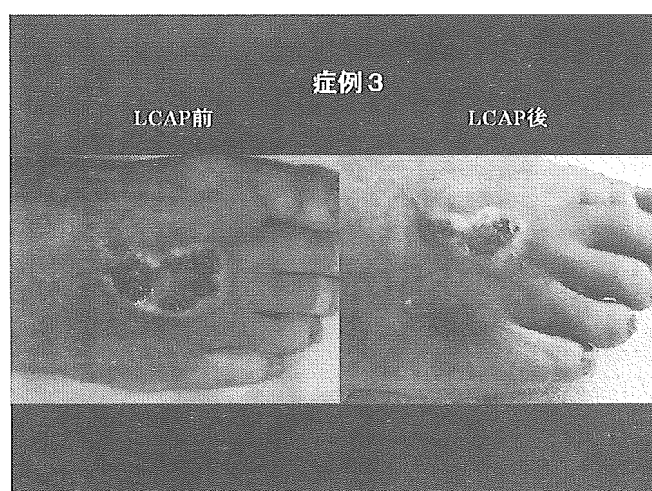


図 1 - 3



各症例における下腿潰瘍の経過を図 1 - 1、1 - 2、1 - 3 に示す。各症例とも LCAP 施行後、皮膚潰瘍の改善を認め、開始後 8 週間までには潰瘍の消失をみている。

特筆すべきこととして、No. 1 症例において炎症所見の変化（改善）はみられなかったことである。すなわち炎症全般の改善が得られない状況であっても、白血球除去療法には難治性皮膚潰瘍を治癒させる効果が期待できる可能性を示唆するものである。

#### D. 考察

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。そのため原則的に致死性疾患ではない 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。

他方、RA による不可逆的な骨関節破壊に対する治

療として、整形外科的関節機能再建術以外に、再生医学の観点から軟骨や骨の再生修復療法が検討されている。今回我々は、RA に合併した難治性皮膚潰瘍に対する LCAP の有用性を検討した。LCAP による有効症例の報告があること、また上皮再生過程に骨髄からの幹細胞誘導機序の関与が示唆されているからである。

我々の経験した 3 症例では、LCAP 施行後潰瘍面が治癒消失している。一般論として、炎症性疾患に対する炎症軽減効果を説明する機序についてはいくつかの客観的事実が示されている。安藤らは LCAP 後に炎症性サイトカインである IL-6、8 の産生低下を示しており (J. gastroenterol 39 2004)、Biswa らは LCAP の除去対象の一部である顆粒球を除去する顆粒球除去療法において局所における炎症細胞の浸潤、接着に関与するとされるケモカインレセプター (CXCR) の発現レベルが低下することを報告している (Clinical Immunology 109 2003)。

いずれも局所の活性化した白血球や血小板などが白血球除去により循環プールへ移動することにより潰瘍が改善する可能性が示唆される。他方、渡辺らは潰瘍性大腸炎における局所の治癒過程において腸管上皮に骨髄由来細胞が動員されることを報告し、LCAP 施行により骨髄由来幹細胞の動員が促進され局所の再生・分化を誘導する可能性を述べている。今回の症例のうち症例 2、3 は全身の炎症所見が低いにもかかわらず LCAP 施行により著効が得られた。このことは潰瘍性大腸炎と同様に潰瘍局所に骨髄由来幹細胞が動員される機序なども考えられるところである。

ただし、本研究で示した結果はケース・コントロール等群間比較研究ではないため、統計学的有意さに言及できるものではない。今後、確立したプロトコールを用いた前向き臨床研究が必要である。

#### E. 結語

RA に合併した難治性皮膚潰瘍に対する LCAP 療法の効果を示した。いずれも局所処置・血管拡張薬等の治療に反応しなかった症例であるが、LCAP 施行後、全例において難治性皮膚潰瘍の治癒を見ている。現在、LCAP の適応は既存の抗リウマチ薬が奏功せず高い疾患活動性を示す RA 症例に限られている。しかしなが

ら、そのような症例におけるLCAPの有効率は決して高いものではないと考えている。副作用の頻度、あるいは程度においてLCAPの安全性は確立していると思われるが、RA治療におけるLCAPの位置づけは不明確なままである。決して安価ではない本治療法により適切な適応について、研究をすすめていく必要がある。我々は、血流障害が基本的病態であると考えられるRAの難治性皮膚潰瘍治療に対するLCAPの効果に関して、さらに検証していく必要があると考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoko Itoh, Yasuyo Takeshita, Yoshinori Ozawa, Shigeto Tohma, Satoshi Umemura : Leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis Therapeutic Apheresis and Dialysis (in press)

##### 2. 学会発表

- 1) 山田高広、竹下康代、伊藤陽子、池中達央、川上美里、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人：難治性下腿潰瘍に白血球除去療法が著効を呈した関節リウマチの3症例. 第530回日本内科学会関東地方会. 2005.10.15 東京
- 2) 山田高広、竹下康代、伊藤陽子、島根謙一、三上窓奈、二見秀一、住友秀次、池中達央、川上美里、小松一夫、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人：難治性下腿潰瘍に白血球除去療法が著効を呈した関節リウマチの3症例. 第20回日本臨床リウマチ学会総会. 2005.11.05 神戸
- 3) 伊藤陽子、竹下康代、小澤義典、當間重人、梅村 敏：白血球除去が著効を呈した下腿潰瘍を伴う関節リウマチの3例 第25回日本アフェレシス学会学術大会. 2005.11.18 奈良

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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 神田 善伸 東京大学医学部附属病院 無菌治療部助手

研究要旨：Campath-1Hの薬物動態の解析

#### A. 研究目的

同種造血幹細胞移植の最大の合併症は移植片対宿主病（GVHD）である。白血病などに対する治療の際にはこのGVHDの反応によって腫瘍細胞も攻撃し、再発を減少させるという利益も得られるが、再生不良性貧血などの自己免疫性・非腫瘍性疾患に対する移植においては、GVHDの発症を予防することが治療成績の改善につながる。そこで、我々はアレムツズマブに注目した。アレムツズマブはリンパ球などの細胞の表面に存在するCD52に対するモノクローナル抗体である。移植前処置と併用することによって、拒絶とGVHDの両方を予防する薬剤としても注目されている。移植前に投与されたアレムツズマブはまずホストのリンパ球を抑制し、さらに移植後も有効血中濃度が維持されるため、ドナーのリンパ球も抑制し、GVHDを予防する。本研究の目的はアレムツズマブを用いることによって再生不良性貧血に対する移植を安全に行うことが可能かどうかを検討することである。

