

32 ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎患者に対しての 顆粒球吸着療法、白血球除去療法の使用経験

豊科赤十字病院 臨床工学課 熊藤公博、山田吉広、袖山孝徳

同内科 川嶋 彰 同泌尿器科 酒井善之 須澤クリニック 須澤大知

【はじめに】

潰瘍性大腸炎（以下 UC）は難治性慢性炎症性腸疾患の一つである。本疾患の発生機序に関しては、さまざまな角度から検討されているが、まだ確定的な結論は得られていない。

治療は、軽症と中等症についてはサラゾスルファピリジンや、5-アミノサリチル酸製剤が第一選択薬として用いられている。これが奏効しない場合は、プレドニゾン（以下 PSL）やベタメタゾンが経口や注腸により投与される。一旦緩解導入に成功しても、その後再燃再発を繰り返し、生涯に渡って緩解維持療法を続けなければならないことが多い。これらの治療に抵抗を示し難治性になる患者は約 20～30%であるといわれている。重症例や劇症型では、ステロイド強力静注療法もしくは動注療法が試みられるが、長期にわたる大量投与では副作用の問題がしばしば発生する。さらに、以上のような保存的治療で緩解維持が困難となった場合には、外科的治療の対象となる。外科治療は、全大腸切除と回腸囊造設が基本となっているが、1日の排便回数が4～5回になったり、回腸癌の発生の頻度が上昇することから必ずしも最善の治療法とはいえない^{1) 2)}。

本邦において、従来の薬物療法および外科療法とは全く異なる第三の治療法として各種血球成分除去療法が臨床で応用されてきた。遠心分離法と、酢酸セルロースビーズを充填したカラム（日本抗体研究社製アダカラム®）を用いた顆粒球吸着療法（以下 GCAP）、そしてポリエステル膜繊維（旭メディカル社製セルソーパ®）を用いた白血球除去療法（以下 LCAP）があり、いずれも活動期 UC に対して有用性が示されて

いる。

今回当院では難治性 UC の患者 1 名に対し GCAP と LCAP を施行し、臨床効果とカラムの除去性能について、若干の知見を得ることができたのでここに報告する。

【症例】

ステロイド治療抵抗性、全大腸炎型の UC 患者 22 才男性。17 才時より発症、以後再燃緩解を繰り返し今回 4 度目の入院となる。入院時の主訴は血便、腹痛。検査所見は体温 37.7℃、WBC 10400/mm³、Hb 14.6 g / dl、Plt 44.5 × 10⁴/mm³、TP 7.9 g / dl、Alb 4.6 g / dl、CRP 7.8mg / dl。

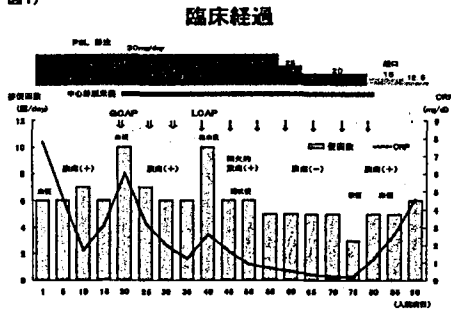
【方法】

GCAP、LCAP をともに、血液流量は 30～50ml / min、平均処理量 2500ml、抗凝固剤にはメシル酸ナファモスタットを 40mg / h で使用した。採血は治療開始前、開始 30 分後、治療終了後のカラム入口部前で行った。開始 30 分後では、カラムの出口部直下においても血液を採取した。なお、統計は paired student's t - 検定を行った。

【臨床経過】

図 1 は入院から退院までの臨床経過を示したものである。入院時は CRP が 7.8mg / dl と高値を示し血便と腹痛が認められた。PSL は静注にて 30mg / day で開始し経過を観察していた。第 10 病日には CRP が 2.0mg / dl まで低下したが症状は改善せず、その後第 20 病日には CRP が 6.0mg / dl まで再上昇し、排便回数も 10 回 / day と多くなった。この時、主治医の判断で血球成分除去療法を施行することになり、まず GCAP を開始した。GCAP が 3 回施行さ

