

トピックス

IV. 潰瘍性大腸炎の管理・治療

2. 潰瘍性大腸炎に対する血球成分吸着除去療法

鈴木 康夫

要 旨

血球成分吸着除去療法 (CAP) は、活動期潰瘍性大腸炎における新たな治療法としてステロイド抵抗症例の寛解導入を可能にすると同時にステロイドの減量も可能にすることが示されている。さらには、ステロイド投与を行わずCAP単独でも寛解導入を可能にすることが示され、副作用発現の危険性が高いステロイド投与を回避する治療法も可能になってきた。CAPの実施に際して症例の適応基準や運用方法を工夫することによって、有効性を一層向上させることが可能と思われた。

〔日内会誌 98:61~67, 2009〕

Key words : 血球成分吸着除去療法, 顆粒球吸着除去療法, 白血球吸着除去療法, ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎, ステロイド未使用潰瘍性大腸炎

はじめに

潰瘍性大腸炎 (UC) は大腸にび慢性の炎症性病変を形成する原因不明の難治性慢性炎症性腸疾患であるが、病理学的特徴として大腸粘膜炎症部位には好中球やリンパ球を中心とした白血球浸潤が著明であることなどから、活性化した白血球が病態の中心的役割を担っていることが推測されてきた。そこで、活性化した白血球を吸着除去することにより治療効果を得ることを期待して開発された治療法が血球成分吸着除去療法である。血球成分吸着除去療法 (CAP) には遠心分離法 (CLF)、白血球吸着除去療法 (LCAP) そして顆粒球吸着除去療法 (GCAP) の3方式があり、GCAPは2000年からLCAPは2001年からそしてCLFは2002年から正式に保険適応が承認

されているが、現在のところCAPとして主にGCAPとLCAPが実施されている。治療法として正式に開始されてから既に8年近くが経っているが、適応基準が明確にされたとは言い難く効果発現に関する詳細な機序も十分に明らかにされていない。本編では自験例における治療経験を中心に、CAPの特徴と適応基準に関する考察そして効果発現機序に関して文献的考察を併せて解説する。

1. 白血球除去療法実施の背景

潰瘍性大腸炎の内科的治療法としては、1942年Svartz¹⁾によって投与が始められたサラゾスルファピリジン (SASP) とSASPの副作用軽減を目的にSASPからスルファピリジン (SP) を除き作製された5-ASA製剤であるメサラジンが潰瘍性大腸炎の基本薬として汎用されている。しかし、中等症から大部分の重症例では5-ASA製剤

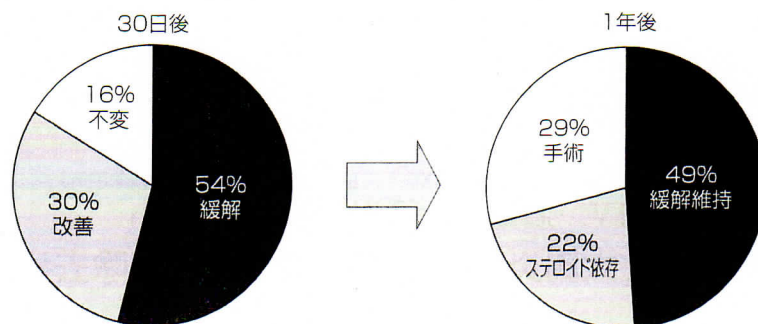


図 1. ステロイド治療を受けた UC 症例 (34%)

(文献 3 より)

のみでは緩解導入は困難であるが、1955 年 True-love²⁾によって強力な抗炎症効果を発揮するステロイド製剤の投与が重症例に対しても迅速で確実な寛解導入効果を発揮することを明らかにして以降、潰瘍性大腸炎寛解導入療法の中心的治療薬となっている。しかしステロイド剤は抗炎症作用以外にも広範な薬理作用を併せもち、大量あるいは長期投与時には各種副作用が高頻度に出現し QOL (quality of life) を大きく損なうことになる。図 1 に示すように、ステロイド投与により一端寛解導入に成功してもその後ステロイドから離脱困難な症例や容易に再燃を繰り返す頻回のステロイド投与を余儀なくされる症例が少なくなく、ステロイドの離脱を目指すアザチオプリンや 6メルカプトプリンといった免疫調整剤投与が試みられてはいるが、その様な症例に対しては大量ステロイド投与による副作用発現を回避するため内科的治療を断念し大腸全摘術が施行される³⁾。また大量ステロイド剤投与によっても改善を示さないステロイド不応性重症例は内科的治療の限界として大腸全摘術が施行されてきた。このようなステロイド剤投与に依存する症例あるいは抵抗する症例に対しても治療効果を発揮する新たな緩解導入療法の出現が強く望まれていた。

