

膠原病・リウマチ性疾患領域

抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	間質性肺炎の改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2	8

疾患概念

本邦では皮膚筋炎及び無筋症性皮膚筋炎の患者 23~58% ほどに抗 MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体を認め、このうち 71% ほどが急速進行性間質性肺炎を発症する。治療抵抗性を示し、その予後は従前 2 年生存率 28.6% と非常に不良であった。多剤併用免疫抑制療法により同 75% へと改善したとされるが、依然として 25% の患者は発症から 6 か月以内に呼吸不全で死亡する。高フェリチン血症、高齢、治療開始遅延はリスク要因である。また抗 MDA5 抗体価の低下や IL-18 低下といった治療反応性が乏しい例は予後不良と関連するとの報告がある。

最新の治療状況

確立された治療法は存在しない。大量ステロイドに加え、シクロスポリンやタクロリムスといったカルシニューリン阻害薬、シクロホスファミドの免疫抑制剤併用療法の有効性が報告された。他にもアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェテルなどが選択されることがある。難治性症例に対し PE, PMX-DHP のほか免疫グロブリン療法, リツキシマブ, トファシチニブ, バシリキシマブなどの有効性報告がある。

アフェレシスの根拠

皮膚筋炎においては I 型インターフェロン関連遺伝子の発現増強が報告されている。また、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎で認めるフェリチンや IL-18 高値は単球、マクロファージの活性化が病態と関連している可能性を示唆している。循環血液中のこれら各種サイトカインやその他の依然として未知である病因物質を直接除去することがアフェレシスの有効性機序であると推測される。

施行上のポイント

主に PE が行われる。PMX-DHP の有効性報告もある。病態の重篤性を鑑み、アフェレシスは可及的速やかに併用すべきである。血漿交換量は 1~1.5 循環血漿量で行う。PE の際の置換液はアルブミンまたは FFP を用いる。抗凝固薬はナファモスタット・メシル酸塩またはヘパリンを選択する。抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎に対する PE については保険適用の申請中である。

施行回数・終了のめやす

有効性を示していたこれまでの症例報告では、計 4~15 回の PE が施行されている。高サイトカイン血症の是正を目的として、連日または隔日、週 2~3 回施行するのが良いと考えられる。2 回の PMX-DHP 施行の有効性報告も存在する。終了時期の目安は根拠に乏しいが、病勢を反映すると考えられるフェリチンの低下傾向を確認することが望ましい。

文 献

- 1) Gono T, Kawaguchi Y, Ozeki E, et al: Serum ferritin correlates with activity of anti-MDA5 antibody associated acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011; **21**(2): 223-7
- 2) Gono T: Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; **51**(9): 1563-70
- 3) Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y: Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013; **23**(3): 496-502
- 4) 庄田武司, 石田貴昭, 鍵谷真希, 他: 抗 CADM-140/MDA5 抗体陽性の難治性間質性肺炎合併皮膚筋炎で血漿交換が有効であった一例. *日アフエレス学会誌* 2013; **32**(Suppl): 147
- 5) 中嶋蘭, 三森経世: 抗 MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) 抗体と皮膚筋炎・急速進行性間質性肺炎. *日本臨床免疫学会誌* 2013; **36**(2): 71-6
- 6) Muro Y, Sugiura K, Akiyama M: Limitations of a single-point evaluation of anti-MDA5 antibody, ferritin, and IL-18 in predicting the prognosis of interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2013; **32**(3): 395-8
- 7) Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, et al: Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2014; **53**(12): 2196-203
- 8) 八木田麻裕, 白杉郁, 辻英輝, 他: 抗 MDA5 抗体陽性の皮膚筋炎に対して血漿交換が有効であった一例. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 60 回 2016; 587
- 9) 安東泰希, 安倍能之, 今高之, 他: 単純血漿交換療法が有効と考えられた抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎の一例. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 61 回 2017; 754
- 10) 白柏魅怜, 中嶋蘭, 細野祐司, 他: 多発性筋炎・皮膚筋炎多剤併用免疫抑制療法に抵抗性の抗 MDA5 抗体陽性急性間質性肺炎合併皮膚筋炎における血漿交換の有効性と治療適応の検討. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 61 回 2017; 512
- 11) Abe Y, Matsushita M, Tada K, et al: Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti MDA5 antibody-positive inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; **56**(9): 1492-7
- 12) 與儀実大, 相馬真智香, 家村秀俊, 他: 血漿交換により救命できた抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の一例. *日本結核病学会関東支部学会・日本呼吸器学会関東地方会合同学会プログラム・抄録集* 174 回・231 回 2018; 24
- 13) 鍵谷真希, 松田翔悟, 藤木陽平, 他: 多発性筋炎・皮膚筋炎 5 分子量選択的血漿交換 (SePE) を実施した抗 MDA5 抗体陽性の皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎の 3 症例. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 回, 2018; 557
- 14) 黒岩清一郎, 清水泰輔, 山本亮, 他: 抗 MDA5 抗体陽性の急速進行性間質性肺炎を合併した皮膚筋炎に対して血漿交換療法を施行した 2 症例. *日本透析医学会雑誌* 2018; **51**(Suppl 1): 520
- 15) Nakashima R: Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med* 2018; **41**(3): 103-12
- 16) Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R: Anti-MDA5 Antibody Spectrum in Western World. *Curr Rheumatol Rep* 2018; **20**(12): 78
- 17) Fujita Y, Fukui S, Suzuki T, et al: Anti-MDA5 Antibody-positive dermatomyositis complicated by auto-immune-associated hemophagocytic syndrome that was successfully treated with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Intern Med* 2018; [Epub ahead of print]
- 18) Endo Y, Koga T, Suzuki T, et al: Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**(15): e0436
- 19) Fujiki Y, Kotani T, Isoda K, et al: Evaluation of clinical prognostic factors for interstitial pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients. *Mod Rheumatol* 2018; **28**(1): 133-40
- 20) 小神昌寛, 安倍能之, 多田久里守, 他: 抗 MDA-5 抗体陽性の皮膚筋炎の治療中にニューモシスチス肺炎を発症し, 単純血漿交換療法での治療が奏功した一例. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 63 回 2019; 765

