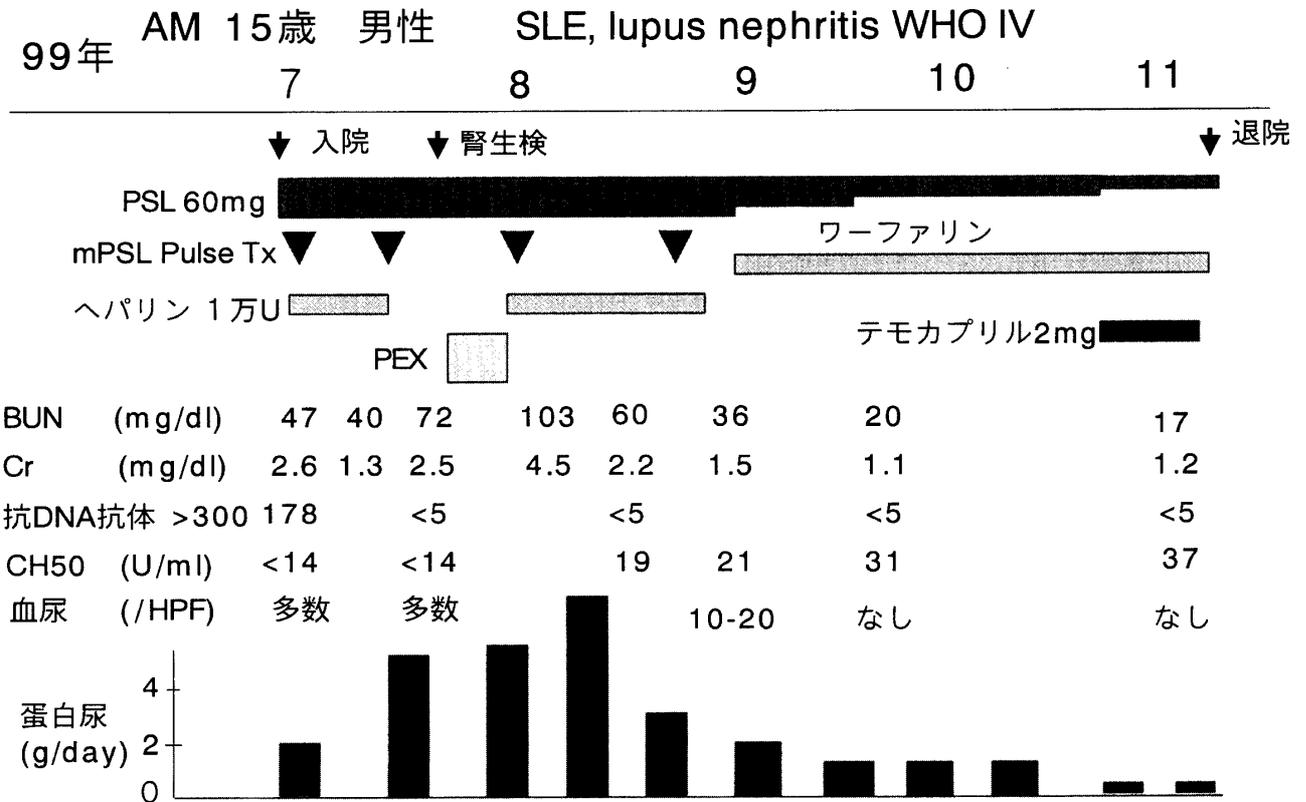


図1

例3] 43歳女性. 慢性関節リウマチ (RA) で治療中であったが, 関節痛が増悪し CRP, RF が上昇, 補体の著しい低下が認められた. 悪性関節リウマチ (MRA) と診断し PSL を増量し, さらに mPSL パルス療法, PEX を行ったが, 小腸の穿孔を繰り返し, 四肢は壊死状態となり死亡した<sup>2)</sup>. [症例4] 78歳女性. RA で治療中であったが, 近医で胃潰瘍が発見され, PSL, 抗リウマチ薬の中止により RA が悪化, CRP, RF が上昇, 補体価の著しい低下が認められ, 肘, 足に皮膚潰瘍が出現した. MRA と診断し PSL を増量し, さらに mPSL パルス療法, PEX を行ったが, 死亡した<sup>3)</sup>. [症例5] '95年1月 RA 発症. '98年関節痛が悪化し, 29日当科を紹介受診, PSL 5 mg を追加されたがのちに自己中止. 11月から右足の背屈障害が出現し12日に入院した. 多関節腫脹あり. 両下腿にリベドー様紫斑を認めた. Glove & stocking type の知覚低下があり, 両側アキレス腱反射は認めなかった. 右腓骨神経麻痺を認め歩行は鶏歩であっ

た. 血沈, CRP, RF の著しい上昇, 補体価の著しい低下が認められ末梢神経伝導速度は下肢末梢神経障害型を示した. MRA と診断し, PSL を増量, D-ペニシラミン, メトトレキサート (MTX) を使用, 炎症所見, 低補体血症, 関節痛, 神経症状は改善したが, 上顎骨膜下膿瘍を発症し, MTX を中止した. これにより再び関節痛, 炎症所見が増悪し, 右足は全く背屈不可能となった. PEX を行いシクロホスファミドを追加したところ, 炎症所見, 関節痛, 神経障害は改善し退院した.

