

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

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
(H15-難治-02)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 谷 口 修 一

平成18 (2006) 年3月

目 次

I. 総括研究報告

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	1
	谷口 修一

II. 分担研究報告

1. 臓器障害を有する患者への造血幹細胞移植の安全性の検討	5
	谷口 修一
2. 自己及び同種末梢血幹細胞移植による全身性エリテマトーデス (SLE) の 治療に関する研究	7
	原田 実根
3. 難治性自己免疫疾患における骨髄非破壊的移植の安全性の検証	10
	高上 洋一
4. SLE など難治性自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植の 適応選択に関する研究	13
	三森 明夫
5. 関節リウマチに合併した難治性皮膚潰瘍に対する白血球除去療法の 効果に関する研究	16
	當間 重人
6. 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	20
	神田 善伸
7. 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	22
	澤田 俊夫
8. アミロイドーシスを合併した難治性クローン病に対する 自家造血幹細胞移植に関する研究	23
	高添 正和
9. 移植患者の QOL 調査：前立腺患者でのパイロット調査	25
	大橋 靖雄
10. 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	37
	小池 隆夫
11. 樹状細胞による造血制御に関する研究	40
	澤田 賢一
12. 間質性肺炎を伴うリウマチ関連疾患における LTA 遺伝子多型と TYMS 遺伝子多型の解析	43
	河野 修興
13. 膠原病に対する造血幹細胞移植の作用機序、および移植後の免疫回復の解析	47
	平家 勇司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	55
-----------------------	----

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

「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」

主任研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨：

- a) CD34陽性細胞純化末梢血幹細胞移植 SLEなどの難治性自己免疫疾患に対するCD34純化自己末梢幹細胞移植術の有効性と安全性を検証した。北海道大学第2内科、九州大学第1内科において、全身性強皮症（SSc）14例、ウエゲナー肉芽腫1例、皮膚筋炎1例に対して、CD34陽性細胞純化自己末梢血幹細胞移植を行った。また平成17年度にCD34陽性細胞非純化移植もSScの症例3例で行った。末梢血幹細胞採取は、Cyclophosphamide（CY）2 g/m²×2日間+G-CSFで行い、CD34陽性細胞純化はCliniMACSを使用し、移植前処置はCY 50mg/kg 4日間とした。SScの心障害を持った1例では、Thiotepaを加えることで心毒性の強いCY投与量を半量とした。19例中18例に有効性を認め、その有効性は年余にわたり持続する傾向にあった。移植関連死亡は見られず、その高い有効性と安全性が示された。
- b) 同種造血幹細胞移植 自己免疫疾患の完全治癒を目指すには、自己移植よりも同種移植が有効と考えられるが、その移植関連死亡率は5-20%と高く許容できない。その高い移植関連毒性は主に移植片拒絶や移植片宿主病などレシピエントおよびドナーのTリンパ球に起因する。よって、まず同種移植の安全性を高める目的にてこれらのリンパ球を強力に抑制するAlemtuzumabを移植前処置に用いた移植療法を開発することとした。ただしAlemtuzumabは欧米では広く同種移植領域で使用されているが、国内では未承認薬であり、加えて対象症例は限定され、併用薬も多種類にわたることから企業治験は困難と判断し、医師主導の多施設共同の臨床治験を計画した。平成16年度は、計画立案から2回の医薬品機構相談を終え、医師主導臨床治験の体制の整備（治験参加施設及び治験をサポートする第3者機関）を行い、治験届け提出後、平成16年12月より症例登録を開始した。平成17年1月24日に1例目の症例登録が行われ、以後順調に最初の3例のコホルトが終了し、全例でday 60での生着生存、grade II以上のGVHDは発症せず、第2段階のalemtuzumabの1日投与量を0.16mg/kgに減量した臨床試験に入っている。

分担研究者

原田 実根	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 教授	澤田 俊夫	群馬県立がんセンター 院長
高上 洋一	国立がんセンター中央病院 薬物療法部 部長	高添 正和	社会保険中央総合病院 内科部長
三森 明夫	国立国際医療センター 第一病棟部 部長	大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 教授
當間 重人	独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長	小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座 教授
神田 善伸	東京大学医学部附属病院 無菌治療部 助手	澤田 賢一	秋田大学医学部内科学講座 血液・腎臓内科学分野 教授
		河野 修興	広島大学大学院 分子内科学 教授
		平家 勇司	国立がんセンター研究所 薬効試験部 主任研究官

A. 研究目的

SLEなどの難治性自己免疫疾患に対しては、一般に、Steroid、cyclophosphamide (CY)、methotrexate等に加えて、近年、モノクローナル抗体など新規薬剤を用いた治療法が試みられ、その有効性は数段高まっている、しかし、一部の症例では生命および社会的予後が極めて不良で、依然として画期的治療法の開発が課題として残っている。このような難治例に対して、CYを使用して自己造血幹細胞を採取し、CD34陽性細胞純化により自己反応性Tリンパ球を除去し、大量CY投与後自己移植を行うCD34純化自己末梢幹細胞移植術の高い有効性が欧米の施設から報告されている。当研究班において分担研究施設である九州大学・北海道大学において、難治性自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植を施行し、その有効性と安全性の評価を行った。

本来難治性自己免疫疾患では背景に免疫系の異常が存在するため理論的には同種移植が治癒を目指すにはふさわしいと考えられるが、その移植関連死亡率は5-20%と許容できる範囲にない。その高い毒性は主に移植片拒絶や移植片宿主病などレシピエントおよびドナーのTリンパ球に起因する。よって同種移植の安全性を高める目的にてこれらのリンパ球を強力に抑制する抗CD52抗体 (Alemtuzumab) を移植前処置に用いた移植療法を開発することを研究の目的とした。ただしAlemtuzumabは欧米では広く同種移植領域で使用されているが国内では未承認薬であり、加えて対象症例は限定され、移植領域においては併用薬も他種類にわたることから企業治験は困難であり、医師主導の多施設共同の臨床治験を計画した。

