

# 潰瘍性大腸炎に対する1.5l血液処理白血球除去療法 (1.5l LCAP療法)の治療効果と長期予後についての検討

島田昌明 岩瀬弘明 都築智之 日比野祐介 龍華庸光  
齋藤雅之 横井美咲 平嶋昇 後藤秀実\*

IRYO Vol. 66 No. 5 (208-214) 2012

## 要旨

通常の白血球除去療法 (leukocytapheresis therapy : LCAP) (→213pを参照) は1回に3lの血液を処理するが、今回、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) に対する1.5l LCAP療法の治療効果と長期予後について検討した。中等症以上のUC10例を対象に1.5l LCAP療法を施行した。臨床的有効例は10例中8例 (80%) であった。治療後に大腸内視鏡検査を行った7例中6例 (85.7%) に内視鏡所見の改善が得られた。ステロイド剤の減量ないし離脱が可能となったのは8例中6例 (75%) であった。ステロイドナীব2例は寛解し良好な経過であった。寛解導入した8例の長期予後は再燃5例 (平均 $12.2 \pm 11.5$ カ月)、寛解維持3例 (平均 $47.7 \pm 34.4$ カ月) であった。寛解維持例は治療後のMatts' gradeが低く ( $1.67 \pm 0.58$ )、狭帯域光観察 (narrow band imaging : NBI) 拡大観察において粘膜再生が認められ、超音波内視鏡検査では粘膜浮腫が軽度であり、生検病理所見は炎症細胞浸潤が軽微な傾向であった。副作用は認めなかった。1.5l LCAP療法は安全かつ有効な治療法である可能性があり、粘膜再生や粘膜浮腫の軽快が得られた症例では良好な長期予後が得られると思われた。

キーワード 潰瘍性大腸炎, 白血球除去療法, 1.5l血液処理, 長期予後

## 緒言

近年、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) の治療において、内視鏡観察がUCの病態把握に役立つのみならず、治療効果を予測する上で極めて重要であり、さらに治療により内視鏡的粘膜治癒が得られるかどうかによりその後の臨床経過に大きな影響を及ぼすと報告されてきている<sup>1)2)</sup>。新しい診断法として登場した (narrow band imaging : NBI) を含

めた画像強調内視鏡検査はUCのサーベイランスに有用であり、またUC粘膜の活動性評価や治療効果、寛解維持効果予測についても検討されてきている<sup>3)~5)</sup>。さらに超音波内視鏡検査については、腸管壁への炎症波及の程度を観察可能なことから治療方針の決定に役立つとの報告<sup>6)</sup>や、UCのシクロスポリンA (cyclosporin A : CsA) に対する治療反応性を瞬時にかつ正確に判断できる方法として優れているとの報告<sup>7)</sup>がなされている。このように内視鏡

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23年10月13日受付, 平成24年3月9日受理)

The Evaluation of Clinical Effects and Long-term Prognosis of 1.5l Blood Processing Leukocytapheresis Therapy (1.5l LCAP Therapy) in Patients with Ulcerative Colitis

Masaaki Shimada, Hiroaki Iwase, Tomoyuki Tsuzuki, Yusuke Hibino, Nobumitsu Ryuge, Masashi Saito, Misaki Yokoi, Noboru Hirashima and Goto Hidemi\*, Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, \*Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Key Words : ulcerative colitis, leukocytapheresis, 1.5l blood processing, long-term prognosis

所見は治療効果を予測するのみならず、内視鏡的粘膜治療が達成されると長期の寛解維持や病変の治療が期待され、再燃のリスクが軽減できることから、UC治療の目標となってきた。

われわれは1.5l血液処理白血球除去療法 (leukocytapheresis therapy: LCAP) について、炎症に参与している白血球を主に除去する一方、LCAP療法にともない供給されてくる抗炎症性の白血球除去は最小限に抑えられることから、臨床的に安全で有効かつ効率的な治療法であることを報告した<sup>8)9)</sup>。

