

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
**炎症性腸疾患に対する白血球除去・
吸着療法の効果に関する多施設共同研究**
平成11年度研究報告書

平成12年3月
March 2000

主任研究者 **下 山 孝**

兵庫医科大学 第4内科

Primary investigator: Takashi Shimoyama
Department of Internal Medicine IV
Hyogo College of Medicine
Hyogo, 663-8501 Japan

序

本研究の目的は、若年者に多く発症して再燃と緩解を繰り返す原因不明の難治性炎症である潰瘍性大腸炎(以下UC)とクローン病(以下CD)に対して、「白血球除去・吸着療法」を新しい治療法として確立することにある。「白血球除去・吸着療法」は、多施設治療研究でUCに対する有効性が確認されており、CDに対しても、各個研究で有効であるという報告がみられる。無作為割り付け多施設共同の群間比較試験では、患者・医師ともに治療内容が判るというバイアスがかかっている。そこで、白血球系細胞吸着除去療法(以下LCAP)の有用性と安全性をより客観的に評価するために、LCAPに白血球系細胞吸着除去フィルター(以下trueカラム)を使用して治療する群(以下true群)と、白血球系細胞吸着除去能がほとんど無いフィルター(以下shamカラム)を装着して治療する群(以下sham群)を設けて、二重盲検法にて改善効果と有用性、有害事象発生を、群間比較検討することにした。CDに対してもLCAPで治療を行いその効果を検討することになり、平成10年度にUCとCDに対する治療のプロトコールを作成した。

平成11年度の研究目標は、プロトコールに則って治療を開始し、目標症例数を達成することであった。本年度は完成したプロトコールに則り研究を実施するため、分担研究者と研究協力者の各実施医療機関で倫理委員会に承認を求め、19施設中UC研究治療については18施設で承認を得た。倫理委員会承認を得た施設から登録を受け付け、主任研究者がコントローラーになり、登録された患者を最小化法でtrue群と、sham群に割り付けて研究治療を開始した。

CDに対しては、平成10年度に本邦で初めてLCAPの多施設共同研究のプロトコールを作成した。UC同様に分担研究者と研究協力者の各実施医療機関で倫理委員会に承認を求め、すべての施設で承認を得た。そして研究治療を開始した。

UCとCDともに数例で治療研究を終了しているが、目標症例には達しておらず、今後各施設の努力により症例数が増加し、その研究成果を早期に得て、「白血球除去・吸着療法」の有効性・安全性をより客観的に評価し、一刻も早く、多くの炎症性腸疾患患者を治療できるようになることを祈っている。

平成12年3月31日

兵庫医科大学第四内科 下山 孝

目 次

研究班構成	1	
研究報告		
• 総括研究報告		
総括研究報告	主任研究者 下山 孝 兵庫医科大学第四内科	3
• 分担研究報告		
活動期、重症・難治性潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果	5	
分担研究者	飯塚 文瑛 東京女子医科大学消化器内科	
共同研究者	杉山 茂樹, 本間 直子, 山岸 直子 飯村 光年, 篠崎 幸子, 塚田百合子 中村 哲夫, 林 直諒 東京女子医科大学消化器内科	
IL-18からみた白血球除去・吸着 (LCAP) 療法有効性の機序の検討	10	
分担研究者	日比 紀文 慶應義塾大学医学部, 消化器内科 慶應がんセンター	
共同研究者	岡沢 啓, 佐藤 俊朗, 船越 信介 福井 一人, 長沼 誠, 矢島 知治 山崎 元美, 井上 詠, 岩男 泰 慶應義塾大学医学部, 消化器内科 金井 隆典, 渡辺 守 慶應がんセンター	
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	12	
分担研究者	鈴木 康夫 千葉大学医学部第二内科	
共同研究者	吉村 直樹, 齋藤 康 千葉大学医学部第二内科	
研究成果の刊行に関する一覧表	17	
学会発表に関する一覧表	31	
社会活動報告	41	
研究事業報告	45	

研究班構成

研究班構成

(平成12年3月現在)

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際の電話・FAX
主任研究者	下山 孝	兵庫医科大学第四内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	教授	TEL 0798-45-6660 FAX 0798-45-6661
分担研究者	朝倉 均	新潟大学医学部第三内科 〒951-8122 新潟市旭町通一番町757	教授	TEL 025-227-2207 FAX 025-227-0776
	飯塚 文瑛	東京女子医科大学消化器内科 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1	准講師	TEL 03-3353-8111 FAX 03-3352-5139
	金城 福則	琉球大学医学部第一内科 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207	助教授	TEL 098-895-3331 FAX 098-895-1414
	櫻井 俊弘	福岡大学筑紫病院消化器科 〒818-8502 筑紫野市大学谷明院377-1	講師	TEL 092-921-2626 FAX 092-928-0856
	里見 匡迪	兵庫医科大学第四内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	助教授	TEL 0798-45-6662, 6663 FAX 0798-45-6661
	澤田 康史	兵庫医科大学第四内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	学内講師	TEL 0798-45-6662, 6663 FAX 0798-45-6661
	高添 正和	社会保険中央総合病院 〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1	部長	TEL 03-3364-0251 FAX 03-3364-5663
	戸澤 辰雄	兵庫医科大学中央臨床検査部 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	教授	TEL 0798-45-6341 FAX 0798-45-6309
	名川 弘一	東京大学医学部腫瘍外科 〒112-0033 東京都文京区本郷7-3-1	教授	TEL 03-5800-8653 FAX 03-5880-8819
	西上 隆之	兵庫医科大学第二病理 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	助教授	TEL 0798-45-6427 FAX 0798-45-6426
	馬場 忠雄	滋賀医科大学第二内科 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町	教授	TEL 077-548-2217 FAX 077-548-2219
	日比 紀文	慶應大学医学部内科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35	教授	TEL 03-3353-1211 FAX 03-3357-6156
	樋渡 信夫	東北大学医学部第三内科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町2-1	助教授	TEL 022-717-7171 FAX 022-717-7177
	福島 恒男	横浜市立市民病院 〒240-0062 横浜市保土ヶ谷区岡沢町56	副院長	TEL 045-331-1961 FAX 045-331-1960
福田 能啓	兵庫医科大学第四内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	講師	TEL 0798-45-6662, 6663 FAX 0798-45-6661	
藤原 研司	埼玉医科大学第三内科 〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38	教授	TEL 0492-76-1195 FAX 0492-94-8404	
牧山 和也	長崎大学医学部光学医療診療部 〒852-8501 長崎県坂本町12-4	助教授	TEL 095-849-7337 FAX 095-849-7568	
松本 誉之	大阪市立大学医学部第三内科 〒545-8586 大阪市阿部野区旭町1-5-7	講師	TEL 06-6645-3811 FAX 06-6645-3813	
棟方 昭博	弘前大学医学部第一内科 〒036-8216 弘前市在府町5	教授	TEL 0172-39-5053 FAX 0172-37-5946	
研究協力者	北洞 哲治	国立大蔵病院臨床研究部 〒157-0074 東京都世田谷区大蔵2-10-1	医長	TEL 03-3416-0181 FAX 03-5494-7033
	鈴木 康夫	千葉大学医学部第二内科 〒260-0856 千葉市中央区亥京1-8-1	助手	TEL 043-226-2092 FAX 043-226-2095
	楠 神和男	名古屋大学医学部第一内科 〒466-0065 名古屋市昭和区鶴舞町65	講師	TEL 052-744-2144 FAX 052-744-2157
	高後 裕	旭川医科大学第三内科 〒078-8307 旭川市西神楽4線5-3-11	教授	TEL 0166-68-2462 FAX 0166-68-2469
経理事務	近野 真嗣	兵庫医科大学第四内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	助手	TEL 0798-45-6662, 6663 FAX 0798-45-6661

