

より除外した。治療に期待できる有効性と治療に伴い起こる可能性のある副作用を説明し、また、本治療研究を患者の意志でいつでも中止できそれによって不利益な扱いを受けないことを治療開始前に口頭と書面で患者に十分説明した後、患者の同意を得、除外患者、適応患者、治療方法、有効無効の評価は両治療とも以前の報告2に準じた。後、コントローラー委員会に電話またはFAXで登録し、その治療割付に従って治療を開始した。

コントローラー委員会は、治療施設の17施設とは別に独立して割付と統計処理を担当した。その委員会により、UC患者は、重症度、罹患範囲、臨床経過、難治の有無、性別、年齢、体重、罹病期間、プレドニン生涯投与量、合併症の有無、本治療研究前の治療、既往歴の有無で両群に差がないよう、PSL群とLCAP群に振り分けられた。

計95名の患者が登録され、対象患者は本治療研究割り付け委員会により、病態別に平等に割り付けられた。除外症例の理由別の症例数は、PSL群で、割り付け後の患者の試験拒否7例、後大腸クローン病と診断し直された1例と、スレロイドパルス療法を行った1例の計9症例であった。LCAP群では、病棟で誤って転倒し硬膜外血腫をつくった患者1例(体外循環治療が抗凝固剤の投与を伴うので危険と判断され中止した)、登録時に中等症と主治医より登録申告があったが、治療研究開始直前の記録より判定したところ軽症にすでに改善していた1例、試験品以外のフィルターを使用した1例の計3例であった。その両群あわせた計12症例が除外となった。よって、残りの83症例で両治療の有効性・副作用・有用性の検討を行うこととした。

PSL群は、治療研究直前までの治療の有無に関係なく、PSL以外の投薬はそのまま、PSLのみ中等症患者には30～40 mg/日まで増量し、重症患者には60～80 mg/日まで増量し副作用・有効性の評価を行った。すでに中等症患者が30～40 mg/日、重症患者が60～80 mg/日のPSLの投薬を受けている場合は、過去のPSL投薬日数は関係なく、登録後の治療日を開始日とし、そのままの投与量で副作用・有効性の評価を行った。

LCAP群は、治療研究直前までの治療の有無に関係なく、PSLを含めた投薬はそのままとし、LCAP治療を開始した。ただし、LCAP治療開始2週間以内にPSLの増量や、免疫抑制剤の投与開始、また、他の薬剤の新たな開始がないこととし、副作用・有効性の評価を行った。

LCAPは、白血球除去器(旭メディカル社製セルソーバ® IBD 94)を用いた体外循環治療として行った。治療は、抗凝固化した患者全血より、局所組織障害の予備群と考えられる白血球全般をIBD 94膜に吸着させることにより除去し、白血球を除去した血液を再び患者に戻すon-lineの全血液灌流として行った。初期集中治療として週に1回計5回を、また有効であった患者に対しては、維持療法として約4週(2～6週)に1回の治療を継続した。治療の流速は毎分約50 mlで、治療時間を約1時間とした。1治療当たり計約3,000 mlの血液を処理し、LCAP治療で約 1.6×10^{10} 個の白血球を除去した。LCAPの抗凝固剤は、半減期約6分のフサン(蛋白分解酵素阻害剤)を使用した。

治療前より投与されている薬剤(特にステロイド剤)については、本治療に伴う症状の改善を見て、徐々に薬剤を減量し可能であれば中止した。また、治療研究中、投与薬剤の増量や免疫抑制剤やステロイド剤等の新たな薬剤投与は行なわなかった。

副作用の出現は、1) 軽度：出現した副作用に対し引き続き観察は必要であるが、治療必要としない場合、2) 中等度：出現した副作用に対し治療が必要となった場合、3) 高度：出現した副

