慢性関節リウマチに対する Lobenzarit disodium (CCA) の多施設臨床評価

松井宣夫*¹⁾, 松本美富士*²⁾, 丹羽滋郎*³⁾

drug evaluation

炎症 VOL.9 NO.2
MARCH 1989

A multicenter clinical study of Lobenzarit disodium (CCA) in rheumatoid arthritis (RA) A multicenter study was carried out in patients with RA as a part of the prospective evaluation for safety and efficacy of CCA. A total of 122 patients received CCA for a mean duration of 5.5 months. 69 patients (61.6%) showed better than moderate improvement in the overall improvement evaluation (in evaluated 112 patients). A statistically significant improvements were noted in the number of painful and swollen joints, joint count, morning stiffness, Lansbury's index and serum IgG. Major adverse reactions were gastrointestinal upset, renal impairment and skin rash. The clinical improvement followed the normalization of peripheral blood lymphocyte count, CD3 and CD4 cells.

Our data confirms that immunomodulating drug CCA is a useful agent in the treatment of patients with RA.

Nobuo Matsui*¹⁾, Yoshiyuki Matsumoto*²⁾, Shigeo Niwa*³⁾

*¹⁾ Department of Orthopedic Surgery, Nagoya City University Medical School

*²⁾ 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

*³⁾ Department of Orthopedic Surgery, Aichi Medical University

key words: Lobenzarit disodium (CCA), Lansbury's index, serum IgG, peripheral blood lymphocyte count, CD3 and CD4 cells

最近、慢性関節リウマチ(以下 RA)の治療薬として種々の免疫調節剤が臨床の場で使用されるようになってきた。Lobenzarit disodium(以下 CCA)も、わが国で独自に開発された免疫調節剤で、基礎的には、ラットのアジュバント関節炎の抑制¹⁾、NZB/WF1 マウスにおける種々の自己抗体産生の抑制²⁾、MRL/l マウスの関節炎、腎炎の抑制³⁾ が認められている。また、臨床的にも多施設二重盲検試験において、RA に対する有用性が確認されている⁴⁾。

ところで、RA の薬物治療においては、非ステロイド性抗炎症剤(以下 NSAIDs)、金剤、D-ペニシラミンなどを中心とした治療体系が、ある程度確立されているが、CCA のような新薬に関する治療上の位置づけは、いまだ明確でないといわざるをえない。そこで、今回われわれは、多施設臨床試験にて、CCA の有用性、およびその特徴を検討し、また、治療上の位置づけについても若干の知見を得たので報告する。

試験方法

(1) 対象患者の選択条件

表記の 22 施設に通院あるいは入院中の患者で、アメリカリウマチ協会の診断基準(1958)で definite RA、または classical RA でかつ、RA の活動性として以下の 5 項目中、3 項目以上を有する患者を選択した。

① 朝のこわばりの持続時間	30分以上
② 握力	150 mmHg 以下
③ 赤沈(Westergren 法, 1 時間値)	25 mm 以上
④ 疼痛関節数(他動運動痛または、圧痛)	6 個以上
⑤ 腫脹関節数	3 個以上

(2) 除外条件

以下の項目に該当する症例は除外した。

- ① 妊婦または、妊娠する可能性のあるもの。授乳中のもの
- ② 消化性潰瘍、肝・腎障害、血液疾患、アレルギー(喘息、薬疹など)、その他重篤な合併症および、既往歴を有するもの
- ③ 年齢16歳未満のもの
- ④ その他、医師が試験対象として不適と判断したもの

(3) 試験薬剤

*¹⁾ 論文執筆者: 名古屋市立大学医学部整形外科学教室,

*²⁾ 世話人: 同 第二内科学教室, *³⁾ 世話人: 愛知医科大学整形外科学教室

試験薬剤は CCA40 および 80 mg 錠とした。

(4) 投与方法

投与方法は、原則として投与開始後 1 ヶ月間は、CCA として 80 mg を朝・晩 2 回毎食直後に服用し、1 ヶ月以降は、1 日 2 回あるいは 3 回ごと食直後に服用することとした。

(5) 併用薬剤および併用療法

併用薬剤および併用療法については、以下のごとくとした。

① NSAIDs は、基礎治療剤として併用するが、症状に応じて用量を変更してもかまわないこととした。

② ステロイド剤の併用は、原則として prednisolone 換算 5 mg/day 以下としたが、それ以上の場合も維持療法に達していれば可とした。(ステロイド関節内注入についても同様に維持療法に達していれば可とした)。

③ 金剤、D-ペニシラミンの併用は原則として不可としたが、維持療法に達している場合は可とした。

④ その他の免疫調節剤、免疫抑制剤の併用は不可とした。

⑤ 副作用ないし随伴症状の対症治療薬に用いる消化器系薬剤の併用は可とした。

⑥ 試験薬剤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可とした。

⑦ 新規の理学療法は、原則として行わないこととした。

評価方法

(1) 評価項目

評価項目は、血沈、握力、活動関節数(疼痛関節、腫

脹関節)、朝のこわばりの持続時間、およびこれら 4 項目から算出されたランスバリーの活動性指数について、投与前および投与後 1 ヶ月ごとに調査した。

(2) 総合判定

評価終了時に試験薬剤投与開始時と比較して総合判定した。評価期間は最長 8 ヶ月とした。

① 最終全般改善度：最終全般改善度は、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の 7 段階で判定した。

