

細胞移植療法を適応することが可能となる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神田善伸 内科診療の controversy HLA 一致ドナーがない場合の臍帯血移植/HLA ミスマッチ移植(HLA ミスマッチ移植の立場から) 内科 94:1173-1178, 2004

2. 学会発表

- 1) Yoshinobu Kanda. Strategy for HLA-mismatched transplantation. 1st International Workshop on Non-myeloablative Stem Cell Transplantation Japan. Atami February, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「炎症性腸疾患における自家幹細胞移植法の適応」に関する研究

分担研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター 院長

研究要旨：クローン病難治例（治療抵抗性、合併症例）に対する抗 TNF 抗体（インフリキシマブ；レミケード）療法と外科治療法の成績を検討し、自家幹細胞移植法の適応症例の有無を探った。

A. 研究目的

難治性炎症性腸疾患の一つであるクローン病の難治例に対する自家幹細胞移植法の適応と効果について検討する。

B. 研究方法

クローン病難治症例を治療抵抗性、合併症例と定義し、抗 TNF 抗体（インフリキシマブ；レミケード）療法と外科治療法の成績を検討した。今後、自家幹細胞移植法の適応症例があるかどうかと、もしあればその症例の抽出を図る。

<倫理面への配慮>

自家幹細胞移植法の適応症例と判断され、治療を実施する場合は当センター倫理委員会の審査・承認を経て、患者から IC を取得した後に実施する。

C. 研究結果

「難治性炎症性腸疾患調査研究班（日比班）」のクローン病に対する抗 TNF 抗体治療成績（233 例）によれば、1 回投与の改善率が 47.4%、緩解率が 37.1%で、全体の有効率は 60.8%であった。副作用は 58 例（25%）に認められたが、重大な副作用は認められなかった。

D. 考察

クローン病難治例に対しては免疫抑制剤（FK-507 治験を含む）、インフリキシマブ、シプロキササン等の投与が行われ、出血、狭窄、穿孔等の合併症に対しては外科手術が選択されている。しかし、生命予後とし

てのクローン病の長期予後は、癌化を除くと良好であり、リスクの高い自家幹細胞移植法の適応は極めて限られると判断された。

E. 結論

クローン病難治症例に対する自家幹細胞移植法の適応は極めて限られる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 澤田俊夫：第 3 章 大腸・小腸、1 大腸ポリープ・ポリポーシス、腫瘍内視鏡学、長廻紘、大井至、坂本長逸、星原芳雄編、医学書院、東京、2004.10.15.

2. 学会発表

- 1) 澤田俊夫：講演「病気の理解と療養のポイント」クローン病相談会・交流会、群馬県太田保健福祉事務所、2005/1/31、太田。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「クローン病に対する造血幹細胞移植治療の適応例の選択に関する研究」

分担研究者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科部長

研究協力者 田中 寅雄 社会保険中央総合病院 内科医師

研究要旨：

- a) クローン病の難治例に対する造血幹細胞移植治療の施行において、どのような症例が治療の対象となりうるか検討した。抗サイトカイン治療症例では治療抵抗性が20%、腸管頻回切除例（4回以上）が入院症例の4%に認められ、これらが造血幹細胞移植の対象になると考えられた。
- b) クローン病の経過中に悪性の病態である、アミロイドーシス（二次性）や癌がまれならず合併する。特にアミロイドーシスは進行性の病態で多臓器障害を惹起し、造血幹細胞移植の適応疾患である。難治クローン病に対する造血幹細胞移植治療の前段階としてアミロイドーシスを合併せる難治クローン病に救命的な意味合いから造血幹細胞移植の可能性を検討した。

A. 研究目的

- 1) クローン病は、消化管の難治性炎症性腸疾患であり、頻回の消化管手術を要し、短腸症候群をきたすこともまれではない。しばしば栄養療法、ステロイド療法に難治抵抗性であり、近年抗サイトカイン療法が開発されたが、高い奏効率の反面、不応例が20%程度存在する。また有効例では2ヵ月ごとの維持投与を要し、次第に治療効果が減弱することもまれではない。さらに抗サイトカイン治療薬（抗TNF α 抗体薬）は、極めて高価であり、結核、敗血症等、重篤な副作用が懸念される。骨髄移植は欧米の報告から、クローン病の白血病等合併例において過去15例が行われている。この中で注目すべきは、7割強の骨髄移植成功例では完治に近い予後を得ていることである。今後種々の治療に抵抗性のクローン病において造血幹細胞移植は、考慮されるべき治療である。どのような症例がとなりうるか、難治性症例の選択に関して、臨床的背景、病態、治療薬剤に対する反応性から検討した。
- 2) クローン病にはアミロイドーシス（二次性）が0.1-0.3%に合併する。アミロイドーシスは進行性の病態で多臓器障害が進行し、致死性の病態である。現在までアミロイドーシスの進行を抑

制するものとしてコルヒチン、DMSO等が用いられているが、効果に乏しい。アミロイドーシスにたいして確立された治療はないが、最近、自家幹細胞移植の有効性が次々報告されている。すなわち自家幹細胞移植によってアミロイドの産生を抑制し、臓器障害の進行を抑制する効果が認められて、長期的にも良好な成績が集積されつつある。当院加療患者中、アミロイドーシス合併の難治クローン病症例に対して自家幹細胞移植の可能性を検討した。

B. 方法

当院の入院クローン病患者を対象に病歴から臨床的因子、罹患腸管の病態、および各治療法：抗サイトカイン療法（抗TNF α 抗体薬）、栄養療法（成分栄養療法、在宅IVH療法）に対する治療反応性をデータベース化した。

罹患腸管の病態としては、腸管病変について、1年以内の注腸造影、小腸造影を中心に解析し、縦走潰瘍、敷石状病変の程度、広がりについて検討し、並存する内瘻（腸管腸管、腸管膀胱、腸管皮膚、腸管陰など）についてCT、エコー検査を併用しつつ解析した。抗サイトカイン療法や栄養療法にたいする治療反応性としてはクローン病活動性指数（Crohn Disease Activity

Index; CDAI) およびその簡便指数 (Harvey-Bradshaw 指数: HBI)、血液データ (白血球、赤血球数、肝臓機能、腎臓機能、CRP 等) を参考に、投与量 (成分栄養剤、在宅 IVH 投与カロリー) を参照しつつ、決定した。また長期経過の中でアミロイドーシス合併例を諸検査 (心臓機能、腎臓機能、病理組織のアミロイド沈着) について検討し、選択した。

<倫理面への配慮>

集団としての解析であり、患者個人名の情報は記載されず、倫理上大きな問題は生じないと思われる。今後の研究で、倫理面の問題が生じることが懸念される場合には当院倫理委員会にて了承を得る予定である。

C. 研究結果

2003 年入院約 339 名中、内科的治療 274 例 (抗サイトカイン療法施行 61 例、IVH 施行 140 例、内視鏡下バルーン拡張 12 例)、外科的治療: 腸管手術 65 例、肛門病変手術 16 例であった。抗サイトカイン療法施行 128 例では、投与後 4 週間で有効率 81% であったが、12 週後には有効率が 46% に低下し、再投与や維持治療を必要とし、8 例が腸管手術を行った。全体の症例の既往歴では過去に 4 回以上腸管切除された症例が 14 例存在した。上記の治療に抵抗性で、経口摂取を中止し、在宅中心静脈栄養施行の症例は 28 例であった。なお外来通院中含めたクローン病加療中患者約 1500 人のうち、アミロイドーシス合併は 2 名であった。

D. 考察

難治性の症例に対して、造血幹細胞移植治療を含めた新規の治療法の開発が望まれる。アミロイドーシス合併は 2 名であり、臓器障害が進行しつつある一例に対して自家幹細胞移植が望ましいと考えられる。

E. 結論

クローン病入院患者の解析から、造血幹細胞移植治療対象例として、抗サイトカイン療法無効例、在宅中心静脈栄養治療の難治例などが適応になることが示唆され、臓器障害が進行しつつあるアミロイドーシス合併例に対して自家幹細胞移植を治療中である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Association analysis of SLC22A4, SLC22A5 and DLG5 in Japanese patients with Crohn disease. J Hum Genet. 2004;49(12):664-8.
Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Iida A, Onouchi Y, Hata A, Nakamura Y.
- 2) クローン病に対する抗 TNF α 抗体療法: 最新の治験を基に日本大腸肛門病学会誌 2003 年第 56 巻 10 号 841-848、高添正和、田中寅雄
- 3) Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Nakamura Y. J Hum Genet. 2002;47(9):469-72.