作用によって後遺症が残ったり、生命を脅かす危険のある場合または、致死的な場合、の3段階に分け評価した。

治療効果は、1) 著効：臨床症状の改善と下部消化管内視鏡検査 (CF) 上緩解となり、食事摂取によっても症状の増悪がなく、SHが半分量以下に減量できた場合、2) 有効：集中治療期において、臨床症状が改善しSHが減量でき、CFで改善を認めた場合 (ただし緩解ではない)、3) 不変、4) 悪化の4群に分けて行なった。

今回の効果の判定は、LCAP群、薬物療法群とも治療前と3週間目 (LCAP群では緩解導入療法2回後) と6~7週間目 (LCAP群では緩解導入療法5回後) に行なった。

結果と考察： x²検定で患者の重症度、罹患範囲、臨床経過、難治の有無、性別、年齢、体重、罹病期間、プレドニン生涯投与量、合併症の有無、本治療研究前の治療、既往歴で両群に差は認めなかった。活動期療法における改善以上を示す有効率は、プレドニン群の37.5% (15/40) に比較し、白血球除去療法69.8% (30/43) と有意に高かった。副作用の出現率はプレドニン群67.5% (27/40) に比較し、白血球除去療法では23.3% (10/43) で有意に少なく、白血球除去療法の副作用自身も体外循環治療中の一時的なものであった。有用性は、プレドニン群で有用以上が35.0% (14/40) と比較し、白血球除去療法群は69.8% (30/43) で有意に高かった。今回のプレドニン多量療法群と白血球除去療法群に分けた無作為割り付け多施設共同研究において、潰瘍性大腸炎に対するLCAP治療活動期治療は、従来のPSLの多量療法より副作用が少なくかつ効果的な治療であることが分かった。UCの症状増悪持続因子が、すでに起こってしまった免疫の悪循環によるものであり、従来の薬剤治療 (SASP、SH、免疫抑制剤等) でその悪循環を絶ち切れない場合は、免疫異常の主因と思われる白血球を末梢血中より体外に直接除去し、細胞間の情報伝達を遮断し、過剰に起こっている免疫異常を止めるLCAPも考慮する必要があると思われた。しかし、いつも免疫の過剰反応だけが難治UCの増悪因子とは限らず、LCAPがオールマイティな治療である訳ではない。本治療が無効であれば、むやみにステロイドの量を増やすより、他の治療 (手術治療) を考慮する必要があると思われる。

結論： LCAPは、薬剤抵抗性UCの活動期治療として効果的であり、薬剤療法と手術療法の間に位置付けできる新しい治療法と考える。

参考文献：

1. K. Sawada, PS. Malchesky, Y. Nose: Available removal system: State of the art. "Therapeutic Hemapheresis in the 1990s. " (ed by UE Nydegger) Karger, Basel, Curr Stud Hematol Blood Transfus, 1990, 57: pp 51-113
2. K. Sawada, K. Ohnishi, S. Fukui et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol30: 322-329, 1995
3. 澤田康史, 大西国夫, 下山 孝ほか. 各個研究:IBDに対する白血球除去フィルターによる leucocytapheresis経過報告:厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書 (班長・武藤徹一郎), 1994 pp238-241
4. 下山 孝, 澤田俊夫, 天野國幹ほか:内科分科会、プロジェクト研究 Leukocytapheresis

療法の成績と評価：厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書
(班長・武藤徹一郎), 1995 pp71-75

5. 下山 孝、洲之内廣紀、天野國幹ほか：内科分科会、プロジェクト研究 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法、顆粒球吸着療法の有効性の検討：厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成7年度研究報告書(班長・武藤徹一郎), 1996 pp50-53
6. 下山 孝、澤田康史、大西国夫ほか：内科分科会、プロジェクト研究 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法、顆粒球吸着療法の有効性の検討：厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成8年度研究報告書(班長・下山 孝), 1997 pp37-40
7. Aoyama T, Ino Y, Ozeki M, et al. Pharma-cological studies of FUT-175, Nafamstat Mesilate. I Inhibition of protease activity in in vitro and in vivo experiments. 1984 Japan J Pharmacol 35: 203-227