B. 研究方法

九州大学・北海道大学において、全身性強皮症 (SSc) 14例、ウエゲナー肉芽腫 1例、皮膚筋炎 1例に対して、CD34陽性細胞純化自己末梢血幹細胞移植を行った。また平成17年度にCD34非純化自己造血幹細胞移植をSScに対して行った。末梢血幹細胞採取は (CY) 2g/m² × 2日間 + G-CSFで行い、CD34陽性細胞分離はCliniMACSによる自動分離システムで行い、移植前処置は、CY 50mg/kg × 4日間とした。皮膚所見についてはmodified Rodnan total thickness skin score

(mRodnan TSS)、間質性肺炎はPaO₂、A-aDO₂、% VC、DLCOおよびKL-6を指標としてその改善度を評価した。

Alemtuzumabの医師主導型臨床治験では、自己免疫学的機序がその発症に寄与しており、既に同種移植の標準的な対象疾患となっている再生不良性貧血を対象として、前処置にAlemtuzumabを併用した同種移植を行う。対象症例は免疫抑制療法をおこなったが輸血依存性が改善しない、やや重症、重症または最重症再生不良性貧血の症例とし、ドナーはHLA一致もしくは一座不一致血縁者およびHLA一致非血縁者とした。移植前治療はAlemtuzumab 0.16-0.25mg/kgをday-10 ~ day-5の6日間、Fludarabine 30mg/m²をday-6 ~ day-3の4日間、CY 25mg/kgをday-6 ~ day-3の4日間とした。Alemtuzumabの推奨用量の決定は連続再評価法 (CRM) で行うが、CRM開始用量はコホート法で設定する。主要評価項目は、移植後60日以内に生着し、かつgrade II以上のGVHDが発症していない症例の比率とした。

〈倫理面への配慮〉

いずれも患者本人に説明同意文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名がなされた後に、この文書の1部を本人に提供することで倫理性も確保する。本研究は、自己移植および同種移植とも、各施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

C. 研究結果

自己造血幹細胞移植については皮膚病変をもったSSc症例14例全例でmRodnan TSSにおいて25%以上の改善が見られた。間質性肺炎については、9例中6例で動脈血酸素分圧の上昇を認めた。ADMの症例は54歳女性で急速進行性の間質性肺炎の合併があった。移植後、間質性肺炎の改善に伴い、動脈血酸素分圧が66から93mgHgへ改善、間質性肺炎のマーカーであるKL-6は3769から940U/mlへと低下した。ウエゲナー肉芽腫の症例は原疾患による左眼窩内腫瘍のため移植を行ったが、移植後腫瘍の縮小を見たが、移植後19ヶ月

で再増大傾向を認めた。副作用としては心障害、血球貪食症候群、サイトメガロウイルス抗原血症陽転、アデノウイルスによる出血性膀胱炎、帯状疱疹、末梢血幹細胞採取時のcapillary leak syndromeなどを認めたが、いずれも保存的治療で軽快した。CD34陽性細胞非純化症例の3例では、皮膚病変の改善を3例中2例に認めたが、観察期間が短く長期の評価はできていない。

Alemtuzumabの医師主導型臨床治験については、2回の医薬品機構相談により、試験デザインの再検討を行った。平成16年11月5日治験届けを提出、12月4日症例登録を開始した。平成17年1月24日に1例目の症例登録が行われ、以後順調に最初の3例のコホルトが終了し、全例でday 60での生着生存、grade II以上のGVHDは発症せず、第2段階のalemtuzumabの1日投与量を0.16mg/kgに減量した臨床試験に入っている。

D. 考察

本邦においても難治性自己免疫疾患に対するCD34陽性細胞純化自己末梢血幹細胞移植の有効性が示された。またCD34非純化自己造血幹細胞移植も今年度に入り行われ、その有効性も示唆された。CD34純化の必要性は以前から指摘されており、この移植法の一般化のためにはCD34純化例と非純化例の臨床的な比較は必須である。

本邦において、現時点では移植関連死亡例は出していないが、移植後のサイトメガロウイルスやアデノウイルス感染症や心筋障害は決して軽微な副作用とは言えない。欧米からの報告でも、感染症及び心合併症による移植関連死亡率は10%前後と報告している。現段階では、本邦の移植例は20例に満たず、今後十分検討していく必要がある。

SScに合併する間質性肺炎はSSc患者の生命予後やQOLと密接に関連しているため、自己移植の有効性が示唆されたことは意義深い。今後、自己免疫疾患全体での疾患、病態に基づいた自己移植の評価を行う必要がある。

同種造血幹細胞移植領域ではミニ移植の導入など移植関連毒性はかなり軽減されてきたが、移植後の同種免疫反応による毒性は無視できない。特にこの自己免疫疾患領域においては移植後の同種免疫反応は不要

であるため、Alemtuzumabのようにドナーおよびレシipient双方のTリンパ球に作用して毒性を軽減する薬剤の導入が不可欠である。またAlemtuzumabは樹状細胞にも作用し、抗原提示細胞もブロックし、またBリンパ球に作用することにより移植後のB細胞リンパ腫の発症も抑制することが知られている。当薬剤は国内未承認薬であるが、対象となる患者が極めて限られ、多剤併用治療が前提の先端医療分野であることで企業治験は困難と判断し、この薬剤の国内移植医療領域に導入することを目的として、当研究班にて医師主導型臨床治験を計画した。既に2度の医薬品機構相談、治験届け提出を終え、症例登録も開始され、現在1例が登録されており、極めて順調な経過といえる。またこの医師主導型臨床治験を通して、新GCP (good clinical practice) に則った適応申請に耐えうる信頼性の高いデータを得るために、日本臨床研究支援ユニット (症例登録、データマネージメント、監査、治験関連文書準備)、日本医薬品安全性研究ユニット (当局報告用の有害事象報告書案の作成)、ナイフイクス (モニタリング、治験関連文書準備)、スタッコム(株) (統計解析) などの共同研究チームと共に治験実施体制を確立した。このような臨床試験実施体制の確立は医師主導型臨床治験だけでなく信頼度の高い臨床試験においてその成績を評価する上で必要不可欠であり、今回治験参加6施設と共に多施設共同臨床試験のモデルとなりうる。