UC の病因は未だ不明ではあるが、白血球が病態形成に重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。UC の病変局所にはリンパ球や顆粒球

を中心とした数多くの白血球系細胞が浸潤していることが観察され、これら浸潤した白血球が炎症の継続と共に粘膜傷害の effector cell として中心的役割を担っていることが推測されている。これら粘膜局所に浸潤している白血球の大部分は、末梢循環血液中で活性化され接着分子の発現を介して誘導され浸潤してきたものである^{4,5)}。従って、活性化した循環血液中の白血球を除去することを可能にする治療法は UC に対して有効性を発揮すると考えられる。1994 年澤田等⁶⁾によって初めて膜型吸着除去療法による寛解導入療法の有効性が示され、その後臨床応用が積極的に開始された。

2. 血球成分吸着除去療法の種類

血球成分吸着除去療法 (CAP) には、体外循環装置を用いて施行される膜型吸着除去療法とビーズ型吸着除去療法そして遠心分離法の 3 方式がある (図 2, 3)。

遠心分離法は血球成分の分離輸注を目的に施行される方法を利用し、Ayabe 等⁷⁾によって 1997 年初めて緩解導入療法の有効性が報告された。本法は遠心器によって各血球成分の分離層を形成させ選択的に血球成分層を除去する手技的特徴から centrifugal leukocytapheresis (CFLA) と呼ばれている。CFLA では、血球成分の比重差によって形成された血球層をそれぞれ一括して除

