

# 膠原病における血漿交換療法

石井智徳

東北大学医学部大学院 免疫血液疾患制御分野

key words : 膠原病, 血漿交換, 全身性エリテマトーデス

## 要 旨

膠原病における治療は基本的には薬物療法による加療が中心となる。しかし時に薬物療法に対して難治性の病態や生命を脅かす病態で緊急性を要する治療が必要な症例が存在する。こうした症例に対して、以前より血漿交換療法が施行され効果的であったという報告が多数存在していたが、近年エビデンスに基づく評価という観点から膠原病の難治性病態における血漿交換療法の有用性を確かめるいくつかの二重盲検試験が行われるようになった。結果として、代表的な膠原病である関節リウマチや全身性エリテマトーデスの腎病変への血漿交換療法の薬物療法に対する優位性は確認できなかったことをはじめとして、当初考えられていたより膠原病に対する血漿交換療法の適応範囲は厳密とする方向で捉えられてきている。しかしながら、二重盲検試験を行うこと自体が難しい血漿交換療法が必要な血栓性血小板減少性紫斑病に近い病態が膠原病に合併してくることも確認され、さらに血漿交換療法の方法も進歩を遂げており、今後も適応に対する再評価が常に必要とされると考えられる。

## はじめに

膠原病においては血清中に存在する自己抗体やサイトカインなどの液性因子が、臓器障害を起こす病態の一部に寄与している。したがって理論的に血清中の免疫関連物質を取り除くことが病態の改善に有効と考え

られる。そういった観点より、膠原病において、特に生命を脅かすような重篤な病態や各種薬剤に対して抵抗する難治性病態を中心に、血漿交換療法が試され、実際様々な種類の自己免疫疾患に対して血漿交換療法が有用であったという症例報告は多数存在する。しかし、近年エビデンスに基づいた治療の評価という観点から、自己免疫疾患多数症例における血漿交換法の有用性を検討する二重盲検試験が行われるようになった。この結果、特に長期的な生命予後や臓器障害の予後が、血漿交換療法を行った群と行わなかった群で統計学的有意差がないという報告が増え、自己免疫疾患に対する血漿交換療法の適応は当初考えられていたより限定的であると捉えられるようになってきている。しかしながら自己免疫疾患には、二重盲検試験による評価の難しい重篤な状態や難治性病態が存在し、また血漿交換療法の方法にも種々の進歩が認められる部分があり、疾患に対する血漿交換の治療効果の評価は常に変遷してきており、今後も評価の見直しが必要と考えられる。こうした状況のなか、本稿では現時点での各種膠原病に対する血漿交換の有用性の有無を過去の論文よりまとめることを目的とした。なお、著者の専門が全身性自己免疫疾患であるので、血漿交換の効果が期待できる神経疾患や皮膚疾患などの中の自己免疫関連疾患については他著に譲りたい。

## 1 血漿交換で取り除かれることが期待される因子

血漿交換療法の施行によって文字どおり血漿中に含

まれる因子は正常の血漿と置換され取り除かれる。したがって活動期の自己免疫疾患血漿中に出現してくる炎症関連液性因子の多くは取り除かれることを期待する。実際に自己免疫疾患の血漿中より除去されることが期待される因子を次にあげる。

### 1) 自己抗体を含む抗体

膠原病にはいろいろな種類の自己抗体が出現することが知られている。しかし自己抗体は疾患標識抗体として疾患の診断に役立つものは多いが、自己抗体それ自身に病原性があることが確認されているものは少ない。そのため自己抗体の血漿交換療法による除去が治療に役立つかどうかは、疾患によって、病態によって理論上の点からもそれぞれに検討する必要がある。

血漿中より除去することにより病態の改善効果が期待できる代表的な自己抗体としては、全身性エリテマトーデスに出現する抗二本鎖 DNA 抗体がある。抗二本鎖 DNA 抗体は、活動期全身性エリテマトーデスの血漿中に出現し糸球体に沈着することが知られている。沈着した抗体はいろいろなタイプの糸球体腎炎を惹起すると考えられ、全身性エリテマトーデスに出現する抗二本鎖 DNA 抗体は腎病原性を持つ抗体であるということは多数意見の認めるところである。このため抗二本鎖 DNA 抗体は血漿交換療法による除去対象の自己抗体として、自己免疫疾患に血漿交換療法が応用された当初から考えられていた。

