慢性関節リウマチ患者に対する 顆粒球体外吸着療法 (G-1)

粕川禮司^{*1)}, 吉野慎一^{*2)}, 大原守弘^{*1)},
藤森十郎^{*2)}, 岡野 昭^{*3)}, 清水美津夫^{*3)},
江澤英光^{*4)}, 江澤和彦^{*4)}, 阿岸鉄三^{*5)}

drug evaluation

炎症 VOL.14 NO.3
MAY 1994

Extracorporeal granulocyte adsorption treatment of patients with rheumatoid arthritis using a cellulose acetate beads (G-1 column)

A treatment involving the removal of granulocytes from the peripheral blood was attempted in patients with rheumatoid arthritis (RA) using a newly developed extracorporeal adsorbing column containing cellulose acetate beads (G-1 column, Japan Immunoresearch Laboratories, Takasaki).

A total of 63 patients with RA, from 4 hospitals, was treated from 2 to 10 times (a mean of 6.9 times) over a duration of 1 to 5 weeks (usually for 4 weeks) using the G-1 column. The G-1 column could remove up to 65% of granulocytes, based on comparison between blood entering and leaving the column.

For evaluating the therapeutic efficacy of the G-1 column, 59 patients were studied. The mean number of granulocytes in the peripheral blood decreased from 6754 ± 358 before to $5913 \pm 293/\mu\text{l}$ after G-1 column therapy, a 12.5% reduction. The Lansbury index which measures 4 parameters, swollen and tender joints, morning stiffness, grip strength and erythrocyte sedimentation rate, showed an improvement from 60% to 48% in the 59 patients evaluated. In a subset of 40 patients who received therapy for 4 weeks, the Lansbury index decreased from 60% to 54% at 1 week ($p < 0.001$), to 51% at 2 weeks ($p < 0.001$), to 51% at week 3 ($p < 0.01$) and to 48% at week 4 ($p < 0.001$). The most prominent improvements were in tender joint scores from 79 ± 5.6 to 36 ± 5.0 ($p < 0.001$) and grip strength from 120 ± 9.6 to 137 ± 9.8 mmHg ($p < 0.001$). No clinically significant side effects were observed in the 59 patients.

In conclusion, patients with RA showed an overall improvement of 61.0% and the usefulness of the G-1 column was judged to be 61.0%.

Reiji Kasukawa^{*1)}, Shinichi Yoshino^{*2)}, Morihiro Ohara^{*1)},
Juhro Fujimori^{*2)}, Akira Okano^{*3)}, Mitsuo Shimizu^{*3)},
Hidemitsu Ezawa^{*4)}, Kazuhiko Ezawa^{*4)}, Tetsuzo Agishi^{*5)}

key words : apheresis, rheumatoid arthritis, granulocytes,
Lansbury index, cellulose acetate beads

炎症組織に集積してくる好中球等の顆粒球は、
貪食、活性酸素産生、顆粒内酵素の放出および組
織への遊走、接着など多彩な機能を有する細胞集
団であり、侵入微生物に対する生体防御に与る。

一方、顆粒球が組織障害を引き起こすことも知ら
れ、心筋梗塞等での虚血後の再灌流障害¹⁾、敗血症
等で誘発される ARDS (adult respiratory dis-
tress syndrome)²⁾および多臓器不全³⁾、さらに慢
性関節リウマチ (RA)^{4,5)}や糸球体腎炎⁶⁾での組織
障害への関与が知られている。

慢性関節リウマチ (RA) は、多発性関節痛およ
び骨破壊を伴う原因不明の全身性の慢性炎症であ
り、その背景に液性および細胞性のさまざまな免
疫異常があることが知られている。

^{*1)} Department of Internal Medicine II, Fukushima Medi-
cal College 福島県立医科大学第二内科学教室

^{*2)} Department of Joint Disease, The First Hospital,
Nippon Medical School 日本医科大学第一病院リウマ
チ科

^{*3)} Seneikai-Showa Hospital 千栄会昭和病院

^{*4)} Kurashiki Kosai Hospital 倉敷廣済病院

^{*5)} Kidney Center, Tokyo Women's Medical College 東
京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科

表 1 試験施設・研究者一覧表

施設名	科名	研究者名	所在地
東京女子医科大学腎臓病 総合医療センター	外科	◎阿岸鉄三	新宿区河田町 8-1
A グループ 福島県立医科大学 倉敷廣済病院	第二内科 内科	○粕川禮司・大原守弘 江澤英光・江澤和彦	福島市光が丘 1 番地 倉敷市東塚 5-4-16
B グループ 日本医科大学第一病院 昭和病院	リウマチ科 外科	○吉野慎一・藤森十郎 岡野 昭・清水美津夫	千代田区飯田橋 3-5-5 高崎市綿貫町 1341

◎：代表世話人，○：世話人

RA 患者の関節液，関節軟骨，パンヌスー関節軟骨結合部⁷⁾や半月板組織⁸⁾には顆粒球の浸潤が認められる。

関節液内には顆粒球遊走因子として作用する免疫複合体が存在し⁹⁾，関節軟骨表層部への免疫複合体の沈着や複合体を貪食した顆粒球からのエラストラーゼの放出などが報告されている¹⁰⁾。また，RA 関節軟骨の抽出液にはタイプ II コラーゲンに対する自己抗体があり¹¹⁾，Hugo ら¹²⁾は，顆粒球エラストラーゼに暴露された軟骨はタイプ II コラーゲン抗体を結合して，関節破壊に関わるとしている。