總括研究報告

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「炎症性腸疾患に対する白血球除去・吸
着療法の効果に関する多施設共同研究」

総括研究報告

主任研究者 下山 孝 兵庫医科大学第四内科

I 研究の目的

本研究の目的は若年者に多く発症して再燃と緩解を繰り返す原因不明の難治性炎症である潰瘍性大腸炎（以下UC）とクローン病（以下CD）に対して「白血球除去・吸着療法」を新しい治療法として確立することにある。白血球系細胞吸着除去療法（以下LCAP）の有用性と安全性をさらに客観的に評価し、LCAPをUCの治療法として確立するため、LCAPに白血球系細胞吸着除去フィルター（以下trueカラム）を使用して治療する群（以下true群）と、白血球系細胞吸着除去能がほとんど無いフィルター（以下shamカラム）を装着して治療する群（以下sham群）を設けて、改善効果と有用性、有害事象発生を、群間比較検討することにした。CDに対してもLCAPで治療を行いその効果を検討することにした。

II 研究成果

平成10年度は研究で使用するshamカラムを検討して製作し、二重盲検法を用いる多施設共同研究のプロトコルを作成した。本年度は完成したプロトコルに則り研究を実施するため、分担研究者と研究協力者の各実施医療機関で倫理委員会に承認を求め、19施設中UC研究治療については18施設で承認を得た。倫理委員会で承認を得た施設から登録を受け付け、主任研究者がコントローラーになり、登録された患者を最小化法でtrue群と、sham群に割り付けて研究治療を開始した。現在までに14例のUC患者が登録されて、うち8例が治療期間を終了している。8例のうち、1例は中間評価（5回の治療後）で悪化と判定され、脱落症例となった。7例は最終評価まで治療を継続し、最終評価の結果は著効2例、有効4例、不変1例であった。

CDに対しては、平成10年度に本邦で初めてLCAPの多施設共同研究のプロトコルを作成した。UC同様に分担研究者と研究協力者の各実施医療機関で倫理委員会に承認を求め、すべての施設で承認を得た。倫理委員会で承認を得た施設から登録を受け付け、現在までに4例のCD患者が登録され、うち3例が治療期間を終了している。3例のうち、1例は中間評価（5回の治療後）で悪化と判定され、脱落症例となった。2例は最終評価まで治療を継続し、最終評価の結果は不変2例であった。

III 次年度に残された課題と目標

本年度より平成10年度に作成したプロトコルに則り、trueカラムとshamカラムを使用して多施設共同無作為割り付け二重盲検試験を実施した。現段階では目標症例数（30例）に達していないため、開封を行っていないので詳しい解析を実施していない。目標症例数に達した時点で解析を行い、true群とsham群の改善効果を比較することにより、true群の優れた有効性と安全性が実証されることを期待している。最終的には白血球除去・吸着療法を潰瘍性大腸炎に対する治療法として確立し、ステロイドの使用量を減少しステロイドの副作用を軽減することで、患者のQOLの向上につなげたい。またステロイドの副作用を軽減することで副作用の治療にかかる医療費を削減できると考える。また、炎症症状を早期に改善し入院日数を短縮することで、入院費の削減にもつながると考える。

CDについても、現段階では目標症例数（30例）に達していないため、解析を実施していない。目標症例数に達した時点で解析を行い、CDに対するLCAPの有用性を明らかにしたい。またCD患者のLCAP適応を決定し、この結果が今後無作為群間比較臨床試験につながることを期待している。最終的にはLCAPにより、栄養療法抵抗性のCD患者の症状を軽減することにより、患者のQOLの向上につなげたい。

分担研究報告

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「炎症性腸疾患に対する白血球除去・吸
着療法の効果に関する多施設共同研究」

活動期、重症・難治性潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果

分担研究者 飯塚文瑛 東京女子医科大学消化器内科

要旨：【目的】体外循環医療用具「アダカラム (G1)」を用いて、活動期、重症・難治性潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果を検討する。【方法】プロトコルに従い週1回5週間の活動期治療を行い、有効例はその後4週間に1回の緩解維持療法に移行した。症例：罹病期間は発症年が2例、5年以内が3例、それ以上が4例。罹患範囲は全大腸が6例、左側が2例。全例が重症・難治の再燃緩解型（1例は急性激症型）で、ステロイド総投与量は5g未満が2例、10g以上が4例、20g以上が2例。方法：再燃後の治療（絶食・TPN・広域抗生剤とステロイド強力静注療法）に加えて本治療を施行。【結果】1) 5回後7週目の有効率は著効5例67%、有効2例、無効1例。2) 緩解維持療法中に3/4例が再燃。再燃後早期の本治療は有用。3) ステロイド漸減に必要な日数が2/3に減少。4) 再燃後早期に開始すれば偽ポリボース型例にも有効。5) 効果判定に著者作成の本症の内視鏡的活動指数(CSAI for UC)が有用。2回治療後3週目でも効果傾向の判定が可能。

KEYWORD：潰瘍性大腸炎、顆粒球吸着療法

共同研究者

杉山 茂樹, 本間 直子, 山岸 直子,
飯村 光年, 篠崎 幸子, 塚田百合子,
中村 哲夫, 林 直諒

所属 東京女子医科大学消化器内科

【方法】

1. G-1の活動期療法のプロトコル(図表1)に沿って週1回5週間の活動期療法を行った。有効性判定は、第3週に中間判定、第7週に最終判定を、臨床症状・血液炎症指標・大腸内視鏡像の前後の変化量を用いて行った。その後、有効例には、活動期治療の後、4週間に1回の緩解維持療法に移行した。(増悪・再燃の際に停止されなければ、開始より52週目に終了とした)。

2. (図表2) 対象となった8例の背景は、1) 罹病期間: 発症年が2例、5年以内が3例、10年以内が2例、それ以上が2例。2) 臨床経過: 途中で急性激症となった1例を含み、全例再燃緩解型。3) 罹患範囲: 全大腸が6例、左側が2例。4) 再燃時の重症度: 7名が重症で、内1例が激症、中等症が1例。(経過中G1施行時には、2例が難治性中等症に移行した。頻回に再燃する、難治性、重症の全大腸炎型例が多く、4) ステロイド投与量: 発症年に施行した2例は、 $< 5g$ だが、他の6例は、 $10g <$ が4例、 $20g <$ が2例と、難治性経過のため外科手術を勧めている症例で、新しい内科治療が無効であれば、手術に踏み切る、といった症例群である。図表の症例2から6までが、プロトコル上の有効例である。5) これらの症例の治療は、G-1治療の前からいずれも、絶食・TPN・広域抗生剤とステロイド静注療法を併用する当施設における標準治療をおこなっている。(図表8)

【結果】

1) G1施行前と7週後の臨床症状の変化をプロトコルにそって図表4にまとめた。7週後には血便の消失、排便回数減少を認める。このまとめでは、有効性を数量的にとらえにくい。(図表4)

2) 内視鏡像の経過: G1施行前、3週、7週の内視鏡

【はじめに】

近年、潰瘍性大腸炎に対するあらたな治療法の一つとして、白血球除去療法、顆粒球除去療法、など血液浄化療法が試みられ有用性が報告されている。当施設において、1995年11月から1998年3月までの間に8例の活動期、重症・難治性の潰瘍性大腸炎症例に対して、多施設共同無作為割付比較試験の一環とアダカラムを用いた顆粒球吸着療法(G-1)を行ったので、その有用性について検討する。

