

# 11 顆粒球吸着療法が奏功した長期間再燃緩解を繰り返した難治性潰瘍性大腸炎(UC)の1例

長野市民病院内科<sup>1)</sup>, 臨床工学科<sup>2)</sup>

床尾万寿雄<sup>1)</sup>, 長谷部 修, 古田精市, 清水健一, 福留美和<sup>2)</sup>

## はじめに

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)の治療には薬物療法としてステロイド剤とともにサラゾスルファピリジン, 5-アミノサリチル酸製剤が基本治療薬として使用されており, 無効例には免疫抑制剤も使用され, 難治例・劇症例には手術も施行されるが, 最近白血球除去療法の有効性が発表されている<sup>1,2)</sup>. 今回, 5年間再燃緩解を繰り返している難治性UCに白血球除去療法の一つである顆粒球吸着療法(granulocytapheresis: GCAP)を施行し奏功した1例を経験したので報告する.

## 症例

患者: 69歳, 女性.

主訴: 腹痛, 下痢・粘血症.

家族歴: 特記事項なし.

既往歴: 子宮筋腫で手術(40歳)

現病歴: 平成7年7月中旬頃より下血・粘血症が出

現し, 8月9日初診, 左側結腸型の重症の潰瘍性大腸炎(UC)と診断された. ステロイド剤とサラゾピリンで軽快するもサラゾピリンは薬疹で中止となった. その後, 平成8年3月, 平成10年1月に再燃しステロイド剤増量にて軽快, 一時メサラジンのみとなったが平成11年3月, 平成11年8月, 平成12年1月と再燃緩解を繰り返しステロイド離脱困難な難治性UC例であった. 平成12年3月強迫神経症を併発しステロイド中止, メサラジンのみで治療継続された. しかし, 平成12年6月より再燃し1日30回におよぶ下痢・血便, 腹痛のため平成12年7月12日入院となった.

入院時現症: 身長152 cm, 体重47 kg, 体温37.8°Cと軽度の発熱, 脈拍110回/分と頻脈を認めた. 血圧116/72 mmHg, 脈拍110/分, 整. 意識は清明. 結膜に貧血, 黄疸なし. 口腔内に異常を認めない. 甲状腺腫大なし. 表在リンパ節は触知せず. 胸部では呼吸音正常で, ラ音, 心雑音は認めなかった. 腹部で左下腹部に圧痛を認めたが筋性防御はなく腸雑音は

表 臨床検査成績

Urine		Chemistry			
SG	1.010	T.P	6.2 g/dl	Na	136 mEq/l
protein	(-)	Alb	3.2 g/dl	K	3.4 mEq/l
sugar	(-)	ZTT	8.1 KU	Cl	95 mEq/l
OB	(-)	TTT	1.9 KU	Ca	8.6 mg/dl
keton	(-)	T.Bil	0.5 mg/dl	P	3.8 mg/dl
		GOT	13 IU/l	Glu	153 mg/dl
<b>FOB</b>		GPT	14 IU/l	HbA1c	5.9 %
免疫法	(+)	LDH	142 IU/l	Fe	27 µg/dl
		ALP	313 IU/l	UIBC	106 µg/dl
<b>CBC</b>		γ-GTP	16 IU/l	TIBC	133 µg/dl
RBC	526 x10 <sup>4</sup> /µl	ChE	128 IU/l	Ferritin	256.8 ng/ml
Hb	14.4 g/dl	T.Chol	122 mg/dl		
Hct	43.9 %	T.G	63 mg/dl	<b>Serology</b>	
WBC	9000 /µl	Amy	34 IU/l	STS	(-)
Plt	37.2 x10 <sup>4</sup> /µl	CK	62 IU/l	HBsAg	(-)
		BUN	12 mg/dl	HCV Ab	(-)
<b>ESR</b>		Cr	0.7 mg/dl	CRP	15.5 mg/dl
1hr/2hr	80/112 mm	UA	2.8 mg/dl		

床尾万寿雄 長野市民病院 内科

〒381-8551 長野市大字富竹1333-1 TEL 026-295-1199

正常であった。肝脾触知せず、腹水の認めなかった。四肢に浮腫はなし。神経学的には明らかな異常は認めなかったが、精神的には抑鬱傾向であった。

臨床検査成績(表)：尿所見異常なし。便潜血(免疫法)は陽性。貧血は認めなかった。白血球数は9,000/ $\mu$ lと軽度増加、赤沈は80mm/1hrと著明に亢進し、CRP 15.5mg/dlと上昇していた。TP 6.2g/dl, Alb 3.2g/dlと軽度の低蛋白・低アルブミン血症を認め、ChE 128IU/l, T.Chol 122mg/dlと低栄養状態が示唆された。腎機能・電解質に異常はなく、血清鉄、フェリチン値も正常であった。