研究課題： 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－

研究者氏名： 下山 孝、澤田康史、里見匡迪（兵庫医科大学第4内科）、田中隆夫、齋藤吉春（大館市立総合病院内科）、棟方昭博（弘前大学医学部第1内科）、吉田隆謙、樋渡信夫（東北大学医学部第3内科）、粕川豊司、大原守弘（福島医科大学第2内科）、朝倉 均、本間 照（新潟大学医学部第3内科）、木村 健、小祝宏文（自治医科大学消化器内科）、齋藤 康、鈴木康夫（千葉大学医学部第2内科）、長町幸雄、小板橋 宏（群馬大学医学部第1外科）、武藤徹一郎、名川弘一（東京大学腫瘍外科）、梅田 典、澤田俊夫（群馬県立がんセンター外科）、名川弘一、篠崎大（東京大学腫瘍外科）高後 裕、綾部時芳（旭川医科大学第3内科）、藤原研司、佐々木一圭（埼玉医科大学第3内科）、日比紀文、矢島知治（慶應義塾大学医学部内科）、高添和正（社会保険中央総合病院内科）、斉藤利彦、松浦弘和（東京医科大学第4内科）、福島恒男、藤井義郎（横浜市立市民病院外科）、馬場正三（浜松医科大学第2外科）、山崎雅彦、遠藤一夫（中野胃腸病院消化器外科）、馬場忠雄、佐々木雅也（滋賀医科大学第2外科）、八木田旭邦（近畿大学腫瘍免疫等研究所）、天野國幹、天野幹三（広島クリニック観音外科）、八尾恒良、松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器科）、金城福則、外間 昭（琉球大学医学部第1内科）

研究要旨： 潰瘍性大腸炎患者に対しプレドニン多量療法（PSL）群と顆粒球吸着療法（GCAP）群に分けた無作為割付け多施設共同研究を厚生省特定疾患難治性腸管障害調査研究班のプロジェクト研究として実施し、その効果と安全性を評価した。顆粒球吸着療法は平成7年2月より平成10年9月まで実施された。顆粒球吸着療法の活動期療法における改善以上を示す有効率は、プレドニン群の46.2%（24/52）に比較し、顆粒球吸着療法58.5%（31/53）とプレドニン群と比べ有意差はなかった。概括安全度はプレドニン群58.9%（33/56）に比較し、顆粒球吸着療法では89.8%（53/59）で有意に安全であった。また、顆粒球吸着療法の副作用自身も白血球除去療法と同様、体外循環治療中の一時的なものであった。有効率と概括安全度の両者を考慮した有用性は、プレドニン群で有用以上が44.2%（23/52）で、それと比較し、顆粒球吸着療法群は58.5%（31/53）で有意に高かった。

研究目的： 潰瘍性大腸炎患者に対しプレドニン多量療法（PSL）群と顆粒球吸着療法（GCAP）群に分けた無作為割付け多施設共同研究を厚生省特定疾患難治性腸管障害調査研究班のプロジェクト研究として実施し、その効果と安全性を評価すること。

研究方法： 1回の体外循環量を全血液量（約7.7 ml/100g体重）の40～80とし、血液循環速度を30ml/分とした以外、白血球除去療法の治療方法に準じて行った。

結果と考察： 顆粒球吸着療法の活動期療法における改善以上を示す有効率は、プレドニン群の46.2%（24/52）に比較し、顆粒球吸着療法58.5%（31/53）とプレドニン群と比べ有意差はなかった。概括安全度はプレドニン群58.9%（33/56）に比較し、顆粒球吸着療法では89.8%（53/59）で顆粒球吸着療法が有意に安全であった。また、顆粒球吸着療法の副作用自身も白血球除去療法と同様、体外循環治療中の一時的なものであった。有効率と概括安全度の両者を考慮した有用性は、プレドニン群で有用以上が44.2%（23/52）で、それと比較し、顆粒球吸着療法群は