2. 学会発表

- 1) Infliximab treatment for Crohn's Disease treated with elementally diet: the Tokyo experience
Torao Tanaka, Takazoe Masakazu, Eijirou Morita, Fumitaka Terabe,
American College of Gastroenterology 68th Annual Scientific Meeting 2003 Baltimore
- 2) Effective treatment of active crohn's disease with humanized monoclonal antibody MRA to IL-6 receptor: a randomized placebo-controlled trial
Hiroaki Ito, Masakazu Takazoe, Yoshihiro Fukuda
Digestive Disease Week 2003, オールランド
- 3) 難治活動性クローン病に対する Infliximab の治療効果
田中寅雄、高添正和
第 89 回日本消化器病学会総会 2003 年大宮

H. 知的財産権の出願状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「全身性 Castleman 病・AA アミロイドーシスへの自家末梢血幹細胞移植の治療効果」 —難治性ネフローゼ症候群・腎機能障害に対して—

原 茂子 虎の門病院 健康管理センター、腎センター
星野 純一 虎の門病院 腎センター

研究要旨：2次性アミロイドーシスは全身性炎症疾患などの持続により AA amyloid の沈着を生じ、種々の臓器障害を招く疾患である。その治療は原病の管理が主体とされているが、原病が難治の場合には治療に難渋する場合が多い。治療抵抗性全身性 Castleman 病患者が2次性アミロイドーシスによる難治性ネフローゼ症候群に対して、自家末梢血幹細胞移植(以下 auto-PBSCT)により全身性 Castleman 病が完全寛解するとともに、Auto-PBSCT が全身性 Castleman 病及び2次性アミロイドーシスに対する治療法の一つになりうると考えられたが、経過からは、腎機能障害の改善はみられず、腎機能障害症例への本治療効果の限界かと考えられた。腎機能障害例への本治療の効果に関してはさらに多数例での検討が必要である。

A. 研究目的

AA アミロイドーシス (2次性アミロイドーシス) は難治性疾患であり、原因疾患の炎症反応の十分な抑制が重要と考えられている。一方全身性 Castleman 病 (multicentric Castleman's disease; MCD) は IL-6 がその病態の中心と考えられているが、その発症機序・治療法は確立されていない。

我々は以前 auto-PBSCT が全身性 Castleman 病・2次性アミロイドーシスに対して有用であることを報告してきたが、腎機能障害に対する効果は未だ不明であった。そこで今回 auto-PBSCT 後3年の長期治療経過を検討すると共に、ネフローゼ症候群・腎機能障害に対する本治療の評価を目的とした。

B. 研究方法

1. 症例の検討

(A) 患者プロフィール

症例は34歳女性。既往歴・家族歴特記すべき事なく、喫煙歴・飲酒なし。

1992年 Sicca syndrome あり、口唇生検にてシェーグレン症候群と診断。また TP, CRP 上昇(10.2mg/dL)・高γグロブリン血症(43%)・右頸部リンパ節腫脹認め、リンパ節生検にて reactive hyperplasia, plasmacytosis を認

め、シェーグレン症候群に伴う pseudo lymphoma として PSL60mg 隔日投与より開始。その後軽快増悪を繰り返す Azathioprine50mg/day や Mizoribine150mg 併用行っても効果不良であった。2000年12月ネフローゼ症候群出現し、腎生検にて血管極を中心に結節状の AA amyloid 沈着を認め、2次性アミロイドーシスと診断。2001年2月右頸部リンパ節再生検にてリンパ濾胞過形成・形質細胞(κ, λ 陽性細胞混在)の密な増生を認め、plasma cell type の Castleman 病と診断した。mPSL 16mg, Cyclophosphamide 50mg, Cyclosporine 100mg, 月2回 DFPP(2重膜濾過血漿交換)を行い CRP・高γglob 血症の軽度改善を認めるも、同年10月頃より低蛋白血症(Alb 1.0mg/dL)悪化・腎機能障害(s-Cr 1.6mg/dL)出現し日常生活が困難となった。十分なインフォームド・コンセントの上患者希望にて、2002年2月2日 Auto-PBSCT を施行(前処置 Melfaran 200mg (140mg/m²), CD34 陽性細胞数 1.23x10⁶/Kg)。

<倫理面への配慮>

本研究では研究対象症例に対する人権擁護の観点から、パスワード付のパーソナルコンピューターを用いて個人情報情報を暗号管理している。また治療の開始及び新たな治療の選択の折には逐次十分なインフォームド・

ドコンセントを行い、患者本人が納得した上で治療法を選択し、治療を選択しない場合には患者自身に不利益が生じないように配慮している。

C. 研究結果

Auto-PBSCT 前の検査結果は以下のとおりであった。

WBC 7200/mL, Hb 6.5g/dL, Plt 53.8×10^4 /mL, TP 5.7g/dL, Alb 1.0g/dL, BUN 29mg/dL, Cr 2.7mg/dL, AST 7 IU/L, ALT 4 IU/L, CRP 6.0mg/dL, ESR 110mm/h, IL-6 21.3pg/mL,

尿蛋白 14.4g/day, 尿潜血(-), Ccr 16.4ml/min

Castleman 病に関しては、治療後 CRP は 3 日で半減、約 1 週間で 1mg/dL 台に低下し、その後術後 3 年間 CRP < 0.3mg/dL, γ グロブリン・IgG 正常範囲であり、完全寛解を維持している。

難治性ネフローゼに関しては、術後約 4 ヶ月後で尿蛋白 2.2g/day に減少したが、その後は尿蛋白 2-3g/day で横ばいである(2.16g/day(03/9/8), 4.33g/day(04/1/13), 3.79g/day(04/6/28))。しかし血清 Alb 値は 3.2g/dL (04/4/8), 3.8g/dL(04/8/23), 3.9g/dL(05/2/28)と正常範囲を維持しており、ネフローゼは改善を認めている。

腎機能に関しては auto-PBSCT 術後 29 日から 139 日まで一時的に血液透析(以下 HD)が行われたが、2003 年 6 月から HD 離脱し、その後 Cr 3.5~4.5mg/dL, Ccr 12~13ml/min を保っていた。2004 年 8 月頃より Cr 5~6mg/dL 台に悪化するとともに、pancytopenia(WBC $2000 / \mu\text{L}$, Hb 4.5g/dL, Plt $2 \text{ 万} / \mu\text{L}$)の進行を認めた。骨髄性や薬剤性は否定的であり、尿毒症性汎血球減少症の可能性を疑い、2004 年 8 月より血液濾過透析を再導入(週 3 回)。透析導入後 pancytopenia は軽度改善傾向であるが WBC $3000 / \mu\text{L}$, Hb 6.7g/dL, Plt $8 \text{ 万} / \mu\text{L}$ であり、未だ血液透析が必要な状態である。

D. 考察

Auto-PBSCT により治療抵抗性全身性 Castleman 病は、術後速やかに改善し、3 年後も完全寛解(CR)を維持している。このことは本症例のように様々な免疫抑制剤に対して治療抵抗性を有する症例に対しては auto-PBSCT が新しい治療の選択肢になりうることを示唆している。文献上、全身性 Castleman 病に対する

幹細胞移植は欧米 2 例(1 例末梢血・1 例骨髄)・国内 1 例(末梢血)の報告があり、いずれも良好な治療経過を辿っていることもこの考えを支持すると思われる。近年吉崎らによる抗 IL-6 抗体療法が著明な治療効果を挙げているが、費用面や半永久の使用が必要な点からは auto-PBSCT の方が有利であろう。

ただし難治性ネフローゼやその原因になっている 2 次性アミロイドーシスに対する auto-PBSCT の治療効果に関しては、本症例が軽度改善傾向ではあるものの完全寛解に至っておらず、その治療効果は限局的もしくは効果発現までより長期間の時間を要する可能性がある。今後も注意深い経過観察が必要である。

また本例では auto-PBSCT 後一時離脱した血液透析の再導入が必要であった。腎機能障害を有さない場合の auto-PBSCT は文献上腎機能障害の悪化を認めていないが、治療前に腎機能障害を有する場合は、術後の腎機能悪化・透析導入が必要となる可能性も考慮しておく必要があると思われる。

E. 結論

Auto-PBSCT は難治性全身性 Castleman 病に対して優れた治療効果を有する。ただし 2 次性アミロイドーシスに対しては、今回の研究では生検標本による定量評価が出来ていないが、臨床データから推察すると治療効果は限定的である。また腎機能障害を有する場合は治療により腎機能障害が悪化する可能性があると考えられた。

今後は更なる長期間のフォローアップと症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, Tamura Y, Tagami T, Yokota M, Katori H, Yokoyama K, Ubara Y, Hara S, Takaichi K, Yamada A, Uchida S.

Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with

Sjogrensyndrome.AmJMed. 118(2):181-4. 2005

- 2) Shibata S, Ubara Y, Sawa N, Tagami T, Hosino J, Yokota M, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K, Fujii A, Murata H, Nishi T.

Severe interstitial cystitis associated with Sjogren's syndrome.Intern Med 43(3):248-52. 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「移植患者の QOL 調査：腎移植患者でのパイロット調査」

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学医学系研究科教授

研究協力者 野中 明日香 東京大学医学系研究科

研究要旨：副作用・患者負担の大きな造血幹細胞移植について、わが国ではほとんど QOL 調査は行われてこなかった。方法論の検討も兼ねて、比較的症例数も多く調査が容易な腎移植患者をモデル対象としてパイロット調査を実施した。造血幹細胞移植を受けた患者のモデルが腎移植患者であり、移植前の再生不良性貧血患者のモデルが透析患者である。

末期腎不全患者を対象とし、血液透析群と腎移植群の効用値の比較を行った。研究に登録された患者数は、血液透析群 10 名、腎移植群 21 名であった。健康関連 QOL (HRQOL) データは Time Trade-Off (TTO)、EuroQol (EQ-5D)、SF-36 の 3 種類の調査票によって収集し、3 つの調査票で測定された効用値が同一の群内において同等であるかについても検討を行った。これらの調査票は造血幹細胞移植でも使用する予定である。血液透析群と腎移植群の効用値の比較では、全ての調査票において腎移植群の効用値が高い傾向にあり、EuroQol (EQ-5D) および SF-36 での測定結果には有意な差が見られた。調査票間の効用値の比較では、血液透析群と腎移植群の両群において EuroQol (EQ-5D) によって測定された効用値が最も高く、次いで TTO、SF-36 であり、TTO と SF-36 の測定結果はほぼ同様の値であった。腎移植群の方が血液透析群と比較して効用値が高くなった理由として、腎移植後は血液透析に伴う時間的制約、倦怠感・疲労感に改善が見られることが考えられた。また、調査票間の比較においては、EuroQol (EQ-5D) では SF-36 によって測定される日常生活機能、社会生活機能、活力ドメインにおける HRQOL の低下を特定することが不可能であり HRQOL が高めに測定されたことが示唆された。

A. 目的

副作用・患者負担の大きな造血幹細胞移植について、わが国ではほとんど QOL 調査は行われてこなかった。生着・生存の成績が向上しかつ患者への負担が少ないミニ移植も普及しつつある中で、QOL あるいは QOL で調整した生存 (QALY) や経済効果 (cost-effectiveness) を評価する必要性が生じている。方法論の検討も兼ねて、比較的症例数も多く調査が容易な腎移植患者を対象としてパイロット調査を実施することとした。造血幹細胞移植を受けた患者のモデルが腎移植患者であり、移植前の再生不良性貧血患者のモデルが透析患者である。

QALY や経済効果を評価するためには効用を用いることが一般的である。効用とは、一連の健康結果 (例えば、特定の健康状態や、時間経過に伴う健康状態の像) に対して個人や社会が持つ好み (選好) を指しており、完全に健康な状態が 1 で表され、死またはそ

れと同等の状態を 0 で表す 0 から 1 の間の値をとる。効用値を測定する方法としては、直接効用値を測定する古典的な方法と、質問紙で測定して得られたスコアから換算表を用いて効用値に変換する方法とがある。前者を代表する調査方法として Time Trade Off (TTO) 法を、後者を代表する調査方法として EuroQol (EQ-5D)、SF-36 がある。わが国で行われた腎移植の cost-effectiveness の評価として、Nakajima et al (2001) による末期腎不全患者を対象とした腎移植後初年度および 2 年目の費用の分析、Kamioka (2001) による Disability Adjusted Life Years (DALY) を効果の指標とした末期腎不全患者に対する血液透析と腎移植の費用効果分析が挙げられる。しかし末期腎不全患者について直接的な効用値の測定を行った、もしくは直接的な HRQOL の測定を行いその結果を効用値に換算して腎移植と血液透析の効用値の比較を行った研究は存在しない。また、効用値を effectiveness の指標として

腎移植が血液透析と比較して cost-effective であることを実証した費用効用分析研究は未だに存在しない。そこで本研究においては、血液透析患者が腎移植を受けた場合の HRQOL の変化をとらえる目的で、2002 年に腎移植を受けた患者の年齢分布と同様の年齢分布において血液透析群および腎移植群の患者の HRQOL データを収集し、2 群間での効用値の比較を行った。効用値の測定法として、Time Trade Off (TTO)、EuroQol (EQ-5D)、SF-36 を含む KDQOL-SF™ を選択した。さらにこれら 3 つの調査票で測定された効用値が同一の群内において同等の値であるかについても検討を行った。これらの検討は造血幹細胞移植患者に対する研究においても、方法論としては直接適用可能である。

B. 研究方法

1. 研究対象

東京女子医科大学及び戸田中央病院において調査予定時点に受診している末期腎不全患者の内、1)1980 年から 2004 年の間に腎移植を受け現在通院中である、もしくは 1980 年から 2004 年の間に透析療法を行い経過が観察されている患者、2)調査時に 19 歳以上であるもののうち、書面により研究参加への同意を得られた患者 31 名を対象とした。本研究は東京女子医科大学および戸田中央病院の倫理委員会の了承を得た。

2. 調査方法

患者背景情報は担当医による自記式の調査票により収集し、郵送による回収を行った。また HRQOL データは患者の自記式の調査票によって収集した。調査票の項目は、2003 年 11 月から 2004 年 6 月にかけて専門医 1 名と透析センター勤務経験 10 年以上の看護師 1 名の意見を得て研究者が作成した。担当医による同意取得の後、対象患者に調査票を配布し郵送による回収を行った。

また、本調査に先んじたプレテストとして、調査票による TTO 法の HRQOL の測定について feasibility の確認および再現性の確認を、インタビューによる調査との比較により行った。調査票の feasibility の確認では、タイムボードを用いた面接による TTO の測定によって得られた効用値と調査票による TTO の測定によ

って得られた効用値が一致するかを検討した。再現性の確認では、調査票による EuroQol (EQ-5D)、KDQOL-SF™ の HRQOL 測定、TTO 法の効用値測定の結果が 1 週間あけた 2 回の調査で一致するかを検討した。研究者による同意取得後 TTO 法の面接調査を行い、面接実施後対象患者に調査票を手渡し帰宅後に記入するように依頼した。面接および調査票の配布は 1 週間あけて 2 回行った。対象とした患者は、本研究の対象でもある 19 歳以上の血液透析患者 10 名であり、対象患者の選定は対象施設の医師に依頼した。プレテストの調査期間は 2004 年 11 月 2 日から 11 月 13 日の 12 日間であった。

3. 調査内容

3-1 患者背景

性別、生年月日、治療法、治療開始年月日、移植腎の種類、合併症の有無、合併症の種類を診療記録から調査した。

3-2 HRQOL

HRQOL の調査は TTO 法、EuroQol (EQ-5D)、KDQOL-SF™ の 3 つの測定法を用いて行った。測定した HRQOL から算出された効用値を治療群、治療段階、年齢集団別に集計した。