【目的】

活動期、重症・難治性潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果を検討する。

【対象】

対象は、活動期潰瘍性大腸炎患者、男性5例、女性3例の計8例。更に詳しい患者背景を、性・年齢・罹病期間・病型・臨床経過・罹患範囲・重症度・ステロイド総投与量について図表2に、各症例の各活動期の治療経過を図表3にまとめた。いずれも治療に難渋した症例で、平均罹病年数は、5.6年、平均ステロイド生涯投与量は15gであった。(図表2・3)

像を、炎症の活動性を示す2因子(潰瘍・易出血性)、回復傾向を示す、血管透見像をそれぞれ0, 1, 2, 3, の4段階にわけ、記載し(図表10 飯塚文瑛の方法)、治療経過を数量的に示した。図表11は、治療前、7週後の変化を示した。活動期治療5週間で、活動度(潰瘍・易出血性)の減少を認めるが、多くの範囲で血管透見像を示すまでに回復する、緩解導入例は、3例のみであった。

次に、8例の発症からの治療経過を示す。(図表3)

入院ごとに、主な治療内容を、色分けして示した。

次に代表症例の経過と内視鏡像の治療前後の変化を飯塚のCSAI(図表10参照)を用いて示す。1) 症例3(S.H)。プロトコール通り、5週間5回のG1治療で、緩解導入され、4週間1回1年間の緩解維持療法後、3年10ヶ月おおむね緩解維持している症例。しかし、サベランスコロノスコピーで、high grade dysplasiaが発見され、近い将来手術となる予定。飯塚のCSAIは前:8点、3週目:4.5点、7週目:1点と順調に回復し、G-1 著明有効例である。2) 症例4(K.T)。プロトコールの5週間5回では不十分で、4か月目の増悪に、G1を3回追加し、その後緩解導入され3年間緩解維持している症例である。飯塚のCSAIは、前:6点、3週後:5点、7週後:5点、だが、4ヶ月目:3点、その3週後:1点と回復した。3) 症例5(Y.S)。頻回の再燃例で、ステロイド総量が24gと最も多量。飯塚のCSAIは、G1治療4週前:5点、G1治療4週後:3.5点。(血管像が潰瘍性介在部に出現し始めていた)。G1治療7週後:1.5点(偽ポリープ部が、部分的につぶれたり平坦化し軽快していた(文献1のp73,図3)。が、維持療法10ヶ月目に再燃。G1治療後追加の手続きに手間取り、開始が前回より2週間遅くなると、同じく5週間に5回の治療を行っても治療は無効(文献1,p73,図4)であった。4) 無効の1例。発症時に前医で、ステロイド強力静注・動注・など6ヶ月間の入院治療で軽快したものの1ヶ月後再燃し、来院。G13週後にも、軽快せず、5週後に大量下血。ステロイドパルス、2クール目にも大量下血し、サイクロスポリン持続静注で、緩解導入し、その後、6MP30mg/dayを併用し、ステロイド減量後も約3年緩解している症例である。CSAIはG1前:9点、3週後:9点、サイクロスポリン3週後:1点であった。

【まとめ】

1) 7週目のG1治療の有効率 5/8:62%、ただし無効例となった2例も活動度は3週目には軽快し、その後ゆるやかに緩解し再燃していない。緩解維持療法中に3例が再燃した。再燃予防効果はないが再燃後早期のG1治療は有用。(図表7)

2) G1治療により、ステロイド漸減に必要な日数が2/3に減少した。G1治療の有効だった例は、開始時期が無効例より、早期の例であった。偽ポリープシスの同じ症例でも、開始の時期により、治療効果の明暗が分かれた。(図表6)

3) 内視鏡像の数量的経過比較: 7週目判定で無効とされた群は、3週で、全く変化しなかった例と、経過幅の少なかった例。しかし経過幅が少なくとも、3週目に軽快傾向があれば、ゆっくり緩解しており、無用ではなかった。また、活動期の病勢の緩和と正常粘膜への再生促進とが一致しない例で、ただだとゆっくり直る例では、3週目の判定が重要。以上より、G-1の早期治療効果の判定には、G1治療2回後に行う内視鏡とその際の飯塚のCSAIが有用であった。(図表9)

4) 副作用は、脱血困難例で、強制姿勢を長時間強いられ、頭痛・吐き気が1日続いた。毎回発熱した例(症例7)は、無効例であった。

【結語】

- 1) 活動期潰瘍性大腸炎患者に対してステロイド療法に顆粒球吸着療法を併用し、8例中5例(62%)に有効性が認められた。
- 2) 維持療法としての顆粒球吸着療法は、重症難治例のステロイド漸減時には、月1回では間隔が長く緩解維持は困難と思われた。
- 3) 再燃後、急性活動期早期の顆粒球吸着療法導入、及び、症状に応じて治療間隔を短くし回数を増やすことにより、より高い有効性が得られると考えられた。

図表1: 顆粒球吸着療法のプロトコール

図表2: 患者背景(8例)

図表3: 8例の臨床経過と治療内容

図表4: 8例の顆粒球吸着療法による臨床症状の経過

図表5: 8例の顆粒球吸着療法による内視鏡像の経過

図表6: 顆粒球吸着療法の有効例と無効例との治療比較ステロイド

図表7: 8例の顆粒球吸着療法後の長期予後

図表8: 当施設における活動期重症例の治療方法と治療の位置付け

図表9: 顆粒球吸着療法による潰瘍性大腸炎の大腸内視鏡的活動指数(CSAI)の変化(8例)

図表10: 潰瘍性大腸炎の大腸内視鏡的活動指数(CSAI): UCのCSAI: colonoscopic activity index: 潰瘍性大腸炎の経過観察用大腸内視鏡的活動度(10段階評価): 文献1, p72, 表6

【文献】

- 1) 潰瘍性大腸炎の内視鏡分類(特集:内視鏡分類-日本と世界):飯塚文瑛:消化器内視鏡 12(1):70~75, 2000
- 2) 下山 孝, 澤田康史, 田中隆夫, 齋藤吉春, 榎方昭博, 豊田隆謙, 樋渡信夫, 粕川禮司, 大原守弘, 朝倉 均, 木間 照, 木村 健, 小祝宏文, 斎藤 康, 鈴木康夫, 長町幸雄, 小坂橋 宏, 武藤徹一郎, 名川弘一, 梅田典嗣, 松枝 啓, 林 直諒, 飯塚文瑛, 馬場正三, 中村利夫, 那須 勝, 村上和成, 澤田俊夫, 片岡達治 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 -, 日本アフエレス学会雑誌 18(1):117 - 131, 1999

顆粒球吸着療法プロトコール

対象 : 潰瘍性大腸炎 活動期の患者(中等症 重症 激症)
 顆粒球吸着器 : 酢酸セルロース充填カラム
 (日本抗体研究所製)
 活動期 : 1回/週 連続5回
 活動期治療により緩解導入となった症例に対して
 維持療法 : 1回/4週 活動期療法開始8週目 から52週目まで継続
 体外循環量 : 全血液の40-80%(1800ml/60分)
 抗凝固剤 : フサン(20-50mg/h)
 併用療法 : 1.高カロリー輸液や点滴等による栄養補充は問わない。
 2.サラゾピリン(SASP)・ステロイド投与中の場合は、
 本治療開始2週間前以上より治療期間中は一定量投与を
 原則とする。
 ただし、症状の改善等による減量はかまわない。