#### B. 研究方法

輸血依存性のやや重症または重症再生不良性貧血患者で、免疫抑制療法が無効であった症例を対象とし、HLA一致の血縁・非血縁ドナーから同種骨髓移植を行う。前処置にアレムツズマブを併用することによって同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。また、前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度、ならびにリン酸フルダラビンの活性代謝物、シクロフォスファミドの血漿中未変化体濃度について検討する。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する。

#### C. 研究結果

平成15年度に作成した臨床試験計画書、同意説明文書について、平成16年2月26日に医師主導臨床試験の実行に関して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との治験相談を行い、指摘された事項について、平成16年度に試験計画書について必要な修正を加えた。その後、症例報告書の作成、データベースの構築（日本臨床試験支援ユニットに委託）、医薬品機構への医師主導治験実施の相談、各施設の審査機関での試験の承認を経て、平成16年11月に治験届を提出した。平成17年1月に治験を開始し、既に第1ステージの3症例の登録を終えた。3例全てが主要評価項目の成功条件を達成したため、アレムツズマブの用量を20%減量し、第2ステージを開始したところである。平成18年度に施設訪問監査を行い、データの品質保証を行う。

また、HLA不適合血縁者間移植におけるアレムツズマブを用いたGVHD予防の臨床試験においては、慢性リンパ性白血病患者に対する移植時に、アレムツズマブの血中濃度が十分に上昇せず、移植片拒絶の危険が高まることを示した。これは、慢性リンパ性白血病細胞がCD52分子を強く発現しているため、移植前処置として投与されたアレムツズマブが腫瘍細胞に吸収されたことによるものと考えられる。

#### D. 考察

本臨床試験は改正GCP（good clinical practice）に

則って医師主導治験として行うことにより、より信頼性の高いデータを得るとともに、本試験で品質保証されたデータに基づいて適応承認申請を行い、多くの国民に利益をもたらす。

#### E. 結論

本試験の結果として、アレムツズマブを用いることによって同種造血幹細胞移植の安全性が高まることが示されれば、他の自己免疫疾患に対しても同種造血幹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

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kanda Y et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation without ex vivo graft manipulation. Transplantation 79 : 1351-1357,

2005

- 2) Oshima K, Kanda Y, et al. Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. Bone Marrow Transplantation 36 : 821-824, 2005

- 3) 神田善伸 : 分子標的治療薬 - 作用機序と臨床 - 抗CD52抗体 (Alemtuzumab : CAMPATH, MabCampath-1H) メディカルレビュー社 2005年 P185-192

##### 2. 学会発表

- 1) 神田善伸 : CAMPATH-1Hを用いたHLA不適合血縁者間移植 第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会 合同シンポジウム 横浜 2005年9月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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を検討する。（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、穿孔等に対しては手術が選択される。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る。

#### E. 結論

従って、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) H.Kimura, T.Sawada, S.Oshima, K.Kozawa, T.Ishioka, and M.Kato: Toxicity and roles of reactive oxygen species. *Cancer Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2005; 4: 489-495

##### 2. 学会発表

- 1) 澤田俊夫：特別講演「潰瘍性大腸炎の診断と治療－Up To Date－」、太田医師会学術講演会、2005 / 6 / 22、太田。
- 2) 澤田俊夫：群馬IBD友の会、医療講演会「医療Q & A」、2005 / 11 / 19、高崎。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

##### 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

「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」

分担研究者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科部長

研究要旨：クローン病に合併したアミロイドーシスの救命治療として行った自家造血幹細胞移植はアミロイドーシスに有効であるばかりか、クローン病の治療にも有用であることが明らかになり、今後の難治性クローン病の克服に大いなる道を開くものと思われる。

### A. 研究目的

クローン病では経過中に炎症の慢性化に伴い、進行性で腎臓や心臓など多臓器の障害を惹起し極めて予後不良に陥る事が稀ならずみられる。近年、アミロイドーシスならびにクローン病の根源的な治療として自家造血幹細胞移植が注目され、欧米では良好なる治療成績が報告されている。今回、我々は救命的意味合いからアミロイドーシスを合併したクローン病に対して自家造血幹細胞移植を施行した貴重な症例について報告し、今後の難治性疾患であるクローン病の克服に資せんとする。

### B. 研究方法

症例は36歳男性1990年に小腸大腸型クローン病と診断さる。1994年に狭窄のため小腸部分切除。2003年5月当科初診。軽度の腎障害あり、同年10月に狭窄のため下行結腸S状結腸切除、残存小腸140cm、その後、腎臓生検により腎臓アミロイドーシスを認めた。その後、腎障害はCr2.4mg/dlと悪化し、さらにはクローン病も通常の治療を行うも再発悪化した。今後、アミロイドーシスによる腎障害が進行性かつ重篤で予後不良に陥ることが予想され救命的意味合いから自家造血幹細胞移植の適応と判断した。

#### 〈倫理面への配慮〉

本人に十分にインフォームドコンセントを行い2005年3月にGCSFを投与自家末梢幹細胞を採取し自家造血幹細胞移植を行った。

### C. 研究結果

自家造血幹細胞移植前にはクローン病病変は手術の吻合部に再発しており、潰瘍性病変がみられたが、移植後4ヶ月目には、潰瘍性病変は消失し、クローン病に伴う炎症反応も改善しており、腎機能も改善した。

### D. 考察

クローン病の病態が自家造血幹細胞移植により、病態が劇的に改善をみたのは、移植に伴いリンパ球機能がリセットされたことによるものと推察された。リンパ球リセットは、免疫抑制剤の副作用に伴う骨髄機能低下時にGCSF投与した後にクローン病の病態が略緩解に導入出来、かつ緩解が長く維持される事からも注目すべき事と思われる。