顆粒球は炎症組織におけるエフェクター細胞としてばかりでなく，顆粒球自身が IL-1, IL-6, IL-8 および TNF- α を産生^{13~15)}して，免疫調節にも作用すると理解されている。IL-8 は顆粒球の遊走因子であるとともに，顆粒球の活性化や脱顆粒を促し，顆粒球による軟骨破壊を増強すると報告されている¹⁶⁾。

このような背景のもと，RA 患者の治療の一環として末梢血顆粒球を体外吸着する顆粒球体外吸着器・G-1 が考案された。そこで今回，G-1 療法の有効性，安全性，有用性および用法・用量を確認するため臨床試験を実施した。

対象と方法

実施施設

本試験は東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科阿岸鉄三教授を代表世話人として，4 施設で実施された(表 1)。

対象症例

対象は，アメリカリウマチ協会(ARA, 1987年)の診断基準により慢性関節リウマチ(RA)と診断され，発症後 6 カ月以上経過し，試験開始時に下記 5 項目中 3 項目を満たす症例とした。

- ① 握力(左右の平均値)・男：161 mmHg 以下，女：127 mmHg 以下
- ② 赤沈値(Westergren 法)：21 mm 以上/1 時間
- ③ 疼痛(運動痛または圧痛)の認められる関節数：6 関節以上
- ④ 腫脹の認められる関節数：3 関節以上
- ⑤ 朝のこわばりの持続時間：30 分以上

なお，対象は性別を問わないが，下記の患者は対象から除外することとした。

- ① 17 歳以下，76 歳以上の患者
- ② 妊娠中，授乳中の女性，妊娠している可能性のある女性，および本試験期間中に妊娠を希望する女性
- ③ 心疾患，腎疾患，肝疾患，血液疾患その他重篤な合併症もしくは，その既往歴を有する患者
- ④ 免疫抑制剤(CY, AZ, MTX 等)，免疫調節剤(レバミゾール，CCA 等)，金製剤，D-ペニシリン等の抗リウマチ剤が治療開始後 3 ヶ月以内の患者または維持療法に達していない患者
- ⑤ 最近 1 ヶ月以内にステロイド剤投与を開始した患者，また，試験期間中にステロイド剤の関節注入を必要と思われる患者，または 2 週間以内に関節注入を受けた患者
- ⑥ 最近手術を受けたもので，手術侵襲の影響が考えられる患者
- ⑦ その他，医師が試験対象として不适当と判

表 2 試験スケジュールおよび検査・評価項目

			時期	予備観察期間	治療観察期間	経過観察期間
				－ 2 ～ 0 週	1 ～ 8 週	1 ～ 4 週
顆粒球体外吸着療法 (G-1 療法)				1 ～ 3 回/週の治療を 1 ～ 8 週施行		
基礎治療				試験期間は同一条件で行う。		
検査および評価	有効性評価	背景調査	Stage, Class (ARA による)	○		
		自他覚的所見	握力* ¹⁾ , 赤沈値* ²⁾ , 活動性関節点数* ³⁾ , 朝のこわばり持続時間 ⁴⁾ , Lansbury 活動性指数, 疼痛点数* ⁴⁾ , ADL* ⁴⁾	○	各週に 1 度検査する。	○
			患者の評価* ⁴⁾ , 医師の評価* ⁵⁾		○	○
	安全性評価	免疫学的検査	RF (IgG), RF (IgM), CRP, IgG, IgA, IgM, CD4/8	○	各週に 1 度検査する。	○
		血液	RBC, Hgb, Ht, WBC, WBC 分画, PLT, PT (時間), フィブリノーゲン	○	各週に 1 度検査する。	○
		血液生化学	GOT, GPT, γ-GTP, Alp, LDH, T. B, Alb, A/G 比, BUN, Cr, HA, Na, K, Cl, Ca	○	治療終了後に実施または 4 週に 1 度実施する。	○
		尿	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 潜血	○	治療終了後に実施または 4 週に 1 度実施する。	○
副作用					○	○
総合評価 (最終全般改善度, 概活安全度, 有用度)						○

- ^{*1)} 水銀圧力計, 初圧 20 mmHg にて, 左右各 3 回測定値の最高値の平均
^{*2)} Westergren 法で 1 時間値
^{*3)} 疼痛関節数および腫脹関節数
^{*4)} 「私のリウマチ日記」より記載
^{*5)} 治療開始前に比し, 著明改善, 改善, やや改善, 不変, やや悪化, 悪化, 著明悪化の 7 段階で評価

断した患者

被験者に対する説明と同意

治験担当医師は試験実施に際し, 試験の目的, 内容, 期間, 期待される効果および予測される副作用を被験者に十分説明し, 文章または口頭にて本試験への参加の同意を得, その年月日を調査表に記入した。

試験方法

(1) 試験形式

本試験の形式は, 医療用具の性質上オープン形式とした。また, 薬剤との併用については, 維持療法に達している薬剤は, 試験期間, 観察期間ともに同一条件で行うこととした。試験スケジュールを表 2 に示した。

(2) 試験用具の配付および体外循環装置とその方法

試験 G-1 および体外循環装置は, (株)日本抗体研究所が供与した。

G-1 は約 220 g の酢酸セルロースビーズ (直径: 約 2 mm) を吸着材としてカラムに充填し, 血液ポンプ (泉工医科工業株式会社, KBM-1) によって患者の血液を流す血液体外循環装置 (人工透析用の血液回路と駆動装置の組み合わせ) で, 血液流量は 30 ml/min を, 循環時間は 60 分を設定値とし, 人工透析での操作と同様の注意点 (回路の入出口での圧力など) に留意しながら, 所定の操作法に従って実施した (図 1)。