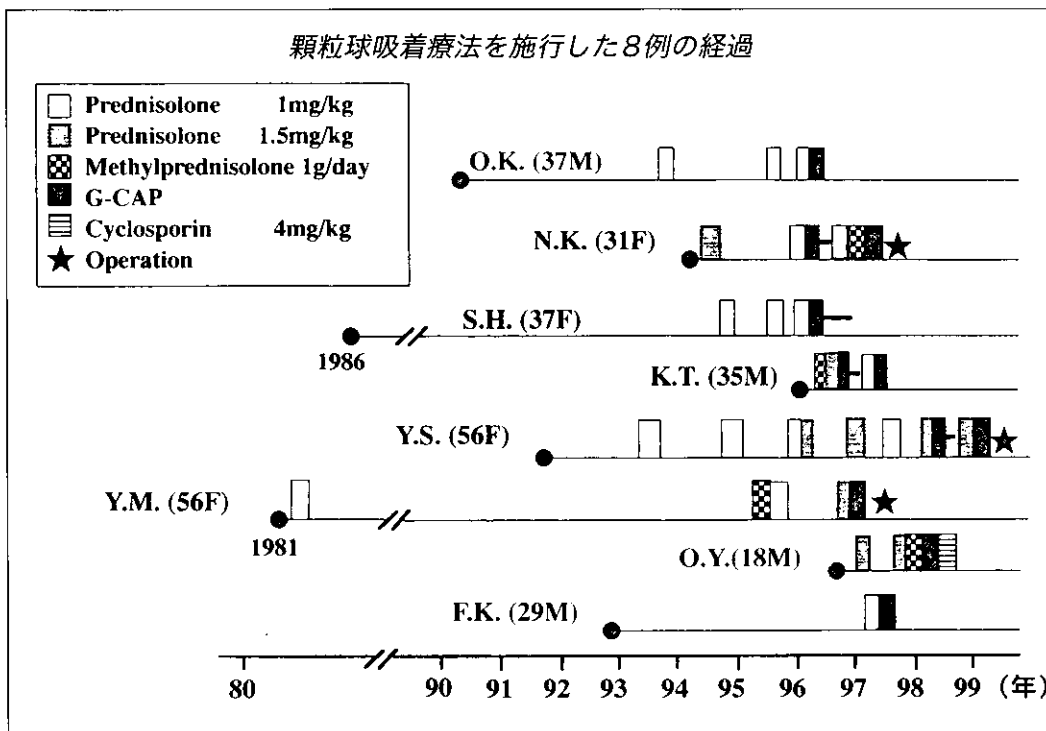
図表1: 顆粒球吸着療法のプロトコール

患者背景

症例	性	年齢	罹病期間(年)	病型	臨床経過	罹患範囲	重症度	ステロイド総投与量
1	M	37	5	再燃緩解	慢性持続	左側大腸	重症	14g
2	F	31	2	再燃緩解	頻回再燃	全大腸	重症	14g
3	F	37	10	再燃緩解	難治性	全大腸	重症	22g
4	M	35	0	再燃緩解	難治性	全大腸	重症	5g
5	F	56	7	再燃緩解	難治性	左側大腸	重症	24g
6	M	61	16	急性激症	難治性	全大腸	激症	17g
7	M	18	0	再燃緩解	頻回再燃	全大腸	重症	6.7g
8	M	29	5	再燃緩解	難治性	全大腸	中等症	18g

* : 顆粒球吸着療法有効症例

図表2: 患者背景 (8例)



図表3: 8例の臨床経過と治療内容

顆粒球吸着療法による臨床症状の経過

症例	治療前			活動期治療後			*内痔核による出血を含む
	血便	排便回数	腹痛	血便	排便回数	腹痛	
1	+	6(回/日)	±	+	8*(回/日)	+	
2	+	9	-	±	2	-	
3	+	6	+	-	2	-	
4	+	15	+	±	11	+	
5	+	4	±	-	5	±	
6	+	3	-	-	1	-	
7	+	9	-	+	測定不能	++	
8	+	2	-	+	2	-	

図表4: 8例の顆粒球吸着療法による臨床症状の経過

顆粒球吸着療法による内視鏡像の経過

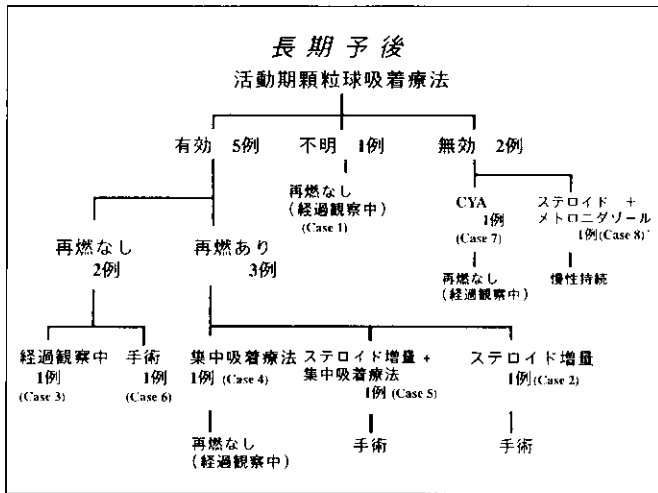
症例	治療前			活動期治療後		
	ビラン・潰瘍	易出血性	血管透見	ビラン・潰瘍	易出血性	血管透見
1	++	-	-	+	-	-
2	+++	+++	-	-	-	+
3	+++	+++	-	±	-	+
4	++	+	-	++	-	-
5	++	+	+	-	-	+
6	+++	+++	-	±	±	-
7	+++	+++	-			検査施行せず
8	+	+	-	+	-	-

図表5: 8例の顆粒球吸着療法による内視鏡像の経過

顆粒球吸着療法有効症例における治療内容

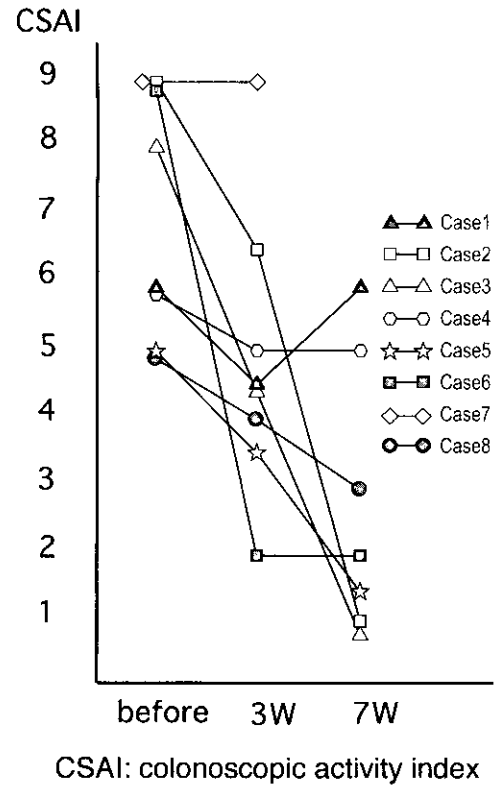
- 1)ステロイド増量後、減量に要した時間
(再燃前の投与量まで)
- 顆粒球吸着療法施行前 164~606日(平均 325.5日)
- 顆粒球吸着療法施行時 81~453日(平均 208.7日)
- 2)ステロイド増量~顆粒球吸着療法開始までの時間
- 有効例 14~52日(平均 35日)
- 無効例 10~84日(平均 55日)