58.5% (31/53)で顆粒球吸着療法において有意に高かった。治療期間中、顆粒球吸着療法群のステロイド投与量は薬剤群の半量以下で推移した。また、背景の層別臨床有用性比較において、罹患期間が5.3年以上、ステロイド生涯投与量が10 g以上、CRPが1.8 mg/dl以上の薬剤抵抗性と考えられる症例では、顆粒球吸着療法がステロイド治療群を有意に上回っていた。

結論： G-1カラムを用いたGCAPは、UC、特に薬剤抵抗性のUC患者活動期治療として有用な医療用具であると考えられた。

参考文献：

1. K. Sawada, PS. Malchesky, Y. Nose: Available removal system: State of the art. "Therapeutic Hemapheresis in the 1990s. " (ed by UE Nydegger) Karger, Basel, Curr Stud Hematol Blood Transfus, 1990, 57: pp 51-113
2. K. Sawada, K. Ohnishi, S. Fukui et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 30: 322-329, 1995
3. 澤田康史, 大西国夫, 下山 孝ほか. 各個研究: IBDに対する白血球除去フィルターによる leucocytapheresis 経過報告: 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書(班長・武藤徹一郎), 1994 pp238-241
4. 下山 孝, 澤田俊夫, 天野國幹ほか: 内科分科会、プロジェクト研究 Leukocytapheresis 療法の成績と評価: 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書(班長・武藤徹一郎), 1995 pp71-75
5. 下山 孝, 洲之内廣紀, 天野國幹ほか: 内科分科会、プロジェクト研究 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法、顆粒球吸着療法の有効性の検討: 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成7年度研究報告書(班長・武藤徹一郎), 1996 pp50-53
6. 下山 孝, 澤田康史, 大西国夫ほか: 内科分科会、プロジェクト研究 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法、顆粒球吸着療法の有効性の検討: 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成8年度研究報告書(班長・下山 孝), 1997 pp37-40

研究課題： クロウン病患者に対する白血球除去器を用いた白血球除去療法の効果の検討

研究者氏名： 小坂 正、澤田康史、下山 孝、里見匡迪 (兵庫医科大学第4内科)

研究要旨： クロウン病 (以下CD) 患者18例における白血球除去療法の有効性について検討した。また、集中治療後に緩解導入可能だった患者と緩解導入に至らなかった患者の2群に分けて、患者背景因子・flow cytometryによる細胞表面マーカーの変動・サイトカイン産生能・各種栄養指標・炎症指標・栄養摂取法について比較検討した。強化療法後18名中9名の患者さんが緩解となり、緩解率は50% (9/18)であったが、18人中14名にIOIBD, CDAIの改善 (つまり臨床症状の改善) を認め臨床症状の改善よりみれば有効率77.8% (14/18)であった。緩解となった9名中6名は本治療を加え平均38ヶ月間緩解を維持している。Flow cytometry検査ではHLADR⁺細胞%で代表とされる活性細胞が多いと効果が少なく、CD4⁺CD45RA⁺細胞%で代表とされるメモリーを持っていない細胞が、白血球除去療法によって増加してくる症例には効果的であることが分かった。末梢血のサイトカイン産生能では、治療前IL-2の産生能が高く、活動期療法を過ぎ維持療法に移行した後から、亢進していたIFN- γ の産生能が低下してくる患者群に本治療は有効であった。白血球除去療法有効例の栄養指標・炎症指標は、全治療期間を通じて改善した。白血球除去療法有効群症例では、白血球除去療法を継続しながら集中治療後、9例中5例に経口食事摂取が可能となった。

