

潰瘍性大腸炎に対する1.5 L 血液処理 白血球除去療法 (1.5 L LCAP 療法)

島田昌明 岩瀬弘明 都築智之 桶屋将之 小林慶子
日比野祐介 渡邊久倫 龍華庸光 後藤秀実*

IRYO Vol. 61 No. 9 (589-594) 2007

要旨

潰瘍性大腸炎：Ulcerative Colitis (UC) に対する効率的な白血球除去療法：leukocytapheresis (LCAP) の確立に向けて、主に炎症に起因する白血球を除去し、抗炎症性に供給される白血球の除去を最小限にする目的で、中等症以上の UC 患者 7 例を対象に 1.5 L 血液処理の LCAP を施行し、臨床的有用性と末梢血の血球動態について検討した。臨床的有効例は 7 例中 5 例 (71.4%) であった。治療前にステロイド剤が使用されていた 5 例中 4 例 (80%) で減量ないし離脱が可能となった。末梢血中の白血球数の変化は LCAP 施行前に 7971 (3400-12800)/ μL で 1.5 L 処理後に最小値 3443 (1300-6300)/ μL となり、処理終了 30 分後に最大値 12900 (6200-17100)/ μL を示した。顆粒球、単球、リンパ球についても同様の傾向を認めた。副作用はなかった。1.5 L 血液処理 LCAP 療法は必要最小限の白血球除去により通常施行される LCAP 療法の約半分の時間と処理量での治療が可能となり、臨床的にも安全かつ有効な治療法であり、UC 患者への効率的な実施法と考えられた。

キーワード 潰瘍性大腸炎, 白血球除去療法, 1.5 L 血液処理, 末梢血血球動態

はじめに

UC は大腸に慢性の炎症をおこし、緩解と再燃を繰り返す原因不明の難治性炎症性腸疾患である。最近の病態解明の進歩から UC では免疫機能の異常が示唆されてきている¹⁾。UC に対する根本的な治療法は確立されていないが、LCAP はステロイド療法との多施設比較臨床試験において活動期のステロイド抵抗性の UC 患者に対し 7 割以上の改善効果を示すことが報告され、新しい治療法として注目されている²⁾。LCAP の作用機序として末梢白血球からの炎症性サイトカイン産生抑制、抗炎症性サイトカイン産生促進、制御性 T 細胞比率の増加、Th 1/Th

2 バランスの改善などが明らかにされている³⁾。腸管局所の免疫異常に関与していると考えられる活性化白血球を除去することにより炎症に関わる細胞間の情報伝達を遮断し、新たな白血球の供給が LCAP での UC に対する治療効果発現に関わっていると示唆されている。また、健常人における LCAP 施行中の末梢白血球数は 1.5 L の血液処理時まで低下するが以降は増加していることが報告されている⁴⁾。今回、炎症に関与している白血球を主に除去し、逆に供給されてくる抗炎症に関与している白血球をできるだけ除去しない施行を考え、1.5 L 血液処理の LCAP について検討した。

国立病院機構名古屋医療センター 消化器科 *名古屋大学大学院 消化器内科学
別刷請求先：島田昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科 〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
(平成19年1月10日受付, 平成19年5月18日受理)

1.5 L Blood-Processing-Volume Leukocytapheresis (1.5 L LCAP) for Ulcerative Colitis
Masaaki Shimada, Hiroaki Iwase, Tomoyuki Tsuzuki, Masayuki Okeya, Kyoko Kobayashi, Yusuke Hibino,
Hisanori Watanabe, Nobumitsu Ryuge and Hidemi Goto*

Key Words: ulcerative colitis, leukocytapheresis, 1.5 L blood processing, peripheral blood blood-cell dynamics

Table 1 Clinical backgrounds of the enrolled patients

Patient no.	Sex	Age at admission (years)	Duration (years)	Dose of PSL (mg/day)	CAI (points)	Matts' grade	Type of colitis	Flare-up pattern	LCAP session
Responder group									
1	F	29	9	5	18	4	T	Ref.	5
2	M	45	2	0	7	3	L	Ref.	5
3	M	25	3	0	9	3	L	Ref.	11
4	M	37	28	20	7	4	L	Ref.	6
5	M	22	8	5	11	3	T	Ref.	5
Mean		31.6	10	6	10.4	3.4			6.4
Nonresponder group									
1	M	41	11	30	16	4	L	Ref.	5
2	F	54	8	5	10	4	T	Ref.	5
Mean		47.5	9.5	17.5	13	4			5

M, male; F, female; PSL, prednisolone; CAI, clinical activity index; Total, total colitis; Left, left-sided colitis; Ref., Refractory