臨床経過(図1, 2)：入院時の腹部単純X線写真では結腸ガスの開大は認めなかった。第2病日に施行した大腸内視鏡検査(図3A)では直腸から左側結腸粘膜は易出血性でびらん、深堀れ潰瘍を多発性、広汎に認め、内視鏡の所見も強度であった。厚生省研究班の分類上活動期重症症例と区分され、絶食、完全中心静脈栄養とした。図1, 2に臨床経過、血液生化学所見の推移を示す。ステロイドで強迫神経症が悪化した既往があるためステロイドは再開せずメサラジンの継続に加え7月17日より顆粒球吸着療法(granulocytapheresis: GCAP)(アダカラム<sup>®</sup>)を施行した。方法は抗凝固剤はフサンを使用し、血液流量30ml/分で60分、週1回で連続5週間実施した。1回目のGCAP治療後CRP 5.5mg/dlと改善を認め、2回目治療後より下痢・血便、腹痛は軽快した。3回目のGCAP療法開始前には白血球数は7,100/ $\mu$ l、赤沈55mm/1hr、CRP 1.1mg/dlと炎症反応の改善を認めたものの、4回目のGCAP療法開始前の大腸内視鏡所見では、潰瘍の改善は認められるも粘膜は脆弱で接触により容易に出血がみられた。しかし自覚症状はさらに軽快し、4回目治療後経口摂取可能となった。

5回目治療後、ESR 73mm/1hr, CRP 2.5mg/dlと炎症所見は軽度増悪がみられたが、TP 7.0g/dl, Alb 3.9g/dl, ChE 220IU/l, T.Chol 184mg/dlと低蛋白・低アルブミン血症、低栄養状態は改善され、内視鏡上もびらん、潰瘍はさらに改善がみられた(図3B)。その後精神状態も安定したためステロイド治療が再開され、下痢・便性状は著明に改善し、検査成績もほぼ正常となった。ステロイド減量するも再燃はなく、内視鏡上は炎症性ポリープの形成がみられるものの非活動期と判定され、少量のステロイドとメサラジン併用で退院となった。

### 考案

潰瘍性大腸炎は持続性または反復性の粘血・血便を主症状とし、粘膜にびらんや潰瘍を形成する、大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症性疾患で、1973年厚生省により特定疾患に指定された難病である。近年その患者数は増加の傾向にあり、臨床的には全身症状がほとんどない軽症例から、高熱と多量の粘血下痢で急激に症状が悪化する劇症例まで多彩であるが、いずれも緩解と再燃を繰り返すことが多い慢性難治性疾患である。現在その治療法はステロイド剤およびサラソスルファピリジンや5-アミノサリチル酸製剤を基本薬として使用する治療指針が提案されている。しかし無効例やステロイド離脱困難例には免疫抑制剤も使用され、難治例・劇症例には外科治療が必要になることもある。

最近難治例に対して、自己免疫疾患に対して行われていた体外循環治療法(extracorporeal circulation therapy: ECCT)を応用した白血球除去療法が試みられ良好な成績が報告されている<sup>1-3)</sup>。白血球除去療法はステロイドでコントロールできない免疫反応を