図表6: 顆粒球吸着療法の有効例と無効例との治療比較ステロイド



図表7: 8例の顆粒球吸着療法後の長期予後

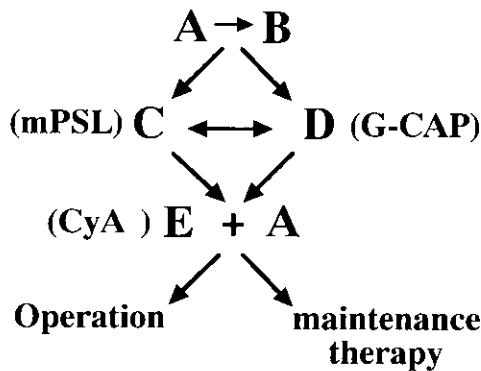
顆粒球吸着療法による潰瘍性大腸炎の大腸内視鏡的活動指数の変化



図表9: 顆粒球吸着療法による潰瘍性大腸炎の大腸内視鏡的活動指数(CSAI)の変化(8例)

Management of severe UC

TPN + anti-biotics + H2-blocker



- A Prednisolone 1 mg/kg i.v.
- B Prednisolone 1.5 mg/kg i.v.
- C Methylprednisolone 1 g/day i.v.
- D G-CAP
- E Cyclosporin 4 mg/kg i.v.

TWMM

図表8: 当施設における活動期重症例の治療方法と治療の位置付け

表6 潰瘍性大腸炎の内視鏡的活動指数(飯塚)
UCのCSAI(colonoscopic activity index)

要素	得点	3	2	1	0
U: 潰瘍		III	II	+	-
B: 出血		III	II	+	-
V: 血管透見像		-	+	II	III

活動性 高度: 9~7
中等度: 6~4
軽度: 3~1
非活動性: 0
10段階評価

ex. 8: U3・B2・V3
活動度指数(UCのCSAI)は、
UCのCSAI <部位> 4区域
a = 直腸・S状結腸
b = 下行結腸
c = 横行結腸
d = 上行結腸・盲腸

$$= \sum_{k=0}^3 (a_k + b_k + c_k + d_k)$$

① X_U = 潰瘍の活動度点数
② X_B = 出血の活動度点数
③ X_V = 血管像の活動度点数

(文献11より引用)

図表10: 潰瘍性大腸炎の大腸内視鏡的活動指数(CSAI): UCのCSAI: colonoscopic activity index: 潰瘍性大腸炎の経過観察用大腸内視鏡的活動度(10段階評価): 文献1, p72, 表6

Efficacy of Granulocyte and Monocyte Apheresis with the "Adacolumn" in the Treatment of eight Patients with Severe Active Ulcerative Colitis.

Iizuka Bun-ei, Sugiyama Shigeki, Honma Naoko, Yamagishi Naoko, Iimura Mitutoshi,
Shinozaki Sachiko, Tukada Yuriko, Nakomura Tetuo, Hayashi Naoaki

:Institute of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine.

[Purse]

We have studied the effects of granulocyte and monocyte apheresis with the G-1 column ("Adacolumn"), in 8 patients with severe active ulcerative colitis (UC), who had failed to respond to conventional therapy and has received much amount of steroid, (7/8) has received over 10g). The therapeutic benefit, and the usefulness of this treatment were compared with that of standard medication for UC which undertaken at the prior attack of active phase on the same patients.

[Method]

All were in-patients, and who received standard medical therapy with TPN, broad spectrum Antibiotics, and systemic steroids intravenously. Granulocyte and monocyte apheresis with Adacolumn (:G-1 therapy) was performed on the protocol of multicentre clinical trial as active phase therapy, weekly, 5 times. After success of five week active phase therapy, monthly, maintenance therapy was performed.

On the seventh week of G-1 therapy, the overall assessment such as improvement, safety assessment and usefulness were determined.

[Results]

1) 5/8 patients were significantly improved (62%), 2 were improved, and 3 were worsened and administered Cyclosporin intravenously, and one was also taken surgical therapy for massive bleeding. 2) 3/4 patients who underwent maintenance G-1 therapy, monthly after five weeks acute phase therapy, while decreasing of steroid drugs, flared-up. At that time, early (within 2 weeks) G-1 therapy is useful to improve again, for even pseudopolyposis type which recognized as obstinate type of UC. 3) The length of period for decreasing the steroid drug to low doses was shortened about 2/3, after G-1 therapy compared with before therapy. 4) Author's original Colonoscopic activity index (CSAI) for UC is useful for assessment of improvement, in the 3rd week of G-1 therapy.

Cf: see Fig. 12 & 15 for CSAI

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「炎症性腸疾患に対する白血球除去・吸着療法の効果に関する多施設共同研究」

IL-18 からみた白血球除去・吸着 (LCAP) 療法有効性の機序の検討

分担研究者 日比紀文 慶應義塾大学医学部, 消化器内科
慶應がんセンター

要旨：【目的】潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)においては腸管粘膜内の免疫担当細胞、特に単球系細胞の活性化が病態形成に重要な役割を果たしている。インターロイキン 18 (IL-18) は主に単球系細胞より産生され、T細胞等に作用してIFN- γ の産生を誘導する因子として報告されている。今回、白血球除去・吸着(LCAP)療法の有効性を腸管粘膜リンパ球に対する IL-18 の作用の面から検討する。【方法】1)健常人、CD、潰瘍性大腸炎(UC)の血清中IL-18濃度をELISAにより測定した。2)CD、UC炎症部粘膜の回腸末端または大腸粘膜組織よりLPLを単離し、IL-18による増殖活性を検討した。3)LPLにつき48時間IL-18添加培養後の細胞表面上のphenotypeの発現をFACSにより解析した。【成績】1)血清中 IL-18 濃度は健常人および UC に比し、CD で有意に高値を示した。2)健常者 LPL では IL-18 による増殖活性を全く認めなかった。CD の LPL は IL-18 により強い増殖活性を認め、緩解期に比し活動期粘膜由来 LPL にて有意に強かった。UC の LPL も IL-18 により増殖を認めたが、その増殖活性は CD の LPL に比べ有意に低かった。3)IL-18 刺激後、CD の LPL においてのみ、IL-2R の発現が著明に増強された。【考案】CD の活動期 LPL はマクロファージ由来の IL-18 により増殖し、さらにその増殖に IL-2/IL-2R 機構が関与していることが示された。今後白血球除去療法における IL-18 濃度の測定が治療評価の判定などの臨床面の評価に有用であるかを検討していく予定である。
KEYWORD：白血球除去療法、潰瘍性大腸炎、クローン病、インターロイキン 18

共同研究者

岡沢 啓¹、佐藤俊朗¹、船越信介¹、福井一人¹、
長沼 誠¹、矢島知治¹、山崎元美¹、井上 詠¹、
金井隆典²、岩男 泰¹、渡辺 守²

所属 慶應義塾大学医学部, 消化器内科¹、
慶應がんセンター²、

対象に血清および腸管粘膜の IL-18 を測定し、治療効果の判定に有効であるか検討する。

【対象と方法】

- 1) CD、UC、健常人血清中の IL-18 濃度を ELISA 法にて検討した。
- 2) CD10 例、UC10 例、健常者10例の手術検体または内視鏡下生検より得られた回腸末端粘膜、大腸粘膜の組織より、粘膜固有層内リンパ球(LPL)を単離し、IL-18 による増殖活性を³H]-thymidine の取り込みによる proliferation assay にて検討した。
- 3) LPL につき IL-18 添加 48 時間培養後の細胞表面上の IL-2R の発現を CDLPL のフローサイトメトリーにより解析した。
- 4) 白血球除去療法を行う予定の CD および UC 患者について 1) -3) の検討を行う。