膠原病・リウマチ性疾患領域

関節リウマチ

アフェレシスの方法	LCAP, PE, DFPP, IAPP			
アフェレシスの目的	活動性の制御, 病態改善			
推奨レベル	2B			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	1	14	5

疾患概念

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は慢性かつ進行性に経過する多関節炎を主症状とする全身性の炎症性疾患で、破壊性の滑膜炎や種々の免疫異常により特徴づけられる。遺伝的要因 (特定遺伝子変異など) に多くの環境因子 (喫煙, 歯周病, 感染症など) が誘因となり, 自己免疫現象を来し発症する。骨・関節の変形を起し, 機能不全, 生命予後の悪化を来す予後不良の疾患である。関節症状だけにとどまらず, 主に血管炎に基づく関節外症状を来す難治性の臨床病態を本邦では悪性関節リウマチ (malignant RA: MRA) と呼称している。

最新の治療状況

メトトレキサート (Methotrexate: MTX) で治療を開始, 禁忌の場合は他の抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: csDMARDs) で治療を開始する。目標未達成ならば, 予後不良因子がなければ2剤目以降の csDMARDs を考慮し, 治療目標未達成, あるいは予後不良因子があれば, 生物学的製剤あるいはヤヌスキナーゼ (Janus kinase: JAK) 阻害剤の治療を選択する。治療目標未達成ならば, 次の生物学的製剤または JAK 阻害薬への変更を考慮する。

アフェレシスの根拠

薬剤治療抵抗性 RA 患者に対して無作為抽出プラセボコントロール二重盲検比較試験でコントロール群に比し LCAP 群において有意に改善した。単施設あるいは多施設による検討でも有意に改善した。市販後に多施設での大型カラムを用いて大量処理での効果をみた多施設や単施設の結果で大量処理での LCAP のより良い治療効果が報告された。MRA の関節外症状に対する多施設共同研究で活動性の改善に加えて関節外症状の改善を認めた。

施行上のポイント

LCAP の血液処理量は 3,000 mL~100 mL/kg で施行する。置換液はない。抗凝固薬はアレルギーがなければナファモスタット・メシル酸塩を 40 mg/h で持続静注する。MRA に対しては PE も使用される。

施行回数・終了のめやす

保険では, LCAP 1クールとして週1回の間隔で5回まで施行可能である。MRA に対して PE も使用される。その際, 週1回で特に回数制限はなく, 他の治療と併用で病態の改善が認められるまで実施できる。

保険適用* 有

当該療法の対象となる悪性関節リウマチについては, 都道府県知事によって特定疾患医療受給者と認められた者であって, 血管炎により高度の関節外症状 (難治性下腿潰瘍, 多発性神経炎及び腸間膜動脈血栓症による下血等) を呈し, 従来の治療法では効果の得られない者に限り, 当該療法の実施回数は, 週1回を限度として算定す

る.