これまで血球成分除去療法の治療効果についての報告<sup>10)11)</sup>は多くみられるが、血液処理量に関する検討、NBI拡大観察や超音波内視鏡検査を含む内視鏡所見と長期予後との関係についての報告は少ない。そのため、今回、1.5l LCAP療法の治療効果と内視鏡的粘膜治療からみた長期予後について検討を行った。

## 方 法

### 1. 対象症例

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UCの診断基準<sup>12)</sup>に該当し、重症度分類が中等症以上で、病変の拡がりが大腸炎型または左側大腸炎型の症例を対象とした。国立病院機構名古屋医療センターでの臨床研究審査委員会で承認され、当院で患者の同意を文書にて取得した2005年12月から2006年9月までの10例を登録した。

LCAP療法前に大腸内視鏡検査を施行し、Matts<sup>13)</sup>の内視鏡分類を用い、大腸粘膜の内視鏡的評価を行った。

結果は、平均値±標準偏差 (mean±SD) もしくは最小値と最大値で示した。

症例の内訳は男性6例、女性4例で年齢は36.8±14.2歳 (22-64歳) であった。病変の拡がりは大腸炎型4例、左側大腸炎型6例で、重症度は重症3例、中等症7例であった。Rachmilewitzら<sup>14)</sup>によるClinical activity index (CAI) スコアはLCAP療法前が10.1±4.0 (5-18) であった。Mattsの内視鏡分類は治療前ではGrade 4が4例、Grade 3が6例であった。

### 2. 治療方法

LCAPは旭化成メディカル社製の白血球除去器 (セルソーバE<sup>®</sup>)<sup>15)16)</sup>を使用し、1回の血液処理量

は1.5lとした。1週間に1回 (重症の場合は第1週目のみ2回) の頻度で、5回 (1クール) のLCAPを行い (7例)、効果不十分な場合は10回 (2クール) 施行した (3例)。全例に5-アミノサリチル酸製剤が投与され、プレドニゾロン (prednisolone: PSL) はLCAP療法前、10例中8例に投与され、投与量は12.9±9.4mg/日であった (0-30mg/日)。

### 3. 臨床的効果

LCAP療法終了時のCAIスコアが4以下になった場合を臨床的寛解とした。また、LCAP療法終了から2週間以内および経過観察時に大腸内視鏡検査を施行し、大腸の粘膜状態を観察した。4例 (LCAP療法終了時の寛解3例、非寛解1例) には経過観察時にNBI拡大観察と超音波内視鏡検査を施行した。直腸生検組織所見をRiley分類<sup>17)</sup>により評価した。

## 結 果

### 1. 臨床的有効性

1.5lの血液処理を行ったLCAP療法終了時のCAIスコア寛解導入率は80% (8/10) であった。治療後に大腸内視鏡検査の同意が得られた7例 (臨床的寛解6例、非寛解1例、LCAP療法終了時のプレドニゾロン (PSL) 投与量は3.9±2.4mg/日で、PSL離脱1例、ステロイドナリーブ1例を含む) で大腸粘膜について検討すると、7例中6例 (85.7%) に内視鏡所見の改善が得られた。LCAP療法後のPSL減量・離脱率は75% (6/8) であった。ステロイドナリーブ2例はPSLを使用することなく寛解した。LCAP療法中の副作用は認めなかった。

臨床的効果因子について、非寛解例は寛解例と比べ年齢が高く、PSL投与量が多く、CAIスコアが高く、Matts' gradeが高い傾向であった (表1)。

### 2. 長期予後

LCAP療法終了時に寛解導入した8例の長期予後としては再燃を5例 (12.2±11.5カ月) に、寛解維持を3例 (47.7±34.4カ月) に認めた。

寛解維持例の治療後のMatts' gradeは低く (1.67±0.58)、再燃例では高い (2.33±0.58) 傾向であった (図1)。

表1 臨床的効果因子

	寛解例 (n=8)	非寛解例 (n=2)
年齢	34.1±14.4	41, 54
PSL (mg/day)	8.5±7.9	5, 30
CAI	9.4±3.9	10, 16
Matts' grade	3.3±0.5	4, 4