### E. 結論

自家造血幹細胞移植はクローン病の治療として極めて有用であり、今後のクローン病の新たな治療法として有望である

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

1) 第61回日本大腸肛門病学会総会 日本大腸肛門病学会雑誌vol.58：p759, 2005年

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：前立腺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かつ治療選択肢の多い前立腺癌患者をモデル対象としてパイロット調査を実施した。とくにtime-trade-offによる効用値調査が日本人に対して可能であるかが関心の中心である。

治療方法が多岐にわたり、さらにランダム化臨床試験を行うことが難しい限局性前立腺癌では、治療法の選択には患者のQOLを考慮にいたした決断分析が有効であると考えられる。決断分析で用いられるQOLの指標である効用値には測定方法が複数存在し、どの測定方法を採用すれば良いかという問題があるが、前立腺癌では治療段階の違いやQOLが治療の副作用によって影響を受けるため、決断分析の際に用いられる効用値は疾患特異的なQOL尺度のスコアの値を反映しているものが望ましいと思われる。そこで本研究では、限局性前立腺癌におけるQOLを考慮に入れた決断分析の基礎データ収集のために実施された調査研究『前立腺癌患者の各治療段階における効用値の算出』で得られたデータに統計モデルをあてはめることにより、各測定方法による効用値と疾患特異的なQOL尺度のスコアとの関連を比較した。3種類の測定方法による効用値を結果変数として、説明変数には年齢、併存疾患の尺度ICED、5つの疾患特異的なQOL尺度のスコア、5つのスコアと効用値の算出法の交互作用を入れた。その結果、疾患特異的なQOLではbowel functionとhormonal functionが効用値と関連しており、これらの機能スコアに対しては時間得失法による効用値が最も感度が高いことが確認された。今後実施される予定である決断分析では、時間得失法による効用値を用いることが望ましいと考えられる。

#### A. 研究目的

前立腺癌は、米国において男性の癌死亡者の約20%を占める頻度の高い癌である<sup>1)</sup>。一方、日本では約3.5%程度であるが、食事の欧米化や高齢化社会に伴い、近年増加傾向にある<sup>2)</sup>。診断時のステージについては、血液中の前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen, PSA）を測定することによるスクリーニングテストの普及により、早期癌が増えている<sup>3)</sup>。限局性（早期）前立腺癌に対する治療としては、手術療法、放射線療法（放射線外照射、小線源療法）、即時内分泌療法、待機療法など複数あり、しばしば治療法の選択が問題となる。最良の治療法選択を行うためには、各治療法の生存率およびQOLを比較するランダム化臨床試験を実施することが望ましい。しかし、前立腺癌は徐々に進行するため生存率を比較するには相当の試験期間が必要なこと、年齢、併存疾患などの影響に

より選択できない治療法があること、複雑な治療ストラテジーをとること、などの理由からランダム化臨床試験を行うことは難しい。また、治療法によって生ずる性機能の低下、尿失禁、排便機能の低下、貧血などの副作用は種類と程度が異なり、治療法を比較する際に各治療を受けた患者のQOLを考慮に入れる必要がある。したがって治療法選択に関して有用な情報を得るためには、QOLを用いた決断分析を行うことが有効であると考えられる。

決断分析において用いられる主なQOLの指標は効用値である。効用値とは一連の健康状態の相対的な好ましさを反映するものあり、0が死、1が完全な健康に相当する。この効用値という価値で生存時間を重み付けすることによって質調整生存年（quality-adjusted life-years, QALYs）が計算できる。効用値の測定方法には、基準的賭け法（standard gamble）や時間得失



法 (time trade-off, 以下TTO) など直接測る方法と、包括的なQOL尺度であるEuroQol (EQ-5D) やSF-36の結果から、予め一般住民を対象に作られた換算式によって間接的に算出する方法がある。しかし、これらの方法によって測定された効用値は、ある特定の健康状態や病気に適用した際にしばしば食い違い、どの測定方法による効用値を採用したら良いかという問題がある<sup>4)・5)</sup>。また、効用値が何を測定しているかを評価するために、関連する因子の検討の必要性も指摘されている<sup>6)</sup>。

海外の先行研究においては、前立腺癌患者の複数の測定法による効用値を疾患特異的なQOL尺度のスコアで層別して比較する検討が行われている<sup>7)</sup>。効用は一種の選好 (好み) であるため文化的な相違が存在し、海外患者のデータをそのまま日本の患者に適用できない。しかし日本ではこれまで前立腺癌患者の効用値を直接測定したものは存在しなかった。そこでこの度、限局性前立腺癌におけるQOLを考慮に入れた決断分析の基礎データ収集を目的として『前立腺癌患者の各治療段階における効用値の算出』の調査が行われた。この調査では複数の測定方法による患者の効用値と治療の副作用に関連する疾患特異的なQOLを測定している。前述のように、前立腺癌では種類や特長の異なる治療の副作用によってQOLが影響されると考えられるため、決断分析の際に用いられる効用値は疾患特異的なQOL尺度のスコアの値を反映しているものが望ましいと思われる。

そこで本研究では、決断分析で用いる効用値の決定の前段階として、測定方法の異なる効用値の性質を、疾患特異的なQOL尺度のスコアとの関連を中心に検討を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

2004年10月～2005年9月の間に順天堂大学医学部付属順天堂医院、同浦安病院、国立国際医療センターの3施設を外来受診し、限局性前立腺癌の疑いで前立腺生検を受けた患者、限局性前立腺癌と診断された患者 (再発や追加治療の有無は問わない)、ホルモン抵抗性前立腺癌と診断された患者のうち同意の得られた323名を対象とした。なお、3施設すべてで倫理委員

会による承認を得た。

調査内容は、患者背景、効用値を算出するための調査、併存疾患尺度、疾患特異的なQOL尺度である。効用値を算出するための調査のうち、TTOは患者へのインタビューにより、臨床的背景は医師の自記式調査票により、その他の調査は患者の自記式調査票によりデータを収集した。インタビューは4名の研究者により実施した。以下に具体的な調査内容とその概要を述べる。