文 献

- 1) Azuma T, Ishimaru H, Hatta K, Kori Y : Improved response to infliximab after leukocytapheresis in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007 ; **17** : 253-5
- 2) Eguchi K, Saito K, Kondo M, et al : LCAP Investigators in Kyushu College of Rheumatology (LIKCR). Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007 ; **17** : 481-5
- 3) 日高利彦, 橋場弥生, 甲斐泰文, 他 : 当院における関節リウマチに対する白血球除去療法の治療効果. *臨床リウマチ* 2013 ; **25** : 255-62
- 4) Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, et al : Filtration leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; **42** : 431-7
- 5) Hidaka T, Suzuki K : Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis. *Ther Apher* 1997 ; **1** : 212-4
- 6) Itoh Y, Takeshita Y, Ozawa Y, et al : A case report of leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis. *Ther Apher Dial* 2006 ; **10** : 419-24
- 7) Izumi Y, Tominaga M, Iwanaga N, et al : Twenty-four-week follow-up examination of a leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006 ; **16** : 20-3
- 8) Kempe K, Tsuda H, Yang K, et al : Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Ther Apher Dial* 2004 ; **8** : 197-205
- 9) Kitagaichi M, Kusaoi M, Tsukahara T, et al : Safety and efficacy of the leukocytapheresis procedure in eighty-five patients with rheumatoid arthritis. *Transfus Apher Sci* 2016 ; **55** : 225-32
- 10) Maeshima K, Torigoe M, Iwakura M, et al : Successful leukocytapheresis therapy in a patient with rheumatoid arthritis on maintenance hemodialysis. *Mod Rheumatol* 2015 ; **25** : 154-7
- 11) 松木泰憲, 高見澤光世, 日高利彦, 他 : 白血球除去療法が有効であった下腿潰瘍合併悪性関節リウマチの1例. *リウマチ科* 1996 ; **15** : 472-7
- 12) Ogawa H, Matsumoto Y : The efficacy of plasmapheresis or leukocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997 ; **1** : 330-5
- 13) 小沼心, 山路健 : 関節リウマチに対する白血球除去療法 (臨床成績を中心に). *日アフエレス学会誌* 2009 ; **28** : 44-9
- 14) Sakai Y, Sakai S, Otsuka T, et al : Efficacy of high-throughput leukocytapheresis for rheumatoid arthritis with a reduced response to infliximab. *Ther Apher Dial* 2009 ; **13** : 179-85
- 15) Sawada J, Kimoto O, Suzuki D, et al : Investigation of the clinical usefulness of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis resistant to or failed with the other treatments. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009 ; **32** : 499-505 (in Japanese)
- 16) 鈴木王洋, 松木泰憲, 佐川昭, 他 : 悪性関節リウマチに対するリンパ球除去療法の有用性確認試験. *日アフエレス学会誌* 1996 ; **15** : 303-19
- 17) Ueki Y, Nakamura H, Kanamoto Y, et al : Comparison of lymphocyte depletion and clinical effectiveness on filtration leukocytapheresis in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 2001 ; **5** : 455-61
- 18) Ueki Y, Sagawa A, Tanimura K, et al : A multicenter study of leukocytapheresis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; **25** : 810-6
- 19) Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, et al : Evaluation of filtration leukocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; **39** : 165-71
- 20) Yoshida S, Takeuchi T, Maeda Y, et al : Ultrasound evaluation of the effects of leukocytapheresis on rheumatoid arthritis. *Ther Apher Dial* 2014 ; **18** : 509-14

膠原病・リウマチ性疾患領域

全身性エリテマトーデス（重症病態/腎炎）

アフェレシスの方法	PE, DFPP, IAPP			
アフェレシスの目的	重症病態, 腎炎の治療			
推奨レベル	重症病態: 2C 腎炎: 2B			
カテゴリー	重症病態: II 腎炎: II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	3	2	11	1

疾患概念

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は自己抗体や免疫複合体を介する組織障害を認める慢性の炎症性疾患である。出産可能年齢の女性を主に冒し、男女の罹患比率はほぼ1:10である。臨床症状は多彩で非特異的な発熱・全身倦怠・体重減少などの他に様々な皮疹・血球減少・タンパク尿・血尿・腎機能低下・関節炎・漿膜炎などを呈しうる。重症腎炎・中枢神経ループス・びまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage: DAH)・血管炎等の重症病態を伴う症例の予後は未だ不良である。

最新の治療状況

SLE 治療は、旧来ステロイド大量療法単独で行われていたが、近年、シクロホスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンを含む免疫抑制薬の併用が一般化し、さらに保険適用が認められたヒドロキシクロロキンの併用も積極的に行われるようになってきている。