【成績】

- 1) CD 患者血清中の IL-18 濃度は有意に UC、健常人血清に比し高値を示した。白血球除去療法予定の患者でも同様に高値を示した。
- 2) CD 患者 LPL において、IL-18 による強い増殖活性を認め、緩解期に比し活動期に有意に強かった。UC 患者 LPL についても同様の傾向を認めたが、その増殖活

【はじめに】

潰瘍性大腸炎 (UC) とクローン病 (CD) に代表される炎症性腸疾患 (IBD) は近年、本邦においても急速に罹患患者が増加しており、若年で発症し長期に渡り慢性に経過する。特に、CD は大腸のみならず、消化管全域に罹患範囲が及び、長期にわたり成分栄養剤による QOL の点からも極めて悪条件の生活を余儀なくされることが多い。炎症局所の好中球、好酸球は組織障害に深く関与していることがわかってきている。また好中球、顆粒球の動態はリンパ球やマクロファージより産生されるサイトカインにより大きく影響される。今回我々は CDLPL に対する IL-18 の作用につき検討した。さらにこの結果をもとに今後白血球除去療法を行う UC および CD の症例を

性はCDLPLに比し有意に低かった。一方、健常者LPLでは増殖活性をまったく認めなかった。

- 3) フローサイトメトリーによる検討では、CD、UC、健常者において、IL-18刺激後、CDにおいてのみIL-2R発現を強く誘導した。

【考案】

今回の検討では、CD患者LPL、特に活動期CD患者LPLは局所より産生されるIL-18により、IL-2R発現を誘導し、一部はIL-2シグナルを介して増殖する病態が考えられ、CD腸管粘膜における炎症にIL-18が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。現在UCおよびCDを対象とした白血球除去療法が計画中であり、今後IBD特にCD患者における白血球除去療法施行前後における血清IL-18濃度、前後の末梢血リンパ球に及ぼすIL-18の作用など検討していきたい。また血清IL-18測定が白血球除去療法の治療効果判定に有用であるかについても検討していく予定である。

【参考文献】

- 1) Dinarello CA, Novick D, Puren AJ, Fantuzzi G, Shapiro L, Muhl H, Yoon D-Y, Reznikov LL, Kim S-H, and M Rubinstein. 1998. Overview of interleukin-18 : more than an interferon-g inducing factor. *J. Leukocyte Biology* 63: 658-664.
- 2) Taniguchi M, Nagaoka K, Kunikata T, Kayano T, Yamauchi H, Nakamura S, Ikeda M, Oriya K, and M Kurimoto. 1997. Characterization of anti-human interleukin-18 (IL-18) / interleukin-g-inducing factor (IGIF) monoclonal antibodies and their application in the measurement of human IL-18 by ELISA. *J. Immunol. Methods.* 206: 107-113.
- 3) Takeuchi M., Nishizaki Y., Sano O., Ohta T., Ikeda M., Kurimoto M. Immunohistochemical and immunoelectron-microscopic detection of interferon-gamma-inducing factor(IGIF)/interleukin-18(IL-18) in mouse intestinal epithelial cells. *Cell Tissue Res.* 289: 499-503, 1997.
- 4) van Dullemen, HM., van Deventer SJH., Hommes DW., Bijl HA., Jansen J., Tytgat GNJ., Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 109:129-135, 1995.

The pathophysiological role of interleukin-18 on IBD

Okazawa Akira¹, Satoh toshirou¹, Funakoshi shinsuke¹, Fukui kazuto¹, Naganuma Makoto¹, Yajima Tomoharu¹, Yamazaki Motomi¹, Inoue Nagamu¹, Kanai Takanori², Iwao Yasushi¹, Watanabe Mamoru², Hibi Toshifumi^{1,2}

Keio University School of Medicine, Department of Internal Medicine¹, Keio Cancer Center²

Crohn's disease is characterized by a marked accumulation of activated Th1 type CD4⁺ T cells and macrophages in the inflamed intestinal mucosa. Interleukin-18 (IL-18) derived from activated macrophages induces interferon- γ production and mediates Th1 responses. We have demonstrated that activated macrophages and Th1 CD4⁺ mucosal T cells mediated the intestinal inflammation in Crohn's disease (CD). We assess functional role of IL-18 in the regulation of mucosal T cell in CD and examine the mechanism of therapeutic effect of leukocyte apheresis(LCAP).

[Methods]

We assessed serum IL-18 concentration by ELISA in patients with ulcerative colitis (UC), those with CD, and healthy controls. Lamina propria lymphocytes (LPLs) were isolated from tissues of intestinal mucosa in patients with UC, those with CD, and healthy controls. Proliferation assays were done by culturing LPLs with recombinant IL-18. IL-18R expression on LPLs was assessed by flow cytometry.

[Results]

1) Serum IL-18 concentrations were significantly in CD, as compared with those in UC and NL. 2) Proliferative responses of LPLs to IL-18 were significantly increased in active CD. 3) IL-18 stimulation increased the expression of IL-2R on LPLs of CD, but not on those of UC and NL.

[Conclusion]

These results indicated that IL-18 regulates the proliferation of mucosal T cells in the intestinal mucosa with CD. We thus investigate the changes of serum and mucosal IL-18 in the patients before and after LCAP treatment in order to know the mechanism of therapeutic effect of LCAP.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「炎症性腸疾患に対する白血球除去・吸
着療法の効果に関する多施設共同研究」

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

分担研究者 鈴木康夫 千葉大学医学部第二内科

要旨：【目的】顆粒球吸着療法が最近潰瘍性大腸炎に対する薬物療法、外科的治療に並ぶ新たな第三の治療方法として臨床応用が開始された。しかし現在までのところ、いかなる症例に対して有効か、またいかなる時期に本治療法を用いることが最も適切かについては不明である。従って、本治療法の有効性を明らかにすると共にその適応と限界についての解析を試みた。【方法】厚生省炎症性腸疾患研究班による診断基準および重症度分類に従い、中等症および重症の活動期で入院を要とした13症例を対象とした。使用器具は、日本抗体研究所が開発した220gの酢酸セルロースビーズを吸着体とした直接血液灌流型カラムで、吸着型血液浄化装置と組み合わせて使用した。治療方法は、一回の治療における体外循環量は30ml/min. × 60min. とし治療回数は1回/週で連続5週間とした。評価項目は、臨床所見、免疫マーカーを含む血液検査そして治療開始前と治療開始後7週目の内視鏡所見更に活動性の指標としてUlcerative Colitis Activity Index (UCAI)を用いた。【結果】13症例8症例(61.6%)に対して有効であった。有効症例は無効症例に比べ血清補体価CH50値が高値であり、症状悪化後短期間で顆粒球吸着療法を実施していた。また無効例の多くが大腸内視鏡所見で偽ポリポシスを伴う深掘れ潰瘍を呈していた。治療開始3週目のUCAIを判定することにより、最終的治療効果が予測された。【総括】顆粒球吸着療法は活動期潰瘍性大腸炎患者の初期治療として安全かつ有効な治療法であることが示された。