### 1. 患者背景

社会的背景 (配偶者の有無、同居家族の有無、最終学歴、労働状況)

臨床的背景 (診断時PSA、治療法、ステージなど)

### 2. 効用値を算出するための調査

#### 1) TTO (time trade-off)

最近4週間の健康状態で過ごす10年間と等価になるような、完全な健康状態でx年を尋ね、 $x/10$ を効用値とする方法である。ただし、死より悪い健康状態の場合は最近4週間の健康状態でx年過ごした後に10-x年過ごすことと、死亡とが等価になるx年を尋ね、 $(x/10) - 1$ を効用値とする。

#### 2) EQ-5D<sup>8)</sup>

5項目からなる調査票で、それぞれ3段階の回答がある。245通りの回答を効用値に換算する表が提供されている<sup>9)</sup>。この換算表は、一般人口を対象としたTTOによる効用値をもとに回帰分析により作成されている。

#### 3) SF-36<sup>10)</sup> ver.2.0

36項目8下位尺度から構成される。下位尺度は身体機能 (physical functioning:PF)、心の健康 (mental health:MH)、身体的日常役割機能 (role-physical:RP)、精神的日常役割機能 (role-emotional:RE)、体の痛み (bodily pain:BP)、全体的健康感 (general health perception:GH)、活力 (vitality:VT)、社会生活機能 (social functioning:SF) であり、スコアが高いほどQOLが良好であることを表す。効用値への換算は日本人を対象としたものが存在しないため、海外でBrazierらによって提案された方法<sup>11)</sup>を採用する。この方法は、一般人口を対象とした基準的賭け

法による効用値をもとに回帰分析により作成されている。

### 3. 疾患特異的なQOL尺度

#### 1) UCLA-PCI (UCLA Prostate Cancer Index<sup>12)</sup> ver1.2

早期前立腺癌患者の疾患特異的な尺度で、排尿機能 (urinary function)、排尿負担感 (urinary bother)、排便機能 (bowel function)、排便負担感 (bowel bother)、性機能 (sexual function)、性負担感 (sexual bother) の6側面を測定する20項目からなる。排尿機能は腹圧性尿失禁に関する項目に重点が置かれている。これらのスコアが高いほど機能が良好であることを表す。

#### 2) EPIC (Expanded Prostate cancer Index Composite<sup>13)</sup> のホルモン機能関連項目

早期前立腺癌患者の疾患特異的な尺度で、UCLA-PCIの拡張である。このなかでUCLA-PCIにはないホルモン関連項目の部分を用いる。このスコアが高いほど機能が良好であることを表す。日本語版では妥当性の確認は行われていないが、信頼性調査を施行し、重み付き  $\kappa$  係数は0.41～0.89と良好な結果を得た。

#### 3) IPSS (International Prostate Symptom Score<sup>14)</sup>)

前立腺肥大症の下部尿路症状の指標で国際的に用いられている。このスコアが高いほど症状が重度であることを表す。UCLA-PCIの排尿機能に関する質問項目には下部尿路症状が含まれていないため、IPSSを本研究の調査項目に加えた。

### 4. 併存疾患の尺度

#### ICED (Index of Co-existent Disease<sup>15)</sup>)

併存疾患の程度を、併存疾患の中で最悪のもの重症度 (0～3で3が重度) と障害の程度 (0～2で2が重度) の組合せによって0～3の4段階に分類する。

#### 統計解析

年齢、ステージなどの患者背景の分布を調べる。

前立腺癌患者の包括的なQOL尺度のスコアを評価するため、SF-36の下位尺度の要約統計量を求め、対応する年齢の国民標準値と比較する。

3種類の測定方法により得られた効用値の相関を見るため、散布図行列を作成する。

患者の治療段階別に3種類の測定法による効用値の要約統計量を求める。また背景因子、疾患特異的QOL尺度のスコアとの関連を見るために対象者数等を考慮して適当に層別し、効用値の要約統計量を求める。また、各項目と効用値との関連に単調性があるかを調べるため傾向性の検定を行う。

回帰モデルの説明変数としたときの多重共線性の影響を確認するために疾患特異的なQOL尺度のスコア間の相関を求めた。

効用値と治療により影響を受ける機能スコアとの関連が、効用値の算出法によってどのように違うのかを明らかにするため、効用値の患者内の相関を考慮した一般線形モデルを用いて解析した。患者  $i$  ( $i = 1, \dots, 323$ ) の3種類の測定方法による効用値を要素を持つベクトル  $Y_i$  に対して以下の式を当てはめる。

$$Y_i = X_i \beta + \varepsilon_i \\ \varepsilon_i \sim MVN(0, R)$$

$$R = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{23} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 \end{pmatrix}$$

説明変数は、年齢、併存疾患尺度ICED、5つの疾患特異的機能 (UCLA-PCIのsexual function、urinary function、bowel function、EPICのhormonal function、下部尿路症状IPSS) のスコアを連続量として、効用値の測定方法をTTOを基準としたダミー変数として、また、5つの疾患特異的機能のスコアと効用値の測定法の交互作用を用いる。分散・共分散行列は無構造とし、検定における自由度の調整にはSatterthwaiteの近似法を用いる。

追加解析として、一般線形モデルで効用値と関連のあった機能の尺度のうち、どの項目がTTOと特に関連しているかを見るために、ひとつの尺度内の項目をそれぞれ説明変数とした一般線形モデルを当てはめる。TTOによって測定された効用値を結果変数、年齢、併存疾患尺度ICED、調べたい疾患特異的機能の各項目のスコア、残り4つの疾患特異的機能のスコアを説明変数とする。解析にはSAS/STAT ver.9.1<sup>16)</sup> および