循環前の処置としては, あらかじめ G-1 と循環回路をヘパリン加生理食塩液を用いて十分に脱気および平衡化の処理をした。所定治療時間が終了したら血液ポンプを停止し, G-1 と循環回路にある血液を患者に返血するために生理食塩液を流した。抗凝固剤としてはヘパリンを用い, 投与の量と方法は患者の状態に合わせて担当医が調整し

図1 G-1, 一循環図—

た。ブラッドアクセスは、基本的には18Gの翼状針を用いた静脈-静脈とし、患者の状態に合わせて担当医が決定した。

(3) 用法用量および治療回数

① 1回の治療には原則として1本のG-1を用いた。

② 1回の治療における体外循環時間は原則として60分とした。

③ 治療回数は、週1～3回(1クール)とし、患者の症状、医師の判断により1週以上8週以内とした。

④ G-1は1回限りの使い捨てとした。

(4) 併用療法

① 非ステロイド抗炎症剤および鎮痛剤の併用を行う場合は、観察開始前および観察期間中を通じて同一条件で併用した。

② 維持療法に達している金製剤、D-ペニシラミン、ステロイド剤、免疫抑制剤(CY, AZ, MTX等)、および免疫調節剤(レバミゾール, CCA等)等は、観察開始前および観察期間中を通して同一条件で併用した。ただし、これらの薬剤と併用する場合には、本治療前の臨床経過を調査表・患者背景欄に記入することとした。

③ その他、本試験の効果と副作用に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は、必要に応じて行ってもよいこととした。

④ 観察期間中の新規な理学療法は避け、観察期間前から行っているものについては、観察開始前および観察期間中を通して同一条件で併用した。

⑤ 観察期間中の関節穿孔および排液は原則として行わない。やむをえず行った場合は、その旨を調査表に記入することとした。

臨床評価

(1) 患者調査

本試験開始前に下記の項目について背景調査を行った。

患者名、性別、年齢、外来・入院、診断(stage, class), RA test, 罹病期間、合併症、既往歴、手術歴、観察期間開始前4週間の既知療法、同意の有無、観察期間のリウマチ活動性(握力、赤沈値、活動性関節、朝のこわばり等)

(2) 有効性観察項目

試験開始日および試験開始後1週間ごとに以下の項目について表2に示したスケジュールで評価した。また、試験開始1週間前より毎日、リウマチ日記(朝のこわばり、疼痛点数、ADL)の記載を行った。

① 握力：左右それぞれ3回ずつ測定し、それぞれの最高値を記入した。

② 赤沈値：Westergren法による1時間値を記録した。

③ 活動性関節数：疼痛および腫脹のある関節部位を記入し、関節点数に換算した。

④ 朝のこわばりの持続時間

⑤ Lansburyの活動性指数：上記、握力、赤沈値、活動性関節数、朝のこわばりの持続時間の4項目の活動性指数の合計(%)

⑥ 疼痛点数：評価日前1週間平均値(リウマチ日記より)

⑦ ADL(日常生活動作)：評価日前1週間の平均値(リウマチ日記より)

⑧ 医師の所見：試験開始時との比較で、著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化、の7段階で観察した。

⑨ 患者の所見：試験開始時との比較で、前より非常に良い、前より良い、変わらない、前より悪い、前より非常に悪い、の5段階で観察した。

⑩ 生化学検査：RF定量, RF(IgG)定性, CRP定量, 免疫グロブリン分画, CD4/8比

(3) 安全性観察項目

試験開始日および試験開始後4週間ごとに以下

の項目について検査を行った。また、本試験における副作用の症状、程度、発現時期、処置、経過などを詳細に観察し、記録した。

① 血圧(最高血圧、最低血圧)、脈拍、体温

② 一般血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画)、フィブリノーゲン、プロトロンビン時間

③ 血液生化学検査(GOT, GPT, γ -GTP, ALP, LDH, 総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、BUN、クレアチニン、電解質)

④ 尿検査(蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血)

(4) 総合評価

総合評価として、G-1 の最終全般改善度、概括安全度、有用度について試験終了時に評価した。

① 最終全般改善度の評価：試験中の全過程を試験開始時と比較して、著明改善(3)、改善(2)、やや改善(1)、不変(0)、やや悪化(-1)、悪化(-2)、著明悪化(-3)の7段階で評価した。評価基準は日本リウマチ財団薬効検定委員会が一般的に採用している Lansbury の活動性指数の変化を目安に行った。しかし、リウマチ日記や他の検査値を鑑み、これと異なる評価をする場合は、その旨を明記することとした。

② 概括安全度の評価：試験中の副作用、臨床検査値を考慮して、試験終了時に全般的な安全度を、安全である(0：副作用なし)、ほぼ安全である(-1：副作用はあったが治療継続可能)、安全に問題がある(-2：副作用のため処置が必要)、安全でない(-3：副作用のため治療中止あるいは中止すべきであった)の4段階で評価した。

③ 有用度の評価：試験終了時に最終全般改善度、および概括安全度を総合的に判断し、きわめて有用(3)、有用(2)、やや有用(1)、どちらともいえない(0)、やや好ましくない(-1)、好ましくない(-2)、きわめて好ましくない(-3)の7段階で評価した。安全度が0の場合は最終全般改善度の評価に準拠し、これと相違する場合は、その旨を明記した。また、安全度が-1、-2および-3の場合、その内容に応じて総合的に判断し、有用度を決定した。但し、その旨を明記することとした。