図1)



れた後は、排便回数の改善と CRP の減少は認められたが、腹痛と血便は継続しており、さらなる強力な治療が望まれた。この時期に LCAP が保険適用となり、患者の強い希望もあって、4 回目からは LCAP を施行することとなった。LCAP を 1 回施行した後は、便の状態は粘血便になり排便回数の減少が認められた。2 回施行後には、便の状態は泥状便で間欠的腹痛となり、PSL の投与量は 25mg / day へ減量が可能となった。そして 6 回施行後の第 75 病日には排便回数 3 回 / 日、便の状態は軟便、腹痛も無くなり著明な症状の改善が認められ、CRP は 0.2mg / dl まで低下した。

総治療回数は 10 回で、治療中は特記すべき合併症はなく安全に施行できた。第 20 病日に開始した中心静脈栄養は第 80 病日に抜去し、PSL は経口剤で 15mg / day から 12.5mg / day まで減量できたが、その後症状が悪化し第 90 病日には CRP が 4.6mg / dl まで再上昇した。なお、UC の病態観察には内視鏡検査が有力であるが、今回は患者が検査を拒否したため行うことは出来なかった。

【白血球数及び血小板数の変化】

図 2 は GCAP 及び LCAP 療法施行時における、治療中の白血球数と血小板数の変化の平均値を示している。GCAP、LCAP ともに白血球数は 30 分後に減少し、治療後は治療前値より上昇していた。両治療とも白血球のリバウンド現象が認められ、その変化は LCAP の方が大きかった。血小板数は GCAP、LCAP ともに有意に低下していた。なお、GCAP、LCAP ともに

その後の出血の助長はなく次回の治療前までに前値付近に回復していた。

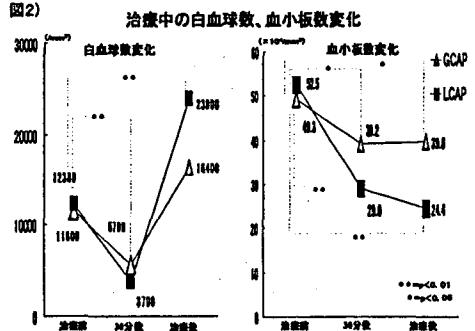


図 3 は治療中の各白血球分画数の平均値を示している (好酸球、好塩基球は全測定を通じて低値のため省略)。GCAP、LCAP ともにリバウンドの主体は好中球であることがわかる。単球、リンパ球にも同じくリバウンド現象が起きている。LCAP では好中球、単球、リンパ球の減少と増加に有意差が認められた。

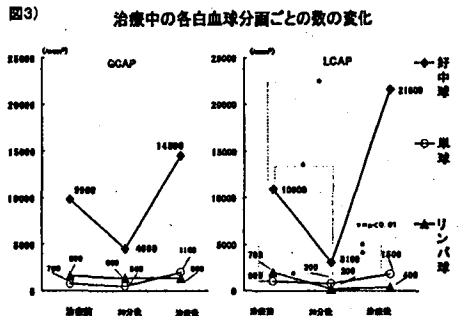
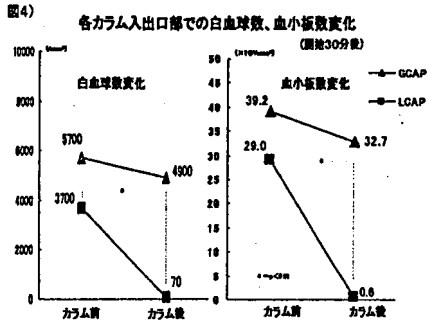
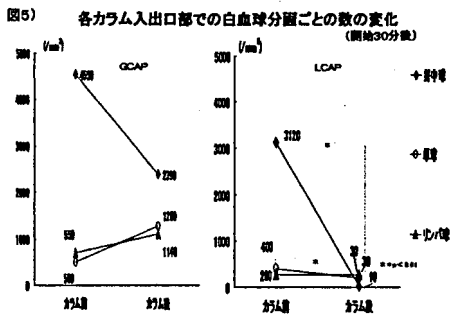