② 概括安全度：評価期間中の副作用、臨床検査値を考慮して、試験終了時に以下の 4 段階で判定した。

i. 副作用なし

ii. 軽度の副作用あり(医師の判断として、副作用が試験薬投与継続に対してほとんど支障にならなかった)。

iii. 中等度の副作用あり(医師の判断として、副作用が試験薬投与継続に対してある程度支障になった)。

iv. 高度の副作用あり(医師の判断として、副作用が試験薬投与継続に対してきわめて支障になった)。

③ 全般有用度：試験薬の有効性、安全性を総合的に判断し、有用度を以下の 7 段階で判定した。きわめて有用、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、まったく好ましくない。

(3) 臨床検査

① 一般臨床検査：一般臨床検査は、投与前および投与後 1 ヶ月ごとに以下の検査を実施した。

i. 血液学的検査：赤血球数、血色素量、ヘマトク

本稿の研究者の一覧

松井 宣夫1)**	松本美富士2)*	丹羽 滋郎3)*	井島 章壽12)	伊藤 裕311)	猪飼 通夫19)
遠藤 誠一10)	太田 薫22)	太田 邦昭13)	太田 弘敏1)	奥田 弘典9)	小野田卓男3)
加藤 隆6)	熊谷 真忠14)	榊原 弘喜20)	杉浦 譲23)	鈴木 信治17)	高橋 睦治18)
田島 明20)	種田 陽一1)	坪口 純和1)	所 忠19)	中根 邦雄5)	日比野仁子5)
本郷 信男22)	三上 崇10)	水野 洋宏4)	三井 忠夫3)	三輪 昌彦15)	村瀬 俊策16)
山縣 香8)	山田 邦雄13)	吉田 久純7)	渡辺 俱之21)		

- 1) 名古屋市立大学整形外科
- 2) 名古屋市立大学第二内科
- 3) 愛知医科大学整形外科
- 4) 愛知県厚生農業協同組合連合会愛北病院整形外科
- 5) 愛知県厚生農業協同組合連合会足助病院整形外科
- 6) 愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院整形外科
- 7) 医療法人宏潤会大同病院整形外科
- 8) 遠州総合病院内科
- 9) 奥田整形外科医院
- 10) 春日井市民病院整形外科
- 11) 岐阜県厚生農業協同組合連合会総合病院中濃病院整形外科
- 12) 公立陶生病院整形外科

- 13) 国立豊橋病院整形外科
- 14) 小牧市民病院整形外科
- 15) 財団法人名古屋港湾福利厚生協会臨港病院整形外科
- 16) 東海産業医療団中央病院整形外科
- 17) 東海通信病院整形外科
- 18) 豊川市民病院整形外科
- 19) 名古屋市立城北病院整形外科
- 20) 名古屋市立東市民病院整形外科
- 21) 名古屋市立守山市民病院整形外科
- 22) 三重県厚生農業協同組合連合会員弁厚生病院整形外科
- 23) 名鉄病院整形外科