そのほかにも次のような抗体が病原性を持つ抗体と考えられ、血漿交換療法による除去対象と考えられている。

- ① 特発性血小板減少性紫斑病における血小板に結合し、血小板の破壊に関連すると考えられる抗体。
- ② 自己免疫性溶血性貧血血清中に出現する赤血球に対する抗体。
- ③ グッドパスチャー症候群において肺および腎の基底膜に結合し、同部位に出血を起こす原因となると考えられている抗 GBM 抗体。
- ④ 通常の炎症の主体とは考えられないものの、血栓症を起こす原因として注目されている抗リン脂質抗体など。
- ⑤ その他

これら多数の抗体が血漿交換療法における除去対象となる標的抗体としてあげられる。

またモノクローナルな抗体とは限らないが、マクログロブリン血症、クリオグロブリン血症などにおける抗体は、血液を高粘濁にして血流障害を起こす抗体として取り除くと症状の軽快につながるということが理論的にも理解される抗体である。免疫複合体も相手方の抗原がなんであるかは疾患によっても病態によっても異なるが、いずれ各種臓器の、特に血管壁に沈着して炎症を起こすことが知られており、この除去も血漿交換で治療効果が期待されるものの一つである。

### 2) サイトカイン、ケモカインなど

強い全身性の炎症によって血漿中にも増加する各種サイトカインは、それ自体が臓器障害を引き起こすことが知られている。血漿中および局所のサイトカイン濃度は様々な疾患で高くなる。手術後や外傷時に起こる SIRS とまとめられる症候群や、敗血症を代表とする細菌感染症、ウイルス感染症など感染症時また自己免疫疾患、悪性リンパ腫にときに起こる骨髄貪食症候群などの病態は、こうした高サイトカイン血症症候群の一つの表現型であると考えられる。異常に血漿中に増加し各種臓器障害に寄与するサイトカインは血漿交換によって取り除かれ、それにより症状が軽快することが期待される。しかしながら実際には、血漿交換前後で血漿サイトカイン濃度に大きな変化を認めない高サイトカイン血症の症例の報告もあり、現実には単純に血漿中のものを取り除くということだけでは説明できない部分もあるようである。

### 3) エンドトキシンなど

細菌の菌体成分は免疫担当細胞を刺激し、サイトカインの異常産生を起こし、組織障害を引き起こすと考えられており、こうした成分が血液中に存在する敗血症などの病態は非常に危険である。エンドトキシンやスーパー抗原などは、そうした因子の代表と考えられるが、これら成分の血漿中よりの除去が敗血症時の救命に有用であることが示されている。

### 4) フォンビルブランド因子多量体

血栓性血小板減少性紫斑病は、微小血管障害と同部位での微小血栓の多発が多臓器不全を起こす原因であると考えられるが、この病態にフォンビルブランド因子の多量体の形成が重要な役割を担っていることが示

唆されている。また先天性の血栓性血小板減少性紫斑病において、このフォンビルブランド因子多量体を分解する酵素の欠損が報告されている。このフォンビルブランド因子多量体の除去と血漿に含まれる生成の抑制のための抑制因子補充の意味で、血漿交換が非常に有用であることが示されている。

## 5) その他

脂質 (LDL コレステロールなど) や腫瘍性抗原、各種逸脱酵素 (たとえば膵炎時の膵酵素など) など血漿中に存在すると有害であるものの、血漿交換療法で速やかに取り除かれることを期待される因子が存在する。

## 2 自己免疫疾患に使われる血漿交換療法の種類

自己免疫疾患において使われる血漿交換法には、単純血漿交換法、二重濾過血漿分離交換法 (DFPP)、免疫吸着法 (IA)、白血球除去法の大きく分けて 4 種類の方法がある。