考 察

膠原病における血漿交換療法 (PEX) の適応は, 一般的に液性免疫の関与の大きい病態と考えられる. しかし自己抗体が関与しない細胞性免疫反応においても何らかの液性因子が関与している場合もあり, PEX の有効例もあると考えられている. 液性免疫の関与の大きい病態としては血清学的な

表1 ループス腎炎における血漿交換療法の適応基準(若井幸子, 1990<sup>6)</sup>)

1 : 腎機能	免疫学的活動性を伴う RPGN の経過で1~2カ月の経過で急速に腎機能低下をきたす例. 腎機能の低下速度としては 1) 1カ月間にクレアチニンが1.0 mg/dl 以上の上昇例, または, 2) 1~2カ月間に正常腎機能から Ccr40ml/min 以下に低下する例
2 : 尿蛋白	過去にネフローゼ症候群の診断や浮腫の既往がなく, 1年以内に発症したネフローゼ症候群
3 : 腎組織	Activity score 20点以上, 腎組織型では DPLN を示す. ほかの組織型でも Activity score 高値の場合

活動性の強いループス腎炎(急速進行性糸球体腎炎, WHOIV型)や, MRAがあげられる. 両疾患(SLE, MRA)共に保健適応が認められている. 膠原病に合併することが多いクリオグロブリン血症もよい適応と考えられる. CNSループスは, 症状は激しいが抗DNA抗体上昇や補体価の低下など血清学的なマーカーの変動は少なく, PEXが行われることはまれである. またアミロイドーシスはRAにおける重篤な合併症であるが, やはりPEXの適応にはならない. SLEにおけるPEXはJonesらがステロイド抵抗性で免疫複合体高値例で有効であると報告した<sup>4)</sup>. しかしrebound現象があることも報告している. 一方Wieらは, 中等度の活動性SLEでPEXの有効性に否定的な結果を報告した<sup>5)</sup>が, 症例の選択に疑問があるとの批判もある. PEX施行例では, 同程度でなおかつ重症例を多数集めるのは困難で, 他剤も複数併用され, またコントロールとしてのSham PEXは行いにくいいため多数例のevidenceは得られにくく, 個々の症例での臨床経過の検討が評価の主体となる. しかし急性期には有効であるという認識が一般化しており, 若井は, ループス腎炎におけるPEXの適応基準を提唱している(表1)<sup>6)</sup>. 私達は血清学的な活動性がなくなった時点に残存している蛋白尿には, ACE阻害薬とAII受容体拮抗薬の単独または併用が有効であることを報告しており<sup>7)</sup>, 症例1でも有効であった. また活動性のある急性期の症例に対してもmPSLパルス

療法やIVCYが効果をあげており, SLEの治療におけるPEXの占める役割は縮小してきているのが現状で, 症例1の入院時のような超急性期, あるいは症例2のような難治性の場合のみが適応症例と考えられる. ただし症例2では, IVCY, PEXがステロイド抵抗症例に有効という報告に基づき各種治療法を行ったが, いずれの治療法が有効であったのかは解析しがたい.

## 結 語

1. 膠原病における血漿交換療法の適応につき述べ, 当科ならびに関連施設における症例について紹介した. 2. 急性期で活動性の極めて高いSLE, 難治性ループス膀胱炎, 悪性関節リウマチなどで有効と思われる症例を経験した. 3. 手技が煩雑である, カテーテル挿入, 体外循環という患者への侵襲, 未知の感染症, リバウンド現象のリスク, 効果判定が困難である, などのdisadvantageはあるが, 難治例では積極的に行うべきと考えられた.