研究目的： クロウン病 (以下CD) 患者18例における白血球除去療法の有効性について検討した。

研究方法： クロウン病 (以下CD) 患者18例における白血球除去療法の有効性について検討した。また、集中治療後に緩解導入可能だった患者と緩解導入に至らなかった患者の2群に分けて、患者背景因子・flow cytometryによる細胞表面マーカーの変動・サイトカイン産生能・各種栄養指標・炎症指標・栄養摂取法について比較検討した。

結果と考察： 強化療法後18名中9名の患者さんが緩解となり、緩解率は50% (9/18)であったが、1年間に渡る緩解維持率は、1例の再発を認めたので44.4% (8/18)となった。しかし、緩解のみでなくIOIBD, CDAIの改善、臨床症状の改善の観点から評価すると、有効率は77.8% (14/18)になる。白血球除去療法で緩解となった9名中6名は本治療を継続したまま平均38ヶ月間緩解を維持している。患者背景因子よりみた治療抵抗因子は、病悩期間が長いこと、腸管狭窄を有することであった。Flow cytometryによる細胞表面マーカーの変動では、HLADR⁺細胞%で代表とされる活性細胞が多いと効果が少なく、CD4⁺CD45RA⁺細胞%で代表とされるメモリーを持っていない細胞が、白血球除去療法によって増加してくる症例には効果的であることが分かった。末梢血のサイトカイン産生能では、治療前IL-2の産生能が高く、活動期療法を過ぎ維持療法に移行した後から、亢進していたIFN- γ の産生能が低下してくる患者群に本治療は有効であった。白血球除去療法有効例の栄養指標・炎症指標は、全治療期間を通じて改善した。白血球除去療法有効群症例では、白血球除去療法を継続しながら集中治療後、9例中5例に経口食事摂取が可能となった。考察：本治療が比較的罹患期間の短い患者に効果があること、緩解に至った患者は白血球除去療法前にHLADR⁺細胞%で代表とされる活性細胞を多く持っていない。

また、治療に伴いCD4⁺CD45RA⁺細胞%で代表とされるメモリーを持っていない細胞が増えてくる。つまり、全身においてリンパ系細胞が感化される前に本治療を進めることにより、緩解導入・緩解維持が容易になると考えられる。

結論： 発症早期のクローン病に対して本療法を用いれば、クローン病の患者QOLを上げる治療になる可能性を持っている。

参考文献：

1. Morita N, Toki S, Muto T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 30 (Suppl 8): 1 1995.
2. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterol* 77:847, 1979.
3. Rasmussen SN, Binder V, Maier K, et al. Treatment of Crohn's disease with peroral 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 85: 1350, 1983.
4. Fischer JE, Foster GS, Abel RM, et al. Hyperalimentation as primary therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 125: 165, 1973.
5. Hirakawa H, Fukuda Y, Shimoyama T, et al. Home elemental enteral hyperalimentation(HEEH)for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Jpn* 28: 379, 1993.
6. Sawada K, Malchesky PS, Nos Y. Available removal systems: state of the art. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 57: 51, 1990.
7. Sawada K, Ohnishi K, Shimoyama T, et al. Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30: 322, 1995.
8. Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, et al. Exacerbated autoimmune hepatitis successfully treated with leukocytapheresis and bilirubin adsorption therapy. *J Gastroenterol* 32: 689, 1997.
9. Bicks RO, Groshart KD. The current status of T-lymphocyte apheresis(TLA)treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 11: 136, 1989.
10. Lerebours E, Bussel A, Modigliani R, et al. Treatment of Crohn's disease by lymphocytapheresis: a randomized controlled trial. *Grouped' Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterol* 107: 357, 1994.
11. Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, et al. Leukocytapheresis with leukocyte removal filter as new therapy for ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* 1: 207, 1997.