JMP ver.5.1<sup>17)</sup>を用いる。

### C. 結果

背景因子の分布を表1に示す。

患者の年齢は平均71.5歳 (SD=6.0) であった。治療段階は初期治療後長期が約68%と最も多かった。

次にSF-36の下位尺度の平均値と標準偏差を求めた結果と、対応する年齢における国民標準値を表2に示す。

対象者のスコアは70代の国民標準値よりもすべての下位尺度で高く、60代の標準値と比べてもほとんどすべての下位尺度で高かった。

次に3種類の測定方法により得られた効用値の散布図行列を図2に示す。

相関はどれもあまり高くなかった。TTOとEQ-5Dによる効用値においては天井効果を認めた。

次に患者の治療段階別の効用値の要約統計量を求めた結果を表3に示す。治療段階の番号は図1と対応している。

全患者での効用値の平均はTTO、EQ-5Dで約0.90であるのに対し、SF-36では約0.75であった。全ての測定法による効用値で、治療前から初期治療後短期で一度低下し、初期治療後長期でわずかに回復し、最終段階であるホルモン抵抗性前立腺癌になると顕著に低下するという傾向が見られた。TTOによる効用値は変化の幅が比較的大きかった。

次に効用値の全患者での平均値と、背景因子、疾患特異的QOL尺度で層別した平均値を表4に示す。疾患特異的QOL尺度は、そのスコアによって患者を四分位点で分けた。分類に使ったスコアはUCLA-PCIのsexual function、urinary function、bowel function、EPICのhormonal function、IPSS (下部尿路症状) の5つの機能スコアで、IPSSに関しては既にある分類法に従って3群に分けた。ただし、urinary functionのスコアは上から半数が満点だったため、3群となっている。

年齢ではどの測定法の効用値とも傾向性が見られなかった。併存疾患と疾患特異的機能のうちurinary function、bowel function、hormonal function、IPSSのスコアはすべての測定法の効用値で傾向性が見られ

た。sexual functionに関してはSF-36による効用値でのみ傾向性が見られた。

次に、治療の副作用で影響を受ける疾患特異的な機能間のPearson相関係数を表5に示す。

相関はすべての機能間で低かった。したがって、一般線形モデルで説明変数とした場合に多重共線性が起こるとは考えにくい。

次に、3種類の測定法による効用値に一般線形モデルを当てはめた結果を表6に示す。定数からIPSSまではTTOの場合の定数と傾きで、算出法はTTOの場合の定数との差、機能スコアと算出法の交互作用はTTOの場合の傾きとの差を示している。

併存疾患尺度ICED、bowel function、hormonal functionの効果が比較的高かった。bowel functionとhormonal functionの傾きはTTOが最も大きかった。

最後に、bowel functionとhormonal functionの尺度の質問項目の中で特にどの項目がTTOに影響しているかを調べるために、TTOによる効用値を結果変数とした一般線形モデルを当てはめた結果を示す。bowel functionに関して調べるために年齢、併存疾患尺度ICED、sexual function、urinary function、hormonal function、IPSS (下部尿路症状) のスコアとbowel functionのスコアの算出に用いた4つの質問項目のスコアを説明変数とした結果を表7に、hormonal functionに関して調べるために年齢、併存疾患尺度ICED、sexual function、urinary function、bowel function、IPSS (下部尿路症状) のスコアとhormonal functionのスコアの算出に用いた5つの質問項目のスコアを説明変数とした結果を表8に示す。

bowel functionの尺度の質問項目では、問20の排便に関する苦痛の頻度、問21の腹部または下腹部に対する差し込むような痛みの頻度がTTOによる効用値と関連が見られた。hormonal functionの尺度の質問項目では問33の乳房の痛みの頻度、問34のゆううつな気分になった頻度、問36の急激な体重の変化の程度が関連していた。

### D. 考察

まず患者の治療段階と効用値の関係についてであるが、どの測定方法でも治療前を基準とすると初期治療

後短期で一度低下し、初期治療後長期では治療前と大差ない程度まで回復し、最終段階であるホルモン抵抗性前立腺癌になると顕著に低下している。これは臨床的な見解と一致する。変化の幅はTTOによる効用値が最も大きく、SF-36による効用値は変化が鈍かった。

次に効用値と関連している因子に関してであるが、背景因子、疾患特異的QOL尺度で層別した効用値の平均値の傾向性検定ではICED、urinary function、bowel function、hormonal function、IPSSがすべての測定法の効用値で傾向性がみられたが、一般線形モデルを当てはめた結果、ICED、bowel function、hormonal functionと効用値との関連を認めた。urinary functionとIPSSの効果の大きさはbowel function、hormonal functionよりも小さく、それほど効用値には影響していないことがわかった。年齢とsexual functionは単変量の傾向性検定と一般線形モデルのどちらにおいても効用値との関連は見られなかった。この結果とは対照的に、先に挙げたカナダでの先行研究<sup>7)</sup>では、疾患特異的QOL尺度の中ではsexual functionでのみ測定したすべての効用値と傾向性が認められており、文化的な違いが存在することが示唆された。

疾患特異的QOL尺度のうち効用値と関連が見られたbowel function、hormonal functionではTTOによる効用値が最も感度が高く、TTOによる効用値はSF-36やEQ-5Dによる効用値よりも疾患特異的なQOLの影響を強く受けていることが明らかになった。したがって、前立腺癌患者の治療法における決断分析で用いる効用値としてはTTOによる効用値が適当であると考えられる。また、TTOによる効用値と関連が見られたbowel function、hormonal functionの中で特に効用値と関連があった質問項目では痛みに関する項目が共通しており、さらに、hormonal functionでは抑うつに関する項目と体重の変化に関する項目も関連があった。これらのことから、疾患特異的機能の中では痛み、抑うつに関する部分が効用値に影響していることが示唆された。

次に、対象者のSF-36の下位尺度のスコアが一般住民よりも高かった原因としては、それほど重篤な患者が多くないこと、レスポンスシフトや治療後の健康状態の改善が反映していることが考えられた。TTOと

EQ-5Dによる効用値は全体として高い値をとっていたが、EQ-5Dはあまり重篤ではない患者では差が現れないためだと考えられる。図2に見られたようにEQ-5Dによる強い天井効果が見られたのもこのためだと思われる。また、EQ-5DとSF-36による効用値は換算式として一般集団から求めた重みを使用している。一般集団は未知の病的状態を重く受け止めるため、患者集団を直接評価した効用値よりも低い値をとるといわれている<sup>18)</sup>。SF-36による効用値が低い値をとったのはこの影響と、さらにSF-36は日本人を対象とした調査による換算式がまだ存在せず、今回は海外のものを使ったことが影響しているとも思われる。