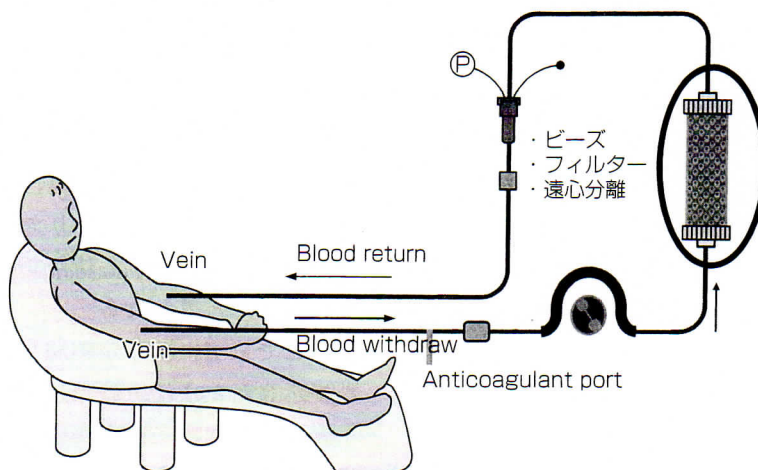


図 2. Cytapheresis

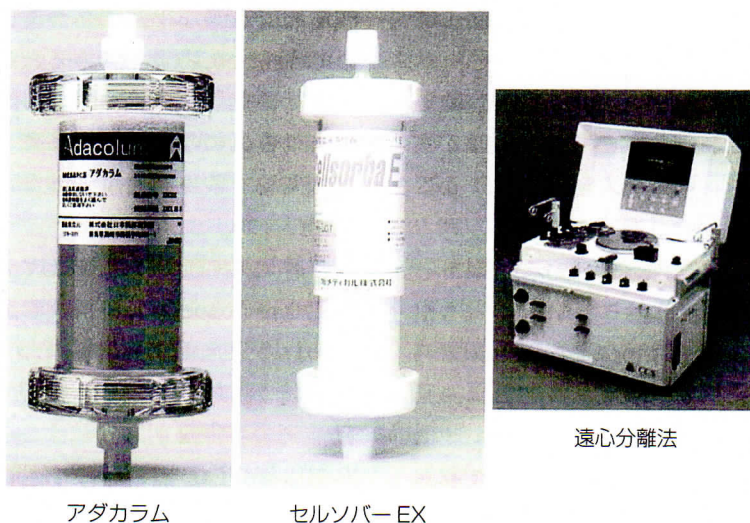


図 3. 血球成分吸着除去療法の 3 方式

去する点や返血中の血球成分に対しては大きな影響を与えていないなどの点で、膜型そしてビーズ型血球成分吸着除去療法とは異なる方法である。主にHEMONETICS社製の血球成分分離装置を使用し、2,000～2,400 mlの末梢血を処理し抗凝固剤としてはacid citrate dextrose solutionを用い、原則週1回、5週連続して施行される。Kohgo等⁸⁾の多施設臨床検討では、臨床症状で68.4%、内視鏡的には57.7%の緩解導入率を認めている。

ビーズ型血球成分吸着除去療法とは、酢酸セ

ルロースビーズを充填したカラム中を体外循環装置を用いて循環血液を通過させ、主に顆粒球や単球が効率良く吸着除去される方式であることからGranulocytophesis (GCAP) と呼ばれている。GCAPによるステロイド抵抗性活動期UC患者を対象にした多施設共同臨床試験では改善以上58.5%とprednisolone (PSL) 増量投与よりも有意に高率な有効性とPSL増量投与よりも有意に少ない副作用発現率が証明された⁹⁾。実施方法は原則、30 ml/min. の速度で60 min. 間抗凝固剤

としてヘパリンを用いて末梢血を体外循環させ週1回連続5週間の施行を基本として、最大10回までの連続施行が認められている。

膜型白血球除去療法とは、ポリエステル不織布繊維を充填したカラム中に体外循環装置を用いて循環血液を通過させ白血球を吸着除去させる方法で、リンパ球を含む大部分の白血球が吸着除去されることからleukocytapheresis (LCAP) と呼ばれている。PSL投与を対照とした多施設共同臨床試験が施行され¹⁰⁾、改善以上69.8%とPSL増量よりも有意に高率な有効性が確認された。GCAP同様に原則、週1回抗凝固剤としてメシル酸ファミスタットを用い30~50 ml/min. の速度で60 min. 間末梢血液を体外循環させ連続5週間の施行を基本として、最大10回までの連続施行が認められている。

CAP療法としては以上の3方式が既に保険適応が認められているが、主にGCAPとLCAPが実施されている。

3. 血球成分吸着除去療法の臨床効果

GCAPとLCAPに関する治療成績が多施設から数多く報告されているが、現在までのところ両者には寛解導入効果に関して大きな相違はない。LCAP、GCAP共に多施設共同臨床試験では、20~30 mg/dayといった中等量のPSLを2週間以上投与するも改善しない中等症以上のステロイド抵抗症例を対象に、PSL増量治療群に比較してCAP併用群で寛解導入率が優ることが示されている。また同時に寛解導入成功症例においては、CAP開始時に投与されていたステロイド量がCAP終了時には約半分量になるステロイド減量効果いわゆるsteroid sparing effectも示された^{9,10)}。そしてCAPにおける重要な治療成績解析結果の一つとして、副作用としては施行直後の一時的な頭痛と発熱が主なものであり、ステロイド治療に比べ極めて少ない発現率が示されたことにある。従来の治療方法では、中等量ステ

ロイド投与で改善を示さない症例に対しては、副作用発現の可能性を無視しても高用量ステロイド投与による治療を施行してきた。しかし、極めて副作用が少なくステロイド増量に優る新たな治療法の出現は、潰瘍性大腸炎における治療の選択肢を広げるばかりでなく患者QOLの向上にも大きく貢献する新たな治療戦略の構築を可能にしたと思われる。

