

リウマチ性疾患に対する造血幹細胞移植術

塚本 浩 九州大学大学院病態修復内科学 第一内科
(2003年、第4回博多リウマチセミナー)

<はじめに>

リウマチ性疾患の生命予後は悪性腫瘍に比較すると良好であるが、一部の症例では従来の治療に抵抗性で、機能障害や臓器障害により生活の質のレベルに重大な障害をもたらしたり、また急激に病勢が進行し死の転帰をとる。このような症例に対しヨーロッパを中心に1990年代半ばより、難治性リウマチ性疾患に対する造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) の臨床応用が開始され、当施設でも2002年に3例のHSCT施行例を経験した。本セミナーではリウマチ性疾患にたいするHSCTの理論的背景、適応疾患、治療法及び成績について紹介する。

<理論的背景>

リウマチ性疾患の動物モデルにおいて、骨髄移植 (Bone marrow transplantation : BMT) により疾患が改善または治癒する。また、血液疾患を有する患者に対してHSCTを行ったところ偶然合併していたリウマチ性疾患が寛解した症例が蓄積され、リウマチ性疾患のみを有する患者に対するHSCTの臨床応用の理論的根拠の一つとなった。

ヒトリウマチ性疾患に対するHSCTの臨床応用では、安全性が高く造血回復のより速やかな自己末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation : PBSCT) が選択されている。移植片としては造血幹細胞のマーカーであるCD34抗原を利用して選択的に純化されたCD34陽性細胞を用いるが、これは自己反応性リンパ球の除去が目的である。超大量免疫抑制療法による骨髄と末梢血の自己反応性リンパ球を根絶した後に自己CD34陽性細胞のみを移植し、新たに分化したリンパ球により免疫系を再構築することにより、自己抗原に対する免疫寛容が回復することが期待される。

<適応疾患>

リウマチ性疾患の中で、従来の治療に抵抗性で、重症または予後不良の病態が適応になる。全身性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) は、確立された有効な治療法が存在しないため、適応症例は多く、発症3年以内のびまん型SScで肺、腎または心臓のいずれかの合併症を有するものが適応になる。SLEでは従来の免疫抑制療法に抵抗性のループス腎炎 (WHO III型、IV型)、中枢神経症状 (CNSループス) 等が適応とされる。RAでは、従来の抗リウマチ薬および抗TNF- α 療法を含む生物学的製剤に抵抗性のものが適応とされる。皮膚筋炎では免疫抑制療法に抵抗性で急速に進行する間質性肺炎を有する症例が適応になる。

<治療法>

1) 末梢血幹細胞 (peripheral blood stem cell : PBSC) の動員

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor : G-CSF) の投与により造血幹細胞が末梢血中に動員されることが知られており、これを利用してPBSC採取を行うが、G-CSF単独では原疾患が再燃したとの報告もあり、CYの併用が望ましいと考えられる。目標採取細胞数は2~5x10⁶CD34陽性細胞/kgとし、採取後に細胞分離装置 (CliniMACS等) を用いてCD34陽性細胞を免疫学的に選択し、その結果リンパ球が除去された純化CD34陽性細胞が得られる。

2) 移植前治療

移植前治療の目的は自己反応性リンパ球の根絶である。移植前治療は主として、①シクロフォスファミド (cyclophosphamide: CY) 土抗胸腺細胞免疫グロブリン (anti-thymocyte globulin: ATG)、② CY 十全身放射線照射 (total body irradiation: TBI)、③ CY 十ブスルファン (busulfan: BU)、④ BEAM 療法 (カルムスチン、エトポシド、シタラピン、メルファラン)、⑤ CY 十 TBI 十 ATG の 5 種類から選択される。ヨーロッパを中心に CY 十 ATG を選択している報告が多い。

<治療成績>

ヨーロッパを中心に 300 例以上のリウマチ性疾患患者に対し HSCT が施行されている。全体の治療関連死亡率は 7% であった。主要な疾患の成績について以下に述べる。

1) 全身性硬化症 (SSc)

移植前治療は、CY を中心に単独または ATG 土 TBI との併用が行われ、移植片としては大部分の症例で末梢血純化 CD34 陽性細胞が用いられた。治療効果として 70% の症例でスキンスコアで 25% 以上の改善を認め、一方、治療関連死は初期には 17% と高率に認められた。その後症例の選択基準の改変や支持療法の進歩により、現在までの治療関連死亡率は 12.5% まで低下している。