今回、前立腺癌患者の治療法における決断分析で用いる効用値としてはTTOによる効用値が好ましいことがわかったが、TTOによる効用値は併存疾患の尺度とも関連が見られたため、決断分析で用いる際には、併存疾患の影響を考慮する必要があると考えられる。

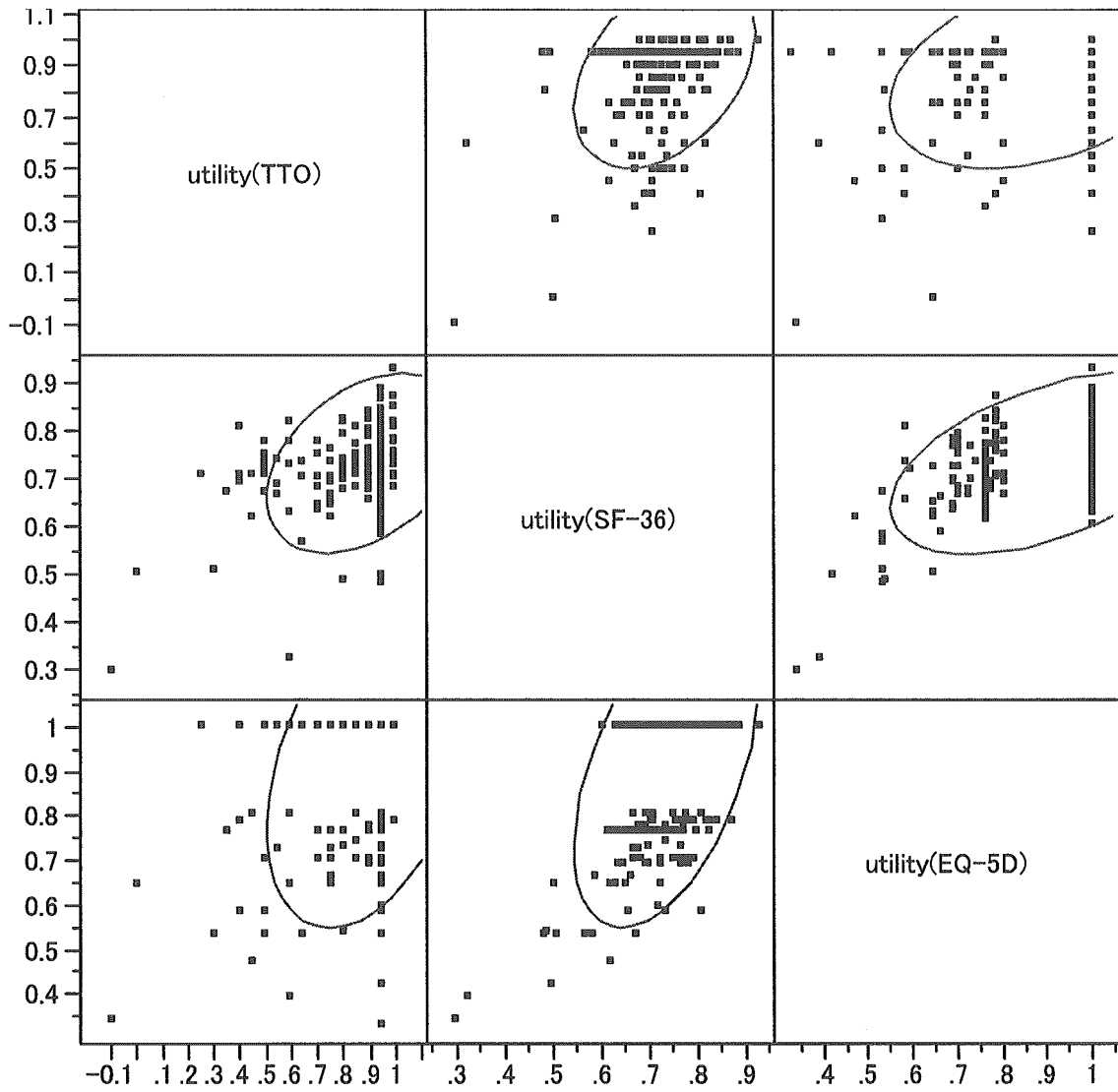
#### 参考文献

- 1) 大堀理, Scardino PD. 早期前立腺癌モノグラフ. 東京: ベクトル・コア, 2003.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 人口動態統計 上巻. 厚生統計協会2003.
- 3) Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; 62 (6 suppl 1) : 3-12.
- 4) Insinga RP, Fryback DG. Understanding differences between self-ratings and population ratings for health in the Euro-QOL. *Qual Life Res* 2003 ; 12(6) : 611- 9.
- 5) Read JL, Quinn RJ , Berwick DM , et al. Preference for health outcomes. Comparison of assessment methods. *Med Decis Making* 1984 ; 4(3) : 315-29.
- 6) Arnesen T, Trommald M. Are QALYs based on time trade-off comparable?-A systematic review of TTO methodologies. *Health Econ* 2005 ; 14(1) : 39-53.
- 7) Krahn M, Ritvo P, Irvine J, et al. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer. *Med Care* 2003 ; 41(1) :

- 153-64.
- 8) EuloQol Group. EuroQol ; A new facility for the measurement or health-related of life. *Health Policy* 1990 ; 16 : 199-208.
  - 9) Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, et al. Estimating an EQ-5D population value set : the case of Japan. *Health Econ* 2002 ; 11(4) : 341-53.
  - 10) Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993 ; 2(3) : 217-27.
  - 11) Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002 ; 21(2) : 271-92.
  - 12) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作ら. University of California at Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA PCI) 日本語版作成の試み. 日泌尿会誌 2002 ; 93(6) : 659-66.
  - 13) Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000 ; 56(6) : 899-905.
  - 14) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作ら. Internal Prostate Symptom ScoreとBPH Impact Indexの日本語訳の言語的妥当性に関する研究. 日泌尿会誌 2002 ; 94(5) : 560-9.
  - 15) Imamura K, McKinnon M, Middleton R , et al. Reliability of a comorbidity measure: the Index of Co-Existent Disease (ICED) . *J Clin Epidemiol* 1997 ; 50(9) : 1011-6.
  - 16) SAS Institute Inc. *SAS/STAT 9.1 User's Guide*. Cary, NC : SAS Institute Inc. ; 2004.
  - 17) SAS Institute Inc. *JMP Statistics and Graphics Guide, Version 5.1*. Cary, NC : SAS Institute Inc., 2003.
  - 18) Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, et al. Attitudes to chemotherapy : comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990 ; 300(6737) : 1458-60.