1) Time Trade Off (TTO) 法

選好の測定法の一つであり確実性のもとでの選択について尋ねる効用値測定法である。本研究では薬物療法によって完全に症状が抑えられるものと仮定し、完全に症状が抑えられた状態が何年間であれば、現在の健康状態で過ごす 10 年間と代替可能であるかを尋ねる方法を用いた。具体的には、(1)現在の状態で 10 年間生存し、その後死亡する(2)健康な状態で x 年($x < 10$)生存し、その後死亡する、といった 2 つの選択肢を用意し、回答者が 2 つの選択肢に無差別となった期間 x について、選好点数 $x/10$ を算出した。本来は面接調査によって行うのが標準的であるが、本研究では Maor(2001)らによって透析患者の QOL 評価に用いられた TTO 調査を参考とし、オリジナルの自記式の調査票を作成した。調査

票の feasibility および再現性は EuroQol (EQ-5D)、KDQOL-SF™についてはすでに検証されているが、本研究で用いた TTO 調査票については過去に feasibility および再現性の検証は行われていない。そこで、本研究には本調査に先んじたプレテストにおいて、TTO 調査票の feasibility および再現性の確認を行った。

2) EuroQol (EQ-5D)

EuroQol は、包括的 HRQOL 尺度の健康指標であり、薬剤経済学研究や一般市民の健康調査といった幅広い分野で国際的に利用されている。日本語版 EuroQol は日本語版 EuroQol 開発委員会によって作成され、1997 年 11 月に EuroQol Group の認定を受けた。EuroQol 質問票には完全版と臨床版の 2 種類があるが、本研究では臨床版の 5 項目法 (EQ-5D) を用いた。5 項目法では、あらゆる健康状態を 5 つの次元に分解し、それぞれについて 3 段階に基づいて記述する。弁別された 245 の健康状態について間隔尺度上の HRQOL スコアへと換算する換算表が提供されており、本研究ではこの換算表を用いて効用値への換算を行った。

3) KDQOL-SF™

KDQOL™は、米国人血液透析患者を対象にして開発された腎疾患特異的疾患尺度であり、包括的尺度項目としての SF-36 Health Survey (SF-36) と、血液透析患者に特異的な質問 97 項目から構成されている。KDQOL™の信頼性、妥当性は検証されており、米国における血液透析患者特異的尺度のスタンダードとなっている。また KDQOL™を用いた腹膜透析患者の QOL 評価研究も報告されている。英語版 KDQOL™ (疾患特異的項目 43 項目) を日本語に翻訳し、逆翻訳の過程も加えて日本人用に開発されたのが日本語版 KDQOL™である。この日本語版の信頼性と妥当性については検証がなされている。現在使用可能な日本語版 (KDQOL-SF™ version1.3) は、もともと 133 項目あったオリジナルの KDQOL™の短縮版である。本研究においては、EuroQol や Time Trade Off 法による包括的な QOL 評価の

みでは疾患や治療に特異的な QOL の低下を評価するのに十分ではないと考え、それを補う意味で KDQOL-SF™による評価を行うこととした。効用値の算出は、KDQOL-SF™ version1.3 の結果から効用値に換算する方法は未だに提案されていない。しかし SF-36 についてはいくつかの方法が提案されており、Brazier ら (2002) は、SF-36 の 8 つの dimension を 6 つの dimension に組み直し、dimension 毎の得点の組み合わせに対応して効用値を決定する方法を提案した。本研究ではこの方法を採用し、KDQOL-SF™version1.3 に含まれる SF-36 の一部のデータについて効用値を算出した。

4. 分析方法

対象者背景については、平均年齢、性別の分布、治療期間、合併症の有無についての要約統計量を算出した。また、TTO 調査票の feasibility の指標として Pearson の相関係数を用い、再現性については級内相関係数を用いて評価した。各群の効用値については要約統計量を算出した。

効用値の群間比較には t 検定を用いた。また、同一群内の調査票間の効用値比較を行った。群間の調査票間の効用値の比較には多変量分散分析を用い、個々の調査票間の比較には多重性を考慮するため Tukey の方法を用いた。有意水準は 5% とし、解析には SASver8.2 を用いた。

C. 結果

1. 対象者背景

研究に登録された患者数は、血液透析群 10 名、腎移植群 21 名であった。各群の対象者背景を表 1 に示す。

表 1 対象者背景

	血液透析群 (N=10)	腎移植群 (N=21)
	mean ± SD	mean ± SD
	または N (%)	または N (%)
年齢	57.8 ± 12.2	41.1 ± 9.0
性別		
男性	6 (60)	8 (38.1)
女性	4 (40)	13 (61.9)

平均年齢は血液透析群 57.8 歳 (SD=12.2)、腎移植群 40.5 歳 (SD=8.1) であった。男性の割合は血液透析群 60%、腎移植群 38.1% であった。

2. HRQOL

2-1 TTO 調査票の feasibility および再現性

TTO 調査票の feasibility の検討においては、Pearson の相関係数は 0.80 であった。また、Time Trade-Off の再現性の検討においては、級内相関係数は 0.86 であった。

2-2 2 群の HRQOL 調査票における回答の分布

群別の EuroQol (EQ-5D) の各項目における回答の分布、KDQOL-SF™内の SF-36 部分で効用値の算出に使用された各項目における回答の分布を表 2 に示す。

全体の 25%以上の患者が最高値以外の選択肢を選択した場合は、数値を網掛けで表示した。EuroQol (EQ-5D) の結果では、問 1「移動の程度」、問 3「普段の生活」、問 4「痛み/不快感」、問 5「不安/ふさぎ込み」において血液透析群で HRQOL が低い選択肢が選ばれている傾向が見られた。SF-36 の結果では、PF1「激しい活動をする」、BP1「体の痛みの程度」、MH1「かなり神経質であった」、VT2「活力にあふれていた」において腎移植群で HRQOL が低い選択肢が選ばれている傾向があった。また PF1「激しい活動をする」、PF2「適度の活動をする」、RP3「仕事・普段の活動の内容によってはできないものがあつた」、SF2「人との付き合いをする時間が身体的あるいは心理的理由でさまげられた」、BP1「体の痛みの程度」、MH1「かなり神経質であった」、VT2「活力にあふれていた」において血液透析群で HRQOL が低い選択肢が選ばれている傾向があった。

2-3 2 群間の効用値の比較

各群の EuroQol (EQ-5D)、TTO、SF-36 のそれぞれによって測定された効用値の要約統計量を表 3 に示す。調査票ごとに 2 群間での得点を比較すると、EuroQol

(EQ-5D)、TTO 法、SF-36 の全ての効用値の測定結果において腎移植群の効用値が高かった。EuroQol (EQ-5D) をベースとした効用値においては血液透析群 (平均 0.71) と腎移植群 (平均 0.93) の結果に有意差が見られた ($p<0.001$)。また、SF-36 をベースとした効用値においても血液透析群 (平均 0.59) と腎移植群 (平均 0.68) の結果に有意差が見られた ($p=0.003$)。TTO 法の結果では 2 群間の効用値に有意な差は見られなかった。

また、2 群間の年齢分布に違いが見られたため年齢集団間で効用値を比較した。各群の年齢集団別の EuroQol (EQ-5D) によって測定された効用値、TTO によって測定された効用値および SF-36 によって測定された効用値の要約統計量を表 4 に示す。

各群における年齢集団間の効用値の比較では、血液透析群においては EuroQol (EQ-5D)、SF-36 において 19-44 歳が最も効用が高く、次いで 45-64 歳、65 歳以上の順であり、TTO では 19-44 歳と 45-64 歳が同値で最も高く、次いで 65 歳以上であった。腎移植群においては全ての調査票において年齢集団別の効用値に違いがなかった。

2-4 同一群間の調査票間の効用値の比較

同一群内で調査票間の効用値を比較した場合、血液透析群においては EuroQol (EQ-5D) (平均 0.71) の結果の値が最も高く、次いで SF-36 (平均 0.59)、TTO (平均 0.58) であった。腎移植群においては EuroQol (EQ-5D) (平均 0.96) の結果の値が最も高く、次いで TTO (平均 0.72)、SF-36 (平均 0.68) であった。血液透析群においては EuroQol (EQ-5D) と SF-36 間 ($p=0.025$) に有意差があり、EuroQol (EQ-5D) と TTO 間、TTO と SF-36 間には有意差がなかった。腎移植群においては、EuroQol (EQ-5D) と TTO 間 ($p=0.0018$)、および EuroQol (EQ-5D) と SF-36 間 ($p<0.0001$) に有意差があり、TTO と SF-36 間には有意差がなかった。