(5) 中止例および処置

症状の悪化、副作用の発現した例で試験の継続

が不適当と判断された場合は中止し、その時期および中止理由を調査表に明記し、可能な限り判定することとした。

(6) 症例の取り扱いおよび解析方法

判定委員会において、各症例を吟味し、問題症例については、下記の基準に従って中止、脱落、除外の取り扱いを決定した。

① 中止例：試験期間が1クール(1週間)に満たない症例および試験期間、観察期間を含め、4週未満の症例

② 脱落例：試験期間中に手術を施行した症例

③ 除外例：他剤および他療法の前治療期間が短く、本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる症例、および観察期間中に維持療法に達している薬剤・治療を変更した症例、データの解析において、患者背景因子の等質性の検定は $2 \times n$ 分割表による χ^2 -testを用いた。また、有効性評価項目についてはStudent の paired t-test を用いた。

試験成績

G-1 の吸着特性

(1) G-1 に吸着される細胞・蛋白

顆粒球体外吸着療法を行った患者の中で、G-1 治療中に G-1 通過前および通過後より採血できた6症例の白血球および血清蛋白を通過前後で比較することにより、G-1 に吸着される白血球および血清蛋白の種類を検討した(表3)。その結果、G-1 に吸着される白血球および血清蛋白は単球を含む顆粒球が大部分で、赤血球、リンパ球、血小板、総蛋白、アルブミン、IgG, IgA, IgM および RF は、G-1 通過前後で有意の差を認めなかった。

そこで、顆粒球体外吸着療法を行った患者の中で治療直後に G-1 を回収した7症例について、G-1 に吸着する白血球中の顆粒球の割合を検討した(表4)。その結果、G-1 に吸着した白血球の95%が単球を含む顆粒球であり、G-1 は顆粒球吸着の特異性が高い医療用具であることが示された。

表 3 RA 患者での白血球、血清蛋白の G-1 吸着特性

	G-1 流入前	G-1 流出後	検定 (p value)
赤血球数 ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	3.61 ± 0.22	3.53 ± 0.25	NS
血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	293 ± 22	311 ± 19	NS
リンパ球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.22 ± 0.15	1.20 ± 0.14	NS
顆粒球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6.87 ± 1.44	2.41 ± 0.48	$p < 0.01$
単球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.28 ± 0.07	0.12 ± 0.03	$p < 0.01$
総蛋白 (g/dl)	7.28 ± 0.17	7.30 ± 0.18	NS
アルブミン (g/dl)	3.63 ± 0.12	3.58 ± 0.09	NS
IgG (mg/dl)	2396 ± 217	2353 ± 240	NS
IgA (mg/dl)	698 ± 107	683 ± 115	NS
IgM (mg/dl)	199 ± 30	191 ± 28	NS
RF (U/ml)	234 ± 64	230 ± 61	NS

paired t-test. NS : not significant. Data, mean $\pm$ SE

表 4 RA 患者における G-1 への吸着細胞特異性

患者 (症例 No.)	年齢	性別	stage	class	G-1 に結合した白血球	
					%顆粒球 (CD15 陽性細胞)	%マクロファージ (CD14 陽性細胞)
006	48	F	IV	2	90.9	4.0
007	56	F	III	2	95.2	3.8
008	63	F	IV	4	78.2	7.4
011	58	F	IV	3	88.9	6.8
013	48	F	II	2	88.4	5.1
034	65	F	II	2	89.6	5.0
039	41	M	I	1	93.5	5.8
平均(mean $\pm$ SD)					89.2 ± 5.5	5.4 ± 1.3

7 例の RA 患者について、G-1 終了後(返血後)37°Cに加温した生食 300 ml で G-1 を洗浄した後、0.2% EDTA、0.1% BSA を含む冷却 PBS 500 ml で白血球を回収した。白血球に抗顆粒球(CD15)および抗マクロファージ(CD14)モノクローナル抗体を反応させ、フローサイトメトリーでおのおの陽性細胞の比率を計測した。

(2) 顆粒球吸着効率

G-1 の顆粒球およびリンパ球に対する吸着能を調べるために、全症例 63 例について G-1 の出入口で末梢血の顆粒球とリンパ球の数を調べた(図 2)。顆粒球については末梢血の顆粒球数が多くなるほど G-1 への吸着数也多くなり、末梢血の顆粒球数と G-1 へ吸着した顆粒球数との間に正の相関が認められた($P = 0.0001$)。一方、リンパ球はほとんど吸着されず、末梢血リンパ球数と吸着したリンパ球数との間には相関は認められな

かった。また、G-1 に吸着された細胞数は顆粒球が、 $4.91 \pm 0.26 \times 10^9$ 個、リンパ球が $0.12 \pm 0.03 \times 10^9$ 個であり、吸着効率は顆粒球が $48.3 \pm 1.21(\%)$ 、リンパ球が $5.4 \pm 1.04(\%)$ であった(表 5)。

(3) G-1 治療中の末梢血顆粒球数の推移

G-1 治療を行った 63 例について、G-1 治療中の顆粒球数の推移を G-1 通過前後の値を指標に検討した。

図 3 に示したように、測定できた各時点(15 分、

表 5 G-1 への白血球吸着効率

細胞	症例数	末梢血細胞数 (/mm ³)	G-1 吸着細胞数 (×10 ⁹ 個)	G-1 通過細胞数 (×10 ⁹ 個)	吸着効率 (%)
顆粒球	63	6661±344.1	4.91±0.26	10.35±0.54	48.3±1.21
リンパ球	63	1370±72.9	0.12±0.03	2.28±0.13	5.4±1.04

mean±SE

rs=Spearman's rank correlation coefficient, n=63

図 2 G-1 療法による治療前末梢白血球数と吸着細胞数の相関関係

30 分, 60 分)において, 顆粒球は G-1 流入側(In)に比し流出側(Out)で有意に低下しており, 60 分間の治療において, G-1 が十分な顆粒球吸着性能を有していることが示された。