#### 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で行う予定。



※  $r$  は Pearson 相関係数、括弧内は順位相関係数、図中の楕円は二変量正規分布を仮定した際の 95% 確率楕円を表す

図1 3種類の効用値の散布図行列

表1 背景因子の分布(全323人)				
			度数	割合
全患者			323	100.0%
年齢	50歳代		7	2.2%
	60歳代		112	34.7%
	70歳代		172	53.3%
	80歳代		32	9.9%
結婚	有		297	92.0%
	無		26	8.0%
最終学歴	中学まで		42	13.0%
	高校、専門学校、短大		91	28.2%
	大卒以上		190	58.8%
同居家族	有		307	95.0%
	無		16	5.0%
就業状況	就業中		125	38.7%
	無職		198	61.3%
ステージ	A		5	1.5%
	B		247	76.5%
	C		37	11.5%
	D		16	5.0%
	不明		18	5.6%
治療段階	治療前		19	5.9%
	治療法	初期治療後短期		72
手術		13	4.0%	
放射線外照射		13	4.0%	
小線源療法		18	5.6%	
小線源療法＋放射線		3	0.9%	
内分泌療法		25	7.7%	
初期治療後長期		220	68.1%	
手術		49	15.2%	
手術＋放射線外照射		15	4.6%	
手術＋内分泌療法		26	8.0%	
手術＋放射線＋内分泌		5	1.5%	
放射線外照射		38	11.8%	
放射線外照射＋内分泌		15	4.6%	
小線源療法		17	5.3%	
内分泌療法		48	14.9%	
待機療法		7	2.2%	
ホルモン抵抗性			12	3.7%

対象	前立腺癌患者	男性一般住民	男性一般住民
年齢	71.5(6.0)	60~69	70~79
PF,physical functioning	87.9(14.0)	84.3(14.7)	77.7(20.4)
RP,role-physical	86.0(21.7)	86.2(20.7)	79.7(24.1)
BP,bodily pain	80.1(21.2)	73.2(23.9)	70.7(24.5)
GH,general health	62.9(17.3)	63.0(19.9)	61.2(21.2)
VT,vitality	82.9(21.8)	67.9(20.9)	63.8(21.6)
SF,social functioning	88.7(19.6)	85.5(19.6)	85.5(20.6)
RE,role-emotional	89.1(19.8)	86.6(21.6)	80.7(26.7)
MH,mental health	76.6(13.7)	74.8(19.1)	75.1(18.3)

※()内は標準偏差

	対象者数	TTO	EQ-5D	SF-36
		効用値(SD)	効用値(SD)	効用値(SD)
全患者	323	0.89(0.15)	0.90(0.15)	0.74(0.08)
1. 治療前	19	0.95(0.07)	0.91(0.13)	0.77(0.07)
初期治療後短期				
2. 手術療法	13	0.83(0.16)	0.81(0.13)	0.71(0.04)
3. 放射線外照射	13	0.87(0.18)	0.90(0.14)	0.75(0.06)
4. 小線源療法	18	0.86(0.18)	0.84(0.17)	0.73(0.06)
5. 内分泌療法	25	0.93(0.06)	0.93(0.14)	0.74(0.08)
初期治療後長期				
6. 手術のみ	49	0.91(0.11)	0.93(0.13)	0.74(0.07)
7. 手術+放射線	15	0.91(0.14)	0.94(0.14)	0.75(0.06)
8. 手術+内分泌	26	0.90(0.08)	0.92(0.12)	0.73(0.05)
9. 手術+放射線+内分泌	5	0.90(0.11)	0.95(0.10)	0.71(0.07)
10. 放射線のみ	38	0.91(0.11)	0.96(0.09)	0.76(0.05)
11. 放射線+内分泌	15	0.84(0.16)	0.92(0.12)	0.75(0.06)
12. 小線源のみ	17	0.94(0.05)	0.87(0.16)	0.74(0.08)
13. 内分泌のみ	48	0.90(0.13)	0.89(0.17)	0.73(0.08)
14. 待機療法	7	0.89(0.17)	0.89(0.15)	0.72(0.07)
15. ホルモン抵抗性	12	0.52(0.35)	0.73(0.14)	0.61(0.16)