E. 結論

自己免疫疾患に対する自己移植の有効性と安全性を検証した。またこの領域により安全な同種移植法を導入するために、必要不可欠な薬剤であるAlemtuzumabの医師主導型臨床治験を計画し、既に症例登録を開始し、第一段階の3例のコホルトも終了し順調に経過している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

分担研究に準ずる。

II. 分担研究報告

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

「臓器障害を有する患者への造血幹細胞移植の安全性の検討」

分担研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長

研究要旨：クローン病は免疫学的機序によって引き起こされる慢性の炎症性腸疾患である。一般的に生命予後は良好と考えられているが、一部の重症・治療難反応例では著しくQOLが低下し、時に致命的となる。Northwestern大学のBurtらは12人の難治性CD患者に自己造血幹細胞移植を行い11人が寛解導入に成功し、その効果も1年以上持続しているに入ったと報告した。これらの知見を基にクローン病に対する自己造血幹細胞移植に安全性と有効性を検討する臨床試験を計画した。自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植は欧米に比べ本邦では著しく実施数が少なく評価できる段階がない。ただし、造血細胞移植領域において自己造血幹細胞移植は確立した主義であり、QOLが維持できないCDの症例に対し、この臨床試験を行うことは国策医療上も重要な課題となる。

A. 研究目的

クローン病（Crohn's disease、以下CD）は免疫学的機序によって引き起こされる慢性の炎症性腸疾患である。一般的に生命予後は良好と考えられているが、一部の重症・治療難反応例では著しくQOLが低下し、時に致命的となる。近年、血液悪性疾患で自己造血幹細胞移植や同種骨髄移植を受けた症例で、偶然合併していたクローン病が移植後軽快したとの報告がなされ、大量の化学療法による免疫系のリセット、あるいは自己免疫を引き起こしている免疫担当細胞を排除することが治療戦略として有効である可能性が示唆された。自己造血幹細胞移植は、免疫修飾/抑制療法の延長であり、理論的にはCDを引き起こす原因となっている免疫担当細胞を排除し、新しく輸注された造血幹細胞が正常な免疫システムを再構築すると考えられる。これらの知見を基に実際にCDの診療を行っている分担研究者でもある社会保険中央病院内科と共同でCDに対する自己造血幹細胞移植に安全性と有効性を検討する臨床試験を計画した。

B. 研究方法

本研究の対象は、臨床的・組織学的に証明されたCD患者で、各種治療法（コルチコステロイド、メサラジン、メトロニダゾール、アザチオプリン、インフ

リキシマブ）にもかかわらずCrohn's Disease Activity Index（CDAIスコア）が250以上400以下で60歳未満の治療抵抗性症例を対象とする。Northwestern大学のBurtらの臨床第I相試験に準じて、シクロフォスファミド、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン（リンフォグロブリン、ATG）を用いた前処置による自己造血幹細胞移植の安全性評価を計画する。主要評価項目は移植後28日までの生着、及びNCI-CTCAE version 3.0のgrade 3以上の前処置毒性とする。本療法がまず安全に施行可能であることを評価するためにこの2点が必須と考えられ主要評価項目に設定した。副次的評価項目は移植後6ヶ月・12ヶ月・24ヶ月時点の全生存率、末梢血幹細胞動員療法前、移植前後6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月でのCDAIスコアの経時的変化、移植後6ヶ月以内の感染症発症率、末梢血幹細胞動員成功率（CD34陽性細胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ）、及びプロトコール治療完遂率とした。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究は臨床第I/II相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

C. 研究結果

平成17年度に本研究計画書が虎の門病院倫理委員会にて承認され、現在1例が登録され、試験進行中である。

D. 考察

CDの標準的な治療は抗炎症剤、抗生物質、免疫抑制剤などである。スルファサラジンやメサラジン、メトロナゾール、キノロン系抗生物質、コルチコステロイド、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、メソトレキセート、シクロスポリン、タクロリムス、大量シクロフォスファミドなどが使用されている。また、腫瘍壊死因子 α (TNF α)の阻害剤であるインフリキシマブも有効であることが示されている。しかしながらいずれも根治的な治療法ではなく、またこれらの治療に全く反応しないか、反応した後に再燃する一部の重症例では、CDに対して一般的に言われるよりも予後は不良であると考えられており、致死率は10%を超えるともいわれている。またこのような症例では経口摂取不能、頻回の嘔吐、腹痛、低栄養状態、成長障害、ろう孔、腹痛、頻回の手術、鎮痛剤依存などで著しくQOLの低下した生活を強いられており、新しい治療法が模索されている。

Northwestern大学のBurtらは12人の難治性CD患者に自己造血幹細胞移植を行い11人が寛解導入に成功し、その効果も1年以上持続しているに入ったと報告した。発熱を認めたが感染巣を形成せず、その他の臓器毒性も軽微軽度であった。ドイツのグループからも、治療関連毒性がほとんどなく自己造血幹細胞移植が安全に施行でき、有効であった症例の報告がなされた。クローン病では腸管病変以外の臓器障害が少ないためにより安全な移植療法が施行可能であったと推測され

ている。自己造血幹細胞移植は、免疫修飾/抑制療法の延長であり、理論的にはCDを引き起こす原因となっている免疫担当細胞を排除し、新しく輸注された造血幹細胞が正常な免疫システムを再構築すると考えられる。

自己免疫疾患に対する自己造血幹細胞移植は欧米に比べ本邦では著しく実施数が少なく評価できる段階にない。ただし、造血細胞移植領域において自己造血幹細胞移植は確立した主義であり、QOLが維持できないCDの症例に対し、この臨床試験を行うことは国策医療上も重要な課題となる。

E. 結論

既存の治療法に難治性となったクローン病に対する自己造血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。既に虎の門病院倫理委員会を通過し、1例登録され、試験続行中である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