数値は平均値±標準偏差 (mean±SD) もしくは最小値と最大値で示した。

CAIスコアが4以下になった場合を臨床的寛解とした。

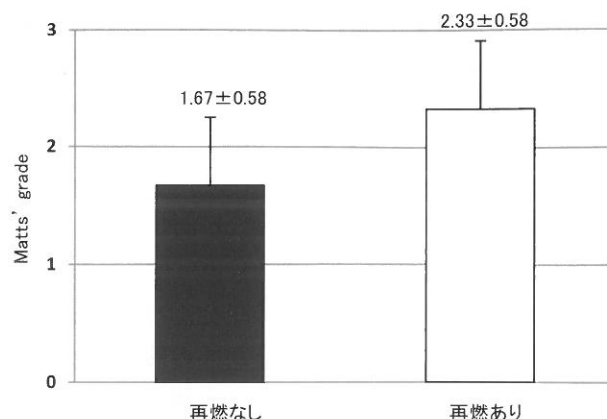


図1 再燃の有無による治療後の Matts' grade

### 3. 症例提示 (図2)

寛解維持例：29歳，女性，再燃寛解型，左側大腸炎型，中等症。LCAP療法前のCAIスコアは9で，内視鏡観察では著明な浮腫とびらんを認めた。LCAP療法後にはCAIスコアは3となり，内視鏡所見でも浮腫は改善し血管透見像が出現した。NBI拡大観察を行うと粘膜表層の蜂巢状血管構造を有する粘膜再生を認めた。超音波内視鏡検査では粘膜浮腫は軽度であった。

再燃例：22歳，男性，再燃寛解型，全大腸炎型，

中等症。LCAP療法前のCAIスコアは11で，内視鏡観察では地図状の深掘れ潰瘍の多発を認めた。LCAP療法後にはCAIスコアは2と改善したが，内視鏡所見では潰瘍は縮小傾向を認めたが残存していた。

