

《アフエレーシス》

潰瘍性大腸炎における血球成分除去療法

大西 国夫 福永 健 日下 剛
横山 陽子 松本 譽之*

要 旨

- 血球成分除去療法が導入されて潰瘍性大腸炎の治療は変化してきている。
- 血球成分除去療法の導入により、ステロイド投与量の減少、入院期間の短縮が可能となっている。

はじめに○

1973年、厚生省により潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)と Crohn 病が狭義の炎症性腸疾患として特定疾患と指定されて以来、増加傾向を示し、2003年の統計では77,000人を超えている。今やUCはまれな疾患ではなく、一般臨床医が少なからず経験する疾患となってきた。その中には一般臨床医が経過観察可能なUC患者もいれば、専門家がみるべき活動性の高いUC患者もあり、治療選択において判断に困る場合があると思われる。本稿ではUCの治療の一つである血球成分除去療法を紹介する。

血球成分除去療法(cytopheresis: CAP)の適応○

当科では1992年に白血球除去療法(leukocytopheresis: LCAP)を開始し、次いで顆粒球吸着療法(granulocytapheresis: GCAP)を開始した。当初の適応は左側大腸炎型および全大腸炎型の重症に近い中等症となっていた。しかし、難治性炎症性腸管障害調査研究班のプロジェクト研究で安全性および有効性が確認され保険適用になってから、血球成分除去療法の適応は激症・重症および難治

性となっている。ステロイド抵抗性UC、ステロイド離脱困難例に関して、有効性の報告はされているものの保険適用にはなっていないのが現状である。

LCAPとGCAP○

1. 白血球除去療法(LCAP)

LCAPは旭メディカル社製白血球除去器セルソーバ(Cellsorba)を使用する血球成分除去療法をいう。セルソーバはポリエチレンテレフタレート製不織布をスパイラル状に巻き両端を封止したフィルターを円筒状容器に入れたカラムである。不織布フィルターは直径10~40 μ mのプレフィルターと、直径3 μ m以下のメインフィルターの2層構造になっており、白血球が多量に除去できるように工夫されている。その結果、1回の治療で約 10^{10} 個の白血球の除去が可能となっており、血液通過によりほぼ90%の白血球が除去されている^{1,2)}。

多施設共同研究のLCAPの有効率は74.4%で、prednisolone多量療法の37.8%と比較して有意に高いと報告されている。

2. 顆粒球吸着療法(GCAP)

GCAPは日本抗体研究所が開発したアダカラム

* K. Onishi, K. Fukunaga, T. Kusaka, Y. Yokoyama, Y. Matsumoto (教授): 兵庫医科大学内科学下部消化管科。

(Adacolumn)を使用した血球成分除去療法のことをいう。アダカラムは直径2 mmの酢酸セルロース製ビーズを円筒状容器に約35,000個入れたカラムである。そのビーズの表面に顆粒球・単球が30~40%吸着される。LCAPと比較すると吸着率は低く感じるが、活性化した顆粒球・単球がより効果的に、リンパ球はほとんど吸着しないことから選択的に吸着するように工夫がされている³⁾。多施設共同研究のGCAPの有効率は58.5%で、prednisolone多量療法の46.2%と比較して高いと報告されている。

血球成分除去療法の方法○

血球成分除去療法(CAP)のスケジュールは、重症UCに関しては1週間に1回を施行し5回の治療を1クールとして、最高2クールまでとなっている。激症の場合は第1週目のみ週2回施行し、後は週1回の治療となっている。

実際のLCAPとGCAPの治療内容は異なる。LCAPの治療方法は脱血側と返血側の2カ所ルートを確認し、1分間に30~60 ml/minで脱血し、セルソーバにて白血球を除去したあと返血する。当科でのLCAPは50 ml/minで脱血し、60分間治療し、血液処理量を3,000 mlとしている。しかし、潰瘍性大腸炎患者は血小板凝集能や粘着能が亢進し、血小板も活性化していることが多い。そのために不織布を使用したセルソーバは血小板も除去し目詰まりが生じやすく、回路内圧上昇のために治療継続を断念することがある。とくに重症度が高ければ高いほど、急激な圧上昇や治療開始数分で治療を断念することが多い。とくに急激な圧上昇は回路内血液を患者に返せなくなるので、治療中の圧モニターには注意が必要である。1回の処理量は3,000 mlを目標としているが、上記のような理由で目標処理量に達しない場合は、病状や治療内容によっては再度回路を組み直し、治療を再開している。