表2 群別のHRQOL調査票における回答の分布

項目	質問内容	回答選択肢	血液透析群		腎移植群	
			N	%	N	%
EuroQol						
問1	移動の程度	1 問題はない	6	75	21	100
		2 いくらか問題がある	2	25	0	0
		3 寝たきりである	0	0	0	0
問2	身の回りの管理	1 問題はない	8	100	21	100
		2 いくらか問題がある	0	0	0	0
		3 自分でできない	0	0	0	0
問3	ふだんの生活	1 問題はない	5	62.5	20	95.24
		2 いくらか問題がある	3	37.5	1	4.76
		3 行うことができない	0	0	0	0
問4	痛み/不快感	1 ない	1	12.5	19	90.48
		2 中程度の痛みや不快感がある	5	62.5	2	9.52
		3 ひどい痛みや不快感がある	2	25	0	0
問5	不安/ふさぎ込み	1 不安でもふさぎこんでもいない	5	62.5	19	90.48
		2 中程度に不安、あるいはふさぎこんでいる	3	37.5	2	9.52
		3 ひどく不安、あるいはふさぎこんでいる	0	0	0	0
SF-36						
PF1	激しい活動をする	3 ぜんぜんむずかしくない	0	0	7	33.33
		2 すこしむずかしい	2	25	6	28.57
		1 とてもむずかしい	6	75	8	38.1
PF2	適度の活動をする	3 ぜんぜんむずかしくない	5	62.5	20	95.24
		2 すこしむずかしい	3	37.5	1	4.76
		1 とてもむずかしい	0	0	0	0
PF10	自分で入浴・着替えをする	3 ぜんぜんむずかしくない	8	100	21	100
		2 すこしむずかしい	0	0	0	0
		1 とてもむずかしい	0	0	0	0
RP3	仕事・普段の活動の内容によってはできないものがあつた	2 いいえ	3	37.5	17	80.95
		1 はい	5	62.5	4	19.05
RE2	仕事・普段の活動が思ったほどできなかった	2 いいえ	7	87.5	19	90.48
		1 はい	1	12.5	2	9.52
SF2	人との付き合いをする時間が身体的あるいは心理的理由でさまたげられた	5 ぜんぜんない	2	25	15	71.43
		4 まれに	1	12.5	5	23.81
		3 ときどき	3	37.5	0	0
		2 ほとんどいつも	2	25	0	0
		1 いつも	0	0	1	4.76
BP1	体の痛みの程度	1 ぜんぜんなかった	2	25	11	52.38
		2 かすかな痛み	1	12.5	8	38.1
		3 軽い痛み	1	12.5	1	4.76
		4 中くらいの痛み	2	25	0	0
		5 強い痛み	2	25	1	4.76
		6 非常に激しい痛み	0	0	0	0
MH1	かなり神経質であつた	6 ぜんぜんない	3	37.5	10	47.62
		5 まれに	2	25	8	38.1
		4 ときどき	1	12.5	1	4.76
		3 たびたび	0	0	1	4.76
		2 ほとんどいつも	1	12.5	1	4.76
		1 いつも	1	12.5	0	0
VT2	活力にあふれていた	1 いつも	0	0	4	19.05
		2 ほとんどいつも	1	12.5	9	42.86
		3 たびたび	1	12.5	1	4.76
		4 ときどき	3	37.5	5	23.81
		5 まれに	2	25	0	0
		6 ぜんぜんない	1	12.5	2	9.52

表3 各群における効用値

	血液透析群			腎移植群		
	N	mean	SD	N	mean	SD
EuroQol	8	0.71	0.14	21	0.96	0.10
Time Trade-Off	10	0.58	0.28	21	0.72	0.27
SF-36	8	0.59	0.04	21	0.68	0.07

表4 各群における効用値(年齢集団間)

年齢		血液透析群			腎移植群		
		N	mean	SD	N	mean	SD
19-44歳	EuroQol	1	1.00	.	13	0.97	0.08
	Time Trade-Off	2	0.70	0.35	13	0.70	0.29
	SF-36	1	0.69	.	13	0.70	0.06
45-64歳	EuroQol	4	0.72	0.06	8	0.96	0.12
	Time Trade-Off	4	0.70	0.29	8	0.76	0.25
	SF-36	4	0.59	0.01	8	0.65	0.08
65歳以上	EuroQol	3	0.59	0.05	.	.	.
	Time Trade-Off	4	0.40	0.21	.	.	.
	SF-36	3	0.57	0.01	.	.	.

D. 考察

HRQOL 調査票の各項目における回答の分布を血液透析群と腎移植群で比較すると、EuroQol (EQ-5D) の4項目およびSF-36における7項目の計11項目において血液透析群にHRQOLを低く回答する傾向が見られた。SF-36における4項目については腎移植群でもHRQOLを低く回答する傾向が見られた。その結果、血液透析群全体の効用値を腎移植群全体の効用値と比較した場合にEuroQol (EQ-5D)とSF-36の両方の結果において腎移植群の方が効用値が高くなっていた。TTOにおいても同様に腎移植群の方が効用値が高くなっていた。血液透析群と腎移植群の効用値に違いがあることの理由として、腎移植後は透析療法に伴ういくつかの制約によるHRQOLの低下に改善が見られることが考えられる。透析療法に伴う制約として、時間的制約、飲水量の制限、カリウムおよびリンの摂取制限に伴う食事制限、透析による除水に伴う倦怠感や疲労感が挙げられる。特に時間的制約が大きく、週3回、約4時間の透析が必要である。そのため、フルタイムの職に就けないケースが多く、社会活動における大きな障害となっている。本研究の結果においては、透析療法に伴う時間的制約がSF-36の「適度の活動をする」、「仕事・普段の活動の内容によってはできないものがあった」、「人との付き合いをする時間が身体的あるいは心理的理由でさまたげられた」の3つの項目の回答結果に反映され、倦怠感および疲労感がEuroQol (EQ-5D)における「移動の程度」、「普段の生活」、「痛み / 不快感」、「不安 / ふさぎ込み」、SF-36における「体の痛みの程度」「活力にあふれていた」

の結果に反映されたものと考えられる。またSF-36における「激しい活動をする」の結果については、腎移植群の方が血液透析群と同様に激しい活動が難しいと解釈するのは不自然である。むしろ腎移植群における「激しい活動」の定義が血液透析群の定義するものと比較して強度が高くなっていることが考えられる。腎移植を受けることにより可能な活動の強度が拡大するためQOLのレスポンス・シフトが生じ期待する「激しい活動」の強度が高くなり、その結果「激しい活動をする」ことが「すこしむずかしい」または「とてもむずかしい」と考える割合が高くなったものと考えられる。以上の結果、本研究において算出された効用値は各群におけるHRQOLを適切に反映していると考えられる。

調査票間の効用値においては、EuroQol (EQ-5D)、SF-36のいずれの換算表についてもTTOの結果を元に構成されたものであるため、本研究ではTTOの結果を効用値の標準値とみなした。調査票間の効用値では、血液透析群TTOとSF-36でほぼ同様の値に、EuroQol (EQ-5D)ではそれよりも高い値になった。腎移植群ではTTOと比較してSF-36は若干低い値に、EuroQol (EQ-5D)ではTTOよりも高い値になった。両群でSF-36と比較してEuroQol (EQ-5D)による効用値が最も高く測定された理由として、EuroQol (EQ-5D)とSF-36とではSF-36の方がより詳しい質問内容から効用値を形成していることが挙げられる。EuroQol (EQ-5D)で問われる「移動の強度」はSF-36の「適度の活動をする」、「身の回りの整理」は「自分で入浴・着替えをする」、「普段の生活」は「適度の