### 4. 病理所見

治療後の再燃の有無によって，直腸の生検病理所見を Riley's grade で検討した。寛解維持例の Riley's

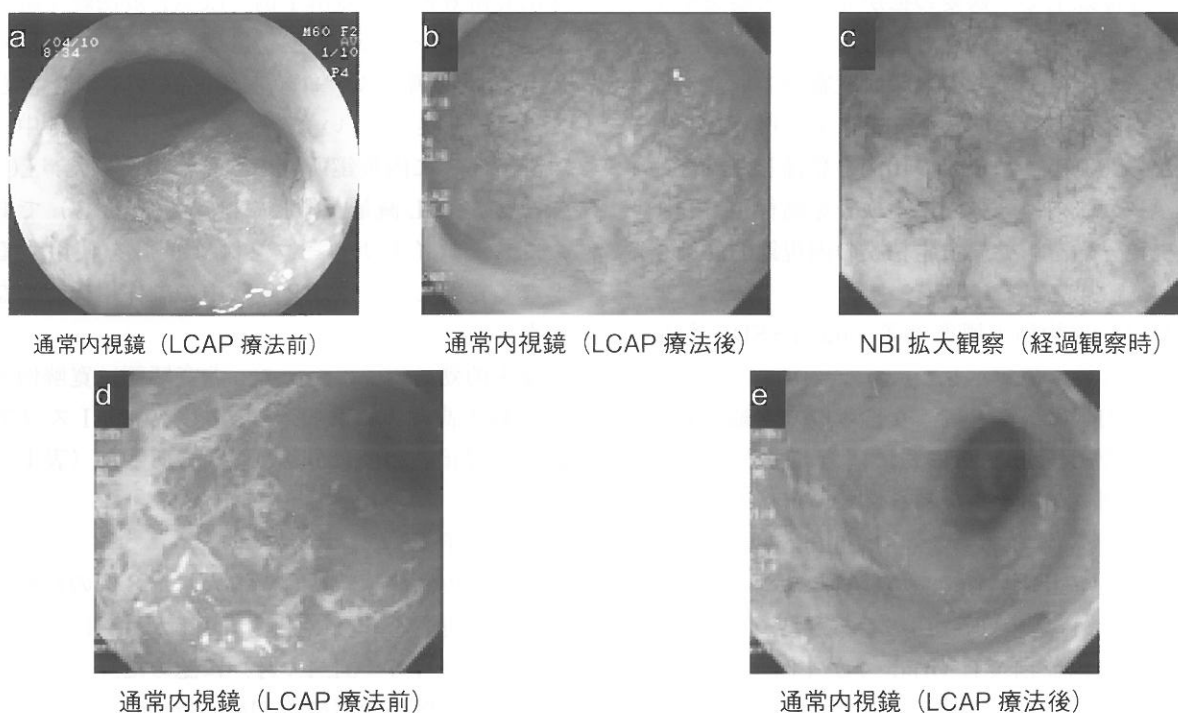
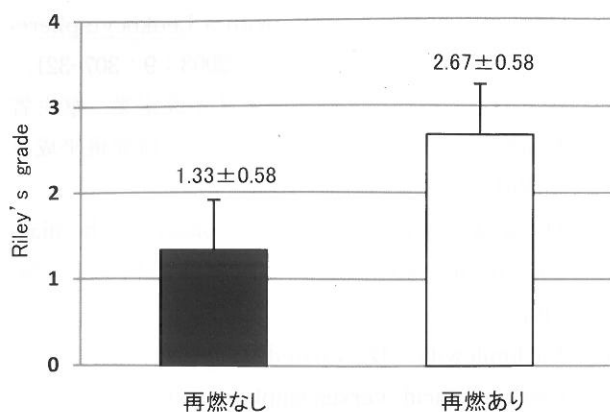


図2 症例提示

寛解維持例(上段)：LCAP療法前の内視鏡観察で著明な浮腫とびらんを認めた(a)。LCAP療法後には浮腫は改善し血管透見像が出現した(b)。NBI拡大観察を行うと粘膜表層の蜂巢状血管構造を有する粘膜再生を認めた(c)。

再燃例(下段)：LCAP療法前の内視鏡観察で地図状の深掘れ潰瘍の多発を認めた(d)。LCAP療法後には潰瘍は縮小傾向を認めたが残存していた(e)。



Grade 1 : 軽度の炎症細胞浸潤を認める。  
 Grade 2 : 中等度の炎症細胞浸潤を認める。  
 Grade 3 : 軽度の組織破壊をともなう著明な炎症細胞浸潤を認める。  
 Grade 4 : 明らかな組織破壊をともなった高度な炎症細胞浸潤を認める。

図3 再燃の有無による治療後の Riley's grade

gradeは低く ( $1.33 \pm 0.58$ ), 炎症細胞浸潤が軽微であったのに対し, 再燃例では Riley's gradeは高い ( $2.67 \pm 0.58$ ) 傾向であった (図3)。

## 考 察

UCにおけるLCAP療法の治療効果の機序については解明されてきているが, 血液処理量などさらなる検討が必要であると報告されている<sup>18)</sup>。また, 通常のLCAP療法では1回に3lの血液を処理<sup>11)</sup>するが, 血液処理量に関する詳細な報告も少ない。われわれは, LCAP療法における末梢血中の白血球数の変化は1.0-1.5l血液処理後に最小値となり, 血液処理終了30分後に最大値となり, 白血球分画中の顆粒球, 単球, リンパ球についても同様の傾向であり, そのことから, 血液処理量が1l以上になると炎症性に働く血球 (Th1サイトカイン産生) ばかりでなく, 抗炎症性に作用する血球 (Th2サイトカイン産生) も除去されていることが示唆され, 治療効果や治療効率, 副作用の面で懸念されることを報告した<sup>8)9)</sup>。