表 1 背景因子

例 数 (%)		総 症 例 (122例)	評 価 対 象 例		
項 目			計 (112例)	非ス剤・ス剤併用例 (91例)	金・D-Pc 併用例 (21例)
性 別	男 女	25 (20.5) 97 (79.5)	23 (20.5) 89 (79.5)	20 (22.0) 71 (78.0)	3 (14.3) 18 (85.7)
年 齢	～29	3 (2.5)	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (4.8)
	30～39	7 (5.7)	7 (6.3)	6 (6.6)	1 (4.8)
	40～49	21 (17.2)	20 (17.9)	14 (15.4)	6 (28.6)
	50～59	33 (27.0)	31 (27.7)	25 (27.5)	6 (28.6)
	60～69	34 (27.9)	29 (25.9)	24 (26.4)	5 (23.8)
	70～	24 (19.7)	22 (19.6)	20 (22.0)	2 (9.5)
入 院 ・ 外 来	入 院	15 (12.3)	12 (10.7)	12 (13.2)	0 (0.0)
	外 来	107 (87.7)	100 (89.3)	79 (86.8)	21 (100)
罹 病 期 間	～ 5	43 (35.2)	41 (36.6)	36 (39.6)	5 (23.8)
	～10	30 (24.6)	29 (25.9)	23 (25.3)	6 (28.6)
	～15	28 (23.0)	25 (22.3)	18 (19.8)	7 (33.3)
	15～	21 (17.2)	17 (15.2)	14 (15.4)	3 (14.3)
診 断 名	classical	107 (87.7)	97 (86.6)	79 (86.8)	18 (85.7)
	definite	15 (12.3)	15 (13.4)	12 (13.2)	3 (14.3)
stage*	I	3 (2.5)	3 (2.7)	3 (3.3)	0 (0.0)
	II	27 (22.1)	27 (24.1)	17 (18.7)	10 (47.6)
	III	57 (46.7)	50 (49.6)	43 (47.3)	7 (33.3)
	IV	35 (28.7)	32 (28.6)	28 (30.8)	4 (19.0)
class	1	9 (7.4)	9 (8.0)	7 (7.7)	2 (9.5)
	2	69 (56.6)	64 (57.1)	52 (57.1)	12 (57.1)
	3	43 (35.2)	38 (33.9)	31 (34.1)	7 (33.3)
	4	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)
重 症 度	きわめて重症	5 (4.1)	4 (3.6)	3 (3.3)	1 (4.8)
	重 症	42 (34.4)	37 (33.0)	30 (33.0)	7 (33.3)
	中等度	69 (56.6)	65 (58.0)	54 (59.3)	11 (52.4)
	軽 症	6 (4.9)	6 (5.4)	4 (4.4)	2 (9.5)
合 併 症	有	30 (24.6)	29 (25.9)	24 (26.4)	5 (23.8)
	無	92 (75.4)	83 (74.1)	67 (73.6)	16 (76.2)
既 往 歴	有	17 (13.9)	16 (14.3)	14 (15.4)	2 (9.5)
	無	86 (70.5)	78 (69.6)	69 (75.8)	9 (42.9)
	不 明	19 (15.6)	18 (16.1)	8 (8.8)	10 (47.6)
カルフェニール 投与量	80 mg 維持	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (4.8)
	160 mg 維持	51 (41.8)	43 (38.4)	41 (45.1)	2 (9.5)
	240 mg 維持	19 (15.6)	18 (16.1)	9 (9.9)	9 (42.9)
	160→240 mg	33 (27.0)	32 (28.6)	28 (30.8)	4 (19.0)
	その他漸増	2 (1.6)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (4.8)
	漸 減	11 (9.0)	11 (9.8)	8 (8.8)	3 (14.3)
非ステロイド性 抗炎症剤	漸増減	5 (4.1)	5 (4.5)	4 (4.4)	1 (4.8)
	な し	4 (3.3)	4 (3.6)	4 (4.4)	0 (0.0)
	1 剤	74 (60.7)	68 (60.7)	53 (58.2)	15 (71.4)
	2 剤	41 (33.6)	37 (33.0)	31 (34.1)	6 (28.6)
	3 剤	3 (2.5)	3 (2.7)	3 (3.3)	0 (0.0)

* stage は Steinbrocker 分類による

図1 総合評価

図2 投与量別改善度

リット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数

ii. 血液生化学的検査: GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン

iii. 尿検査: 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 潜血 (沈渣……蛋白陽性時)

② 血清学的検査: 血清学的検査は, 投与前および投与後2ヵ月ごとに以下の検査を実施した. 血清総蛋白量, 蛋白分画, A/G, CRP, 免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)

③ リンパ球 subsets およびリンパ球機能: リンパ球 subsets およびリンパ球機能に関しては, 投与前および投与後2ヵ月ごとに可能な症例のみで以下の検査を実施した.

i. リンパ球 subsets: CD3, CD4, CD8, CD20 陽性細胞の比率を単クローン性抗体を用いた flow cytometer (Ortho 社 Spectrum III) で検討を行い, さらにこれら細胞の絶対数も算出した.

ii. リンパ球機能: PHA 刺激によるリンパ球の幼若化能であらわした.

図3 金あるいはD-ペニシラミン併用の有無による層別改善度

図4 投与量別概括安全度

図5 金あるいはD-ペニシラミン併用の有無による層別概括安全度

(4) 副作用および中止例

副作用または, 臨床検査異常値が認められた場合は, 症状, 程度, 発現日, 経過, 処置, 転帰, 試験薬剤との因果関係について, 臨床調査表に詳しく記録することとした. また, 異常値が発現した臨床検査項目については, 十分な追跡調査を行うこととした. 中止例については, その理由を明らかにし, 可能なかぎり中止時点で総合判定を行うこととした.

試験成績

(1) 症例構成

図6 年齢別概括安全度

図7 投与量別有用度

総症例数は122例であり、金剤が併用されたものが21例、D-ペニシラミンが併用されたものが3例であった。このなかで、最終全般改善度、全般有用度の評価は、試験薬剤の投与期間が1カ月を越え、かつ、評価期間が2カ月以上の112例を対象とした。投与期間が1カ月以内のもの(7例)、および投与期間が2カ月に至らずかつ、評価期間が1カ月までのもの(3例)は、最終全般改善度、有用度の評価から除いた。一方、概括安全度については全例を評価対象とした。

(2) 背景因子

総症例、評価対象例、および金剤・D-ペニシラミン併用無群、併用有群の患者背景を表1に示す。性別は、男25例(20.5%)、女97例(79.5%)で、年齢は、19歳から85歳までの平均57.5歳で60歳以上が58例(47.5%)であった。罹病期間は、最短3カ月、最長34年、平均9年10カ月で10年を超えるものが49例(40.2%)であった。重症例は、重症以上が47例(38.5%)、stage分類は、stageⅢ以上が92例(75.4%)、class分類は、class3以上が44例(36.0%)と重症例、進行例が多かった。また、金・D-ペニシラミン併用無群と併用有群の間の各背景因子に有意