KEYWORD：顆粒球吸着療法、潰瘍性大腸炎、Ulcerative Colitis Activity Index、大腸内視鏡検査、ステロイド

共同研究者

吉村 直樹, 齋藤 康

所属 千葉大学医学部第二内科

【はじめに】

潰瘍性大腸炎の炎症局所所見を検討してみると、単球や好中球そして好酸球といった活性化された顆粒球が多く浸潤していることが明らかにされている¹⁾。これら顆粒球系の細胞は、食事や細菌といった外的要因によって容易に刺激された腸管内免疫担当細胞そして腸管上皮自身から産生される各種起炎性サイトカインを介して末梢血中より大部分が動員され腸管に浸潤し、炎症形成の病態の中心をなしていることも明らかにされている^{2,3)}。

最近日本抗体研究所において末梢循環血液中より効果的に顆粒球を吸着除去するビーズ型顆粒球吸着器(G-1)が開発され潰瘍性大腸炎の治療法として臨床応用され良好な成績が報告され⁴⁾、現在まで施行されている薬物療法と外科的治療に並ぶ新たな第三の治療方法として期待されている。しかし現在までのところ、顆粒球吸着療法がいかなる症例に対して有効か、またいかなる時期に本

治療法を用いることが最も適切かについては不明である。従って、本治療法の有効性を明らかにすると共にその適応と限界について検討を試みた。

【対象と方法】

対象患者は厚生省炎症性腸疾患研究班による診断基準および重症度分類に従い⁵⁾、中等症および重症の活動期で入院を必要とした13症例、男5例、女8例で平均年齢29.8 ± 9.9歳であった。臨床経過分類では再燃緩解型9例、慢性持続型3例、初回発作型1例であった。罹患範囲による病型では、全大腸炎型11例、左側大腸炎型2例であった。重症度分類では、中等症5例、重症8例であった。

使用器具は、日本抗体研究所が開発した220gの酢酸セルロースビーズ(直径:2mm)を吸着体とした直接血液灌流型カラムで、吸着型血液浄化装置(大塚電子株式会社、アダモニターMM6-P)と組み合わせて使用した。治療方法は、一回の治療における体外循環量は30ml/min. × 60min. とし治療回数は1回/週で連続5週間とした。

評価項目としては、腹痛、粘血便や下痢を主な項目とした臨床所見や、各種血液検査の他に免疫マーカーとし

UCAI (Ulcerative colitis activity index)

A. 臨床症状	SCORE	MAX
1. (1)便性状 (OUT PATIENT) NORMAL=0, SOFT=1 LOOSE=2, WATERY=3 (2)便回数 (IN PATIENT) 0~2/DAY=0 3~4/DAY=1, 5~/DAY=2 (この項目は(1)か(2)の一方のみ点数化)	<input type="checkbox"/> ×6 <input type="checkbox"/> ×3	18
2. 下血 OCCULT BLOOD(-)=0, (+~++)=1 MACROSCOPIC BLOOD=2 REMARKABLE BLOOD=3	<input type="checkbox"/> ×10	30
3. 腹痛 NONE=0, SLIGHT=1 MODERATE=2, SEVERE=3	<input type="checkbox"/> ×5	15
4. 一般状態 WELL=0, SLIGHT DISTURBED=1 MODERATELY D.=2 SEVERELY D.=3	<input type="checkbox"/> ×10	30
5. 体重減少 LESS THAN 1% (IN 1 WEEK)=0 MORE THAN 1% (IN 1 WEEK)=1	<input type="checkbox"/> ×10	10
6. 発熱 <37.5℃=0, 37.5~38.0℃=1 38.0~38.5℃=2, >38.5℃=3	<input type="checkbox"/> ×10	30
B. 検査データ		
1. CRP (-)~(±)=0, (+)~(2+)=1, (3+)=2, (4+)~=3	<input type="checkbox"/> ×10	30
2. TP ≥6.5g/dl=0, <6.5g/dl=1	<input type="checkbox"/> ×10	10
3. A/G ≥1.04=0, <1.04=1	<input type="checkbox"/> ×10	10
4. K値 ≥3.6mEq/l=0, <3.6mEq/l=1	<input type="checkbox"/> ×10	10
C. 合併症		
1. 関節症状 無=0, 有=1	<input type="checkbox"/> ×5	5
2. 皮膚症状 無=0, 有=1	<input type="checkbox"/> ×5	5
3. その他の合併症 無=0, 有=1	<input type="checkbox"/> ×5	5
評価 UCAI=SCORE/MAX(208)×100 [] 点		
20以下：非活動期, 20以上：活動期		

表1

てCD4,CD8,CD11,HLA-DRについても検討した。内視鏡所見としては治療開始前と治療開始後7週目に施行した。さらに潰瘍性大腸炎の活動性の指標として臨床症状および血液検査結果そして合併症を加味して数値化したUlcerative Colitis Activity Index(UCAI)(表1)⁶⁾を用いて病状の変化および治療効果についてそれらの推移を判定した。

【結果】

患者一人一人の治療成績を結果一覧表(表2)にまとめた。

有効症例数は13症例中8例(61.6%)で、著明改善3例、改善5例であり、これら8症例は全て入院前に施行していた治療を継続あるいは中止し顆粒球吸着療法のみを併用することによってその他の治療の併用や薬物の増量を必要とせず改善に至り退院となった。5症例では効果なく無効と判断した。これら5例の無効症例の内4例は、不変あるいは悪化にて免疫抑制剤を含む薬物療法の強化が行われたがそれらも効果なく最終的に大腸全摘術が施行された。残り1例はそれまで使用経験のなかったプレドニンの静注療法を開始したところ緩解に至り退院となった。副作用は2例に於て顆粒球吸着療法施行毎に一時的な頭痛を認めたが、鎮痛薬の内服にて軽快し治療の中止を必要とする程ではなかった。その他は、本治療と関係が疑われる副作用は認められなかった。

次に有効症例と無効症例との違いを解明する目的で各種背景因子を検討した。

罹病期間、臨床経過分類、罹患範囲、重症度分類および一般血液検査値や免疫マーカーでは差は認めなかったが、血清補体価CH50値と症状悪化後のステロイド治療開始から顆粒球吸着療法施行に至るまでの日数に差を認めた。すなわち有効症例に於ては1例を除き全例血清補体価CH50値は正常値以上を示し、無効症例に於ては1例を除き全例正常以下であった。またステロイド開始後顆粒球吸着療法施行するまでの期間は有効症例に於て無効症例に比べ短期間であった(他施設の症例を総合して検討したところ、有効症例数45例および無効症例数40に於て、血清補体価CH50値に関してはP<0.05、ステロイド開始後顆粒球吸着療法施行までの期間に関してはP<0.01で有意な差を認め、その他の項目に関しては統計上有意差は認めなかった)。

患者No.	患者イニシャル	PSL総投与量(mg)	治療開始前2週間のPSL量(mg)	開始時PSL量(mg)	PSL追加増量から治療開始までの期間(日)	開始時CH50値(U/mL)	内視鏡所見	重症度分類	結果	副作用	転帰
(1)	R.T.	8000	0	0	0	49.3	偽ネクローシス+潰瘍形成	中等症	改善		
(2)	I.K.	10000	280	20	30	25.2	潰瘍形成	重症	改善		
(3)	E.A.	6000	140	10	28	50.1	びらん	中等症	著明改善	頭痛	
(4)	K.M.	6000	440	40	28	49.6	偽ネクローシス+深靨れ潰瘍	重症	不変		手術
(5)	H.H.	5000	280	20	28	42.6	潰瘍形成	重症	改善		
(6)	M.F.	40000	420	30	28	32.4	潰瘍形成	重症	著明改善	頭痛	
(7)	A.I.	0	0	0	0	29.9	びらん	中等症	不変		PSL増量
(8)	M.S.	37000	420	30	28	38.9	潰瘍形成	中等症	改善		
(9)	Y.O.	2500	1060	60	53	28.2	潰瘍形成	重症	不変		手術
(10)	A.S.	2000	840	60	53	20.1	偽ネクローシス+深靨れ潰瘍	重症	不変		手術
(11)	C.A.	30000	1120	80	26	37.4	偽ネクローシス+深靨れ潰瘍	重症	改善		
(12)	H.T.	8000	920	80	230	10.0	偽ネクローシス+深靨れ潰瘍	重症	不変		手術
(13)	R.T.	8000	0	0	0	48.9	偽ネクローシス+潰瘍形成	中等症	著明改善		