## 参 考 文 献

- 1) 関口珠美, 神田健史, 大淵雄子, 伊藤 聡, 中野正明, 下条文武: 難治性ループス膀胱炎, ループス膀胱炎の1例. 中部リウマチ 32: 72-73 2001.
- 2) 伊藤 聡, 山口義文, 伊藤和彦, 佐藤健比呂, 荒川正

- 昭: 消化管穿孔を繰り返した悪性関節リウマチの1例. 中部リウマチ 23: 176-177 1992.
- 3) 伊藤 聡, 野沢 悟, 石川 肇, 他: 78歳で発症した悪性関節リウマチの1例. 関東リウマチ 28: 195-203 1994.
- 4) Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC, Asplin CM: Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus? Lancet 1 (7962): 709-711 1976.
- 5) Wei N Klippel JH, Huston DP, Hall RP, Lawley TJ, Balow JE, Steinberg AD, Decker JL: Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. Lancet 1 (8314-5): 17-22 1983.
- 6) 若井幸子: Lupus 腎炎における血漿交換療法の適応基準の検討. 日腎誌 32: 703-713 1990.
- 7) 伊藤 聡, 大淵雄子, 長谷川尚, 黒田 毅, 成田一衛, 中野正明, 下条文武: ループス腎炎における ACE 阻害薬 (ACEI), アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の有効性. 日内誌 90: 223 2001.
- 8) 堤野みち, 針谷正祥, 谷口敦夫, 市川奈緒美, 小関由美, 上里雅史, 中島亜矢子, 赤真秀人, 原まさ子, 柏崎禎夫: シクロホスファミドパルス療法が奏功したループス膀胱炎・腹膜炎を併発した全身性エリテマトーデスの1例. リウマチ 38: 611-617 1998.
- 9) 畠山 明, 泉山朋政, 齋藤輝信, 太田章三, 大沼徹太郎: 血漿交換が奏功したループス膀胱炎・腹膜炎の1症例 B型肝炎ウイルス (HBV) キャリア例の検討. リウマチ 39: 475 1999.

司会 (西) 伊藤先生ありがとうございます。伊藤先生のご発表にご質問、ご意見ございますでしょうか？本間先生よろしくお願ひします。

本間 悪性関節リウマチは皆このくらい予後が悪いのでしょうか？いろいろがんばったようですが何をやってもだめなののでしょうか？

伊藤 時期の問題だと思ひのですね、今日は厳しい例だけ示したんですが、私は瀬波のリウマチセンターに2年間いましたが、MRAのいわゆる成りかけというのをちょうどそこで見ることができのですね。そうしますと早期にステロイドをやるとかなり予後が良いんですね。で、気をつけなければいけないのは手のしびれ、それから皮膚潰瘍、皮膚潰瘍というのは褥創というか、仙骨部

の床づれみたいにててくることあるんですね、それをただの床づれだと思ひないで MRA でないかと補体をみたりですね、それが大事ですし、リウマチ患者さんが目が赤くなったら気をつけると、患者さんでみんな目が赤くなると気になって言ひますよね、それこそターミネーターみたいに真っ赤になって、あれは結膜下出血の事が多いのですが、上強膜炎の時がありまして、これは MRA でないかと。瀬波には眼科がなかったものですから、整形の先生はご存知でなかったの、私が目の赤い人を見つけると、これは怪しいと眼科に送ると上強膜炎という事で、その段階でステロイドをいれると予後はかなりいいと思ひます。その違いがあると思ひます。いくら PEX やってもパルスやっても先ほどの Point of No Return を過ぎてしまうともうだめなんじゃないかと思ひます。

司会 (西) はい。その他いかがでしょうか？同じ膠原病という事で、小児と大人でいろいろ違ひのようですが、何かありませんでしょうか？

鳥谷部 伊藤先生にはいろいろ小児科の患者さんのキャリーオーバーを診てもらっていて、重症な患者さんを紹介して本当に申し訳なく、いつも感謝して居るのですが、先ほどの症例も今後願ひする事になると思ひれますのでよろしくお願ひします。

伊藤 わかりました。こちらも宣伝ですが、三日前までリウマチ学会だったのですが、そのセッションで JRA を小児科と内科の立場から見るといふシンポジウムがありまして、アフェレシスからは離れますが、例えばメトトレキセートを積極的に使うべきかどうかとか、小児科の先生と内科の先生となかなか意見の合わない点もありまして、今度先生方も新聞でご覧になったと思ひますが、瀬波のリウマチセンターが新発田の方に移転という形で、そうすると新発田の方は今度小児科がありますので、これからは小児リウマチもこのセンターでやっていく事になると思ひます。そうすると小児科の先生たちもバックアップを得てこう統一的な治療というか、我々もいろいろ勉強できると思ひますので、よろしくお願ひします。

司会 (西) ありがとうございます。そろそろ時間が来ました。今日は各科方面のアフェレシス療法を紹介していただき少しお互いの認識を広げようという形ですすめさせていただきました。皆さんの協力でお勉強ができたと思ひております。どうもお忙しい中ご協力ありがとうございました。