この領域に関してはなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

「自己及び同種末梢血幹細胞移植による全身性エリテマトーデス(SLE)の治療に関する研究」

分担研究者 原田 実根

九州大学大学院医学研究院・臓器機能医学部門内科学講座・病態修復内科学分野 教授

研究要旨：難治性自己免疫疾患に対し自己末梢血CD34陽性細胞移植を施行した。対象は全身性硬化症9例、皮膚筋炎1例、ウェゲナー肉芽腫症1例の計11例で、治療関連死は認めず、合併症としてウイルス感染症を高頻度に認めたが、いずれも抗ウイルス薬によりコントロール可能であった。有効性に関しては、全身性硬化症における皮膚硬化や間質性肺炎の改善、皮膚筋炎における間質性肺炎の改善、ウェゲナー肉芽腫症における肉芽腫の改善が認められた。ウェゲナー肉芽腫症症例は移植19ヶ月後に再燃した。難治性自己免疫疾患に対する自己末梢血CD34陽性細胞移植の安全性と有効性が明らかになった。

分担研究者

原田実根	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野教授
長藤宏司	〃 助手
塚本 浩	〃 助手

バランスの変化を検討した。

〈倫理上の問題点に対する配慮〉

本研究は学内の倫理委員会で承認を受けている。本研究は臨床第I／II相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

A. 研究目的

本研究では治療不応性自己免疫疾患に対する自己末梢血幹細胞移植（auto-PBSCT）の安全性と有効性を検討すること、有効性の機序を解明することが目的である。

B. 研究方法

対象疾患は全身性硬化症（SSc）、筋症状の乏しい皮膚筋炎（ADM）、その他従来の治療に抵抗性の自己免疫疾患とし、疾患ごとに適格基準とともに除外基準を設けた。末梢血幹細胞の動員にはCY 4 g/m²に引き続きG-CSFを投与しアフエレーシスによって大量の末梢血幹細胞採取を行った。採取した末梢血単核球は自己反応性のリンパ球を除去する目的でCliniMACSを用いてCD34陽性細胞に純化した。移植前治療としてはCY200mg/kgを単独投与し、移植当日に2 x 10⁶/kg以上のCD34陽性細胞を輸注した。SSc症例について移植前後で血清TNF- α 、TGF- β 、IL-6及びTh1/Th2

C. 研究結果

以上のプロトコールに従って、SSc 9例、ADM 1例、ウェゲナー肉芽腫症1例に対しauto-PBSCTを施行した。SSc 9例の年齢は34～62歳で中央値は54歳、性別は男性が2例、女性が7例であった。全員が間質性肺炎を合併していた。輸注したCD34陽性細胞の中央値は4.2 (2.1～9.1) x 10⁶/kgであった。好中球の生着（500/・1以上）は中央値で移植後第11日（9～17日）で、血小板の生着（5万/・1以上）は中央値で移植後第13日（9～20日）であった。原疾患に対する効果では、スキンスコアが全例で25%以上の改善を示した。間質性肺炎について、9例中6例で動脈血酸素分圧の上昇を認めた。合併症としては5例でサイトメガロウイルス抗原血症、2例でアデノウイルス膀胱炎、4例で帯状疱疹を認めたが、いずれも抗ウイルス薬の投与で軽

快・改善した。抗核抗体、抗Scl-70抗体は移植後有意に低下した。血清TNF- α 、TGF- β 、IL-6は移植前高値を示し移植後低下する傾向を示した。Th1/Th2バランスは移植後有意にTh1へ偏位した。

ADMの症例は、54歳女性で急速進行性の間質性肺炎の合併があり、auto-PBSCTを実施した。移植後、間質性肺炎の改善に伴い動脈血酸素分圧が66から93mmHgへ上昇、間質性肺炎のマーカーであるKL-6は3769から940U/mlへと低下した。合併症としてはリステリア敗血症、サイトメガロウイルス抗原血症を認めた。ウェゲナー肉芽腫症の症例は、21歳男性で原病に伴う左眼窩内腫瘤による眼球突出が難治性のため、auto-PBSCTを実施した。移植後眼球突出の改善を認め、感染症の合併もなかったが、19ヶ月後に左眼窩内腫瘤の再増大傾向を認めた。

以上全例でCliniMACSによるCD34陽性細胞の純化を行ったが、純度は96%、回収率は76%と良好であった。11例において治療関連死を認めなかった。

D. 考察

治療不応性の自己免疫疾患に対するauto-PBSCTの安全性および有効性が確認されつつある。大量免疫抑制療法とauto-PBSCTを受けた11例では1例も治療関連死を認めず、安全性に関しては良好な結果といえる。移植片よりリンパ球が除去されているため高頻度にウイルス感染を認めた。疾患によっても異なるが、例えば全身性硬化症に対するauto-PBSCTのヨーロッパにおける治療関連死亡率は7%程度と報告されている。有効性に関し、全身性硬化症における皮膚硬化、間質性肺炎、皮膚筋炎に合併する間質性肺炎、ウェゲナー肉芽腫症の肉芽腫が改善した。欧米の報告で間質性肺炎に対する有効性の報告は少ないが、評価法や症例の選択の差異によるものと推測される。

本療法は移植前治療により自己反応性のリンパ球を根絶するとともに、輸注する細胞からリンパ球を除去することにより、移植したCD34陽性細胞由来の、自己に反応しない免疫系が再構築されることが有効性の機序と考えられてきたが、最近では本療法が自己免疫疾患における免疫系のインバランスを是正することが重要という考えも強調されている。今回認められた、