そこで以下に我々が実施してきた治療の実際を提示し新たな治療戦略について述べる。

多数例における臨床実績から中等量ステロイド抵抗症例を中心に概ね60%前後の寛解導入を安全に実現する治療法ではあるが、薬物療法に比べ治療費が高額という経済性で劣る点と共に観血的で煩雑な手法に基づく治療法であることを考え併せた場合、できるだけ寛解導入率を向上させ確実性を高める工夫、即ち治療実施以前に有効症例の予測を出来るだけ可能にする症例選択基準を我々自身で設定することが重要と考えた。

無作為にGCAPを実施した中等症以上のUC症例をretrospectiveに解析し、有効群と無効群間における実施前の臨床的背景、臨床症状、血液検査値そして大腸内視鏡所見を比較検討し、有効症例の特徴を明らかにすることを試みた¹¹⁾。

1) 血液生化学、血算、炎症マーカーの比較では、有効症例、無効症例群間に相違は認めなかった。

2) 臨床的背景の検討で、GCAP治療開始に至るまでのステロイド投与日数を検討したところ、無効症例群の多くは4週間以上に渡るステロイド投与が既に行われていたのに対して有効症例群の多くは4週以内であった。

3) 大腸内視鏡所見を、粘膜の浮腫、発赤が強くびらんが顆粒状に存在する“びらん”型、潰瘍が多発し粘膜の浮腫、発赤も強いが潰瘍底は比較的浅い“潰瘍形成”型、潰瘍底が深く周囲粘膜に腫脹発赤が強い偽ポリポーシスを伴う“深掘れ潰瘍”型に区分すると、無効例群では“深

表. PSL ナイーブ症例における比較

	PSL	GCAP
改善率	84%*	84%
寛解維持率	49%*	50%
副作用	43%	8.9%
経済性	安価	高価
QOL	《	

*Faubion et al. Gastroenterology 2001

掘れ潰瘍”型が多かったのに対して有効症例群では“びらん”型か“潰瘍形成”型が多かった。

以上の比較検討から、4週間以上に渡る長期ステロイド使用症例そして大腸内視鏡所見で高度な炎症所見を呈する症例はCAPが無効になる可能性の高い症例と考えた。次に、CAPはステロイド投与による治療法に比べ明らかな症状改善の出現が遅く、週に1回実施する本来の方法では多くの症例で3週目以降に出現する傾向を認めた。そこで患者負担を増大させずに短期間で有効性を発揮させるための工夫として、週に2回CAPを実施する方法が週に1回実施する方法に比較し早期に臨床効果を発現するか否か検討した。その結果、CAPの治療効果の発現は施行後の期間に依存するのではなく実施回数に依存する可能性があること、週に2回実施した場合には2週後には明らかな臨床症状の改善が出現する症例が多いことを確認した。即ち、週1回のみ実施する方法に比べ週に2回実施する方法では患者負担がなく短期間で改善効果が得られることを見出した¹¹⁾。

以上の検討結果から、CAPの実施に際してはCAP開始前のステロイド投与期間が4週間以内で大腸内視鏡観察では高度な粘膜炎症所見を伴わない症例を中心に週2回法で治療すると多施設共同臨床試験で示された治療成績よりも良好な治療成績の実現が可能と考えている。最近、桜庭等はGCAPにおいて週に1回実施した場合と集中的に週に3回×2週間実施した場合との比較検討試験を実施し、集中療法のほうが1回法に

比べ寛解導入率が有意に優れることと同時に寛解に至るまでの期間が有意に短いことを示した¹²⁾。

4. ステロイド導入療法に代わる治療法

CAPの潰瘍性大腸炎治療における位置づけは、ステロイド投与後も改善を示さない症例に対してさらにステロイド投与に併用して実施し寛解導入を可能にする治療法と考えられてきた。しかし、極めて副作用発現が少ないCAPの特性を考えると、緩解導入療法に際しては高頻度の副作用発現が危惧されるステロイド投与に先立ちCAPを実施することの有効性や意義を検討することは重要な検討課題と思われた。そこで我々は、中等症以上の活動性を有するも全くステロイド投与が実施されていない症例に対しGCAP単独での緩解導入療法を試みその成績を検討した。25症例(男性16例、女性9例、平均年齢: 25.5 ± 11.1 歳、全大腸炎型: 16例、左側大腸炎型: 9例)を対象に実施した。その結果、84%が臨床的緩解に至り、67%の症例は内視鏡的にも緩解が同時に確認された。副作用は、頭痛を2例に認めるのみであった。通常ステロイド未使用症例に対するステロイド治療による寛解導入率が90%前後であることと比較しほぼ同等の治療成績であることから、ステロイド未使用症例に対してはCAP単独でステロイド投与と同程度に寛解導入を可能にする治療法と考えられる。ステロイド治療に比較してCAPは、経済性では劣るものの副作用発現率が極めて少ない治療法であることから、ステロイド投与に先立ち実施し単独で寛解導入が実現することは患者のQOL向上を実現する有用な治療法と考えられる(表)¹³⁾。