方 法

対象患者

厚生労働省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班による潰瘍性大腸炎の診断基準⁹⁾に該当し、重症度分類が中等症または重症で、病変の広がり全大腸炎型または左側大腸炎型の患者を対象とした。国立病院機構名古屋医療センターでの倫理委員会で承認された研究計画を患者へ事前に説明し、同意を文書にて取得した2005年12月から2006年3月までの7例を登録した(男性5例, 女性2例)(Table 1)。平均年齢は36.1歳(22-54歳)であった。病変の広がり全大腸炎型3例, 左側大腸炎型4例で、重症度は重症2例, 中等症5例であった。Rachmilewitzら⁶⁾によるclinical activity index (CAI) スコアは平均11.1(7-18)であった。Durationは平均9.9年(2-28年)であった。7例中5例にLCAP治療前にプレドニゾロン(PSL)が投与されており、平均投与量は13.0mg/日(5-30mg/日)であった。LCAP治療直前に7例全例に大腸内視鏡検査を施行した。Mattsの内視鏡分類⁷⁾は治療前ではgrade 4: 4例, grade 3: 3例であった。

治療方法

旭化成メディカル社製の白血球除去器(セルソーバ[®])⁸⁾⁹⁾を用い、1週間に1回の頻度で、5回を1クールとし、2クールまでのLCAPを行った。重症の場合は第1週のみ2回施行した。脱血、返血側として両肘窩静脈に側孔つきカテーテルを挿入し、毎分50mLの流速で約30分間治療を行った。LCAP

による1回の血液処理量は1.5Lとし、1.5L処理終了後すみやかに返血操作を実施した。抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを使用した¹⁰⁾。LCAP療法1回目および2回目においてLCAP療法施行直前、血液処理0.5L後、1.0L後、1.5L後、LCAP療法終了30分後、60分後に末梢血採血を行い、ただちに血球数を測定した。併用薬剤に関して、潰瘍性大腸炎治療の薬剤は引き続き投与可能としたが、新たな投与および増量は不可とした。

臨床的効果の判定

LCAP治療終了時のCAIスコアが4以下になった場合を臨床的緩解とした⁶⁾。また、LCAP治療終了時に大腸内視鏡検査を施行し、Mattsの内視鏡分類⁷⁾についても検討した。さらに有害事象と安全性についても評価した。

解析方法

統計学的検定方法は「Wilcoxonの符号付順位和検定」を使用した。

結 果

臨床的有効性

1.5L血液処理を行ったLCAP療法により、7例中5例(71.4%)が臨床的に緩解となった。2例は緩解とならなかった(Fig. 1)。緩解にならなかった2例では緩解となった5例と比べて、年齢が高く、PSL投与量が多く、CAIスコアが高い傾向がみられ、2例ともMattsの内視鏡分類はgrade 4であっ