研究成果の刊行に関する一覧表

(刊行物)

研究成果の刊行に関する一覧表

兵庫医科大学第4内科 下山 孝

執筆者氏名 刊行書籍又は雑誌名 刊行書店名 刊行年月日

著書の編集(監修)

- 1) 下山 孝: 消化器病学—第11回日本消化器病学会教育講演会記録、ファースト印刷、神戸(1998)

著書

- 1) 下山 孝、里見匡迪、福田能啓、澤田康史: 炎症性腸疾患の白血球除去療法。消化器病学—第11回消化器病学会講演会記録、下山 孝 編、ファースト印刷、兵庫、163-175(1998)
- 2) 澤田康史、下山 孝: 潰瘍性大腸炎に対する白血球系細胞除去療法の有効性の検討。消化器疾患最新の治療、戸田剛太郎、杉町圭蔵、中村孝司編、南江堂、東京、27-37(1998)
- 3) 佐々木雅也、馬場忠雄: 難治性潰瘍性大腸炎に対する治療。炎症性腸疾患の臨床、診断から治療まで、朝倉 均、多田正大 編、日本メディカルセンター、東京、143-146、(1998)、222-224(1998)

雑誌

- 1) 里見匡迪、澤田康史、下山 孝: 潰瘍性大腸炎の治療の現況。日本醫事新報 3891, 20-26(1998)
- 2) 富田寿彦、澤田康史、大西国夫、江頭明盛、西谷英樹、奥井雅憲、山村 誠、里見匡迪、下山 孝: <炎症性腸疾患の新しい展開>潰瘍性大腸炎における白血球系細胞の動態と治療への応用。内科 82, 285-287(1998)
- 3) Sawada, K., Shimoyama, T.: Therapeutic Cytapheresis for Inflammatory Bowel Disease. Therapeutic Apheresis 2, 90-92(1998)
- 4) Nagase, K., Sawada, K., Ohnishi, K., Egashira, A., Ohkusu, K., Shimoyama, T.: Complications of Leukocytapheresis. Therapeutic Apheresis 2, 120-124(1998)
- 5) 澤田康史、大西国夫、江頭明盛、金田真弥、矢野隆子、大楠和信、長瀬和子、小坂 正、福井 信、山村 誠、里見匡迪、下山 孝: 潰瘍性大腸炎の新しい治療法としての白血球除去療法の有効性と安全性について —中間報告より—。ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease 14(2), 111-115(1998)
- 6) 戸田敦子、澤田康史、富田寿彦、江頭明盛、大西国夫、山村 誠、里見匡迪、下山 孝: 顆粒球吸着療法。組織培養工学 24, 65-67(1998)

- 7) Sasaki, M., Tsujikawa, T., Fujiyama, Y., Bamba, T. : Leukocytapheresis therapy for severe ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* 2, 101 – 104 (1998)
- 8) 馬場忠雄、辻川知之：潰瘍性大腸炎—内科治療 臨床と研究, 1761 – 1765 (1998)
- 9) Noguchi, M., Hiwatashi, N., Hayakawa, T., Toyata, T. : Leukocyte removal filter-passed lymphocytes produce large amount of interleukin-4 in immunotherapy for inflammatory bowel disease: role of bystander suppression. *Therapeutic Apheresis* 2, 109 – 114 (1998)
- 10) 天野國幹、天野幹三：慢性関節リウマチの白血球除去療法—エジプト綿を使用して。日本アフレーシス学会雑誌 17 (3), 207 – 211 (1998)
- 11) Amano, K., Amano, K. : Filter leukapheresis for patients with ulcerative colitis: clinical results and the possible mechanism. *Therapeutic apheresis*. 2 (2), 97 – 100 (1998)
- 12) Kosaka, T., Sawada, K., Ohnishi, K, Egashira, A., Yamamura, M., Tanida, N., Satomi, M., and Shimoyama, T. : Effect of Leukocytapheresis Therapy using a Leukocyte Removal Filter in Crohn's Disease. *Internal Medicine* 38 (2), 102 – 111 (1999)