図8 金あるいはD-ペニシラミン併用の有無による層別概括安全度

差は認められなかった。

(3) 総合評価

① 最終全般改善度

最終全般改善度は、図1のごとく中等度改善以上が32例(28.6%)、軽度改善以上が69例(61.6%)であった。これをCCAの1日投与量別にみると、投与量が高い群で改善率が高い傾向が認められた(図2)。また、金・D-ペニシラミンの併用の有無でみると、併用有群のほうが有意に高い改善率を示した($P<0.05$, U-テスト, 図3)。

② 概括安全度

概括安全度は、図1のごとく副作用の認められたものが39例(32.0%)であった。これをCCAの1日投与量別にみると漸増(160→240mg/day)した群の安全度が高かった(図4)。しかし、今回の試験の投与方法では、160mg/dayにて副作用が発現しない場合に240mg/dayに増量されたため、各群での安全度を単純に比較することはできないと思われる。一方、金・D-ペニシラミンの併用の有無でみると、併用有群で副作用発現率が若干高い傾向を示したが有意差は認められなかった(図5)。また、年齢別に層別すると、60歳以上で副作用発現率が高く、特に、中等度あるいは高度の副作用の頻度が高くなる傾向が認められた(図6)。

③ 全般有用度

全般有用度は、図1のごとく、有用以上が34例(30.4%)、やや有用以上では69例(61.7%)であった。これを1日投与量別にみると、有用以上では、240mg/day群でもっとも高い有用率を示したが、やや有用以上では、160→240mg/day群と240mg/day群が同等の有用率を示した(図7)。しかし、前述のごとく、今回の試験の投与方法の問題により、単純な比較はできないものと思われる。また、金・D-ペニシラミンの併用の有無でみると、併用有群がより高い有用度を示したが、有意差は認められなかった(図8)。

(4) 臨床評価の推移

表 2 臨床評価の推移

	前		1 カ月			2 カ月			3 カ月			4 カ月		
	例数	mean ±SE	例数	mean ±SE	群内 比較	例数	mean ±SE	群内 比較	例数	mean ±SE	群内 比較	例数	mean ±SE	群内 比較
ランスパリー 活動性指数(%)	89	68.8 ±2.7	66	65.3 ±3.3	**	69	63.2 ±3.2	**	55	67.7 ±3.7	*	64	67.6 ±3.4	*
握力 (mmHg)	99	92.6 ±5.3	92	94.8 ±5.8	NS	95	97.5 ±6.0	NS	79	88.5 ±5.6	NS	79	89.5 ±5.8	NS
赤沈 (mm/hr)	103	71.1 ±3.5	74	73.0 ±4.3	NS	80	66.7 ±3.6	*	62	79.1 ±5.4	NS	75	68.7 ±3.9	NS
朝のこわばりの 持続時間 (min)	103	109.3 ±12.5	90	96.9 ±11.6	NS	98	83.1 ±10.4	**	81	86.4 ±12.4	**	83	95.6 ±13.4	*
関節点数	106	88.4 ±4.7	102	75.2 ±4.7	**	103	79.2 ±5.3	**	84	74.4 ±5.9	**	87	75.5 ±5.5	**
疼痛関節数	106	10.9 ±0.8	102	9.0 ±0.8	**	103	9.4 ±1.0	**	84	8.9 ±1.0	**	87	9.4 ±1.1	**
腫脹関節数	106	6.4 ±0.6	102	5.8 ±0.6	NS	103	5.3 ±0.6	**	84	5.1 ±0.6	**	87	5.3 ±0.6	**
			5 カ月			6 カ月			7 カ月			8 カ月		
	例数		例数	mean ±SE	群内 比較	例数	mean ±SE	群内 比較	例数	mean ±SE	群内 比較	例数	mean ±SE	群内 比較
ランスパリー 活動性指数(%)			51	64.5 ±3.9	*	63	63.9 ±3.2	**	15	64.8 ±6.6	*	10	50.3 ±3.8	NS
握力 (mmHg)			78	92.2 ±5.6	NS	73	92.6 ±5.5	NS	15	90.5 ±15.9	NS	11	98.2 ±11.6	NS
赤沈 (mm/hr)			59	79.4 ±4.8	NS	68	71.7 ±4.1	NS	20	73.3 ±8.2	NS	12	67.0 ±9.6	NS
朝のこわばりの 持続時間 (min)			80	87.3 ±12.7	**	74	74.0 ±13.2	**	20	87.8 ±27.2	*	11	13.2 ±5.9	*
関節点数			81	70.4 ±5.4	**	76	74.5 ±6.3	**	20	70.3 ±11.4	NS	12	36.1 ±9.1	NS
疼痛関節数			81	8.9 ±1.0	**	76	9.1 ±1.2	**	20	7.8 ±1.6	**	12	2.3 ±0.7	**
腫脹関節数			81	5.3 ±0.7	*	76	4.9 ±0.7	**	20	5.5 ±1.4	NS	12	2.3 ±1.0	**