しかし, 治療終了 3~4 日で, 顆粒球数は治療前値の 92%に戻った。

表 6 施設別症例数および治療回数

グループ	施設名	症例数	治療回数
			G-1 回数
A	福島医科大学	10	79
	倉敷廣済病院	26	156
	小計	36	235
B	日本医科大学第一病院	18	140
	昭和病院	9	62
	小計	27	202
合計		63	437

Paired t-test. a:p<0.001. b:p<0.01

図 3 G-1 治療中の顆粒球数の推移

症例の構成

今回, 治療を実施した総症例は合計 63 例であった。総症例の内訳は, 安全性評価症例 63 例, 有効性評価症例 59 例, 有効性評価除外症例 4 例であった(図 4)。また, 有効性評価除外症例 4 例は維持療法に達している薬剤・治療の変更であった。

施設別症例数および治療回数を表 6 に示した。症例数は A グループ 36 症例, B グループ 27 症例であり, 治療回数は A グループ 235 回治療(平均 6.5 回), B グループ 202 回治療(平均 7.5 回)であ

表 7 グループ別症例背景一覧表

背景因子		グループ		合計	χ ² 検定	
		A	B			
性別	男	5	6	11	NS	
	女	28	20	48		
年齢(歳)	～49	1	5	6	NS	
	～59	14	13	27		
	～69	14	7	21		
	70～	4	1	5		
入院・外来	入院	28	11	39	p<0.001	
	外来	5	15	20		
病期 (stage)	I	4	2	6	NS	
	II	8	4	12		
	III	6	8	14		
	IV	15	12	27		
機能障害度 (class)	1	5	3	8	NS	
	2	23	14	37		
	3	4	8	12		
	4	1	1	2		
罹病期間	～ 3 年未満	4	6	10	NS	
	～ 7 年未満	11	7	18		
	～12 年未満	7	2	9		
	12 年以上	11	11	22		
併用薬	ステロイド剤	無	14	6	20	NS
		有	19	20	39	
	免疫抑制剤	無	20	15	35	NS
		有	13	11	24	
	金剤, D-Pc など (抗リウマチ剤)	無	15	13	28	NS
		有	18	13	31	
	非ステロイド剤	無	1	0	1	NS
		有	32	26	58

図 4 症例構成

り、グループ間での症例数および治療回数に有意な差はなかった(χ^2 検定)

症例の背景

有効性評価症例 59 例のグループ別背景因子層別結果を表 7 に示した。ステロイド剤が 66%，免疫抑制剤が 41%，金剤，D-ペニシラミンなどの抗リ

ウマチ剤が 53%に使われ、これら 3 剤のいずれもが使われていない症例は 2 例のみであった。入院患者が A グループに多かったことを除いて、グループ間の患者背景に有意な差は認められなかった。

また、疾患の性質上対象患者に女性が多かったが、グループ間での有意な差は認められなかった。

有効性評価各項目の検討結果

(1) Lansbury 指数の経時変化

Lansbury 指数は、G-1 治療終了後では前値に比し 21.1% (60.2%→47.5%) 改善した (P < 0.001)。さらに、最終全般改善度において「改善」

図 5 Lansbury 指数の経時変化

図 6 4 週間施行群の Lansbury 指数の経時変化

以上を「有効」,「改善」未満を「有効未満」とし, 有効群(36 例)における改善をみると, 治療終了後では前値に対して 35.8%(60.9%→39.1%)と著明に改善した($p < 0.001$)(図 5).

なお, 治療前は G-1 開始直前のデータを用い, 治療終了後としては G-1 終了直後から 2 週目までのデータを用いた。

また, 症例数の多かった 4 週間施行群(40 例)について, Lansbury 指数の経時的変化を検討した(図 6)。

Lansbury 指数は G-1 治療開始 1 週後で有意($P < 0.001$)に改善し, 1 週後と 2 週後, 1 週後と 4 週後, また, 3 週後と 4 週後の間でも改善率に有意な差を認めた。したがって, G-1 は 1 週間の

施行で Lansbury 指数の改善に効果が得られるが, 4 週連続治療を重ねることにおいて, より顕著な改善が得られることが示された。

(2) Lansbury 指数の各因子の検討

Lansbury 指数の各因子の変化を図 7 a・b および表 8 に示した。表 8 の関節点数の減少, 不変, 増加は治療前後において点数の減少, 増加を認めた症例は減少, 増加とし, まったく変化のなかった症例は「不変」とした。朝のこわばり, 握力, 赤沈については, $\pm 10\%$ を不変領域として評価した。

その結果, 赤沈を除く Lansbury 指数の各因子は全例において有意な改善を示した。特に疼痛関節点数, 腫脹関節点数, 活動性関節点数は有効群および有効未満群の両群とも, G-1 後有意に低下し, G-1 療法の特徴と考えられた。疼痛関節点数については有効例の 100%に減少が認められ, 全症例 59 例中 16 例に疼痛関節点数の消失が認められた。また, 赤沈については有意な改善は得られなかったが, 有効群では平均値が約 64 mm/1 時間から 58 mm/1 時間に低下した。