2) RA

PBSC 動員は G-CSF 単独または CY 十 G-CSF で行われ、移植前治療には大部分が CY 単独または CY 十 ATG が用いられ、78% に著効例が得られた。治療関連死亡率は 2% と他疾患に比し低かった。73% に再燃がみられたが、大部分は移植前に無効であった抗リウマチ薬への反応性が回復した。移植前治療における CY 投与量比較試験では CY100mg/kg の場合寛解期間が 1 から 2 カ月であったのに対し、CY200mg/kg では 18 から 20 カ月で用量依存性が認められた。

3) SLE

PBSC 動員は大多数が CY 十 G-CSF で行われ移植前治療は CY 十 ATG ほか 6 種類が試みられている。71.4% で寛解が得られ、治療関連死亡率は 11% であった。

現在、上記 3 疾患についてヨーロッパを中心に臨床第Ⅲ相試験が進行中、または計画されている。

<自験例>

当科では難治性リウマチ性疾患 3 症例につき自己末梢血純化 CD34 陽性細胞移植を施行した。いずれも PBSC 動員は CY4g/m² 十 G-CSF で行い CD34 陽性細胞純化には CliniMACS を用いた。移植前治療は CY200mg/kg 単独で行った。

症例を 1 例提示する。54 才女性で SSc と SLE のオーバーラップ症候群であったが、SSc に伴う難治性指尖潰瘍、間質性肺炎に対し自己 PBSC を試みた。指尖潰瘍の改善、サーモグラフィー上の手指血流の改善、間質性肺炎の安定化が認められた。経過中にサイトメガロウイルス (CMV) 抗原血症、アデノウイルス膀胱炎に罹患した。自験 3 例より本療法は有効な治療法であるという印象を受ける一方、移植片は T 細胞が除去してあるためウイルス感染症のリスクが高いと考えられた。3 症例のまとめを表に示した。

＜おわりに＞

欧米における自己PBSCTの臨床第I / II相試験の成績は難治性リウマチ疾患の新しい治療法として期待を抱かせるものであった。移植片におけるT細胞除去の必要性の有無、移植前治療の選択など、今後解決すべき問題は多いが、大規模な臨床試験等により、これらの問題が解決され、本療法の有効性及び安全性が向上していくことが期待される。

表. 自験例3例のまとめ

	症例1	症例2	症例3
年齢/性	54歳/女	54歳/女	歳/男
疾患名	SLE/SSc	ADM	SSc
合併症	指尖潰瘍/間質性肺炎	間質性肺炎	間質性肺炎
CD34陽性率	4.14%	0.72%	4.72%
CD34採取量	20.9x10 ⁶ /kg	4.9x10 ⁶ /kg	6.7x10 ⁶ /kg
純度/回収率	99.3%/58.5%	99.1%/70.6%	99.2%/64.0%
移植CD34細胞数	8.4x10 ⁶ /kg	4.9x10 ⁶ /kg	4.9x10 ⁶ /kg
好中球>500/μl	第9日	第8日	第9日
血小板>5万//μl	第20日	第10日	第10日
効果	指尖潰瘍改善 間質性肺炎安定化	間質性肺炎改善	間質性肺炎安定化
移植後合併症	CMV抗原血症 アデノ膀胱炎	CMV抗原血症	なし

【文献】

- 1) Openshaw H, et al : High-dose immunosuppression and hematopoietic stem Cell transplantation in autoimmune disease : Clinical review. *Biology Blood Marrow Transplantation* 8 : 233-248, 2002.
- 2) Tyndall A, et al : Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. *Am Rheum Dis* 60 : 702-707, 2001.
- 3) Binks M, et al : Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis : Procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 60 : 577-584, 2001.
- 4) Snowden JA, et al : A phase I/II dose escalation study of intensified cyclophosphamide and autologous blood stem cell rescue in severe, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42 : 2286-2292, 1999
- 5) 塚本 浩、原田 実根 : 末梢血幹細胞移植術. *炎症と免疫* 10 : 121-126, 2002.
- 6) 塚本 浩、他 : 自己免疫疾患における骨髄移植の考え方. *日本内科学会雑誌* (印刷中)