単純血漿交換療法には置換液に人の正常血漿を使う方法 (plasma exchange)、置換液に蛋白成分中の純化したアルブミンのみを使う方法がある。自己免疫疾患においては、多くの場合、血漿中に含まれる異常成分を取り除くことだけが目的であり、血漿中の多くの蛋白を生合成する肝臓に障害のない限り、取り除かれた必要成分は急速に作られ不足した血漿成分の補充は必要がない。このため、自己免疫疾患に対する血漿交換療法においては理論的には置換液として正常人血漿を必要としない場合が多い。

ヒト血漿が有限なものであり、さらに未知の感染性の物質を含む可能性や、場合によっては致命的なアレルギー反応を引き起こす可能性が存在しうることを鑑みれば、できるだけ血漿を使わない方法を選択する努力は必要と考えられる。しかしながら血漿を置換液とした場合には、正常の血漿成分の補給というほかでは代えがたい利点があり、病態によってはあえて正常血漿を置換液とする場合もある。特に絶対的に血漿を使わなくてはならない血栓性血小板減少性紫斑病の病態はその代表例である。

最近では、より選択的に抗体を除去することを目的として二本のポアサイズの異なるカラムを使い、必要成分は体内に戻し抗体だけを取り除くことを目的とした

表 1 血漿交換の保険適応がある  
膠原病関連疾患

悪性関節リウマチ
全身性エリテマトーデス
血栓性血小板減少性紫斑病
マクログロブリン血症

DFPP、さらに脂質や抗体などに特異的に結合する物質をカラムとして使い、目的とする成分を吸着することにより特異的に取り除く IA が臨床応用されるようになってきている。白血球除去は、厳密な意味で血漿交換療法とはいえないが、体外循環を使った血液浄化療法の一方法として、通常の薬物療法に反応しない一部の症例に対して効果があると報告され、最近注目されてきている。

## 3 血漿交換療法の対象疾患

1 で述べたような原因物質が存在する疾患が対象疾患になる。具体的にはマクログロブリン血症、クリオグロブリン血症、関節リウマチ (特に臓器病変を伴うもの)、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群 (劇症型)、海外では特発性血小板減少性紫斑病などにも使われている。日本で保険適応がある疾患について表 1 に示すが、その数はわずかである。そのほか、血球貪食症候群などが対象疾患としてあげられる。(このほかに自己免疫が原因の神経疾患、皮膚疾患、腸疾患などもあるが詳細はほかに譲る。)

## 4 各種疾患における血漿交換療法の実際

### 1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

全身性エリテマトーデスは皮膚病変のほかには腎臓、肺、脳など各種臓器に炎症が起き生命にかかわる病変を起こす。中でも腎炎は全身性エリテマトーデスにおいて最も多くの症例において炎症が起こる臓器病変であり、各種治療法の進歩に伴い生命予後としては著しく改善した現在の SLE においても、腎不全となる症例は多数存在する。SLE 血漿中に出現する抗二本鎖 DNA 抗体や免疫複合体は腎病原性があると考えられるため、これら抗体を取り除く血漿交換療法は腎病変に対する治療となり、腎予後を改善するものと期待された。

そうした観点より、SLE の中で第一に評価が行われているのはループス腎炎に対する血漿交換療法の有

効性の検討である。血漿交換療法が全身性エリテマトーデスに臨床応用された当初より報告されていたのは、薬物により免疫抑制療法を行わない血漿交換単独療法は血漿交換後の反跳現象が起りかえって危険であるということであった。通常行われる副腎皮質ホルモンを中心とした免疫抑制療法と同時に施行する血漿交換療法について数多くの効果があるという報告がなされた。その後、SLE 腎病変に対する効果を確かめるいくつかの二重盲検試験が行われたが、最も大規模な研究は 1992 年に The Lupus Nephritis Collaborative Study Group より出された<sup>1)</sup>。予想に反してこれらの研究結果において示されたのは、血漿交換療法は一時的に速やかな各種血清所見に対する改善効果は認めるが、SLE 腎病変の長期的な予後を改善せず、透析移行までの期間や死亡率などに血漿交換施行例と未施行例で差がないということであった。以後少なくとも単純血漿交換に関しては、血漿交換療法をループス腎炎に対して腎病変のみを改善させる目的で行う症例は著明に減少してきている。