(3) その他の有効性評価項目の検討

日常生活動作(ADL), 顆粒球数, および CRP について G-1 前後の変化を検討した。

ADL, 顆粒球数の G-1 前後の変化を図 8 および表 9 に示した。リウマチ日記から評価した ADL は 59 例中 34 例(57.6%)に改善が認められ, 全症例および有効群において, 治療前と比較

して治療終了後では有意に ($P < 0.001$) 低下した。このことより G-1 は、RA 患者の QOL を改善することが示唆された。

顆粒球数についても同様の結果であった。すなわち、有効群では治療終了後有意に低下し、G-1 による RA 症状の改善とともに末梢血中から炎症性細胞が減少することが示された。

RF については、59 例中 21 例、CRP については 22 例の患者が、G-1 治療前にくらべ 10% 以上低下した。なお、G-1 前と比較して 10% 以上の低下を「低下」、10% 以上の上昇を「上昇」、その間を「不変」として表 10 に示した。

総合評価

有効性評価症例 59 例について、本治験の有効性に関する最終全般改善度 (Lansbury 指数を指標とした)、安全性に関する概括安全度および最終全般改善度と概括安全度を総合的に評価した有用度の結果を表 11～表 13 に示した。

その結果、最終全般改善度は「改善」以上 61.0% (36/59)、「やや改善」以上 74.6% (44/59)、概括安全度は「安全である」98.4% (62/63) であり、有用度は「有用」以上 61.0% (36/59)、「やや有用」以上 76.3% (45/59) と G-1 は RA 患者の治療の一環としてすぐれた有用性を示した。

図 7-2
Lansbury 指数の
各因子の変動

施設別最終全般改善度

グループ間の最終全般改善度に有意差はなかった (χ^2 検定) (表 14)。

効果別背景および各評価項目の初期値

有効性評価症例 59 例について、最終全般改善度において「改善」以上を「有効」, 「改善」未満を「有効未満」とし、2 群間の背景および各評価項目の初期値を比較検討した。

患者背景については、有効群に罹病期間のながい症例が多かったことを除いて、有効群：有効未

満群に差はなかった (表 15)。

各評価項目の初期値については両群間に有意差はなかった (表 16)。

臨床検査

臨床検査値 (一般血液検査, 血液生化学検査, 尿検査) の異常については、アミロイド腎合併による腎機能障害があった 1 例 (症例 No. 001) に一時的な障害の増強が認められた。この障害の増強は G-1 終了 4 週後に前値に戻った。また、症例 No. 016 では GPT 値が 156 IU/l に増加したが、これ

表 8 Lansbury 指数の各因子の改善度

項目		全症例 (%)		最終全般改善度				
				有効群 (%)		有効未満群 (%)		χ^2 検定
症例数		59		36		23		
活動性関節 点数	減少	50	84.7	34	94.4	16	69.6	p<0.001
	不変	7	11.9	2	5.6	5	21.7	
	増加	2	3.4	0	0.0	2	8.7	
疼痛関節 点数	減少	52	88.1	36	100.0	16	69.6	p<0.001
	不変	4	6.8	0	0.0	4	17.4	
	増加	3	5.1	0	0.0	3	13.0	
腫脹関節 点数	減少	26	44.1	14	41.7	12	52.2	NS
	不変	31	52.5	20	52.8	11	43.5	
	増加	2	3.4	2	5.6	0	4.3	
朝の こわばり	減少	24	40.7	18	50.0	6	26.1	NS
	不変	29	49.2	16	44.4	13	56.5	
	増加	6	10.2	2	5.6	4	17.4	
握力	増加	25	42.4	20	55.6	5	21.7	p<0.001
	不変	27	45.8	16	44.4	11	47.8	
	減少	7	11.9	0	0.0	7	30.4	
赤沈	低下	24	40.7	18	50.0	6	26.1	p<0.05
	不変	7	11.9	6	16.7	1	4.3	
	上昇	28	47.5	12	33.3	16	69.6

図 8
ADL, 顆粒球数の
変動

表 9 日常生活動作(ADL)の改善度

項目		全症例 (%)		最終全般改善度				χ^2 検定
				有効群 (%)		有効未満群 (%)		
日常生活動作 (ADL)	改善	34	57.6	24	66.7	10	43.5	NS
	不変	15	25.4	8	22.2	7	30.4	
	悪化	10	16.9	4	11.1	6	26.1	

表 10 RF, CRP の変動

	症例数	低下	不変	上昇	低下率
RF (U/ml)	59	21	14	24	35.6%
CRP (mg/dl)	59	22	9	28	37.3%

表 11 最終全般改善度の評価

例数	評価							「改善」 以上	「やや改善」 以上
	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化		
59	22	14	8	13	2	0	0	36 (61.0%)	44 (74.6%)

表 12 概括安全度の評価

例数	評価			
	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない
63	62 (98.4%)	1	0	0

表 13 有用度の評価

例数	評価							「有用」 以上	「やや有用」 以上
	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも いえない	やや好ま しくない	好ましく ない	極めて好ま しくない		
59	21	15	9	13	1	0	0	36 (61.0%)	45 (76.3%)

表 14 施設別効果

グループ	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	「改善」以上 (%)	「やや改善」以上 (%)
A	33	15	6	3	8	1	0	0	21 63.6%	24 72.7%
B	26	7	8	5	5	1	0	0	15 57.7%	20 76.9%
計	59	22	14	8	13	2	0	0	36 61.0%	44 74.6%

症例 No.	検査項目	G-1 開始 5 週前	G-1 開始時	G-1 終了 1 週後	G-1 終了 3 週後	G-1 終了 4 週後	併用薬 中止 2 日後	併用薬 中止 6 週後	担当医師コメント
001	BUN (mg/dl) クレアチニン (mg/dl)		41 2.4	74 3.5	72 3.7	49 2.3			BUN, クレアチニンの上昇は G-1 終了 3 週までは認められたが, 4 週後には前値に戻った.
016	GPT (IU/l) γ -GTP (IU/l) ALP (IU/l)	37 155 545	32 165 547	85 265 679	156 306 812		104 277 740	16 91 290	本治療開始前から GPT, γ -GTP, ALP が異常亢進しており, 治療終 了 3 週後のサラゾスルファピリジ ン中止により, 速やかに減少し, サラゾスルファピリジン中止 6 週 後には正常値付近まで戻っている ため, 本治療との因果関係はない ものと考えられる.