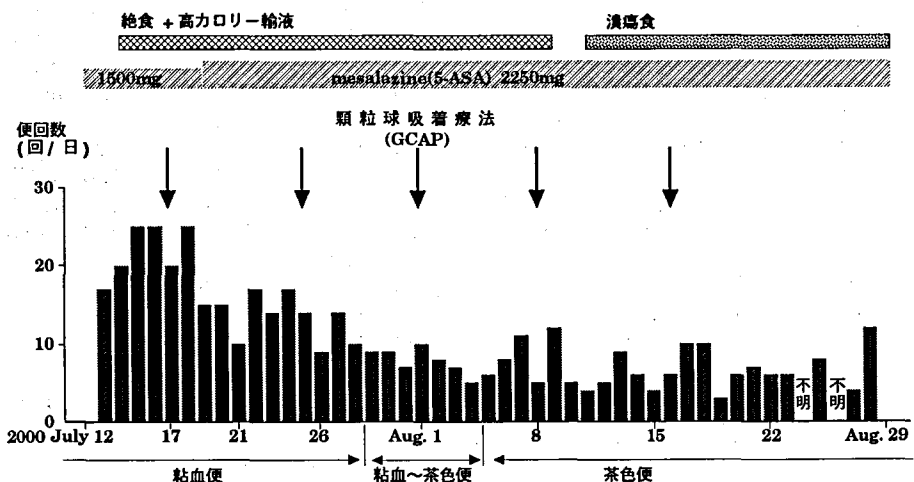


図1 臨床経過 (1) - 便回数と性状 -

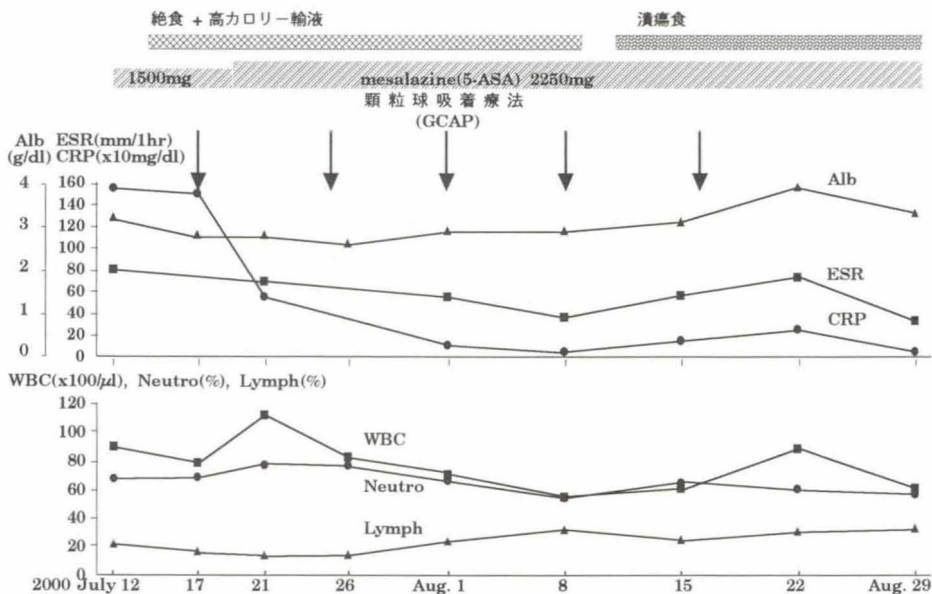
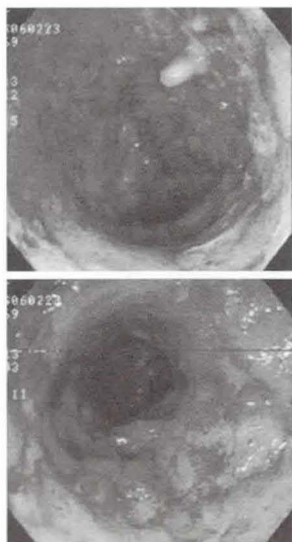


図2 臨床経過 (2) - 検査成績の推移 -

A. 顆粒球吸着療法 (GCAP)前



B. 顆粒球吸着療法 (GCAP)後

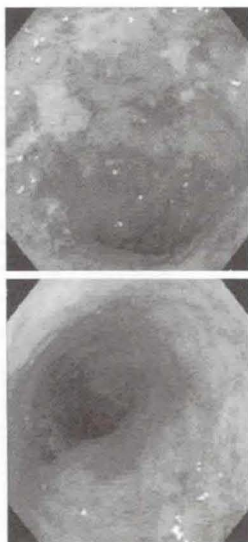


図3 臨床経過 大腸内視鏡所見

制御するために、その主役を担う白血球を体外に除去して、炎症の軽減を狙った新しい免疫療法である。その方法により1)極細ポリエステル繊維を充填した白血球除去器により非特異的に白血球を吸着除去する膜式白血球除去療法(leukocytapheresis: LCAP), 2)酢酸セルロースビーズを充填したカラム(G-1カラム)で顆粒球の選択的吸着・除去をする顆粒球除去療法(granulocytapheresis:GCAP), 3)細胞を比重の差によ

て分離する遠心分離法、が臨床応用されている。このうちGCAP療法が1999年にアダカラム®(日本抗体研究所)として保険医療材料に承認された。今回、このアダカラムを吸着体とした直接血液灌流型カラムを用いて、週1回で連続5週間による治療を試みたが、2回の治療で自覚症状の改善が得られ、3回の治療で検査成績も軽快し、5回の治療後には内視鏡的にも改善が確認された。