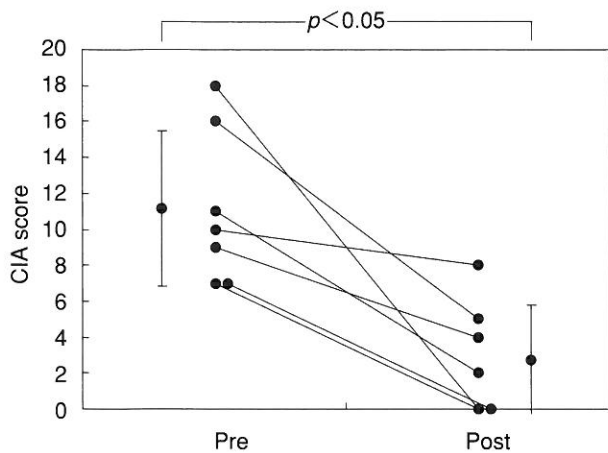


Fig. 1 CAI score

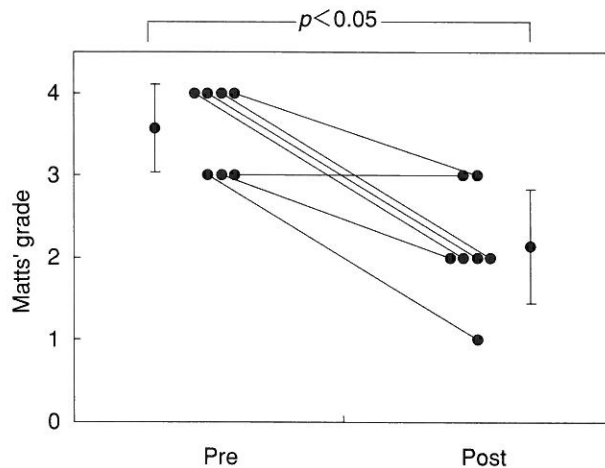


Fig. 2 Matts' classification system

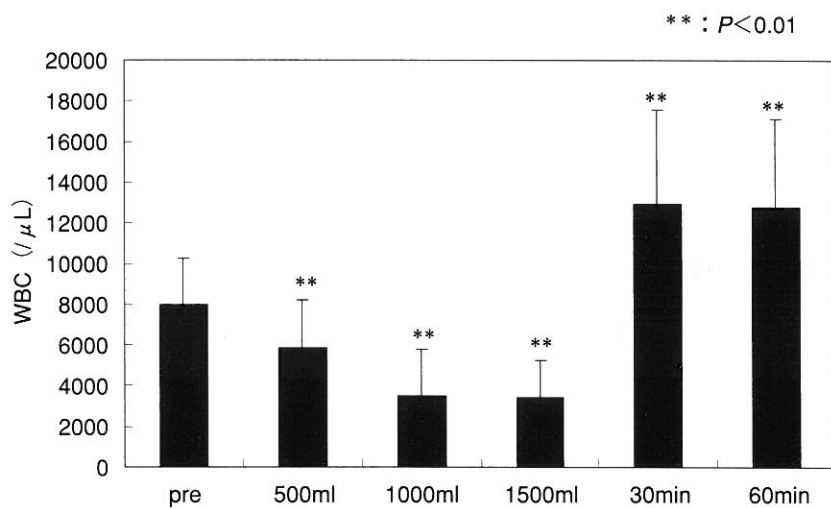


Fig. 3 Changes in the peripheral blood leukocyte count

た。また、緩解となった症例のうち、2例はLCAPを6回以上行っており、さらに2例はステロイドナイド症例であった (Table 1)。

Mattsの内視鏡分類は治療前に grade 4 : 4例, grade 3 : 3例であったが、LCAP療法終了時には grade 3 : 2例, grade 2 : 4例, grade 1 : 1例となり、7例中6例(85.7%)に改善を認めた (Fig. 2)。

治療前5例にPSL (5-30mg/日) が使用されていたが、LCAP療法により3例でPSLの減量および1例ではPSLからの離脱が可能であり、ステロイドナイド2例においてはPSLを投与することなく緩解した。

LCAP療法治療期間中には副作用を認めなかった。

末梢血球数の変化

1.5 L血液処理によるLCAP療法における白血球数の変化は、LCAP施行前に7971 (3400-12800)/μL

であったが治療開始後に減少し始め、0.5L処理後に5821 (1000-10700)/μL、1.0L処理後に3514 (1000-8400)/μL、1.5 L処理後に最小値3443 (1300-6300)/μLとなり、処理終了後に速やかに増加し30分後に最大値12900 (6200-17100)/μLとなり、処理終了60分後にはやや減少し12750 (6600-18300)/μLを示した (Fig. 3)。

顆粒球, 単球, リンパ球についてもLCAP療法における血球数の変化は同様の傾向を認めた。顆粒球数の変化は、LCAP施行前に5851 (2618-12032)/μLで、0.5L処理後に4366 (700-10165)/μL、1.0L処理後に2710 (312-8148)/μL、1.5 L処理後に最小値2649 (660-5985)/μLとなり、処理終了後は増加し30分後に最大値10116 (4836-14432)/μLとなり、処理終了60分後10021 (5214-15006)/μLを示した。

単球数の変化は、LCAP施行前に263 (78-553)/μLで、0.5L処理後に200 (58-490)/μL、1.0L処理

後に最小値53 (0-189)/ μ Lとなり、1.5 L 処理後に60 (0-174)/ μ L、処理終了後は増加し30分後に最大値614 (219-1143)/ μ Lとなり、処理終了60分後470 (131-1098)/ μ Lを示した。

リンパ球の変化は、LCAP 施行前に1620 (442-2675)/ μ Lで、0.5L 処理後に1144 (220-1972)/ μ L、1.0L 処理後に682 (168-1292)/ μ Lとなり、1.5 L 処理後に最小値654 (252-1160)/ μ Lとなり、処理終了後は増加し30分後1944 (496-3050)/ μ Lとなり、処理終了60分後に最大値1945 (660-3456)/ μ Lを示した。