血清サイトカインの制御やTh1/Th2バランスの変化が病態の改善に参与している可能性が示唆される。

移植片についてCD34陽性細胞に純化する群と純化しない群で治療成績に差がないとする報告もあり、CD34陽性細胞純化の必要性については今後の検討課題と考えられる。

E. 結論

不応性自己免疫疾患に対する大量免疫抑制療法はauto-PBSCTの併用で安全に実行可能で期待できる治療効果が示唆され、その有効性を検証するため第Ⅱ相無作為化比較試験の実施が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y: Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105 4143-4145. 2005
- 2) Imamura R, Miyamoto T, Yoshimioto G, Kamezaki K, Ishikawa F, Henzan H, Kato K, Takase K, Numata A, Nagafuji K, Okamura T, Sata M, Harada M, Inaba S: Mobilization of human lymphoid progenitors after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol* 175 2647-2654. 2005
- 3) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyoma T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M: A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis.* (in press)

2. 学会発表

- 1) 塚本 浩、堀内孝彦、三苫弘喜、宮川弘、宮城友豪、民本泰浩、内野愛弓、木本泰孝、清水早希子、中島 衡、大塚 毅、原田実根:全身性硬化症に対する超大量免疫抑制療法と自己末梢血幹細胞移植：間質性肺炎に対する効果について。第49回日本リウマチ学会総会、2005年4月17-20日、横浜市
- 2) Harada M, Nakashima H, Tsukamoto H, Nagafuji K, Nakashima H, Takahiko Horiuchi T: A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. The 10th congress of Asia-Pacific Bone Marrow Transplantation, October 13-16,2005, Hangzhou, China

- 3) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Nakashima H, Harada M: High-dose immunosuppression and autologous peripheral blood stem cell transplantation in severe rheumatic disease: improvement of interstitial pneumonia. 2005 ACR/ARHP annual scientific meeting, November 14-17, 2005, San Diego, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

「難治性自己免疫疾患における骨髄非破壊的移植の安全性の検証」

分担研究者 高上 洋一 国立がんセンター中央病院 薬物療法部 部長

研究要旨：従来の同種造血幹細胞移植の対象となりえなかった高齢や臓器障害患者に対する根治療法として、治療の毒性を弱めた骨髄非破壊的前処置療法を用いたミニ移植を開発した。特に、国立がんセンター中央病院で難治性自己免疫疾患を合併した患者に対して実施したミニ移植の知見を、本班研究で企画する多施設共同臨床試験に反映させると共に、今後の移植領域における臨床試験体制の基盤を確立する。同時に、ミニ移植に伴う合併症に対する有効な治療開発も試みて、その安全性の向上を図る。

A. 研究目的

難治性自己免疫疾患に対する同種造血幹細胞移植が注目されるが、治療関連合併症が多く発生する危険な治療であることが最大の難点となる。これに対して、移植前処置の抗がん剤を減量して免疫抑制力の強い薬剤を組み合わせることによって、副作用を抑えつつドナー造血幹細胞・リンパ球の生着を図り、抗腫瘍効果は主として同種免疫反応に期待するという考えに基づいて開発された移植法がミニ移植である。これまでの高齢者白血病を対象とした臨床試験においては、ミニ移植を行うことで治療の安全性を保ちつつ、難治性白血病の根治をもたらす可能性が強く示唆されている。これに基づき本班研究では、難治性自己免疫疾患治療におけるミニ移植の安全性と有効性を厳正な多施設共同臨床試験を行って検証する。このためには、班研究試験の企画と運用に役立つことのできる、質の高い具体的なエビデンスを収集する必要がある。本分担研究では当院における第I相臨床試験を継続し、ミニ移植臨床試験の問題点などを班研究に提議する。現在までの研究結果から、ミニ移植にも多くの治療関連合併症が発生することが明らかとなってきた。特に、難治性自己免疫疾患患者では特異的な合併症が発生する恐れも高いため、本研究ではこの調査も行い治療の安全性を検証する。

B. 研究方法

新たなプリン誘導体であるクラドリピンあるいはフルダラビンとブスルファンを併用するミニ移植を開発し、国立がんセンター中央病院において倫理審査委員会の承認を得た後に第I相臨床試験を行った。対象となったのは、造血器腫瘍や再生不良性貧血患者のうち、他の治療では治癒や長期生存を期待できないような疾患や病状であるにもかかわらず、年齢制限（55歳）や各種の臓器機能障害があるために通常血縁／非血縁者間同種造血幹細胞移植を行うことができない患者である。このうち、特に再生不良性貧血や各種の難治性自己免疫疾患に悪性の造血器腫瘍を合併したためにミニ移植を実施した患者を研究対象とした。ドナーはHLA一致あるいは一座不一致の血縁ドナーとし、G-CSF 5 μ g/kgを1日2回連日皮下注射し、4日目からCD34陽性細胞として3 x 10⁶個/kgの採取を目標にしてアフェレーシスを行って末梢血幹細胞を採取し、移植支持療法は通常どおりに行った。移植後の造血回復過程を解析するとともに、治療の安全性を高めるために免疫機能の評価や各種の合併症の発生についても検討した。同時に、臨床試験に関する院内教育も実施し、移植治療に特化したデータセンターの整備も行った。

〈倫理面への配慮〉

対象患者については、いずれも患者本人に説明同意

文書の内容を極力分かり易い言葉で説明し、説明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名がなされた後に、この文書の1部を本人に提供することで倫理性も確保する。本研究は、施設倫理審査委員会の承認を受けて実施する。

C. 研究結果

国立がんセンター中央病院における第I相臨床試験は、2005年12月末の時点で合計308名の患者を登録した。治療関連毒性・死亡のリスクの特に高い患者が対象となったにもかかわらず、HLA一致血縁者間移植の場合には、移植後1年以内の移植関連死亡の発生は5%以内に留まり、ミニ移植の安全性が高いことが示された。このうち、難治性自己免疫疾患の範疇に入る疾患と白血病、悪性リンパ腫などの移植適応となる悪性疾患を合併した患者は計19名であり、現在、その臨床経過を観察中である。内訳は再生不良性貧血/発作性夜間血色素尿症が4名、慢性関節リウマチ4名、潰瘍性大腸炎2名、ベーチェット病2名、その他一人づつ膜性腎炎、サルコイドーシス、尋常性乾癬、過敏性肺炎、特発性大動脈炎、特発性汎血球減少、及び骨髓線維症である。概して、急性移植片対宿主病(GVHD)や間質性肺炎の発症率は他疾患の患者と同程度であり、特異な合併症は観察されていない。移植後の予後は原疾患を反映し、再生不良性貧血では4人全員が生存中であるのに対して、白血病や悪性リンパ腫患者の生存率は移植後の悪性疾患再発のために低くなる。長期生存例の多くでは、難治性自己免疫疾患が寛解に至っている。