単純血漿交換に代わり、近年では選択的に抗体を除去する治療として、分子の大きさで免疫グロブリンを中心に除去する DFPP や、さらに選択的に抗体のみを標的とした IA が行われるようになってきている。その効果については、いくつかの有用性があるとする報告が出てきてはいるものの大規模研究はなく、いまだ効果に対する評価は定まっていない。SLE のそのほかの難治性病変、すなわち中枢神経ループスやループス肺臓炎、血管炎などに対する血漿交換療法については効果があったという単発の報告はあるが、効果を認めなかったという報告もあり、いまだ系統だった結果は出てきていない。

SLE において血漿交換療法が有用であるという“統計学的な証拠”は現在のところ得られていない。しかしながら、長期的な効果ではなく短期的に効果を認める症例は経験上明らかに存在する。特に生命にかかわる重篤な状態の症例においては、リスクと天秤にかけて試してみる価値がある可能性はある。今後も重症な症例に対してのコントロールにおける血漿交換療法に関する臨床研究は、倫理的な意味からも難しく統計学的な結論は出しにくいと考えられ、適応については個々の症例における主治医の判断がいまだ重要視される部分であろう。これに対して SLE に伴って稀

に起こってくる病態の中で、血栓性血小板減少性紫斑病は血漿交換療法の有用性がはっきりしているものであり、むしろ診断がついた時点で積極的に行うべき治療となっている。また、実際にはかなりの頻度で見られる血球貪食症候群も近年血漿交換療法の効果が非常に期待されている病態の一つである。

## 2) 関節リウマチ (RA)

RA に対する血漿交換療法は、リウマチ因子や免疫複合体、過剰なサイトカインの除去などを期待して、抗リウマチ薬に対する治療抵抗性の症例と臓器障害出現例に施行されている。わが国においては、悪性関節リウマチ、すなわち関節外症状を伴った RA に対して保険適応が認められている。

RA に対する血漿交換の評価は、症状が実質的な血漿の入れ替えを伴わない体外循環を行っただけで改善するプラシーボ効果があることがわかっており、結果の解析は慎重に行う必要がある。関節リウマチに対して単純血漿交換を中心に血漿交換は数多く行われてきたが、特に 1980 年代前半にまとまった症例数で血漿交換を施行した論文が複数報告された。それらの多くのものの結論としては、薬物不応性の RA に対する単純血漿交換療法は、関節症状に対してコントロール例と統計的に有意差がなく有効性はほぼない<sup>2)</sup>というものであった。以後単純血漿交換療法が RA の治療として選択されることは激減した。

近年は、難治性関節リウマチに対する血漿交換療法としては、主に免疫吸着療法が選択されている。米国においては免疫グロブリン結合力のある proteinA をつけた吸着カラム (Prosorba) が薬物不応性の RA に効果があることが報告され<sup>3)</sup>、1999 年 FDA より認可され使用されている。Prosorba は 2 剤以上の Disease modifying antirheumatic drug (DMARD) が無効であった症例に使用され、American College of Rheumatology 20% Improvement Criteria (ACR20) で 50% 近い奏効率であると報告され選択肢の一つとなった。しかし治療効果は短期的であり、抗サイトカイン療法という RA に対する強力な治療上の選択肢が加わってきた今、関節症状に対する血漿交換療法の適応はますます狭まってきていると考えられる。同じ目的で日本ではフェニールアラニン、トリプトファンを使った免疫吸着カラムが使われているが

一般には普及してはいない。

リンパ球/顆粒球吸着療法は最近の進歩の一つである。カラムが日本の会社製であることもあり、日本からの有効性に対する報告が複数ある。今後の治療の選択肢の一つとして期待されている。

### 3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

血栓性血小板減少性紫斑病は血漿交換の絶対的適応疾患の一つである。TTPは微小血管を中心として血栓を多発性に起こし、同部位では血管内皮の損傷が生じる。できた血栓によりさらなる血小板の消費や赤血球の溶血が起これ、また、血流障害によると考えられる多臓器不全が起これきわめて致死率が高い病態であった。自己免疫疾患においてTTPは時に見られる病態であり注意が必要である。