表4 背景因子、疾患特異的QOL尺度で層別した効用値の平均値

	グループ	対象者数	TTO		EQ-5D		SF-36	
			効用値(SD)	P値	効用値(SD)	P値	効用値(SD)	P値
全患者		323	0.89(0.15)		0.90(0.15)		0.74(0.08)	
年齢	51~59	7	0.81(0.40)	0.18	0.77(0.22)	0.21	0.72(0.19)	0.96
	60~69	112	0.90(0.13)		0.92(0.13)		0.74(0.07)	
	70~79	172	0.88(0.15)		0.91(0.14)		0.74(0.06)	
	80~89	32	0.90(0.12)		0.85(0.21)		0.72(0.12)	
併存疾患 (ICED)	0	60	0.90(0.19)	0.05	0.93(0.14)	<.001	0.75(0.09)	<.001
	1	173	0.91(0.12)		0.93(0.12)		0.75(0.06)	
	2	74	0.84(0.17)		0.85(0.15)		0.72(0.06)	
	3	16	0.83(0.21)		0.71(0.23)		0.64(0.14)	
sexual function	16.5~85	80	0.93(0.10)	0.16	0.93(0.11)	0.13	0.76(0.05)	0.02
	4~16	57	0.84(0.19)		0.90(0.15)		0.73(0.07)	
	3.125	35	0.89(0.17)		0.89(0.14)		0.72(0.07)	
	0	149	0.88(0.16)		0.90(0.16)		0.73(0.09)	
urinary function	100	170	0.91(0.12)	0.01	0.94(0.11)	<.001	0.75(0.07)	0.006
	75~95	73	0.87(0.18)		0.88(0.17)		0.71(0.10)	
	11.6~74	80	0.86(0.18)		0.84(0.17)		0.72(0.09)	
bowel function	100	134	0.92(0.11)	<.001	0.94(0.12)	<.001	0.75(0.07)	<.001
	93~95	47	0.89(0.12)		0.91(0.15)		0.73(0.08)	
	81~92	62	0.92(0.09)		0.91(0.13)		0.74(0.06)	
	0~80.5	80	0.81(0.23)		0.84(0.18)		0.71(0.09)	
hormonal function	100	155	0.92(0.10)	<.001	0.93(0.14)	<.001	0.74(0.08)	0.05
	95	26	0.88(0.17)		0.91(0.12)		0.73(0.06)	
	85~90	71	0.90(0.14)		0.92(0.12)		0.75(0.06)	
	35~80	71	0.82(0.23)		0.84(0.17)		0.71(0.09)	
IPSS	0~7	168	0.92(0.10)	0.007	0.93(0.12)	<.001	0.74(0.06)	0.002
	8~19	116	0.86(0.17)		0.89(0.16)		0.74(0.09)	
	20~35	38	0.84(0.24)		0.83(0.19)		0.70(0.10)	
※P値は傾向性検定の有意確率								

表5 疾患特異的な機能間のPearson相関係数

	sexual function	urinary function	bowel function	hormonal function	IPSS
sexual function		0.170	0.117	0.119	-0.056
urinary function			0.160	0.034	-0.323
bowel function				0.288	-0.320
hormonal function					-0.199
IPSS					

表6 3種類の測定法による効用値に対する一般線形モデルの当てはめの結果

効果	算出法	推定値	標準誤差	自由度	t値	Pr >  t
定数		0.3588	0.1031	381	3.48	<.001
併存疾患 (ICED)		-0.0189	0.0059	269	-3.22	0.001
年齢		0.0002	0.0008	273	0.24	0.81
sexual function		0.0003	0.0005	292	0.63	0.53
urinary function		0.0004	0.0004	278	0.97	0.33
bowel function		0.0026	0.0006	275	4.39	<.001
hormonal function		0.0031	0.0008	276	4.07	<.001
IPSS		-0.0014	0.0013	274	-1.05	0.29
算出法	EQ-5D	0.0950	0.1091	275	0.87	0.38
算出法	SF-36	0.2127	0.0872	276	2.44	0.02
sexual function × 算出法	EQ-5D	-0.0002	0.0006	275	-0.35	0.72
sexual function × 算出法	SF-36	0.0000	0.0005	275	0.07	0.95
urinary function × 算出法	EQ-5D	0.0009	0.0005	275	1.62	0.11
urinary function × 算出法	SF-36	-0.0001	0.0004	274	-0.21	0.83
bowel function × 算出法	EQ-5D	-0.0011	0.0007	275	-1.58	0.12
bowel function × 算出法	SF-36	-0.0017	0.0006	274	-3.00	0.003
hormonal function × 算出法	EQ-5D	-0.0005	0.0009	275	-0.50	0.62
hormonal function × 算出法	SF-36	-0.0023	0.0007	278	-3.14	0.002
IPSS × 算出法	EQ-5D	-0.0012	0.0016	275	-0.71	0.48
IPSS × 算出法	SF-36	0.0008	0.0013	274	0.63	0.53

※定数からIPSSまではTTOの場合の定数とそれぞれの説明変数に関する傾き、算出法はTTOの場合の定数との差、機能スコアと算出法の交互作用はTTOの場合の傾きとの差を示している

表7 bowel functionの質問項目に関する一般線形モデルの当てはめ結果

効果	推定値	標準誤差	t値	Pr >  t
定数	0.2888	0.1345	2.15	0.03
併存疾患 (ICED)	-0.0005	0.0114	-0.05	0.96
年齢	-0.0001	0.0015	-0.09	0.93
sexual function	0.0003	0.0005	0.52	0.60
urinary function	0.0005	0.0004	1.08	0.28
hormonal function	0.0031	0.0008	4.09	<.001
IPSS	-0.0010	0.0013	-0.78	0.43
問18のスコア	-0.0001	0.0003	-0.17	0.86
問19のスコア	0.0004	0.0004	0.96	0.34
問20のスコア	0.0018	0.0005	3.55	<.001
問21のスコア	0.0011	0.0005	2.07	0.04
※問18: 便意をもよおすが排便できないという症状の頻度				
※問19: 便の形状				
※問20: 排便に関する苦痛の程度				
※問21: 腹部ないし下腹部への差し込むような痛みの頻度				

表8 hormonal functionの質問項目に関する一般線形モデルの当てはめ結果

効果	推定値	標準誤差	t値	Pr >  t
定数	0.2533	0.1308	1.94	0.05
併存疾患 (ICED)	-0.0104	0.0111	-0.93	0.35
年齢	0.0000	0.0015	0.02	0.98
sexual function	0.0003	0.0005	0.70	0.49
urinary function	0.0003	0.0004	0.67	0.50
bowel function	0.0022	0.0006	3.87	<.001
IPSS	-0.0014	0.0013	-1.09	0.28
問32のスコア	0.0001	0.0003	0.24	0.81
問33のスコア	0.0031	0.0005	5.62	<.001
問34のスコア	0.0017	0.0007	2.44	0.02
問35のスコア	-0.0016	0.0008	-1.95	0.05
問36のスコア	0.0013	0.0004	3.63	<.001
※問32: 熱感・ほてりなどの症状の頻度				
※問33: 乳房の痛みの頻度				
※問34: ゆうつな気分になった頻度				
※問35: 脱力感、もしくは気力がなくなった頻度				
※問36: 体重の変化の程度				

# 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陽性細胞移植および自家末梢血非純化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、SSc患者3例に対して自家末梢血非純化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8例中6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陽性細胞移植および自家末梢血非純化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10例である。いずれも治療開始時点で発症3年以内に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/m<sup>2</sup>×2日間投与後