この治療研究の過程において、若手研修医やclinical research coordinatorを対象とした臨床試験に関する教育も実施して医療の均てん化を図り、移植治療に特化したデータセンターの整備も行った。

D. 考察

最近に至り、同種造血幹細胞移植の治療効果は大量化学療法や放射線照射だけでなく、むしろ同種免疫効果、すなわちドナー由来のリンパ球が抗腫瘍効果を発揮することに由来することが判明した。そこで、移植

前処置の抗がん剤を減量し、副作用を抑えつつドナー造血幹細胞の生着を図り、抗腫瘍効果は主として同種免疫反応に期待するというミニ移植の概念が提案された。本班研究では、この免疫効果を難治性自己免疫疾患の治療にも応用することが可能か否かを検証するものである。今回、自己免疫疾患と造血器腫瘍の双方が寛解誘導された症例を観察しえたことは、今後も班研究を進めて、移植経験の極めて限られる難治性自己免疫疾患患者への適応拡大の妥当性を検討するうえで貴重な知見になると考える。この試験を遂行するうえで行った臨床研究教育とデータセンター、データベースのインフラ整備は、今後行われる各種疾患に対する移植領域における臨床試験にも大きく寄与する。

E. 結論

難治性自己免疫疾患と悪性腫瘍を合併した患者を対象としたミニ移植後の短期合併症は、他の患者と同等であった。同種免疫反応は、難治性自己免疫疾患の治療にも有用である可能性が示された。今後、移植領域における臨床試験基盤を整備して、これを検証するための多施設第II相臨床試験を進めることが重要と提議できる。同時に、治療法のさらなる改善、特に治療の安全性の向上を目指して、合併症を克服するための臨床研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 1) Teshima T, Matsuno K, Matsue K, Kawano F, Taniguchi S, Hara M, Hatanaka K, Tanimoto M, Harada M, Nakao S, Abe Y, Wake A, Eto T, Takemoto Y, Imanura M, Takahashi S, Ishida Y, Kanda Y, Kasai M, Takaue Y: Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. Br J Haematol, 130 : 575-587, 2005.

- 2) Ohnishi M, Sakurai T, Heike Y, Yamazaki R, Kanda Y, Takaue Y, Mizoguchi H, Kawakami Y: Evaluation of cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution in patients after various allogeneic haematopoietic stem cell transplantation using interferon-enzyme-linked immunospot and human leucocyte antigen tetramer assays with an immunodominant T-cell epitope. Br J Haematol, 131 : 472-479, 2005.
- 3) Morita Y, Hosokawa M, Ebisawa M, Sugita T, Miura O, Takaue Y, Heike Y : Evaluation of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with the HLA-A*02 or HLA-A*24 phenotype undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 26 : 803-811, 2005.
- 4) Takama H, Tanaka H, Nakashima D, Ueda R, Takaue Y : Population pharmacokinetics of intravenous busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 37 : 345-351, 2006.
- 5) Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y : Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood, in press, 2006.
- 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

「SLE など難治性自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植の適応選択に関する研究」

分担研究者 三森 明夫 国立国際医療センター 第一病棟部長

研究要旨：膠原病重症病態のうち、SLEの再生不良性貧血はとくに、早期の治療介入が必要と考えられた。とくに幹細胞移植治療に適したものと考えられる。

A. 研究目的

SLEを含む膠原病の難治性病態を分析し、幹細胞移植の適応病態を検討する。

B. 研究方法

国立国際医療センター膠原病科、1990～2005年の延べ2500件の入院記録により、膠原病における重症病態をレトロスペクティブに分析した。とくに、その病態を予測できたか、既存治療で対処できたかどうかを中心に検討した。

C. 研究成果

疾患別の調査結果

関節リウマチ：

この疾患での致命的病態は、血管炎と急性間質性肺炎である。今回の当科調査で、血管炎（5例）はステロイド+シクロフォスファミドにより、急性間質性肺炎（7例）はステロイド治療により、軽快し、死亡例はなかった。従来、関節リウマチにおける急性間質性肺炎はよく知られているものの発症頻度の文献報告はない。今回、我々は2施設共同で、外来病歴から総観察人・年を計算し、発生頻度を7/3385人年、および9/3185人年、すなわち年間発症率=0.2～0.3%以下と計算した（投稿準備中）。

全身性壊死性血管炎：

古典的および顕微鏡的多発血管炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、ウェジナー肉芽腫症（計34例）において、シクロフォスファミドの使用例は50%以下であっ

た。ステロイドのみで軽快した例は、臓器障害（5-factors）スコアの低値例であり、高値例は、死亡例を多く含み、すべて高齢者、かつ急性期に死亡していた。すなわち、ステロイド抵抗性の難治群は予め選別できると示唆されたものの、移植治療などの強力な治療を準備する時間的余裕が乏しい可能性があり、年齢的な障壁があると考えられた。

強皮症：

重症病態のうち、強皮症腎は予測できないが、従来知見と同様、今回の検討期間中の自験例においても、ACE阻害薬により対処可能であった。一方、微小血管障害性溶血が目立つ例は、過去の自験関連病院症例において、3例4件に経験され、血小板モニターによって予測でき、早期例は、血漿交換により対処可能であった。慢性経過をとる、重度の末梢循環不全、肺繊維症による呼吸不全に対し、移植治療の適応があるかどうかは判断できなかった。