5. CAPの効果発現機序

LCAP、GCAP共に明確な臨床効果発現機序が明らかにされたとは言いがたい現状ではあるが、

現在までに報告されているLCAP, GCAP両者の効果発現機序に関する研究報告をまとめると、血液がカラム内を通過する過程で1) 活性化した白血球数を減少させること2) 白血球のsubpopulationに変化をもたらすこと3) 活性化した白血球機能に変化を生じさせることが主な作用として想定されている。1) に関しては、GCAPでは活性化した顆粒球や単球が主に吸着除去される機序により、顆粒球の65%、単球の55%が吸着除去される。一方LCAPでは、ほぼ100%の顆粒球と単球そして約64%のリンパ球が吸着除去されている。活性化した白血球が吸着除去される結果、大腸炎症局所に浸潤し粘膜破壊の主体を演じる炎症細胞の供給を減少させることによって治療効果を発揮することが想定された。しかし、実際はCAP施行後の経時的観察では実施前に比べ末梢白血球数はむしろ増加していることが示されたことから¹⁴⁾、単に末梢血中から白血球を除去する作用が効果発現機序の主体とは考えにくい。次に想定された機序が2)の末梢血中の白血球におけるsubpopulationに変動を生じる効果である。Saniabadi等の報告では、CAPの実施後はCD10陽性白血球が減少し代わりにCD10陰性白血球が増加するとされている¹⁵⁾。カラムを通過する際には活性化型の白血球が吸着除去されるが、その後主に骨髓などからnaïveで非活性化型白血球であるCD10陰性の細胞群が吸着除去され減少した細胞群を代償するように末梢血中に動員される現象が生じ、白血球全体のバランスとして免疫炎症応答を抑制する方向に是正される機序が考えられている。さらに、新たに導入されたnaïveで非活性化型白血球細胞群は抑制系サイトカインの産生能が高く積極的に炎症を抑制する作用を発揮することも考えられている。3) に関しては実際に吸着除去されなくとも活性化した白血球がカラム内を通過中に繊維やビーズに接触することで非活性化されサイトカイン産生能や接着機能に変化を来し、炎症抑制的機能形態に変化することが推測されている。更に

LCAPでは、CD4+DR+が吸着除去され易く一方でCD4+DR-は通過し易くその結果CD4+DR-の比率が増加し炎症抑制系サイトカインIL-4を多く産生する白血球に置き換わること¹⁶⁾、多核白血球による活性酸素産生亢進に関与する活性化型血小板の吸着除去が積極的に行われていること¹⁷⁾も重要な機序とされている。またGCAPでは、カラム内の酢酸セルロースビーズに接触するとFcRやCR3 (Mac-1)を発現する活性化顆粒球が刺激され、活性酸素放出や脱顆粒そしてサイトカインの放出をカラム中で起こしカラム通過後は安定した状態になること、同時に顆粒球が放出した蛋白分解酵素によって細胞膜上の分子が分解され、血管内皮への白血球吸着を阻害するsoluble L-selectinや炎症を抑制するsoluble CR1などの可溶性膜蛋白がカラム外へ放出されることも報告されている。また、UC患者全血を用いたカラム通過前後に於ける各種サイトカイン産生能の検討でも、炎症惹起性サイトカインTNF- α 、IL-1、IL-6やIL-8の産生能が通過前に比べ通過後には有意に低下していた¹⁸⁾。