血小板数の変化は、LCAP 施行前に39.1万 (26.9万-58.8万)/ μ Lで、治療開始後に減少し始め、0.5 L 処理後に32.5万 (3.2万-49.5万)/ μ L、1.0L 処理後に25.4万 (3.5万-43.7万)/ μ L、1.5 L 処理後に23.6万 (5.9万-37.9万)/ μ Lとなり、処理終了後は増加し30分後に29.3万 (21.1万-43.7万)/ μ L、処理終了60分後29.7万 (18.8万-43.5万)/ μ Lを示した。

考 案

LCAP 療法における UC の治療効果の機序はまだまだ十分には解明されていない。これまでに LCAP 療法の炎症を改善させる主な作用機序として、活性化されている好中球を除去できることが報告されている。また最近では、LCAP 療法でのサイトカイン産生の観点からの免疫学的応答について報告がなされている。UC 患者では Th1/Th2 サイトカインの免疫的バランスが障害されていることが示唆されている¹⁾。IFN- γ や TNF- α 、IL-6 のような Th1 サイトカインは炎症を引き起こすが、一方 IL-4 や IL-10 のような Th2 サイトカインは抗炎症性に作用する。LCAP 療法により血清中の TNF- α や IL-15、RANTES が減少し、IL-4 や IL-10 レベルが上昇するとの報告もある¹¹⁾。さらに、UC での末梢血において活性化血小板が増加しており、P-selectin を介して好中球に刺激を与えて活性酸素産生能を増強しており、活性化血小板の血管内皮障害により組織への白血球浸潤を惹起している¹²⁾と示唆している報告もあり¹²⁾、LCAP 療法は活性化血小板を吸着除去することで好中球からの活性酸素の産生を抑制し、炎症症状の改善に寄与していると考えられている。

最近、安藤らは LCAP 療法により IFN- γ を産生する Th1 細胞を効率的に除去し、Th1/Th2 バランスを改善していることが、大腸粘膜局所の T 細

胞サブセットに影響を及ぼし、抗炎症効果を発揮していると考えている¹³⁾。またメモリー T 細胞を活性化抗原である CD45RO⁺CD4⁺細胞が主に粘膜内で Th1 サイトカインを産生しており、LCAP 療法により Th1 細胞を除去することは CD45RO⁺CD4⁺細胞を除去することと密接に関わっていると示唆している。さらに CD25⁺CD4⁺T 細胞は TGF- β を産生し強力に炎症反応を抑制しているが、LCAP を行うことにより CD25⁺CD4⁺T 細胞が産生していると報告している。

現在一般的に行われている通常の LCAP 療法では 1 回に 3 L の血液を処理し、全血液量の約半分に相当する¹⁴⁾。好中球が供給される主なプールは 3 系統が考えられており、骨髄プール、循環血液中プール、血管壁辺縁プールがある¹⁵⁾。これまでの報告では、LCAP 療法前後でリンパ球と単球は有意に減少するが、好中球数は変化がないと報告されている¹⁴⁾。

今回の 1.5 L 血液処理の時間経過における検討では、LCAP 療法により除去され減少した顆粒球、単球、リンパ球は、1.0-1.5 L 処理後に最小値となり、治療終了後に速やかに増加し、処理終了 30-60 分後に最大値となった。LCAP 療法により減少した顆粒球を補い、平衡を保つために血管壁辺縁プールおよび骨髄プールから循環血液中プールへと顆粒球が供給されたことが、速やかな顆粒球の増加の一因と考えられる。

また、減少した単球、リンパ球も同様に活性化されていない状態で供給され、炎症を引き起こす IFN- γ や TNF- α 、IL-6 のような Th1 サイトカインの産生を結果的に抑制し、さらに IL-4 や IL-10 の抗炎症性の Th2 サイトカインの産生能を高め、UC における炎症の改善に貢献しているものと考えられる。血小板に関しては 3 L の血液処理における LCAP 療法により約 35-45% の血小板が吸着除去されると報告されており⁹⁾¹⁴⁾、今回の 1.5 L 血液処理での血小板数の変化は、LCAP 施行前と比較して 1.5 L 処理後に 39.6% の減少を示しており、以前の報告と変わらないものであった。

今回の検討から、LCAP 療法を開始して血液処理量が 1 L 以上になると Th1 サイトカインを産生している炎症性に働く血球ばかりでなく、Th2 サイトカインを産生している抗炎症性に作用する血球も除去されていることが示唆され、治療効率の面で懸念される。このことから今回、これまでに行われている LCAP 療法の血液処理量の半分である 1.5 L の

血液処理を行い、臨床的有効性についても検討したところ、7例中5例(71.4%)に緩解が得られ、これまでの報告と遜色のない結果であった。また内視鏡的所見においても7例中6例(85.7%)に改善を認め、粘膜修復の面においても有効な治療方法であると考えられた。