**: P<0.01, *: P<0.05

臨床評価の推移は、表 2 に示すごとくである。関節点数、疼痛関節数に関しては、投与 1 カ月後より、腫脹関節数、朝のこわばりの持続時間に関しては、投与 2 カ月後より有意な改善が認められた。一方、握力および、赤沈に関しては、悪化する傾向は認められなかったものの、有意な改善は得られなかった。また、これらの諸項目を総合的に判断するランスパリーの活動性指数においては、投与 1 カ月後より有意な改善が認められた。

(5) 副作用

副作用の内訳は、表 3 に示すごとくである。総投与症例 122 例のうち、消化器系が 21 例(17.2%)と最も多く、つぎに、腎臓系が 16 例(13.1%)、皮膚系が 6 例(4.9%)、その他が 5 例(4.1%)の順であった。金・D-ペニシリン併用の有無でても同様な順位であったが、両群

を比較すると、消化器系が非併用群で 16.3% であるのに比し、併用群で 20.8%、腎臓系が非併用群で 12.2% であるのに比し、併用群で 16.7% とそれぞれ併用群で若干高い発現率を示した。これらの副作用のうち、腎臓系の副作用は、BUN、クレアチニンの上昇が主体で、蛋白尿を認めたものは 1 例しかなく、金あるいは D-ペニシリンで認められる腎障害とは質的に異なることが示唆された。

また、表には示さないが、腎障害が認められた症例を CCA の 1 日投与量で層別すると、160 mg/day で維持されたものが 55 例中 6 例(10.9%)、240 mg/day となったものでは 64 例中 10 例(15.6%)と投与量が高い群で頻度が高かった。さらに、年齢で層別すると、60 歳以上で 58 例中 14 例(24.1%)、59 歳以下では 64 例中 2 例(3.1%)と明

表 3 副作用種類

	総 数	非ス剤・ス 剤併用例	金・D-Pc 併用例
総症例	122	98	24
副作用発現例数 (%)	39(32.0)	29(29.6)	10(41.7)
消化器系副作用発現例数 (%)	21 (17.2)	16 (16.3)	5 (20.8)
胃腸障害・胃部不快感	7	3	4
嘔気・嘔吐	2	2	
食欲不振	6	3	3
胃 痛	3	2	1
げっぷ	2	2	
むかむかする	1	1	
舌荒れ	1	1	
舌の黒褐色化	1	1	
口 渴	1	1	
下 痢	1	1	
胃潰瘍	1	1	
吐 血	1	1	
皮膚系副作用発現例数 (%)	6 (4.9)	5 (5.1)	1 (4.2)
発疹・湿疹	4	3	1
発疹・掻痒感	2	2	
腎臓系副作用発現例数 (%)	16 (13.1)	12 (12.2)	4 (16.7)
BUN, クレアチニン上昇	14	11	3
蛋白尿	1		1
頻 尿	1	1	
浮 腫	1	1	
高 K	1	1	
その他の副作用発現例数 (%)	5 (4.1)	4 (4.1)	1 (4.2)

表 4 免疫学的検査の推移

項 目	例 数	開始時との比較		
		一段階以上 改 善	不 変	一段階以上 悪 化
RA	107	19 (17.8%)	76 (71.0%)	12 (11.2%)
RAHA	66	16 (24.2%)	27 (40.9%)	23 (34.8%)
CRP	109	35 (32.1%)	52 (47.7%)	22 (20.2%)

らかに高齢者で高率であった(χ^2 検定, $P<0.01$).

血清学的検討

(1) 血清学的検査の推移

RA テスト, RAHA, CRP に関しては, 表 4 に示すごとく, 一段階以上改善したものが, RA テストで19例(17.8%), RAHA で16例(24.2%), CRP で35例(32.1%)であった. 一方, 免疫グロブリンのうち, IgA, IgM

図 9 IgG の変動

の変動とは異なり, IgG のみが有意に低下した. しかも, 臨床評価の改善度で層別すると, 臨床的改善が認められた群にのみ IgG の有意な低下が観察された(図 9).

(2) リンパ球数およびリンパ球 subsets の変動

① リンパ球数の変動

リンパ球数の正常値 $2,126/\text{mm}^3$ を基準(昭和58年度血液正常値設定事業報告⁹⁾による白血球数および白血球分画の正常値(女性)より算出した)として, それより高い群をリンパ球数高値群, 低い群をリンパ球数低値群とすると, 後者が63.5%を占めた. このようなリンパ球数低値群で, CCA 投与前後でのリンパ球数を比較すると, CCA 投与後に有意な増加が認められ正常値に近づいた. さらに, 臨床評価の改善度で層別すると, 臨床的に改善が認められた群のみで有意な増加(正常化)を示した. 一方, リンパ球数高値群でも有意な減少(正常化)が認められ, やはり, 臨床的に改善が認められた群で有意であった(図10).

② リンパ球 subsets の変動

評価対象例のうち, 21例でリンパ球 subsets の測定を実施した. リンパ球 subsets 比率においては, CD3, CD4, CD8, CD20 のいずれの陽性細胞比率においても CCA 投与前後において有意な変動は認められなかった. また, 臨床的な改善度で層別しても同様であった. しかし, リンパ球 subsets を絶対値として検討したところ, 臨床的改善を示したリンパ球数低値群で CD3, CD4, 陽性細胞数の有意な増加が認められた(図11). また, 臨床的改善を示したリンパ球数高値群においては, CD3, CD4, CD8 陽性細胞数の減少傾向が認められた(図11).