多発性筋炎・皮膚筋炎：

癌の合併例を除き、致命的病態は、すでに知られた事実と一致して、筋炎所見の乏しい皮膚筋炎の一部における、びまん性肺胞障害（2例）であり、ステロイド+シクロスポリン+シクロフォスファミドに反応せず死亡した。我々の調査期間中の間質性肺炎での死亡3例はいずれも、この型であった。新たな知見として、初診時から観察できた1例で、肺の画像変化が出現する以前に、血中KL-6上昇がみられた。注目すべきことにこの1例の、早期での肺生検（TBLB）像では、

リンパ球浸潤を認め、末期にびまん性肺胞障害の組織増をみた。すなわち、びまん性肺胞障害をあらかじめ、組織像で判断することはできないことが示唆された。びまん性肺胞障害は早期に最大限の免疫抑制治療をすれば軽快しうると推定されているが、この病態の出現を事前に予測する検査法はない。KL-6値が予測意義をもつかどうか検討する価値がある。稀な病態なので、多施設共同調査が必要である。

SLE：

カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症の検査法が普及してから、感染死は減っていることが予想され、当科においても、このモニター施行以後に、両疾患による死亡例はなかった。TTPは重症病態とされるが、我々はSLEにおけるTTPの一部がサイトメガロウイルスによるものであることを同定し（投稿準備中）、実際にガンシクロビルで軽快させた。従来、SLEにおけるTTPの半数は、SLE活動性のない時期におきると集計され、一般にTTPは重症病態とされている。しかし、我々の結果から類推すれば、SLEに合併するTTP集計には、サイトメガロウイルスによるものが混入している可能性もあり、これに抗ウイルス治療がなされなければTTPが改善しないので、鑑別が極めて重要といえる。

従来、重症病態とされた中枢神経ループス、ループス腎炎は、一般にシクロフォスファミド併用で予後が改善され、今回の調査でも同様であった。これらの病態に移植治療の適応があるか否かは、さらに病態の細分類が必要であり、今回の調査では分類できなかった。

明らかな致命的病態は、SLEの中で稀な再生不良性貧血と考えられた。この病態については、すでに本研究事業の報告書に記した。

D. 考察

膠原病の諸病態で、救命的な治療法が確立されつつある。強力な免疫抑制治療ないし移植治療の適応は、既存治療の成績が不十分かつ重症化が予測できる場合にある。この条件を満たすものとして、今回の検討で、SLEの再生不良性貧血は有力な候補と考えられた。検討した症例の病態は、早期のシクロスポリン導入が必

要であり、これに反応しなければ抗胸腺（リンパ球）ガンマグロブリン治療、さらに造血幹細胞移植を行なうことが望ましいと考えられたが、当科例では、進行した後に来院したため、治療開始時期を逸したものと思われる。過去の自験例においてシクロフォスファミド併用の有効例があったので、この大量使用と幹細胞移植を組み合わせる治療は、試みる意義があると思われる。

E. 結論

SLEにおいて、再生不良性貧血は稀かつ難治性であり、幹細胞移植治療の適応病態と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhiko S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K : A functional variant in FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature Genet* 37(5) : 478-485, 2005.
- 2) Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nagashio C, Kano T, Nakajima K, Ito K, Mimori A. A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 23 (4) : 475-81, 2005.

(学会発表)

- 1) 長汐千秋、高橋裕子、狩野俊和、伊藤健司、蒼塚新一、三森明夫：側頭動脈炎に腸結核を合併

- した1例. 日本内科学会関東地方会524回、東京、2005 2 / 9
- 2) 大川雅子、中嶋京一、伊藤健司、狩野俊和、長汐千秋、高橋裕子、永谷勝也、青塚新一、三森明夫：関節リウマチ（RA）における白血球除去療法（LCAP）前後の末梢血白血球分画の解析. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 18
- 3) 長汐千秋、高橋裕子、狩野俊和、伊藤健司、箕田清次、三森明夫：関節リウマチにおける急性間質性肺炎の発症率の検討. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 18
- 4) 後藤眞、大川雅子、永谷勝也、青塚新一、三森明夫、中井秀紀、志木正敏、松野博明、狩野庄吾：強皮症患者血清におけるIgG抗RecQ3 RNA/DNAヘリケース抗体の出現. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 18
- 5) 長汐千秋、狩野俊和、伊藤健司、青塚新一、三森明夫：白血球除去療法（LCAP）が奏功した難治性腸管ベーチェット病の1例. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 19
- 6) 伊藤健司、中嶋京一、永谷勝也、大川雅子、青塚新一、三森明夫：関節リウマチ（RA）滑膜局所でのBAFF関連分子の発現について. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 19
- 7) 中嶋京一、伊藤健司、大川雅子、狩野俊和、長汐千秋、高橋裕子、永谷勝也、青塚新一、三森明夫：関節リウマチ（RA）の関節液中のB細胞刺激因子（BAFF）産生細胞の分析. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 19
- 8) 狩野俊和、青塚新一、高橋裕子、長汐千秋、中嶋京一、伊藤健司、三森明夫、永谷勝也、大川雅子：抗U1-RNP抗体陽性膠原病患者における唾液中抗U1-RNP抗体の免疫グロブリンサブクラス別測定. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜、2005 4 / 19
- 9) 三森明夫：膠原病に合併するTMA（シンポジウム）. 日本腎臓学会総会 横浜、2005 6 / 23
- 10) Nakajima K, Ito K, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Takahashi Y, Fujii T, Katsuragawa Y, Kuroki H, Aotsuka S, Mimori A : Expression of BAFF and its Receptors in Synovial Tissue of Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, San Diego. Nov.14, 2005