通常のLCAP療法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に対し7割以上の改善効果を示すことが報告されている<sup>11)</sup>。今回, 1.5lの血液処理を行ったLCAP療法において10例中8例 (80%) に臨床的寛解が得られ, また内視鏡的所見においても7例中6例

(85.7%) に粘膜修復や粘膜治癒への改善を認めたこと, 副作用がなかったことから, 通常のLCAP療法の半分の血液処理量でもこれまでの報告と比べて遜色のない有効な治療方法であったことは意義深いと考えられる。しかしながら, 寛解例と比べ非寛解例は, 年齢が高く, PSL投与量が多く, CAIスコアが高く, 治療前のMatts' gradeが高い傾向であることが挙げられ, そのような症例では治療法の追加や工夫が必要であると思われた。また治療によりMatts' gradeが改善し, 内視鏡的粘膜治癒を認めた症例では良好な長期予後が得られた。さらにNBI拡大観察に関して, 松本<sup>3)</sup>らはNBIによる拡大観察を行った時にUC粘膜浅層の微小血管が観察されない部位では観察される部位よりも炎症細胞浸潤が中等度や高度であり, 杯細胞の減少頻度が高度であることから, 微小血管の有無は炎症細胞浸潤の間接的指標の可能性があると報告している。今回の症例のなかでも, NBI拡大観察で粘膜表層の蜂巢状血管構造を有する粘膜再生を認め, 超音波内視鏡検査にて粘膜浮腫が軽度であった症例では寛解が維持されたことから, NBI拡大観察や超音波内視鏡検査を行い粘膜治癒や粘膜浮腫の状態を確認することは再燃を予測する上で重要であると考えられた。

今回は少数例なので有意差は検討できないが, UCに対する1.5l LCAP療法は通常のLCAP療法と同様に安全かつ有効で, さらに効率的な治療法である可能性があると思われた。内視鏡所見はUCの病態把握に極めて重要であり, 治療効果や長期予後の予測に必要不可欠であると考えられた。

## [文献]

- 1) Kane S, Lu F, Kornbluth A et al. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 796-800.
- 2) 平井郁仁, 松井敏幸. 粘膜治癒からみた潰瘍性大腸炎の治療. *消臨* 2010; 13: 78-83.
- 3) 松本主之, 工藤哲司, 江崎幹宏ほか. 大腸の新しい内視鏡診断 炎症性疾患に対する narrow band imaging (NBI). *胃と腸* 2008; 43: 893-900.
- 4) 渡辺憲治, 十河光栄, 森本謙一ほか. 炎症性腸疾患の診断における AFI, NBI の有用性を検討する. *G. I. Res* 2009; 17: 236-40.
- 5) van den Broek FJ, Fockens P, van Eaden S et

- al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 108-15.
- 6) CHO Eisai, 森川宗一郎, 釜口麻衣ほか. 超音波内視鏡で探る潰瘍性大腸炎の深部変化. *消内視鏡* 2006 ; 18 : 1322-8
- 7) Watanabe O, Ando T, El-Omar EM et al. Role of endoscopic ultrasonography in predicting the response to cyclosporin A in ulcerative colitis refractory to steroids. *Dig Liver Dis* 2009 ; 41 : 735-9.
- 8) 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之ほか. 潰瘍性大腸炎に対する1.5L血液処理白血球除去療法 (1.5L LCAP療法). *医療* 2005 ; 61 : 589-94.
- 9) Shimada M, Iwase H, Tsuzuki T et al. A Pilot Study of Leukocytapheresis Efficacy With 1.5 Liter Blood Processing Volume in Patients with Ulcerative Colitis. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 368-73.
- 10) Kanai T, Hibi T, Watanabe M. The logics of leukocytapheresis as a natural biological therapy for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2006 ; : 453-66.
- 11) Sawada K, Muto T, Shimoyama T et al. Multi-center Randomized Controlled Trial for the Treatment of Ulcerative Colitis with a Leukocytapheresis Column. *Curr Pharm Des* 2003 ; 9 : 307-321.
- 12) 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. 1998 : 96-9.
- 13) Matts SG. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med* 1961 30 : 393-407.
- 14) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989 ; 298 : 82-6.
- 15) Shirokaze J. Leukocytapheresis using a leukocyte removal filter. *Ther Apher* 2002 ; 6 : 261-66.
- 16) Shibata H, Kuriyama T, Yamawaki N et al. Cellsorba. *Ther Apher Dial* 2003 ; 7 : 44-7.
- 17) Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 1383-9.
- 18) 井上秀俊, 齋田裕子, 青木裕史ほか. 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法 (LCAP) の作用メカニズム. *日アフエレス会誌* 2011 ; 30 : 33-8.