一方, 臨床的に改善の認められなかった群では, いずれのリンパ球 subsets においても特に変動は認められなかった(図12).

末梢血リンパ球数と, CD3, CD4, CD8, CD20 陽性細胞数との相関をみると, 図13のごとく, いずれのリン

リンパ球数低値群 (2126 $\geq$)

リンパ球数高値群 (2126 <)

図 10 リンパ球数の変動

バ球 subsets も有意な相関を示し、リンパ球数の変動とリンパ球 subsets の変動とが密接に関連していることが示唆された。

③ リンパ球の機能

リンパ球機能の変動に関しては、PHA 刺激によるリンパ球の幼若化能を指標に判断したが、今回の試験においては、その変動に特に一定の傾向は求められなかった。

考 察

CCA の RA に対する有用性については、塩川らによる多施設二重盲検試験をはじめ、多数の報告がなされて

リンパ球数低値群 (2126 $\geq$)

リンパ球数高値群 (2126 <)

図 11 臨床的効果のみられた群におけるリンパ球の変動

いる^{1,6,7)}。今回の筆者らの試験成績においても、有用度は、やや有用以上で61.7%と過去の報告に匹敵する、あるいはそれを上回る有用率が得られた。

CCA の 2 用量比較試験⁸⁾においては、1 日投与量 120 mg/day 群と 240 mg/day 群の比較において後者が改善率で有意にまさる結果となっているが、今回の試験成績においても 1 日投与量 160 mg/day 維持群よりも 160 mg/day→240 mg/day 漸増群、および 240 mg/day 維持群で改善率がまさり、やはり dose-dependent な結果が認められた。

一方、安全度は、試験方法の問題により、単純には 1 日投与量で比較できないと思われたが、副作用のうち、腎臓系の副作用に関しては 1 日投与量が 160 mg/day にて維持された群で 10.9%、240 mg/day となった群では 15.6%と、1 日投与量の高い群で発現頻度が高かった。しかし、安全度にもっとも寄与する因子は、年齢と考えられ、明らかに加齢とともに副作用の発現頻度は高くなり、特に、中等度あるいは高度の副作用が高くなった。

リンパ球数低値群 (2126≧)

図 12 臨床効果の得られなかった群におけるリンパ球の変動

図 13 リンパ球数とリンパ球 subsets の相関

また、腎臓系の副作用が発現した 16 例中 14 例(87.5%)が、60歳以上の症例で、腎予備能低下も考えられることにより、ことに高齢者への投与には投与量などの配慮が必要と思われる。

CCA の薬理作用の特徴は、サブプレッサー T細胞の増加⁹⁾、あるいはサブプレッサー活性の増強^{10,11)}によるリウマトイド因子(RF)など自己抗体産生の抑制^{2,10,12)}、免疫グロブリン産生細胞の抑制¹²⁾、さらには、活性化マクロファージの抑制¹³⁾、IL-1 産生の抑制¹⁴⁾とされてきた。今回の試験成績では、RA テスト、RAHA テストにおける改善率が、それぞれ17.8%、24.2%と特に著明な改善は認められなかったが、血中 IgG 値に関しては、有意な低下を認め、それを臨床的な改善度で層別すると、改善の認められた群のみで有意な低下を示した。RA の関節局所においては、IgG クラスの免疫グロブリンが大量に産生されているとされており¹⁵⁾、IgG 値が低下したという事実は十分意義のあることと考えられる。

また、一般に行われている RA テストは IgM-RF が

測定されており、今後は、CCA による IgG-RF の変動が興味を持たれるところである。一方、リンパ球数低値群で、CCA 投与によりリンパ球数が有意に増加し正常化することが、すでに塩川らにより報告されているが¹⁶⁾、今回の試験成績においてもまったく同様な結果を示した。しかも、リンパ球数高値群でも正常化が認められた。そこで、変動するリンパ球がいかなる subset に属するかを検討するため可能であった症例でリンパ球 subsets を測定した。

その結果、リンパ球数低値群のうち、臨床的な改善の認められた群では、絶対数でみた場合 CD3 陽性細胞数、CD4 陽性細胞数が増加傾向、あるいは有意な増加を示した。CD3 が pan T細胞の、CD4 がヘルパー/インデューサー T細胞のマーカーであることを考慮すると、今回の試験成績は前述の CCA の薬理作用、すなわちサブプレッサー T細胞の増強とは異なる成績となっている。しかし、この点については今回リンパ球 subsets を測定した症例21例のうち、stage III 以上が15例(71.4%)と進行例が多かったこと、その他罹病期間、年齢、投与期間の相異も考慮される必要があると思われる。Weinblatt らは、RA に対する methotrexate の低投与量による有効性を報告しているが¹⁷⁾、その報告のなかでも T3 および T4 細胞の有意な増加が認められている。いずれにしても、改善群でも CD4 陽性細胞が有意に増加し、一方、改善群で IgG が有意に低下していることから最近の CD4 陽性細胞の heterogeneity を考え併せると、増加している CD4 陽性細胞の機能が大変興味を持たれるところである。