最近TTPの発症にフォンビルブラント因子の関与が指摘されるようになった<sup>4)</sup>。フォンビルブラント因子の多量体がTTP患者の血清中に大量に存在し、これが病態と関連すると考えられている。先天性のTTPでは、フォンビルブラント因子多量体を分解するプロテアーゼの異常があることが示された。以前より正常人血漿に含まれるTTP inhibitorの存在が示されており、その一部はこのフォンビルブラント因子多量体のプロテアーゼである可能性がある。TTPに対する血漿交換療法の効果の少なくとも一部は、病態に関連すると考えられるフォンビルブラント因子多量体を取り除くことと、TTP inhibitorの補充の二つの意味があると考えられる。実際に患者血清を正常人血漿に血漿交換で置換することで、以前はほとんどの症例が救命できなかったTTPにおいて、格段に良好な救命率を得られるようになった。この際、重要な点は血漿交換に際して正常血漿の補充が必要であるということである。血漿交換療法ができない場合でも血漿の補充のみで救命率が上がることが示されている。

### 4) 骨髄貪食症候群

自己免疫疾患においては、しばしば骨髄貪食症候群が起こる。骨髄貪食症候群は高サイトカイン血症が本態と考えられるが、その原因は様々である。自己免疫疾患の活動性そのものでも起こるものとして、SLEに伴うものや成人スティル病によるものなどが有名であるが、現実には治療後に感染症、特にウイルス感染

を併発したことによって起こるVival associated hemophagocytic Syndrome (VHAS)の頻度も高い。

こうした病態に対する治療として、サイトカインの除去を期待できる血漿交換の有用性が注目されてきている。しかしながら著者の経験では、血漿交換は一時的な症状の改善に役立つ症例は多いものの結局は血漿交換のみでの対処には限界があり、そのほかの原因に対する治療が必要な例が多い。

### 5) 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群の中に、急速に同時に多臓器の虚血性病変を起これ、多臓器不全によりきわめて予後が悪い症例が存在する。こうした症例は劇症型抗リン脂質抗体症候群と呼ばれ、通常の治療とは違う強化療法が必要と考えられている。報告例も少なく、ケースコントロールスタディーもできるような病態ではないのでEBMはないが、多臓器不全が完成する前に急速な抗体の除去、凝固系の正常化を目的に血漿交換が行われており、救命例が報告されている。この場合も十分な免疫抑制療法を同時に行うことが推奨されている。

### 6) その他

マクログロブリン血症、クリオグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病などに対して血漿交換療法の有効性が報告されている。

### おわりに

自己免疫疾患に対する血漿交換療法は、薬物療法の進歩とあいまってその役割は限定的とみなされるようになってきている<sup>5,6)</sup>。しかしながら自己免疫疾患において、血漿交換が必要と主治医が考える病態の多くは重症例であり、しかも治療に緊急性が必要なものである。こうした病態においては、しっかりとしたEBMを作るための研究的な治療プロトコルを組むことはほぼ不可能といってよい。体外循環は手技を伴うリスクを持った加療であり、むやみにやるべき治療法ではないが、今後の血漿交換の適応の可否は、そもそもEBMを証明しにくい分野である点も考慮しながら症例ごとに慎重に適応を考える必要があるであろう。

文 献

- 1) Lewis EJ, Hunsiker LG, Lan SP, et al: A controlled trial of plasmaapheresis and therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med*, 326; 1371, 1992.
- 2) Dwosh I, Giles A, Ford P: Plasmaapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med*, 308; 1124, 1983.
- 3) Felson D, Durst D, LaValley M, et al: Results of a randomized double blind trial of the Prosorba column for treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 41; S364, 1998.
- 4) George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 96(4); 1223, 2000.
- 5) Anna PK: Therapeutic apheresis in autoimmune and rheumatic diseases. *J Clin Apheresis*, 15; 18, 2000.
- 6) William FC, Grail AR, Buskard N, et al: Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian apheresis group. *Ann Int Med*, 131; 453, 1999.