図 4 は治療開始 30 分後において、各カラムの入口部と出口部での白血球数と血小板数の平均値を示している。治療開始 30 分時の白血球平均除去率は、GCAP が 15.1%、LCAP が 97.8% であった。血小板平均除去率は、GCAP が 16.6%、LCAP が 98.1% であった。図 5 は治療開始 30 分後において、各カラムの入口部と出口部直下での白血球各分画ごとの数の変化を示している。GCAP では好中球の減少が認められ、



平均除去率は47.4%であった。単球とリンパ球はカラム出口で増加しているが、これは白血球の大多数を占める顆粒球の割合が減少したことに伴う、計算上の誤差と考えている。LCAPでは好中球、単球、リンパ球ともに有意に減少しており、好中球平均除去率は99.6%、単球平均除去率は91.3%、リンパ球平均除去率は84.5%であった。



【考察】

一連の血球成分除去療法によって、CRPが減少し、排便回数、便状態、腹痛の改善が認められた。

UCの大腸炎局所には、リンパ球と共に単球や好中球といった活性化された顆粒球が数多く浸潤していることが観察される。

これらの顆粒球がいかなる機序によって、末梢循環血から誘導されるのかはまだ解明されていないが、好中球は蛋白分解酵素や活性酸素を

放出し、腸管粘膜障害の中心的役割を担っていると考えられている。また、活性化血小板は好中球の活性酸素産生能を亢進させることが報告されている⁴⁾。

GCAP、LCAPともに治療前後で白血球のリバウンド現象が認められた。個人差はあるが、白血球を急激に除去すると開始後約40分までは減少するが、約50分後からホメオスタシスが働き、体内プールより白血球が末梢血へ動員され続けて、しばらくは増加するといわれている³⁾。今回もその現象が起こったと考えられた。

血小板数はGCAP、LCAPともに治療後では低下していたが、その後の出血の助長はなく次の治療前では前値付近まで回復しており、血小板低下による危険性は少ないと考えられた。

治療開始30分時の測定ではGCAP、LCAPともに白血球と血小板のカラム除去性能は有していたが、LCAPの方が高い除去率を示した。除去率という点では酢酸セルロースビーズへの吸着より、ポリエステル膜繊維のフィルターによる除去の方が高かったが、ビーズへの接触により活性を失った白血球と血小板が存在していることも報告されており²⁾、除去率だけでは効果が判断できないところもある。

今回の症例における臨床症状の改善は、好中球と活性化血小板の除去の両方による効果であると考えられた。

【結語】

1. ステロイド抵抗性のUCの患者に対し、顆粒球吸着療法と白血球除去療法を実施したところ、症状の改善が認められステロイド剤の減量ができた。
2. 顆粒球吸着療法より白血球除去療法のほうが白血球除去率と血小板除去率が高いと思われた。

(参考文献)

- 1) 朝倉 均: UCの病態解明と最新治療の展望. UC WAVE 2002. 8:1-3
- 2) 鈴木 康夫: UCに対する顆粒球吸着療法の効果と機序に対する考察. 日本アフレルシス

学会雑誌 20 (1). 2001 : 17 - 26

3) 澤田 康史 : UC の臨床. (DDW - Japan 2000 KOBE) 講演記録 : 17 - 28

4) 本間 照 : 各種白血球除去療法の臨床比較.
(DDW - Japan 2001 KYOTO) 講演記録 : 1
- 11

5) 日本抗体研究所学術部製品情報 : 2001. 12