

35 インフリキシマブ(IFX)抵抗性クローン病に対し、顆粒球吸着除去療法の併用が有用であった1例

長野市民病院 腎臓内科¹⁾、消化器内科²⁾
掛川哲司¹⁾、長谷部修²⁾

I. 緒言

2009年1月に既存治療抵抗性クローン病に対し、顆粒球吸着除去療法(GCAP/GMA)が保険適用となった。何らかの理由による抗TNF- α 抗体(IFX)不耐例、または8週間隔での寛解維持困難なIFX抵抗例に対する治療オプションとして認識されてきている¹⁾。今回、IFX抵抗性クローン病の寛解維持に、IFXに加えてGCAP/GMAの併用が有用であった1例を経験したので報告する。

II. 症例と経過

症例：31歳、男性

主訴：腹痛

既往歴：喫煙(-)、飲酒(-)、

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：1999年6月小腸・大腸型のクローン病と診断され、栄養療法と5-ASA(5-アミノサリチル酸)を基本に、症状増悪時には絶食、中心静脈栄養、ステロイド剤等にて加療されていた。腸管狭窄病変に対し2002年5月腹腔鏡補助下回盲部切除術、2005年2月腹腔鏡下回腸・結腸吻合部およびS状結腸切除術施行されている。2006年11月からIFX投与開始され有効であったが、次第に今回のIFX投与までに自覚症状が増悪するようになりCDAI(クローン病活動指数)の上昇も認めた。IFX

投与を6~7週に短縮するも、同様にIFX投与前には症状の増悪あり2009年11月GCAP/GMAを併用する事となった。

現症：身長170cm、体重63kg(BMI 21.7)、血圧116/62mmHg、脈拍60分、整、体温36.6℃、眼瞼結膜貧血無し、眼球結膜黄疸無し、胸部心音整、心雑音無し、正常呼吸音、ラ音無し、腹部臍下部に軽度圧痛(+)、筋性防御(-)、下腿浮腫無し、神経学的所見特記すべき事項なし、

検査所見(表1)：

GCAP/GMA施行開始直前の検査所見では、軽度の貧血と低蛋白血症、また炎症反応の上昇を認めた。

血算		生化学		BUN	
WBC	5280 / μ l	TP	6.6 g/dl	BUN	12 mg/dl
Neu	74.1 %	Alb	3.5 g/dl	Cr	0.7 mg/dl
Lym	11.7 %	TBil	0.3 mg/dl	UA	5.9 mg/dl
Mono	11.9 %	AST	17 U/l	Na	141 mmol/l
Eo	2.1 %	ALT	11 U/l	K	4.2 mmol/l
Baso	0.2 %	LDH	157 U/l	Cl	105 mmol/l
RBC	508 $\times 10^4$ / μ l	ALP	205 U/l	Ca	8.9 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	γ -GTP	24 U/l	P	2.8 mg/dl
Ht	40.0 %	AMY	58 U/l	CRP	0.96 mg/dl
Pr	38.0 $\times 10^4$ / μ l	CK	89 U/l		
		BS	123 mg/dl		

血沈	
	17mm/h
	36mm/2h

表1 検査所見

GCAP/GMA施行前の経過(図1)：

通常の8週間隔でのIFX投与から6週に短縮してIFX投与を行っていたが、IFX投与後5週を経

別刷請求先：掛川哲司 〒381-8551

長野市大字富竹 1333-1 長野市民病院腎臓内科

過したあたりから、腹痛や痔瘻からの排膿といった自覚症状の悪化を認めた。IFX投与直前の CDAI は 184 と活動性を示すものであった。

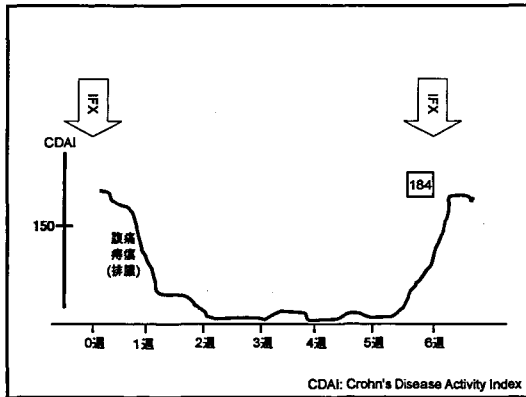


図 1 GCAP/GMA 施行前の経過

GCAP/GMA 施行後の経過(図 2) :

6 週間隔での IFX 投与はそのままに、IFX 投与後 4 週目と 5 週目に GCAP/GMA を併用した。その結果、腹痛や痔瘻からの排膿といった自覚症状は消失したまま経過した。CDAI は 104 と低下し疾患活動性の低下が示唆された。以後、同様の治療を継続し寛解を維持できている。