↑
サラゾスルファピリジン中止

臨床検査値

表 15 効果別背景

背景因子		有効評価症例(59 例)		
項目	区分	有効 (36 例)	有効未満 (23 例)	χ^2 検定
性別	男	6	5	NS
	女	30	18	
年齢	～49	4	2	NS
	～59	17	10	
	～69	11	10	
	70～	4	1	
入院・ 外来	入院	26	13	NS
	外来	10	10	
病期 (stage)	I	6	0	NS
	II	5	7	
	III	8	6	
	IV	17	10	
機能 障害度 (class)	1	7	1	NS
	2	21	16	
	3	6	6	
	4	2	0	
罹病 期間	～3 年未満	5	5	p<0.05
	～7 年未満	14	4	
	～12 年未満	2	7	
	12 年以上	15	7	
併用 薬剤	ステロイド剤 +	24	15	NS
	—	12	8	
	免疫抑制剤 +	12	12	NS
	—	24	11	
	金剤・D-Pc など +	18	13	NS
	(抗リウマチ剤) —	18	10	
	非ステロイド剤 +	35	23	NS
	—	1	0	

は併用したサラゾスルファピリジンによるものと
考えられ, 併用薬中止 6 週後に GPT 値は 16 IU/
l と正常値に戻った.

副作用

副作用の評価対象症例 63 例において, G-1 を
行った延べ回数は 437 回であった. このうち副作
用発現の報告については, G-1 施行後, 約半日程
度頭痛が出現した症例が 1 例あったが, この症状
は経過観察だけで消失した.

考 案

本試験は, G-1 を用いて体外循環法により末梢
血中の顆粒球を体外吸着し, 慢性関節リウマチ
(RA) に対する有効性, 安全性, 有用性, および用
法・用量を検討する目的で実施された.

RA は原因不明の疾患であるが, RA 患者の滑
液内細胞は顆粒球が 98% を占めており, 関節破壊
の主な原因としては, 顆粒球の産生する蛋白分解
酵素や活性酵素が考えられる.

今回の試験で, 末梢血中の顆粒球を体外吸着す
ることにより, 治療後には末梢血顆粒球数が有意
($p < 0.01$) に減少した. また, 疼痛関節点数, 腫
脹関節点数など関節症状が治療前後で有意 ($p < 0.001$, $p < 0.01$) に改善したことから, 滑液内の顆
粒球が本治療により鎮静化することが推察され
た.

RA に対する臨床試験で有効性を明確に評価で

表 16 効果別各評価項目の初期値

項目		有効性評価症例(59例) 平均値(mean±SE)		t 検定
		有効群(36例)	有効未満群(23例)	
朝のこわばり	(分)	87.5±21.8	81.7±25.2	NS
握力	(mmHg)	122.3±13.4	117.2±13.2	NS
赤沈	(mm/hr)	62.7±5.7	61.2±7.3	NS
活動性 関節数	疼痛関節数	8.4±1.2	9.5±1.8	NS
	疼痛関節点数	82.0±7.5	75.0±8.5	NS
	腫脹関節数	5.1±1.1	7.8±1.9	NS
	腫脹関節点数	30.3±6.5	34.6±8.3	NS
	活動性関節数	11.4±1.4	14.3±2.1	NS
	活動性関節点数	89.1±7.5	85.4±8.2	NS
Lansbury 指数	(%)	60.9±4.6	59.0±4.4	NS
日常生活動作	(ADL score)	18.0±1.6	19.9±1.4	NS
RF	(U/ml)	235.4±58.2	193.7±35.9	NS
CRP	(mg/dl)	4.3±0.65	4.9±0.75	NS
顆粒球数	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6.87±0.50	6.50±0.50	NS
リンパ球数	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.36±0.11	1.46±0.11	NS
単球数	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.40±0.03	0.42±0.04	NS

きる臨床検査法はいまのところない。そこで、今回の試験では RA の活動性を示す Lansbury 指数を中心に評価した。その結果、有効性評価対象例 59 例中、著明改善 22 例、改善 14 例、やや改善 8 例、不変 13 例、やや悪化 2 例と著明改善の例数をもっとも多く良好な結果であった。

RA 患者で高値となるリウマトイド因子の改善率は 35.6%、CRP の改善率は 37.3%であった。これらの結果は統計上有意ではないものの、症例 No. 002 においてはリウマトイド因子が 1227→527 U/ml に減少するなど、顕著に減少する症例もあった。

効果の発現時期としては、抗リウマチ薬や免疫抑制剤など、長期投与で効果を示す薬剤が多いが、本治療では 1 回の治療で効果が得られた症例もあった。しかし、治療を重ねることにより、より高い改善効果が得られる症例もあり、治療回数としては 2 回(1 週間)から 8 回(4 週間)の間で臨床症状により判断することがよいと考えられた。