PSL投与例では今回のLCAP療法により5例中4例(80%)で減量ないし離脱が可能であり、ステロイドナীব2例においても緩解することができたことは今後、ステロイド治療に代わりうる可能性があると考えられた。LCAP治療中にはとくに副作用の出現はなく、安全な治療法であった。

UC患者に対する1.5L血液処理LCAP療法は、炎症を引き起こす白血球を除去し抗炎症性に供給されてくる白血球をできる限り除去せず、通常行われるLCAPの約半分の時間と処理量での治療が可能となることから、UC患者に優しく臨床的にも安全で有効かつ効率的な治療法であると考えられた。

必要最小限の白血球を除去する1.5L血液処理LCAP療法は、UC患者への効率的な実施法と考えられた。

[文献]

- 1) Kanai T, Hibi T, Watanabe M: The logics of leukocytapheresis as a natural biological therapy for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 6 : 453-466, 2006
- 2) Sawada K, Muto T, Shimoyama T et al: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 9 : 307-321, 1997
- 3) Andoh A, Tsujikawa T, Inatomi O et al: Leukocytapheresis therapy modulates circulating T cell subsets in patients with ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* 9 : 270-276, 2005
- 4) Yamaji K, Yang K, Tsuda H et al: Fluctuations in the peripheral blood leukocyte and platelet counts in leukocytapheresis in healthy volunteers. *Ther Apher* 6 : 402-412, 2002
- 5) 棟方昭博: 潰瘍性大腸炎診断基準改定案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成9年度研究報告書: p. 96-99, 1998
- 6) Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 298 : 82-86, 1989
- 7) Matts SG: The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med* 30 : 393-407, 1961
- 8) Shirokaze J: Leukocytapheresis using a leukocyte removal filter. *Ther Apher* 6 : 261-266, 2002
- 9) Shibata H, Kuriyama T, Yamawaki N: Cellsorba. *Ther Apher Dial* 7 : 44-47, 2003
- 10) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K et al: Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 64 : 376-381, 1993
- 11) Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M et al: Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Apher* 16 : 74-81, 2001
- 12) Fukunaga K, Fukuda Y, Yokoyama Y et al: Activated platelets as a possible early marker to predict clinical efficacy of leukocytapheresis in severe ulcerative colitis patients. *J Gastroenterol* 41 : 524-532, 2006
- 13) Andoh A, Tsujikawa T, Inatomi O et al: Leukocytapheresis therapy modulates circulating T cell subsets in patients with ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* 9 : 270-276, 2005
- 14) Andoh A, Ogawa A, Kitamura K et al: Suppression of interleukin-1 β - and tumor necrosis factor- α -induced inflammatory responses by leukocytapheresis therapy in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 39 : 1150-1157, 2004
- 15) Yamaji K, Yang K, Tsuda H et al: Fluctuations in the peripheral blood leukocyte and platelet counts in leukocytapheresis in healthy volunteers. *Ther Apher* 6 : 402-412, 2002

1.5 L Blood-Processing-Volume Leukocytapheresis (1.5 L LCAP) for Ulcerative Colitis

Masaaki Shimada, Hiroaki Iwase, Tomoyuki Tsuzuki, Masayuki Okeya, Kyoko Kobayashi,
Yusuke Hibino, Hisanori Watanabe, Nobumitsu Ryuge and Hidemi Goto*

Abstract With the goal of establishing efficient leukocytapheresis (LCAP) for the treatment of ulcerative colitis (UC), in order to mainly remove the leukocytes that are attributable to inflammation and minimize removal of leukocytes supplied in an anti-inflammatory manner, we performed 1.5 L blood-processing-volume LCAP to treat 7 cases of moderate or severe UC and assessed its clinical efficacy and blood cell dynamics in peripheral blood. There was a clinical response in 5 (71.4%) of the 7 cases, and it was possible to reduce the dose of steroids or discontinue them in 4 (80%) of the 5 cases in which they were being used before LCAP. The changes in leukocyte count in peripheral blood showed a reduction from 7,971 (3,400–12,800)/ μL before LCAP to a minimum value of 3,443 (1,300–6,300)/ μL after 1.5 L processing, and the maximum value 30 minutes after the completion of processing was 12,900 (6,200–17,100)/ μL . Similar trends were also observed in regard to granulocytes, monocytes, and lymphocytes. There were no adverse effects. By removing the minimum number of leukocytes necessary, 1.5 L blood-processing-volume LCAP allows treatment in approximately half the time and with approximately half the processing volume in comparison with the LCAP that is usually performed. It is also a safe and effective treatment clinically, and it appears to be an efficient method for treating UC patients.