活動をする」、「痛み / 不快感」は「体の痛みの程度」、「不安 / ふさぎこみ」は「かなり神経質であった」とほぼ同様の設問であると考えられる。しかし、SF-36の「仕事・普段の活動の内容によってはできないものがあった」（日常生活機能ドメイン）、「仕事・普段の活動が思ったほどできなかった」（社会生活機能ドメイン）、「人との付き合いをする時間が身体的あるいは心理的理由でさまたげられた」（社会生活機能ドメイン）、「活力にあふれていた」（活力ドメイン）で測定できる HRQOL については EuroQol (EQ-5D)で測定することができない。しかし上記で述べたように、本研究では血液透析群の通院治療における社会生活機能の制限が HRQOL の低下に結びついている。その HRQOL の低下分を測定不可能であったため、EuroQol (EQ-5D)の効用値は高めに算出された。また、腎移植群において TTO の効用値と比較して SF-36 の効用値が低くなった理由は、「激しい活動をする」項目でのレスポンスシフトが生じ、HRQOL が低く測定されたためであろう。

EuroQol (EQ-5D)および SF-36 の効用値が TTO の結果と異なるのは、EuroQol (EQ-5D)および SF-36 の効用値換算のために用いられる係数が元来一般成人を対象として設定されたものであり、疾患に特異的な HRQOL の低下を考慮していないためであろう。今後 EuroQol (EQ-5D)または SF-36 の結果から末期腎不全患者に特異的な HRQOL の低下を考慮した効用値の換算を可能にするための係数の再設定を行うべきである。

年齢集団間の効用値比較では、調査の対象数が少ないため解釈には注意が必要であるが、血液透析群において年齢集団が上がるにつれて効用値が低くなる傾向が見られた。この理由として、末期腎不全患者が腎移植を受けずに透析療法を継続する場合に、加齢と共に合併症による HRQOL の低下が生じることが挙げられる。血液透析患者における合併症と HRQOL の関連については、今後の検討の課題としたい。

本研究において新たに作成した TTO 調査票は、feasibility および再現性において十分な安定性を示すことができた。よって、本研究における TTO 法による HRQOL の測定結果は本来の面接法による測定とほぼ

同様の結果が得られたものと考えられる。また、EuroQol (EQ-5D)、SF-36 については既に高い信頼性および妥当性が証明されているため、本研究で用いた全ての調査票の選択および調査票の作成手順には問題が無かったものと考えられる。

本研究の限界として、調査の対象数が少なかったことが挙げられる。対象数が少なくなってしまったのは、研究計画の立案を 2003 年度に行ったものの、対象施設における IRB 通過に 2 ヶ月を要したため研究の実施に遅れを生じてしまったためである。調査の対象数が少ないことにより、現段階においては血液透析群と腎移植群の年齢分布において差が生じてしまった。今後、研究の継続に伴い対象数が増加した場合には、HRQOL の回答分布の再検討、年齢集団別の効用値の再検討、さらに性・年齢集団別の効用値の検討、合併症の影響を考慮した検討を含めた詳細な検討を行うべきである。

本研究においては、効用値の側面から血液透析と比較して腎移植が優れていることが示唆された。今後さらに血液透析と腎移植の費用の研究を行うことにより、2 つの研究結果を併合して血液透析と腎移植の医療経済性の評価を行うことが可能である。現在、本研究の対象患者の直接医療費、間接費、直接非医療費の 3 つのデータを収集することを予定している。費用の内訳についての分析を行い、年齢集団別の解析を行うことによって、どの年齢集団で腎移植を行うのが最も cost-effective であるかを検証することが可能になると思われる。

このパイロット調査で検討された方法論、すなわち QOL と効用の調査方法、それらに用いる調査票、経済分析法は、移植直後の患者状態の急激な変化を捉えるための調査時期・回数を選定を除けば、ほとんどそのまま造血幹細胞移植にも適用できると考えられる。調査票間の相違と患者状態との関連についても、具体的内容は腎移植と造血幹細胞移植とは異なるものの、検討方法はそのまま踏襲できると考えられる。

E. 研究発表

未発表であるが関連学会で発表予定。また論文化はデータの追加をまって行う予定。

厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「SLE など難治性自己免疫疾患に対する 自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究」

分担研究者 小池 隆夫 北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座 第二内科 教授

研究要旨：既存の治療に抵抗を示す難治性自己免疫疾患患者を対象として自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植を超大量免疫抑制療法について行うことで、従来の治療法に抵抗性の症例に対する本治療法の有効性ならびに安全性を検討し、本邦におけるその標準的方法を確立することを目的とした。これまでのところ、当科では強皮症(systemic sclerosis: SSc)を主な対象疾患として同療法を行っている。現在までに SSc 患者 5 例に対して自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法を施行している。移植関連合併症はウイルス感染症が主体であり許容範囲内と考えられた。移植 5 例中 4 例において移植後比較的早期より皮膚硬化の改善が認められ、移植後 3 年の時点においても治療効果の持続が観察されている。今後、症例の蓄積による層別化、適応・除外基準および移植方法の適正化を行うことで、SLE を含めた他の難治性自己免疫疾患への応用が可能になることが期待される。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)をはじめとする自己免疫疾患は原因不明の慢性炎症性疾患であり、免疫システムの異常が基盤に存在すると考えられている。臨床像および病態は多彩であり、これまでの所、根治的治療法および疾患特異的治療法は確立していない。副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤による免疫抑制療法が現在の治療の主体である。SLE においては、ステロイドパルス療法、シクロホスファミド(Cyclophosphamide: CY)大量静注療法等の導入により、重篤な中枢神経、腎合併症においても予後の改善が報告されている。しかしながら、このような強力な治療に抵抗を示す難治例も少なからず存在し、このような例は生命予後ならびに社会的予後も極めて不良である。こうした難治性症例に対する造血幹細胞移植併用超大量免疫抑制療法の有効性が評価されつつある。しかしその作用機序解明や標準的実施法の確立は未だ途上であり、また本邦における系統的な研究はなされていない。これまでのところ、当科では難治性自己免疫疾患のうち強皮症(systemic sclerosis: SSc)を主な対象疾患として同治療法の評価を行っている。本研究では難治性自己免疫疾患に対する自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法の有効

性、安全性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 対象症例：

副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を含む既存の治療法に抵抗性の自己免疫疾患患者、特に SSc を対象として本治療法を実施した。適応判定に際しては 60 歳以上、高度の心不全、不整脈、腎障害等を有する症例等は除外した。また事前に十分なインフォームドコンセントを行い同意が得られ、かつ当院倫理委員会及び適応判定委員会の承認した症例を対象とした。

当科で適応となった症例は現在まで 6 例である。いずれも治療開始時点で発症 3 年以内で高度の皮膚硬化を認め、ステロイド、D-ペニシラミンを含む種々の治療歴を有していた。

(2) 治療法：

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)単独もしくは、CY 2 g/m² x 2 日間投与後 G-CSF 併用で末梢血中へ血液幹細胞を動員、採取し、磁気細胞分離システム(AM9802)を用いて CD34 positive selection を行い純化し、また未純化 back up 用細胞を別に確保し凍結保存した。移植前処置は CY 200 mg/kg を 4

日間投与とし、その後純化凍結保存しておいた自己末梢血 CD34 陽性細胞を輸注した。G-CSF 投与を併用し造血能の回復を促すとともに、化学療法における各種の標準的補助療法を行った。

C. 研究結果

(1) 臨床症状：

平成 14 年までに 3 症例につき移植療法を実施し、また平成 15 年から本年にかけさらに 3 例が本治療法の適応症例となった。化学療法期間中の一過性感染症以外はともに大きな合併症をきたさなかった。皮膚所見については、初期の 4 症例はともに modified Rodnan total thickness skin score (mRodnan TSS) で 25% 以上の改善を認め、modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) についても一時的に全身状態の悪化した症例 3 を除いて著明な改善を認めた。さらに初期 3 症例については皮膚症状の改善は持続している。症例 5 は、移植療法に抵抗性であったが、現在までのところ治療反応性に関連する因子は明らかになっていない。呼吸機能、腎機能は移植後一過性に低下し、いずれも移植後約 12 ヶ月の時点で移植前値に回復した。