GCAPの治療方法は、ルートを2カ所確保し、1分間に20~30 ml/minで脱血し、アダカラムに

て顆粒球・単球を除去したあと返血する。1回の処理量は、治療時間は1時間で1,800 mlとなっている。アダカラムは若干活性血小板を吸着するものの、セルソーバのような目詰まりは構造的にない。また、脱水状態になっている潰瘍性大腸炎患者の静脈は虚脱していても、血流速度が20~30 ml/minで治療するために管理しやすく容易に外来治療が可能である。

血球成分除去療法施行によるメリット○

UCの治療指針は難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成している。その指針では中等症UCの治療はmesalazine(1.5~2.25 g/day)またはsalazosulfapyridine(3~4 g/day)およびステロイド注腸、もしくは炎症反応(CRP 1.0 mg/dl以上または30 mm/hr以上)がある場合はprednisolone(30~40 mg/day)の経口投与追加となっている。重症度分類で中等症は、軽症に近い中等症から重症に限りなく近い中等症がある。とくに中等症でも重症に近いものでは、いくらprednisolone 40 mg/dayを投与してもprednisoloneの投与量の割に炎症反応が強く改善傾向は示さず、改善したとしても時間がかかってしまう場合が多い。時間がかかれば、当然ステロイドの投与量は増え副作用が出現し、患者にとって不利益となる。

ステロイドの副作用にはいろいろあるが、とくに生活に支障をきたす可能性があるものは骨粗鬆症と白内障である。発症年齢が20~30代に多い潰瘍性大腸炎患者で、そのような副作用が出現してくるとQOLが低下してしまい、社会復帰の妨げになってしまう。とくに血球成分除去療法が保険診療になっていなかった時代は、二次性骨粗鬆症が原因で大腿骨頭壊死、腰椎圧迫骨折となり松葉杖を使用しながら生活をした患者もいた。患者に対して血球成分除去療法を施行すると、prednisoloneの副作用の出現を減らすことが可能である^{4,5)}。当科では、1992年から2004年6月までに299例に対して血球成分除去療法を行っている。この12年間で潰瘍性大腸炎の治療は変化し、と

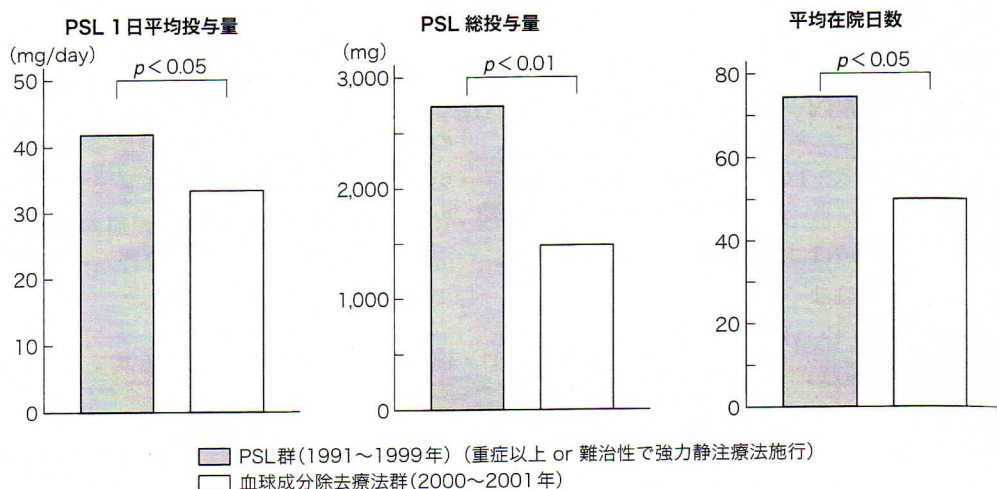


Fig. 1. ステロイド投与量と平均在院日数の比較

くに血球成分除去療法を受けた重症潰瘍性大腸炎患者はこの治療の恩恵を受けている。12年前の重症潰瘍性大腸炎患者と最近の患者の入院中ステロイド投与量および在院日数を比較すると (Fig. 1), 血球成分除去療法を導入した患者のほうが有意に低量で、かつ、短い期間で退院できている。