H. 知的財産の出願

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

「関節リウマチに合併した難治性皮膚潰瘍に対する白血球除去療法の効果に関する研究」

分担研究者 當間 重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究協力者 竹下 康代

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 内科 医長

研究協力者 伊藤 陽子

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 内科 医師

研究協力者 山田 高広

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師

研究要旨: 関節リウマチ (RA) は自己免疫性疾患のひとつであり、多発性関節炎による骨関節の破壊、変形、機能障害を生ずる。抗リウマチ薬や生物学的製剤を中心とした加療が行われるが、時にいずれの薬剤も奏効せず関節障害の進行をみることがある。また、関節障害の進行のみならず、重篤な関節外症状の出現をみることがある。間質性肺炎や2次性アミロイドーシス、その他血管炎に起因する種々の病変である。難治性皮膚潰瘍もそのひとつであり、悪性関節リウマチの診断基準項目にも取り上げられている。このような薬物治療抵抗症例に対する治療法として、海外からは骨髄移植あるいは造血幹細胞移植療法の報告もあるが、再発症例や治療に伴う重篤な副作用（感染症、死亡）の報告も見られる。このような理由から原則的に致命的疾患ではないRAに対して造血幹細胞移植療法が積極的に行われることは極めて少ない。

今回我々は、RAに合併した難治性皮膚潰瘍に対する白血球除去療法 (leukocytapheresis : LCAP) の有用性を検討した。難治性皮膚潰瘍を合併したRA 3症例でLCAP施行後潰瘍面の治癒が認められた。その機序については不明であるが、ひとつの仮説としてLCAPによる骨髄からの幹細胞誘導を推定している。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者では、時に皮膚潰瘍の発生を診ることがある。皮膚潰瘍は、血管炎を合併する悪性関節リウマチの診断基準項目ともなっており、時に難治性である。治療法として、血管炎のコントロール、血管拡張薬、局所処置が一般的であるが、そのような治療に反応しない難治性皮膚潰瘍に対しては血漿交換療法や免疫吸着療法が考慮される。これら体外循環療法の有効性は確認されているが、その作用機序は必ずしも明確なものとはなっていない。

他方、平成16年4月、治療抵抗性・高活動性RAに対する治療法として、白血球除去療法

(leukocytapheresis : LCAP) の保険適応が認められた。添付文書によれば、その使用目的は、「薬物療法に抵抗する関節リウマチ患者の臨床症状改善を目的として、患者血液中のリンパ球を含む白血球を体外循環により吸着除去する」となっている。しかしながらRA治療におけるLCAPの位置づけは明確なものではない。LCAPは潰瘍性大腸炎にも適応が認められているが、その効果発現機序として「LCAPによる骨髄由来幹細胞の腸管粘膜局所への動員」仮説が提唱されている。この機序が正しいとすれば、RAに合併する難治性皮膚潰瘍の治癒促進にLCAPが奏効する可能性を示すことになる。

すなわち、難治性皮膚潰瘍の成因として血流障害が考えられることから、「LCAPにより骨髄から幹細胞、特に内皮前駆細胞が動員され、潰瘍局所における血管新生が活性化され、潰瘍の治癒が促進される」という仮説を考えた。

本研究の目的は、RAに合併した難治性皮膚潰瘍に対するLCAPの効果を診ることであった。

平成17年、我々は難治性皮膚潰瘍を伴ったRA患者3人に対してLCAPを施行し、その効果を確認する機会を得た。3症例ともLCAPが奏効したと思われる、皮膚潰瘍を治癒させることができた。また、いわゆる炎症活動性の高低にかかわらず有効であったことは、血管炎やRAの疾患活動性を抑制する機序以外の皮膚潰瘍治癒促進作用の存在を意味するものと考えられる。

B. 研究方法

LCAPを施行した難治性皮膚潰瘍を伴うRA 3患者を対象に解析した症例報告である。特に対照群は設定していない。

LCAPは週1回x5回、1回処理血液量は2000ml、一般炎症所見（CRP、血沈等）および潰瘍面の縮小効果を観察項目とした。

〈倫理面への配慮〉

RAへの適応が承認されているLCAPを行った症例における解析である。また、LCAP実施に際しては、その意義及び本研究における情報収集、解析、研究報告について同意を得ている。

C. 結果

3患者の背景を表1に示す。いずれの症例も難治性下腿潰瘍を合併しており、一般的加療による軽快傾向を示さなかったため入院の上、白血球除去療法を施行した症例である。

No. 1の症例は炎症マーカー（CRP、ESR）が高値であり、RAの活動性も高い症例であった。他方、No.2,3の症例は難治性下腿潰瘍を合併していたが、炎症マーカーは低値であり、関節所見からもRAの疾患活動性は低いと考えられる症例であった。

表 1

入院時患者背景			
症例	No.1	No.2	No.3
性別	女	女	女
年齢	58	65	56
Stage, class (Scleroblocker分類)	stageIV, class3	stageIV, class2	stageIII, class3
罹患年数	35	25	5
CRP(mg/dl)	5.34	0.14	0.08
ESR(mm/hr)	58	28	2
RF(IU/ml)	174	<9	44
DMARDs歴 (Scleroblocker除外)	SASP, Buc	MTX, GST, D-PC	MTX, Buc GST, SASP
Steroid量 (口服)	10mg	8mg	7.5mg

図 1 - 1

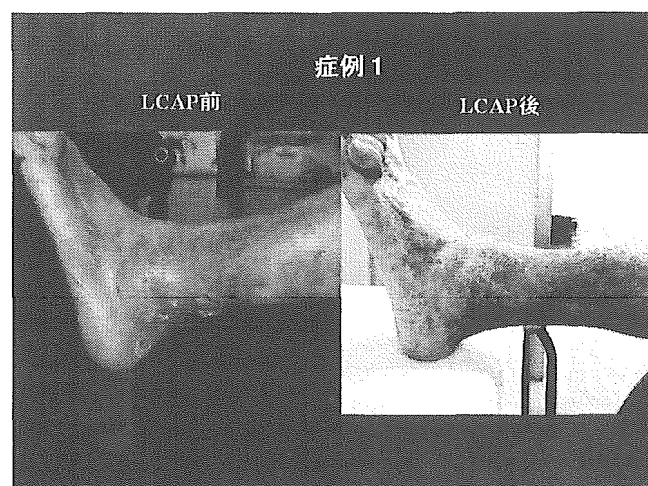


図 1 - 2