(2) 安全性に関する検討：

全症例で十分量の CD34 陽性細胞が採取され、移植後の造血能回復は速やかであった。移植後、全症例でサイトメガロウイルス抗原血症を認め、ガンシクロビルによる加療を行った。症例 2 については、移植後に血球貪食症候群の合併を認めた。症例 3 については、移植後、出血性膀胱炎、心膜炎等の合併症を呈し、長期入院加療を要した。症例 6 は、末梢血幹細胞採取時に capillary leak syndrome の合併を認め、検討の結果、移植そのものは見送ることとした。現在はいずれの症例も外来通院中であり、定期的全身精査で重篤な異常を認めていない。

D. 考察

難治性自己免疫疾患では、背景に免疫システムの異常が存在する点から理論的には同種造血幹細胞移植が望ましいと考えられるが、安全性が優先される点から主に自家末梢血幹細胞移植が多く症例で選択されて

いる。これまで、SSc に対する同療法の治療効果、安全性についていくつかの第 I、II 相試験の結果が欧米より報告されている。治療反応性はこれまでの報告、当科経験症例と同様に約 2/3 の症例に認められている。長期的には、移植後 3 年の時点で、治療効果範囲内ではあるものの皮膚病変の悪化傾向が報告されている。SLE 症例においては、ステロイド剤の減量効果やステロイド剤への反応性の回復を含め何らかの治療効果が移植後約 2/3 の症例において報告されている。これまでのところ、難治性自己免疫疾患に対する移植療法の治療反応性の差異の原因は不明であるが、今後、長期経過の報告とともに移植適応症例の層別化が可能か否か、今後の報告が待たれる。造血器疾患に比して高い移植関連死亡については、強皮症においては、放射線照射を含む移植前処置において肺野を遮蔽することで移植関連死亡率の低下が報告されている。一方、SLE においては末梢血幹細胞動員・採取時および移植前処置に CY を用いる場合、移植前処置に anti-thymocyte globulin を併用する場合は、CY 投与量を減ずること等が改善点として挙げられている。

近年、関節リウマチ等の一部の難治性自己免疫疾患に対して、ミニ移植を利用した同種造血幹細胞移植の試みも報告されており、安全性、治療効果および自家造血幹細胞移植を含む他の治療法との比較検討が望まれる。

現在、適応評価中の症例も含めて当科 SSc 症例の経過を検討し、SLE を含めた他の難治性自己免疫疾患への適応も視野に入れた移植適応基準、移植プロトコルの再評価が必要と考えられる。

E. 結論

自家末梢血純化 CD34 陽性細胞移植併用超大量免疫抑制療法に適応症例 6 例の内、5 症例に同療法を施行した。移植 5 例中 4 例で皮膚病変の改善を認め、その効果は持続性であった。この治療反応性の違いについては、これまでのところ特定の傾向は認められていないが、今後症例の蓄積による層別化が必要である。また、適応除外基準、移植方法のさらなる適性化が必要であり、同時に病態の解明と SLE を含めた他の難治性自己免疫疾患への応用も視野に入れた臨床試験の検討が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Li, N., Nakamura, K., Jiang, Y., Tsurui, H., Matsuo, S., Abe, M., Ohtsuji, M., Nishimura, H., Kato, K., Kawai, T., Atsumi, T., Koike, T., Shirai, T., Ueno, H., Hirose, S. Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk: implications for the pathogenesis of lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 13:2 171-179.2004
- 2) Endo, T., Nakao, S., Koizumi, K., Nishio, M., Fujimoto, K., Sakai, T., Kuwano, K., Obara, M., Koike, T. Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonal gammopathy in a post-nonmyeloblastic stem cell transplant patient. *Ann Hematol.* 83:114-116.2004
- 3) Yasuda, S., Atsumi, T., Ieko, M., Matsuura, E., Kobayashi, K., Inagaki, J., Kato, H., Tanaka, H., Yamakado, M., Akino, M., Saitou, H., Amasaki, Y., Jodo, S., Amengual, O., Koike, T.: Nicked β_2 -glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood.* 103:10. 3766-3772.2004
- 4) Yamamoto, S., Tsuji, T., Matsuzaki, J., Zhang, Y., Chamoto, K., Kosaka, A., Togashi, Y., Sekikawa, K., Sawada, K., Takeshima, T. Koike, T., Nishimura, T.: Unexpected role of TNF- α in graft versus host reaction (GVHR): donor-derived TNF- α suppresses GVHR via inhibition of IFN- γ -dependent donor type-1 immunity. *Int Immunol.* 16: 811-817. 2004
- 5) Endo, T., Mogi, Y., Koizumi, K., Nishio, M., Fujimoto, K., Sakai, T., Kumano, K., Obara, M., Ikeda, H., Koike, T.: Peripheral blood stem cell mobilization following plus rituximab therapy combined with G-CSF in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl.* 33:703-707. 2004
- 6) Yasuda, S., Ogura, N., Horita, T., Yasuda, I., Hirooka, T., Kondo, N., Fujisaku, A. Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol* 14:70-72. 2004
- 7) Das, H., Atsumi, T., Fukushima, Y., Shibuya, H., Ito, K., Yamada, Y., Amasaki, Y., Ichikawa, K., Amengual, O., Koike, T: Diagnostic value of anti-agalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 23:218-222.2004
- 8) Ieko, M., Tarumi, T., Takeda, M., Nito, S., Nakabayashi, T., Koike, T.: Synthetic selective inhibitors of coagulation factor Xa strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis. *J Thromb Haemost* 2: 612-622.2004
- 9) Amengual, O., Atsumi, T., Koike, T: Antiprothrombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol* 112: 144-149.2004
- 10) Yang, L., Hakoda, M., Iwabuchi, K., Takeda, T., Koike, T., Kamatani, N., Takada, K.: Rheumatoid Factors Induce Signaling from B cells, leading to Epstein-barr virus and B-cell activation. *J Viol* 78:18. 9918- 9923.2004
- 11) Kataoka, H., Koike, T. :Lupus mortality in Japan. *Autoimmun Rev* 3: 421- 422.2004
- 12) Xiao, S., Deshmukh, S.U., Jodo, S., Koike, T., Sharma, R., Furusaki, A., Sung, J.S., Ju, Shyr-Tu.: Novel negative regulator of expression in Fas Ligand(CD178)Cytoplasmic tail:Evidence for Translational Regulation and against Fas Ligand Retention in secretory lysosomes. *J Immunol* 173: 5095- 5102.2004
- 13) Yasuda, S., Atsumi, T., Ieko, M., Koike, T.: β_2 -glycoprotein I, anti- β_2 -glycoprotein I, and fibrinolysis. *Thromb Res* 114: 461- 465.2004
- 14) Atsumi, T., Amengual, O., Yasuda, S., Koike, T.: Antiprothrombin antibodies—are they worth assay-

ing? *Thromb Res* 114: 533-538.2004

- 15) Hashimoto, S., Ogawa, Y., Ishida, T., Mochizuki, T., Koike, T., Sato, H., Ueda, T.: Steroid-sensitive nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Clin Exp Nephrol* 8: 266-269.2004
- 16) Bohgaki, M., Atsumi, T., Yamashita, Y., Yasuda, S., Sakai, Y., Furusaki, A., Bohgaki, T., Amengual, O., Amasaki, Y., Koike, T.: The p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti- β_2 Glycoprotein I antibodies. *Int Immunol* 16:11. 1633- 1641.2004
- 17) Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine²⁴⁷ polymorphism of β_2 -glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- β_2 -glycoprotein I autoantibodies to the valine²⁴⁷ β_2 -glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 52:1.212-218.2004
- 18) Sugiura-ogasawara. M., Atsumi, T., Ozaki, Y., Koike, T., Suzumori, K. : Phosphatidylserine - dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk woman with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 82:51440-1442.2004

2. 学会発表

- 1) Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome" 7rd International Congress SLE and Related conditions , NewYork, U.S.A., May 9-13, 2004
- 2) Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome, mechanism of thrombus and complication of reproductive system" 11rd European Congress on Reproductive Immunology, Praha, Czech , June 30-July 3, 2004
- 3) Koike, T. : " Antiphospholipid Syndrome, mechanism of thrombus and complication of reproductive system" 11rd Asia Pacific League Associations for rheumatology Congress, Jeju, Korea , September 11- September 15, 2004
- 4) Koike, T. : "Antiprothrombin-is it worth assaying ?" 11rd International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Sydney, Australia, 12-19, November , 2004
- 5) Koike, T. : "Pathogenesis of antiprothrombin antibody " 4rd International Congress onAutoimmunity, Budapest, Hungary, 3-7, November , 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む) 特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「心不全を合併した全身性硬化症に対する心毒性軽減前処置法と CD34 陽性細胞選択移植」