考 察

UC の治療はステロイドを使用する治療が中心であった^{6~8)}。とくに重症 UC に対しては、高カロリー輸液 (TPN) の管理のもとに、PSL の強力静注療法やステロイドパルス療法が行われてきた。2000 年 4 月に GCAP が保険診療の適用になり、2001 年 10 月に LCAP が追加されてステロイドを使用しない体外循環療法が新しい治療として導入され、どの医療機関でも血球成分除去療法を行うことが可能になっている。これによりステロイド強力静注療法との併用により、短期間で症状が改善し、それに伴って入院期間中のステロイド総投与量も減量することが可能となった。中等症 UC に CAP の保険適用はないが、ステロイドの副作用の問題から考えると、重症に近い中等症 UC はステロイド大量投与になる前から導入することで、副作用を抑えることが可能と考える。さらに

成長期にある患者でステロイドにより成長障害を伴ったり、二次性骨粗鬆症のため身長が短縮したりしてしまう可能性が高い症例には、内視鏡的に重症であれば早期導入が望ましいと考える。その結果、骨粗鬆症や白内障などの PSL の副作用の発現を抑えることが可能になり、患者の QOL の向上に役立つと思われる。内視鏡的重症 UC に関して、とくに Matts の grade 4 であれば、現在の CAP のスケジュールだと効果が低いと報告されている⁹⁾。しかし、おのおのの患者の活動性により CAP スケジュールを決めることが可能であれば、より有効な治療になると考える。CAP が保険適用になってから 5 年が経過して、潰瘍性大腸炎治療に広く用いられるようになってきた。なぜ有効なのか、潰瘍性大腸炎に対してどのように作用しているのかは明確にされていない。この課題を究明することで、CAP の有効な治療スケジュール、有効な処理量を決定できるのではないかと考える。

文 献

- 1) 岩元 潮ほか：体外循環治療用白血球除去治療器の開発。日アフェレシス会誌 19(1)：38, 2000
- 2) 吉田 一：治療用白血球除去器セルソーバ。日アフェレシス会誌 22(1)：11, 2003
- 3) 竹中良則：アダカラムを用いた顆粒球・単球除去療

法. 日アフエレス会誌 22(1):18, 2003

- 4) Sawada K et al: Leucocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 30:322, 1995
- 5) Sawada K et al: Leucocytapheresis as new therapy for ulcerative colitis. Gut S2:37 A153 Abstract 1319, 4th United European Gastroenterology Week, 9/17~21/1995
- 6) 佐々木雅也ほか: 重症潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法の有効性について. 日アフエレス会誌 19(1):34, 2000
- 7) 澤田康史: 潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法. 日アフエレス会誌 22(1):39, 2003
- 8) 里見匡迪ほか: 潰瘍性大腸炎重症度とその内科的治療. 消化器外科 23:39, 2000
- 9) 澤田康史: IBD 診療の展望. IBD の新しい治療, メディカルレビュー社, 東京, p151-161, 2001

新刊書案内

著 者	書 名	判型	頁	定価	発行所
能登 洋 著	日常診療にすぐに使える臨床統計学	B5	198	3,990	羊 土 社
濱田孝一 著	失敗しない有料老人ホームの事業戦略 —成功させるための視点と事業リスク	B5	220	3,990	ヒューマン・ヘルス ケア・システム
各務伸一 編	肝疾患と免疫	A4	180	5,145	医薬ジャーナル社
澤田康文 著	薬と食の相互作用(上巻) —薬と食・嗜好品の出会いで起こる有害 作用	B5	200	4,410	〃
兒島淳之介 ほか監	日常診療での検査がわかる(改訂版)	A4 変	232	4,935	〃
佐藤 武 訳	精神科卒後研修における臨床能力の 定義・指導・評価	B5	142	4,200	南 江 堂
千田金吾 編	呼吸器疾患エッセンシャルドラッグ 108	新書	312	3,990	〃
尾尻博也 著	頭頸部の臨床画像診断学	B5	436	12,600	〃
河野 茂 ほか編	抗菌薬ポケットガイド —これで安心感染症治療のコツ	新書	264	3,360	〃