## The Evaluation of Clinical Effects and Long-term Prognosis of 1.5 l Blood Processing Leukocytapheresis Therapy (1.5 l LCAP therapy) in Patients with Ulcerative Colitis

Masaaki Shimada, Hiroaki Iwase, Tomoyuki Tsuzuki, Yusuke Hibino, Nobumitsu Ryuge,  
Masashi Saito, Misaki Yokoi, Noboru Hirashima and Hidemi Goto

**Abstract** We investigated the efficacy and long-term prognosis of leukocytapheresis therapy with 1.5 l of blood processing (1.5 l LCAP therapy) for ulcerative colitis (UC). A total of 10 UC patients with moderate or greater severity were treated with 1.5 l LCAP therapy. Of the 10 patients, 8 (80%) achieved clinical improvement and endoscopic improvement was noted in 6 out of 7 patients (85.7%). Dose reduction or withdrawal of steroids was possible in 6 out of the 8 patients (75%). The 2 steroid-naïve patients achieved remission and had a favorable clinical course. As to long-term prognosis, 5 patients relapsed (mean 12.2±11.5 months) and 3 maintained remission (mean 47.7±34.4 months). The patients who had achieved and maintained remission had lower Matts' grade (1.67±0.58) after 1.5 l LCAP therapy, mucosal regeneration on observation with a narrow band imaging, improved mucosal edema on examination with endoscopic ultrasonography, and slight infiltration of inflammatory cells on examination of biopsy specimens. No side effect was observed. Therefore, 1.5 l LCAP therapy is a safe and effective therapy, and provided good long-term prognosis in patients who had achieved mucosal regeneration and improvement of mucosal edema.

### 今月の 用語 隣に伝えたい 新たな言葉と概念

#### 【白血球除去療法 (LCAP)】

- 英 leukocytapheresis
- 略 LCAP
- 類 顆粒球吸着除去療法 (granulocyte apheresis ; GCAP)

#### 〈解説〉

血球成分除去療法 (cytapheresis ; CAP) の中に、LCAP と GCAP がある。両者とも血液透析と同じシステムを用い、一度血液を体外に導く。体外で血液を特殊なカラムに通し、そのカラムに LCAP であれば白血球を、GCAP であれば白血球の中の顆粒球を吸着させることにより除去し、その後血液を体内に戻す。これらの治療法は、他の治療に抵抗性の潰瘍性大腸炎と関節リウマチに保健適応となっている。LCAP と GCAP のどちらがより有効であるかは現時点では明らかになっていない。

CAP は、免疫異常による炎症病態を呈する疾患に対し、その免疫異常の中核となる白血球あるいは顆粒球を選択的に除去するという考え方に基づいている。循環動態が安定している患者であれば、ステロイドや免疫抑制薬に比して副作用が少ない利点がある。週1回で5クルールの治療が基本とされているが、継続して CAP 療法が必要な場合には、血液透析と同じように血管シャントを作成する必要があることもある。

(国立病院機構東京医療センター 大島 久二) 本誌208p に記載