6. 血球成分吸着除去療法実施上の問題点

既に述べたようにCAPは副作用の極めて少ない治療法であり大きな問題点はないと思われるが、体外循環装置により全身血液を強制的に体外循環経路を介していることに起因するいくつかの注意点が考えられる。体外循環操作に伴い回路中に偶発的感染性因子などの混入が危惧されることから、十分清潔操作に心掛けまた装置の取り扱いには熟達した者が実施すべきである。また、血管アクセスとして比較的太い針の挿入が必要で一定の脱血量の維持が必要であることから、脱水傾向の強い重症患者や小児あるいは女性などの場合通常ルート挿入に用いる肘窩静脈の血管確保に苦慮する場合がある。他部位からの血管アクセスの選択を考慮するなどや、脱水傾向が強い場合は十分な輸液により脱血量を

維持することや、脱血速度を落として施行時間を延長するなどの工夫が必要である。CAPでは短期間で緩解導入を実現することは困難であり、迅速な改善効果を要する重症例や劇症例ではCAPによる治療効果を待つよりは効果発現が早く有効性の確実なcyclosporine持続静注療法あるいは大腸全摘術を選択することを念頭に置く必要がある。

おわりに

CAPは副作用の少ない有効な治療法と考えられるが、本邦以外では未だ欧米を含め世界的に汎用される治療法として確立されてはいない。本療法が潰瘍性大腸炎患者の治療として汎用され貢献に寄与するためには、UCの病態解明に合わせCAPの有効性を発揮する詳細な機序の解明が不可欠である。今後はさらに一層、CAPの実施方法の工夫と共に機序解明に対する研究の進展が望まれる。

文 献

- 1) Svartz N: Salazopyrine, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 110: 577-590, 1942.
- 2) Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 29: 1041-1048, 1955.
- 3) Faubion WA, et al: The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease; a population-based study. *Gastroenterology* 121: 255-260, 2001.
- 4) 小林絢三, 他: 特発性炎症性腸疾患変部粘膜局所の好中球浸潤と細胞接着分子の発現動態に関する免疫組織化学的検討, 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成4年度研究報告書. 1994, 244-247.
- 5) Grimm MC, et al: Direct evidence of monocyte recruitment to inflammatory bowel disease mucosa. *J Gastroenterology Hepatol* 10: 387-395, 1995.
- 6) 澤田康史, 他: IBDに対する白血球除去フィルターによるleukocytapheresisの経過報告, 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書. 1994, 238-341.
- 7) Ayabe T, et al: A pilot study of centrifugal leukocyte apheresis for corticosteroid-resistant active ulcerative colitis. *Intern Med* 36: 322-326, 1999.
- 8) Kohgo Y, et al: Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Therapeutic Apheresis* 6: 255-260, 2002.
- 9) 下山 孝, 他: 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験—, 日本アフェリシス学会雑誌 18: 117-131, 1999.
- 10) Sawada K, et al: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Desi* 9: 307-321, 2003.
- 11) 鈴木康夫, 他: 活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着除去療法の最適基準の考察, 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班平成13年度研究報告書. 2002, 51-52.
- 12) Sakuraba A, et al: A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 43 (1): 51-56, 2008.
- 13) Suzuki Y, et al: Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naïve patients with active ulcerative colitis; a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci* 49: 565-571, 2004.
- 14) Saniabadi AR, et al: Adacolumn for selective leukocytapheresis as a non-pharmacological treatment for patients with disorders of the immune system; an adjunct or an alternative to drug therapy? *J Clin Apher* 20: 171-184, 2005.
- 15) Kashiwagi N, et al: Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 47: 1334-1341, 2002.
- 16) Noguchi M, et al: Leukocyte removal filter-passed lymphocytes produce large amounts of interleukin-4 in immunotherapy for inflammatory bowel disease: role of bystander suppression. *Therapeutic Apheresis* 2: 109-114, 1998.
- 17) 杉村一仁, 他: 潰瘍性大腸炎活性化血小板による多核白血球活性酸素産生能に与える影響, 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成10年度研究報告書. 1999, 93-97.
- 18) 鈴木康夫, 他: 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果と機序に対する考察, 日本アフェリシス学会雑誌 20: 17-22, 2001.