延永らは、CCA が、金剤あるいは D-ペニシラミンと併用された場合は、CCA 単独投与時より有用度が劣るとの報告をしている⁷⁾。今回の試験成績では、改善度で併用群が有意にまより、安全度では、併用群で副作用発現率が若干高い傾向はあったが、有意なものではなかった。金剤の薬理作用は、不明な点も多いが、主な作用としてマクロファージの抑制が報告されている¹⁸⁾。また、D-ペニシラミンは、ヘルパー T細胞の機能を抑制することが報告されている¹⁹⁾。CCA と金剤のマクロファージに対する作用は、前者が、その non-specific endocytosis のみを抑制するのに対し、後者は nonspecific endocytosis、および receptor-mediated endocytosis を抑制するとされており²⁰⁾、その作用機構が異なることが示唆されている。T細胞に対する CCA と D-ペニシラミンの作用は、前者がサブプレッサー T細胞の増強⁹⁻¹¹⁾あるいは、今回の試験成績よりヘルパー/インデューサー T細胞を増加させることが認められたことに対し、後者は、ヘルパー T細胞の抑制であることが示されており¹⁹⁾、やはり、その作用機構が異なるものと思われる。一方、CCA、金剤、D-ペニシラミンの3剤とも、種々の副作

用が報告されているが、共通の注意すべき副作用として腎機能障害がある。しかし、CCA は、BUN、クレアチニンの上昇を伴う腎機能障害で腎生検の結果^{21,22)}においても、腎尿管障害を主体とする間質性腎炎と報告されている。

金剤あるいは D-ペニシラミンは、蛋白尿を伴う糸球体腎炎を惹起するとされている²³⁾。これらのことより、CCA と金剤あるいは、D-ペニシラミンとの間には、薬理作用の点でも、副作用の点でも相異が認められ、理論的には、併用が可能であると思われる。しかし、このような免疫調節剤の併用は無制限的になされるべきではなく、どのような場合に併用すべきなのか、さらには、長期にわたる併用により、予期せぬ副作用が出現しないかどうかについて今後十分に検討が必要と思われる。また、今回の試験成績でも、若干併用群で副作用発現率が高くなったこと、また、前述のごとく併用の有用性に否定的な報告もあることにより、この点からも投与法を含めた詳細な検討が必要と思われる。しかし、いずれにしても、CCA と他の免疫調節剤の併用は、RA の新しい薬物療法において今後可能性のある治療法と思われる。

まとめ

RA に対する CCA の臨床的および免疫学的な評価を多施設臨床試験にて検討した。

① 改善度は、評価対象例 112 例のうち、軽度改善以上が 69 例 (61.6%) であった。

② 概括安全度は、総症例 122 例のうち、副作用なしが 83 例 (68.0%) であった。また、高齢者の群で副作用発現率が高かった。

③ 全般有用度は、評価対象例 112 例のうち、やや有用以上が 69 例 (61.6%) であった。

④ CCA の 1 日投与量と比較すると、1 日投与量の高い群で、より高い改善率を認めた。

⑤ 金あるいは D-ペニシラミン併用の有無で比較すると、改善率で併用群が有意に優れていた ($P < 0.05$)。一方、副作用発現率は、併用群のほうが高かった。

⑥ 臨床評価の推移は、ランスバリー活動性指数、朝のこわばりの持続時間、関節点数、疼痛関節数、腫脹関節数で CCA 投与後、1～2 カ月より有意な改善が認められた。

⑦ 副作用の内容は、消化器系副作用 17.2%、腎臓系副作用 13.1%、皮膚系副作用 4.9% の順であった。また、腎臓系副作用が認められた症例は、高齢者が多かった。