分担研究者 ○澤田 賢一，廣川 誠，川端 良成
(秋田大学・第3内科)

研究要旨：近年、難治性自己免疫疾患に対して、自家造血幹細胞移植を併用した超大量免疫抑制療法が試みられ、その有効性が明らかになりつつある。一方で、共通治療プロトコルの確立、症例の選択基準、超大量免疫抑制療法に起因する治療関連死の克服、移植後の易感染性など今後の課題も多い。我々は、心不全を合併した難治性全身性硬化症に対し、減量 cyclophosphamide および thiothepa による前処置後に純化 CD34 陽性細胞移植を施行した。心筋障害を有する自己免疫疾患に対する移植前処置について考察する。

A. 研究目的

自己免疫疾患は遺伝要因を背景に、喫煙、感染、性ホルモンなどの環境要因が作用して自己反応性リンパ球が出現し、直接またはBリンパ球を介した自己抗体産生促進により組織障害を引き起こす。生命予後は、最近の免疫抑制療法や支持療法の進歩により一般に良好であるが、一部の症例は、従来の治療に抵抗し急激な機能障害や臓器障害が進行して日常生活の質 (quality of life, QOL) が著明に低下する。また、このような重症例では生存期間の明らかな減少が認められる。

自己免疫疾患発症動物モデルに同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) を行い病態の改善が得られたこと、血液疾患に自己免疫疾患を合併した症例で、allo-HSCT 後に白血病と自己免疫疾患ともに寛解した報告が蓄積されたことが、自己免疫疾患のみの症例に対する HSCT の理論的背景となった。Allo-HSCT は、移植造血幹細胞自体の異常を伴わないため、自己免疫疾患を治癒させる可能性のある有望な方法と考えられている。

しかし、allo-HSCT では移植関連死亡率 (transplantation related mortality, TRM) が 15~30% と高く、より安全な方法として自家造血幹細胞移植 (autologous HSCT, auto-HSCT) が全世界の多くの臨床試験で採用されている。造血器腫瘍における auto-HSCT の TRM は 5% 以下と報告されている。しかし、自己免疫疾患における auto-HSCT の TRM は 10% 前後と高く、原因として基礎

疾患による種々の臓器障害が推定されている。特に全身性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) は自己免疫疾患における auto-HSCT において最も TRM が高く、その原因の一つとして顕性もしくは不顕性の心筋障害が推定されている。一方で、移植前処置には、免疫抑制を目的として大量の cyclophosphamide (CY, 200mg/m²) が頻用されている。CY の心筋毒性は 100mg/m² を超えた時点で出現頻度が高く、SSc における TRM の減少のためには、CY による心毒性を可及的に軽減する必要があると考えられる。

今回、我々は心筋障害が推定された進行性難治性 SSc の 1 例を経験した。本症例において、より安全な自家移植を行うことを目的として移植前処置に thiothepa (TT) を加え、CY を減量した TT-CY 療法を計画し、その安全性と有効性について検討した。

B. 研究方法

症 例：19 歳，男性

主 訴：四肢のこわばり

既往歴：7 歳から橋本病

家族歴：祖母：狭心症あり，肺癌で死亡。母：橋本病

現病歴：2000 年 12 月より両手の浮腫，肘関節痛が出現し整形外科を受診し加療を受けていた。両手の浮腫，多関節痛，抗核抗体陽性のため 2001 年 5 月，同院内科紹介受診。両手腫脹，皮膚硬化，開口障害，抗 Scl70 抗体陽性より

SSc と診断。心肺機能は正常であった。6 月より prednisolone (PSL) 10mg/日の投与開始。8 月中旬より発熱、多関節痛、皮膚硬化が増悪し、PSL 増量 (30mg/日) で一時改善するも徐々に皮膚硬化が進行し、低補体血症、免疫複合体の上昇が認められた。2003 年 11 月、auto-HSCT の適応決定を目的として当科に入院した。

入院時現症：

身長 169.5 cm. 体重 49 kg. 体温 36.5 °C. PS 0. 脈拍 100/分・整. 血圧 108/54mmHg. 眼球結膜に貧血、黄疸を認めず。リンパ節を触知せず。開口障害と舌小帯短縮を認めた。胸腹部に異常なし。深部反射と知覚に異常を認めず。びまん性の皮膚硬化を特に顔面、四肢遠位～近位、頸部に認め、Total Skin Thickness Score (TSS) は 32 であった。

入院時検査所見：

末梢血液検査、肝・腎機能検査は正常であった。LDH は 250 IU/ml と軽度上昇していた。血清学検査では CRP が 1.8 と軽度上昇し、抗核抗体は 2,560 倍、抗 RNP 抗体は 52.4 IU/ml、抗 Scl-70 抗体は 169.4 IU/ml と陽性であった。C3 は 42mg/dl、C4 は 8mg/dl、CH50 は 23 U/ml と低下していた。リウマチ因子、抗 Jo-1 抗体、KL-6 は陰性であった。%肺活量は 71.2% と低下していた。FEV_{1%}、%DL_{CO} はともに正常範囲内であった。胸部レントゲン写真で心肥大を認めなかった。心電図上、低電位と頻脈を認め、心機能検査で駆出率は 75% と正常であったが hypokinesia を認めた。Brain natriuretic peptide (BNP) は 50.5 U/ml と上昇していた。

入院後経過：

発症 3 年以内のびまん性 SSc であり、肺活量の低下、頻脈を認めたことから auto-HSCT の適応と判断した。幹細胞動員を目的として、CY (2g/m²/日、2 日間) を投与した。尿量確保のため 3,000ml の補液を行いつつ、利尿剤を併用して厳密な水分管理を行った。しかし、利尿剤への反応に乏しく CY 終了翌日には

2kg の体重増加とともに呼吸困難を伴う心不全を発症した。保存的治療により 48 時間後に改善した。

C. 研究結果

CY 投与後 15 日目から顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、300mg/日の投与を開始し、G-CSF 投与開始後 5 日目と 6 日目に幹細胞採取を行った。採取第 1 日目の細胞を back up とし、採取第 2 日目の細胞から CliniMACS® を用いて CD34 陽性細胞を純化し凍結保存した。CD34 陽性細胞回収数は 8.1x10⁶ 個/kg、純度 96%、回収率 35% であった。免疫抑制療法 (移植前処置) として、CY を従来の (50mg/kg/日、4 日間投与) から半量に減量し (50mg/kg/日、2 日間投与)、thiothepa (TT: 5mg/kg、一日 2 回投与、1 日間) を併用した TT-CY 療法を施行した。前処置中に軽度の心不全徴候を認めたが経過は良好で、好中球 500/μl 以上および血小板 2 万/μl 以上は day11 であった。Day22 に感染を契機に血球貪食症候群を合併したが、プレドニゾロンの増量にて軽快した。皮膚硬化は緩徐に改善傾向を示し、移植後 280 日の時点で TSS は移植前の 32 に比し 16 と著明な改善を認めた。また、抗核抗体、C3、C4 など自己抗体価の著明な改善を認めた。Health assessment questionnaire (HAQ) では 25% の改善が認められた。(本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を得、書面によって説明の上、署名によって本人と親権者の同意を得た)。

D. 考察

SSc は、全身の臓器に線維化を生じる原因不明の疾患であり、その内臓病変の有無が生命予後に関連する。皮膚硬化と臓器障害は発症から数年間で完成されることが多く、SSc の経過 (生存期間の延長、または臓器障害の予防や進行速度の遅延) を変えることができる最良の機会是最初の 3～4 年に限られる。以上から auto-HSCT の適応となる SSc は、発症 3～4 年未満で心、肺、腎などに軽度の臓器障害を有する患者であると考えられている。びまん性進行性やびまん性肺病変を有する SSc 症例の 5 年生存率は 30%～70% と不良である。

SSc では、平均 12 カ月経過観察された 41 例中 28 例