本試験結果の特徴の一つとして、関節症状の顕著な改善、特に疼痛関節点数の顕著な改善(59

例中 52 例、88.1%の症例で改善)があげられ、これに伴う日常生活動作(ADL)の有意($p < 0.001$)な改善があげられる。このことは、長期間の闘病生活を余儀なくされる RA 患者の QOL 改善という点で非常に価値あることと考えられる。

副作用については、総症例 63 例中 1 例で頭痛がみられたが、経過観察中に消失した。臨床検査値については、症例 No. 016 で GPT, γ -GTP, ALP が上昇した。これはサラゾスルファピリジンの影響と考えられ、併用薬の中止により減少した。

また、症例 No. 001 においては、BUN, クレアチニンが上昇したが、この上昇は一過性であり、本治療との因果関係はないと考えられた。以上のことから、本治療はきわめて安全性の高い治療と考えられた。

まとめ

本試験は、G-1 を用いた体外循環法による末梢血中顆粒球の体外吸着療法につき、慢性関節リウ

マチ(RA)に対する有効性, 安全性, 有用性, および用法・用量を検討する目的で実施された. 活動性 RA 患者を対象とし, 4 施設で臨床試験を実施し, 医療用具の性質上, オープン形式で検討した.

① 63 例の臨床試験成績より, G-1 に吸着する白血球の約 95% は単球を含む顆粒球であり, G-1 は顆粒球吸着特性の高い医療用具であることが示された.

② 本治療により, 末梢血顆粒球数は有意 ($P < 0.01$) に減少した. このことから, 本治療が RA 患者の炎症症状を低下させることができるものと考えられた.

③ 治験に参加した 63 例全例で安全性, 59 例で有効性, 有用性を評価した. RA 活動性の総合指標である Lansbury 指数を指標とした最終全般改善度は, 「改善」以上 61.0%, 「やや改善」以上で 74.6% と G-1 は RA 患者の治療の一環として高い有効性を示した. さらに, G-1 の顕著な効果として疼痛関節点数が 88.1% の患者で軽減し, 悪化したのは 3 例のみであった. このことは, 臨床の場において, 多くの RA 患者の QOL 改善に寄与することを期待させるものである.

④ 副作用発現症例は 63 例中 1 例 (1.6%) で, 因果関係を否定できない検査値異常を示した症例は 1 例もなかった. したがって, G-1 はきわめて安全性の高い医療用具であることが示された.

以上のことより, G-1 は, RA 患者の自他覚症状の改善に効果を有し, 安全性の高い医療用具であることが示された.

文 献

- 1) Romson, J. L., Hook, B. G., Kunkel, S. L., Abrams, G. D., Schork, M. A., Lucchesi, B. R. : Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 67 : 1016-1023, 1983.
- 2) Powe, J. E., Sibbald, W. J., Driedger, A. A. : Pulmonary accumulation of polymorphonuclear leukocytes in the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care. Med.* 10 : 712-718, 1982.
- 3) Deitch E. A. : Multiple organ failure : Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* 216 : 117-134, 1992.
- 4) Elford, P. R., Cooper P. H. : Induction of neutrophil-mediated cartilage degradation by interleukin-8. *Arthritis Rheum.* 34 : 325-332, 1991.
- 5) Schrier, D., Gilbertsen, R. B., Fantone, J. : The role of neutrophils in type II collagen-induced arthritis in rats. *Am. J. Pathol.* 117 : 26-29, 1984.
- 6) Baud, L., Nivez, M. P., Chansel, D., Ardaillou, R. : Stimulation by oxygen radicals of prostaglandin production by rat renal glomeruli. *Kidney Int.* 20 : 332-339, 1981.
- 7) Mohr, W., Westerhellweg, H., Wessinghage D. : Polymorphonuclear granulocytes in rheumatic tissue destruction. III. An electron microscopic study of PMNs at the pannus-cartilage junction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 40 : 396-399, 1981.
- 8) Mohr, W., Pelster, B., Wessinghage, D. : Polymorphonuclear granulocytes in rheumatic tissue destruction. IV. The occurrence of PMNs in menisci of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 5 : 39-44, 1984.
- 9) Ugai, K., Ishikawa, H., Hirohata, K., Shirane, H. : Interaction of polymorphonuclear leukocytes with immune complexes trapped in rheumatoid articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 26 : 1434-1441, 1983.
- 10) Vhelvart, M., Fehr, K. : Degradation *in vivo* of articular cartilage in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis by cathepsin G and elastase from polymorphonuclear leukocytes. *Rheumatol. Int.* 7 : 195-202, 1987.
- 11) Jasin, H. E. : Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 28 : 241-248, 1985.
- 12) Jasin, H. E., Taurog, J. D. : Mechanisms of disruption of the articular cartilage surface in inflammation. *J. Clin. Invest.* 87 : 1531-1536, 1991.
- 13) Lloyd A. R., Oppenheim, J. J. : Poly's lament, The neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol. Today* 13 : 169-172, 1992.
- 14) Bazzoni, F., Cassatella, M. A., Rossi, F., Ceska, M., Dewald, B., Baggiolini, M. : Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide/Interleukin 8. *J. Exp. Med.* 173 : 771-774, 1991.
- 15) Dubravec, D. B., Spriggs, D. R., Mannick, J. A., Rodrick, M. L. : Circulating human peripheral blood granulocytes synthesize and secrete tumor necrosis factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 : 6758-6761, 1990.
- 16) Elford, P. R., Cooper, P. M. : Induction of neutrophil-mediated cartilage degradation by Interleukin-8. *Arthritis Rheum.* 34 : 325-332, 1991.