⑧ 血清学的所見においては、臨床的な改善の得られた群で、有意な IgG の減少、また末梢血中リンパ球数の正常化が認められた。

⑨ リンパ球 subsets の変動を絶対値でみると、臨床

的な改善の得られた群のリンパ球数低値群では、CD3、CD4 陽性細胞の上昇が、リンパ球数高値群では CD3、CD4、CD8 陽性細胞の低下傾向が認められた。

以上、本試験の結果から、CCA は RA に対し有用な薬剤であり、その免疫学的作用機序および併用の可能性という観点から、新しい治療上の位置づけが期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) 大杉義征, 中野利昭, 畑 俊一: 新抗リウマチ剤, Lobenzarit disodium (CCA): ラットアジュバント関節炎阻害作用における胸腺由来リンパ球の役割. 炎症 4(3): 243-245, 1984.
- 2) Nakano, T., Yamashita, Y., Ohsugi, Y., Sugawara, Y., Hata, S., Takagaki, Y.: The effect of CCA (Lobenzarit disodium) on the suppressor T cell function and the production in New Zealand Block and New Zealand White F1 mice. Immunopharmacology 5: 293-302, 1983.
- 3) Abe, C., Shiokawa, Y., Ohishi, T., Hata, S., Takagaki, Y.: The effect of N-(2-Carboxyphenyl)-4-Chloroanthranilic Acid Disodium Salt (CCA) on spontaneous autoimmune disorder in MRL/l mice. Ryumachi 21(suppl.): 165-170, 1981.
- 4) 塩川優一, 堀内淑彦, 大藤 眞, 本間光夫・他: 新しい抗リウマチ剤 Lobenzarit Disodium (CCA) の慢性関節リウマチに対する臨床的検討 (第Ⅲ報) —多施設二重盲検法による比較試験—. 医学のあゆみ 124(6): 660-683, 1983.
- 5) 金山昭平: 昭和58年度血液正常値設定事業報告. 衛生検査 33(5): 802-805, 1984.
- 6) 大藤 眞, 江澤英光・他: 慢性関節リウマチに対する Lobenzarit Disodium (CCA) の臨床的検討 —多施設共同試験—. 臨床と研究 60(3): 947-954, 1983.
- 7) 延永 正, 高岸直人・他: 慢性関節リウマチに対する Lobenzarit disodium (CCA) の臨床的検討 —特に他剤との併用効果について—. 臨床と研究 60(7): 2339-2351, 1983.
- 8) 塩川優一, 堀内淑彦, 大藤 眞, 本間光夫・他: 新しい抗リウマチ剤 Lobenzarit disodium (CCA) の慢性関節リウマチに対する臨床的検討 (第Ⅰ報) —2 用量比較試験—. 臨床と研究 59(9): 3059-3069, 1982.
- 9) 園崎秀吉, 三井 弘: 慢性関節リウマチにおける T 細胞の異常およびこれに対する免疫調節剤 CCA の影響. リウマチ 24(1): 3-8, 1984.
- 10) Ohsugi, Y., Nakano, T., Ueno, K., Fukui, H., Niki, K., Sugawara, Y., Hata, S.: An immunopharmacological profile of lobenzarit disodium (CCA), a new immunomodulating anti-rheumatic drug. Int. J. Immunotherapy 1(2): 85-92, 1985.
- 11) 小川博遊, 恒松徳五郎: サプレッサー T 細胞への免疫調節剤の作用. アレルギー 1(4): 207-213, 1982.

- 12) 中野利昭, 上野晃子, 大杉義征: MRL/Mp-lpr/lpr マウスの免疫異常に対するロベンザリットの調節作用. 臨床免疫 18(4): 387-394, 1986.
- 13) 伊藤恭悟, 新谷茂樹, 松井英夫, 菊池孝夫, 熊谷勝男, 小坂志郎: マクロファージ Ia 抗原性を調節する因子. Therapeutic Research 1(1): 37-41, 1984.
- 14) 高橋 哲, 鈴木隆二, 熊谷勝男: Lobenzarit disodium, CCA のマクロファージ機能 Ia 抗原発現とインターロイキン 1 産生に対する働き. (2) マウス腹腔マクロファージに対する作用. 臨床免疫 19(4): 354-360, 1987.
- 15) Smiley, J.D., Sachs, C., Ziff, M.: *In vitro* synthesis of immunoglobulins by rheumatoid synovial membrane. J. Clin. Invest. 47: 624-632, 1968.
- 16) Shiokawa, Y., Mizushima, Y., Shichikawa, K., Nobunaga, M., Honma, M., Yoshizawa, H., Abe, C.: Effect of lobenzarit disodium (CCA) against the abnormal immunological parameters in rheumatoid arthritis. Int. J. Immunotherapy 3(3): 213-222, 1987.
- 17) Weinblatt, M.E., Trentham, D.E., Fraser, P.A., Holdsworth, D.E., Falchuk, K.R., Weissman, B.N., Cobyln, J.S.: Long-term prospective trial of low-dose Methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 31(2): 167-175, 1988.
- 18) Lipsky, P.E., Ziff, M.: Inhibition of antigen-and-mitogen induced human lymphocyte proliferation by gold compounds. J. Clin. Invest. 59: 455-466, 1977.
- 19) Lipsky, P.E., Ziff, M.: Inhibition of human helper T cell function *in vitro* by D-Penicillamine and CuSo₄. J. Clin. Invest. 65: 1069-1076, 1980.
- 20) 水口龍次, 松原 司, 三枝康宏, 石川 齊, 広畑和志: Disodium 4-chloro-2, 2' iminodibenzoate (CCA) のマクロファージの functional capability に対する影響. 第 6 回日本炎症学会演題, 1985(東京).
- 21) 中井秀紀, 田村裕昭, 大橋 昇, 猫塚義夫, 山内潔: RA 患者の薬剤性腎障害—CCA 治療中に出現した 2 例の間質性腎炎を含む 4 例の腎障害. 第 32 回日本リウマチ学会総会演題, 1988(仙台).
- 22) 佐藤昌志, 矢野寛治, 中島 豊, 越川昭三: Lobenzarit disodium (CCA) により間質性腎炎を併発した慢性関節リウマチの 1 例. 臨床免疫 19(1): 967-969, 1987.
- 23) 小出 輝: 薬剤による腎障害メカニズム. 腎と透析 19(11): 39-43, 1985.