GCAP有効例とステロイド投与量の検討ではステロイド総投与量とは関係ないがGCAP開始直前2週間に大量のステロイドが投与された症例では無効例が多いとされている<sup>4)</sup>。本例は再燃緩解を繰り返している難治性UC例であるが、ステロイドの副作用と考えられる強迫神経症のため4か月ステロイドを中止していたことがGCAP療法に好影響を与えた可能性がある。また、内視鏡所見では深掘れ潰瘍と偽ポリポーシスを伴う病変を認めた例では無効とされているが<sup>4)</sup>、本例では深掘れ潰瘍は認めるものの偽ポリポーシスは明らかではなく、GCAPにより局所での炎症反応がコントロールされたものと考えられる。GCAPの抗炎症作用としては炎症性細胞(顆粒球・単球)の選択的吸着、カラム内での活性酸素などの放出、細胞の機能変化などが推定されている(図4)<sup>5)</sup>。UCの活動期炎症大腸粘膜局所においては、活性化された顆粒球が末梢血から浸潤し、腸管粘膜の傷害の主役を演じていると考えられている。一方、腸管局所さらに全身的なサイトカイン産生のアンバランスがそれら活性化された顆粒球の産生と腸管局所への浸潤を誘導するという悪循環が生じて

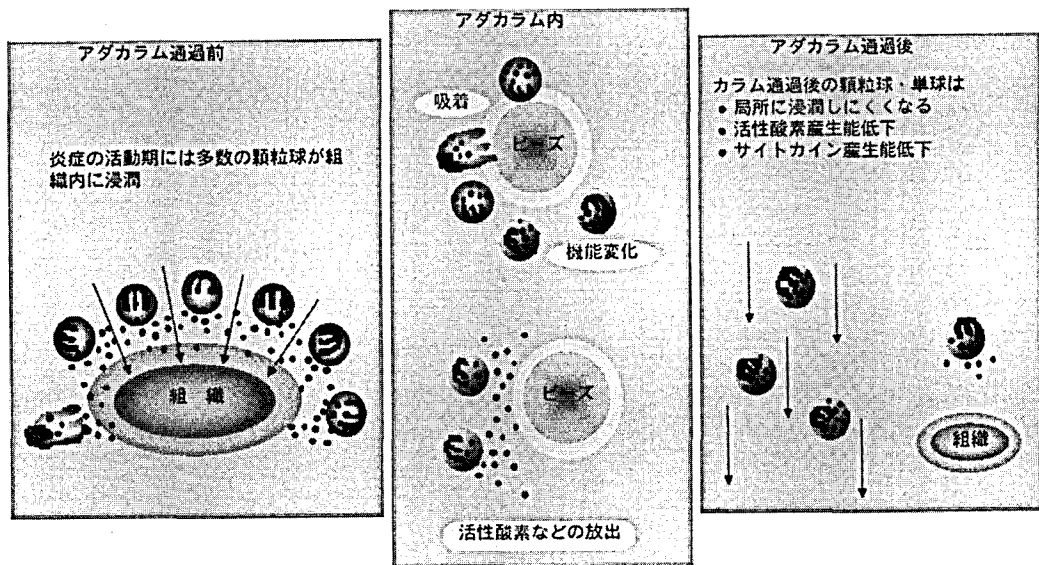


図4 アダカラムの抗炎症作用メカニズム  
(アダカラムパンフレットより)

いると考えられる。従ってアダカラムを用い活性化された顆粒球を除去あるいは機能変化させることは、この悪循環を遮断して炎症を沈静化させUCの病態を改善させる、いわゆる免疫調整療法といえる。

白血球除去療法の副作用は本例では認めなかったが、報告例では発熱、頭痛、めまい、顔面発赤など軽微なものであり<sup>9)</sup>、ステロイドの様な重篤なものではなく、この面でも有用である。

#### 結語

本治療法施行中に有害事象は認めず、再燃緩解を繰り返す難治性UCに対して顆粒球吸着療法は有効な手段と考えられる。活動期UC治療法として従来の薬物療法より副作用も少なく、今後、治療方針を選択する上で考慮すべきである。

#### 文献

- 1) 澤田康史, 他: 炎症性腸疾患の白血球除去療法. 内科 77 : 287-292, 1996
- 2) 澤田康史, 他: 潰瘍性大腸炎に対する白血球系細胞除去療法. 日本アフェレシス学会雑誌 18 : 99-104, 1999
- 3) Sawada K, et al : Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 30 : 322-329, 1995
- 4) 鈴木康夫, 他: ビーズを用いた白血球系細胞除去療法—活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の有効性について. 日本アフェレシス学会雑誌 19 : 17-23, 2000
- 5) Harris ED Jr: Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med. 1990 ;322:1277-89.
- 6) 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—. 日本アフェレシス学会雑誌 18 : 117-131, 1999