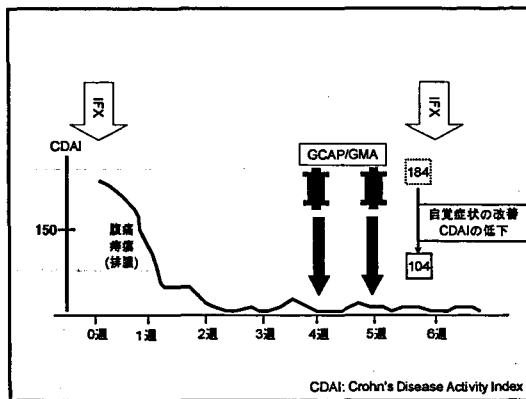


図 2 GCAP/GMA 施行後の経過

III. 考察

クローン病における IFX の効果は明らかで、初

回治療における有効性は 89.1%と革命的ともいえる卓越した臨床効果を示す²⁾。ゆえに IFX の登場は、クローン病の治療目標を療痕治癒を念頭にした長期間の寛解維持と QOL 向上と言う高いレベルに押し上げたとも言える。その一方で、IFX はマウスのアミノ酸配列を 25%有するキメラ型抗体であるがゆえに、繰り返し投与の結果、効果が減弱・消失し 8 週間隔での維持投与が困難になる場合が多いことも報告されている³⁾。IFX 5mg/kg の 8 週間隔投与では十分な寛解維持が困難なクローン病と IFX 不耐により投与困難となったクローン病を IFX 抵抗性クローン病と考えることが多いが、5 年の経過では、およそ半数の症例で IFX 治療の変更あるいは追加を必要としたとする報告もある³⁾。その際には、IFX 投与期間の短縮、IFX 倍量投与、アダリムマブの投与、顆粒球吸着除去療法といった治療法が選択肢にあがる。IFX 投与を 4~6 週間隔への投与間隔短縮を行う事と、IFX 倍量投与のどちらがより優れているかについて、現時点では明らかではない。投与間隔短縮による再寛解導入は 46.7%で可能であったが、倍量投与には及ばないものの 1 回あたりの IFX 投与量を 6.0~8.1mg/kg 投与に増量しての再寛解導入は 22.2%であったとする報告⁴⁾がある一方、倍量投与を行った症例の 71.5%が再度 5mg/kg 8 週間隔での寛解維持に回復可能であったのに対し 5mg/kg のまま投与間隔短縮を行っても再度 8 週間隔投与が可能になった症例は 28.9%に過ぎなかったとする報告⁵⁾もある。しかしながら IFX には結核を始めとした感染症発症のリスクがあり、また悪性腫瘍発生との関連も議論されている事から、安易な投与量の増量には慎重な姿勢が求められる。その点、顆粒球吸着除去療法に関しては、体外循環に関連した軽度の副作用の報告があるのみで、その安全性は非常に高い。しかしながら、小腸型では十分な効果を得る事が出来ない⁶⁾、単独での治療では

寛解維持が困難である⁶⁾などの特徴がある。そこで、今回の我々の症例のように IFX 計画投与を行いつつ、GCAP/GMA を併用するという治療選択肢はお互いの治療のメリット、デメリットを補いながら既存の維持治療効果不十分例に対する補助治療として十分検討に値するものと思われる。今まで、GCAP/GMA の有効性は既存の内科治療無効例の急性期寛解導入療法としての報告が多かった⁷⁾が、今回の症例のように IFX 投与に GCAP/GMA を併用する形での有効例の報告も散見されるようになった⁷⁾。今回の症例に関しては、GCAP/GMA を併用する事で IFX 投与間隔を延長する事が可能かどうか、また最も効果の得られる GCAP/GMA 施行スケジュールとその回数について、今後検討する必要があるものと思われる。IFX の適正使用と患者の QOL 向上を目指して、さらなる症例の蓄積が望まれる。

IV. 結語

IFX に対し抵抗性を示したクローン病患者に対し、IFX の計画投与に加えて GCAP/GMA を併用することで良好な経過を得た 1 例を経験した。現時点では診療報酬上の問題はあるが、IFX 抵抗性クローン病に対する追加治療として GCAP/GMA は重要な選択肢となる可能性がある。その際、GCAP/GMA は透析機器、透析回路、留置針、抗凝固剤などを備えた透析施設で安全かつ効率的に施行する事が可能であり、透析施設においても積極的に関わっていくべき治療法の一つと思われる。

参考文献

- 1) Fukuda Y et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease treat: an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 39: 1158-1164, 2004
- 2) Hanauer SB et al. Maintenance infliximab for

Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 359: 1541-1549, 2002

- 3) Schnitzler F et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 58: 492-500, 2009

- 4) 本谷聡, 他: biologics 無効例への対応: インフリキシマブ抵抗性クローン病をどう治療するか. *IBD Research* 3(3): 227-233, 2009

- 5) Matsui T et al. Granulocytapheresis for Crohn's disease: a report on seven refractory patients. *Am J Gastroenterol* 98: 511-512, 2003

- 6) Ruuska T et al. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 1049-54, 2009

- 7) Fukunaga K et al. Selective depletion of peripheral granulocyte/monocyte enhances the efficacy of scheduled maintenance infliximab in Crohn's disease. *J of Clinical Apheresis* 25: 226-228, 2010