アフェレシスの根拠

SLE の病態形成に自己抗体とサイトカインが大きな役割を果たしており、それらを除去する PE は病勢制御に有用であると考えられる。重症ループス腎炎ではステロイド+シクロホスファミドとそれに PE を加えた治療を比較し PE の有用性が示された。また、DAH, 中枢神経ループスを伴った SLE 症例に PE が単独またはシクロホスファミドの併用で有効であったとする症例報告がなされている。

施行上のポイント

病態に応じて PE, DFPP, IAPP が選択される。血漿処理量は1~1.5 循環血漿量置換液はアルブミンまたは FFP が用いられる。抗凝固薬はナファモスタット・メシル酸塩またはヘパリンが用いられる。保険適用は腎炎では急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) に限られる。

施行回数・終了のめやす

ループス腎炎または肺胞出血に対しては、連日または隔日で行われ、病勢進行の停止が終了のめやすとなる。保険適用は月4回までである。中枢神経ループス脳炎に対しては3~6回の施行が多く、症状の改善が終了のめやすとなる。保険適用は月4回までである。

保険適用* 有

当該療法の対象となる全身性エリテマトーデスについては、次のいずれにも該当する者に限り、当該療法の実施回数は、月4回を限度として算定する。なお、測定した血清補体価、補体タンパクの値または抗 DNA 抗体の値を診療録に記載する。

- ア 都道府県知事によって特定疾患医療受給者と認められた者
イ 血清補体価 (CH50) の値が 20 単位以下, 補体蛋白 (C3) の値が 40 mg/dL 以下及び抗 DNA 抗体の値が著しく高く, ステロイド療法が無効または臨床的に不適当な者
ウ 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) または中枢神経性ループス (CNS ループス) と診断された者

文 献

- 1) Bambauer R, Schwarze U, Schiel R: Cyclosporin A and therapeutic plasma exchange in the treatments of severe systemic lupus erythematosus. *Artif Organs* 2000; **24**: 852-6
- 2) Canas C, Tobon GJ, Granados M, Fernandez L: Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007; **26**: 1947-9
- 3) Claridge S, Das P, Dorling A, Robson MG: Plasmapheresis as rescue therapy for systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: pii: bcr0220113893; doi: 10.1136/bcr.02.2011.3893. erratum in: *BMJ case Rep* 2012; 2012. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3893. corrl. Robson, Michael [corrected to Robson, Michael G]
- 4) Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, et al: Synchronized therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 2002; **17**: 72-7
- 5) Gaubitz M, Schneider KM: Immunoabsorption in systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy. *Ther Apher Dial* 2003; **7**: 183-8
- 6) Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, et al: Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998; **11**: 495-501
- 7) Hanly JG, Hong C, Zayed E, et al: Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; **4**: 457-63
- 8) Sorensen H, Schneidewind-Mueller JM, Lange D, et al: Pilot clinical study of Adacolumn cytappheresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006; **26**: 409-15
- 9) Hershko AY, Sceinman-Elazari A, Amar S, Naparstek Y: Extracorporeal immunoabsorption of antibodies against the VRT-101 laminin epitope in systemic lupus erythematosus: a feasibility evaluation study. *Immunol Res* 2013; **56**: 376-81
- 10) Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR: Efficacy of plasma exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systemic review. *Autoimmun Rev* 2016; **15**: 38-49
- 11) Lewis EJ, Hunsicker LG, Ian SP, et al: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1373-9
- 12) Loo CY, Said M, Mohd R, et al: Immunoabsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfus Apher Sci* 2010; **43**: 335-40
- 13) Marmont du Haut Champ AM: Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; **2012**: 380391
- 14) Neuwelt CM: The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: different techniques and their current role in medical therapy. *Ther Apher Dial* 2003; **7**: 173-82
- 15) Richter HI, Krumann J, Gorez G: Extracorporeal photopheresis in therapy-refractory disseminated discoid lupus erythematosus. *Hautarzt* 1998; **49**: 487-91
- 16) Schroeder JO, Euler HH: Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1989; **260**: 203-13
- 17) Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al: Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 618-26
- 18) Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, et al: Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 1998; **13**: 163-6
- 19) Wei N, Klippel JH, Huston DP, et al: Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; **1**: 17-22
- 20) Li M-X, Wang Y-D, Qiu Q, et al: Therapeutic effect of double-filtration plasmapheresis combined with methylprednisolone to treat diffuse proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 2016; **31**: 375-80