表2 G-1 治療結果一覧表

次に治療開始前の大腸内視鏡所見によって本治療の有効性に違いが生じたか否かを検討した。内視鏡所見の分類は、粘膜の浮腫、発赤とビランが顆粒状に存在する場合を“ビラン”型、潰瘍が多発し粘膜の浮腫、発赤も強いが潰瘍は比較的浅い場合を“潰瘍形成”型、潰瘍は深く粘膜欠損の強い状態で所謂“深掘れ潰瘍”を形成し縦走傾向を示すことが多い場合を“深掘れ潰瘍”型、さらに潰瘍周辺の粘膜の腫脹が著しく著明なポリープ様粘膜を形成する所見を“偽ポリポーシス”として区分比較検討した。

有効症例の内視鏡所見の多くが、ビラン型か潰瘍形成型であるのに対し、無効症例の5例中3例は偽ポリポーシスを伴う“深掘れ潰瘍”型であった。

次に本療法施行中出来るだけ早期に最終的な治療の有効性を判定しうるか否かを検討する目的で、治療経過中に於けるUCAI値の推移を検討した(図1、有効症例は実線、無効症例は破線)。2回の体外循環終了後のUCAIを治療前値と比較すると、有効症例では明らかに改善を認めたのに対して無効例では不変であった。

最後に本治療による緩解維持を目的に、原則4週に1度の顆粒球吸着療法を継続しえた7症例とステロイド静注療法にて緩解し薬物療法単独で経過観察した7症例のKaplan-Meier法による緩解維持率を比較した。有意差は認めなかったが顆粒球吸着療法施行群に於て緩解維持率が高い傾向を認めた(図2)。

【考察】

最近、末梢血中の白血球を除去する治療法が慢性炎症性疾患で有効との報告がなされ^{7) 8) 9) 10)} 新たに、末梢血中の白血球とりわけ顆粒球を有効に吸着除去する顆粒球吸着器(G-1)が開発された。G-1は吸着除去することによる量的変化を生じさせるばかりでなくさらにin vitroの実験結果より活性化能の低下、起炎症性サイトカイン産生能の低下や顆粒球表面形質の変化など質的变化を生じさせ活性化された顆粒球の炎症局所への浸潤能を極めて低い状態にさせていることが示されている。潰瘍性大腸炎の活動期炎症局所においては、活性化された顆

粒球が末梢血から次々に動員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¹¹⁾。従ってG-1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潰瘍性大腸炎の活動期の治療法として有効性を発揮する可能性がある⁴⁾と考えられた。また潰瘍性大腸炎は一端再燃を繰り返すと大部分の症例でステロイド剤を併用するが、ステロイドは様々な副作用を伴い大量および長期に使用すると副作用が重大な影響を及ぼし患者のQuality of lifeを著しく損なう。従って安全で副作用も少ないステロイド治療を補う治療法の確立が急務である。

今回の我々の治療成績で、その安全性と有効性が実証された。ステロイドに代わりあるいはステロイドとの併用として本療法を適応することは、従来避けえなかったステロイドの副作用を軽減し患者のQuality of life向上に寄与すると思われた。更に今回の検討より、本療法は症状悪化後短期間で開始することがその有効性を高めることと、血清補体価CH50値が正常上限以上の症例に有効であることが判明した。一般に顆粒球は炎症の初期相でその進展と悪化に重要な役割を演じていることから、出来るだけ病状悪化後早期に活性化された顆粒球を吸着除去したことが病勢の改善につながったと推測された。血清補体価CH50値の多少が本療法の有効性に与えた影響の機序は現在のところ不明であり今後の研究課題と考えられた。

内視鏡所見の検討から治療前に偽ポリポーシスを伴う深掘れ潰瘍を認めた症例は無効例が多くこのような症例に対しては、本療法の適応は慎重にする必要があると推測された。しかし同様な内視鏡所見を呈しても、2回/週×3週間の強化療法を施行し明らかな改善を認める症例も経験した。今後施行回数の増加など、症例に応じた運用方法の見直しを検討する必要があると思われた。

最後に本療法が再燃予防効果を有するか否かを検討したが、1回/月の施行で有意ではないが薬物療法単独群に比べ緩解維持率が高い傾向を認めた。従って今後本療法の潰瘍性大腸炎に対する緩解維持効果の有無に関し、症例数を増やし検討する必要があると思われた。

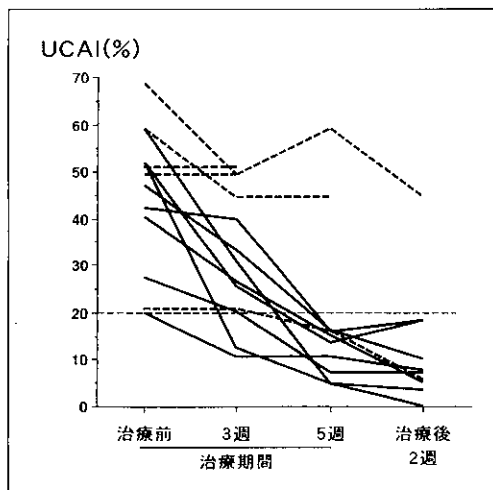


図1 UCAIの変動

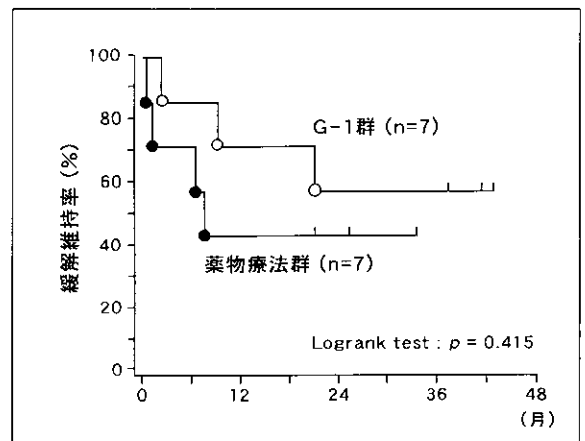


図2 Kaplan-Meier法による緩解維持曲線

【文献】

- 1) 小林絢三、中村志郎、押谷伸英、他. 特発性炎症性炎症性腸疾患病変部粘膜局所の好中球浸潤と細胞接着分子の発現動態に関する免疫組織化学的検討. 厚生省特定疾患、難治性炎症性腸管障害調査研究班、平成4年度研究報告書 244-247、1992
- 2) Y. Suzuki, H. Saito, J. Kasanuki, T. Kishimoto, Y. Tamura, and S. Yoshida: Significant increase of interleukin 6 production in blood mononuclear leukocytes obtained from patients with active inflammatory bowel disease. *Life Sciences* 47: 2193-2197 1990
- 3) Y. Suzuki, S. Kinoshita, T. Iwai, Y. Kitsukawa, and Y. Saito: Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *Cytokine, Cholera, and the Gut* 18: 121-130 1995
- 4) 下山 孝、澤田康史、田中隆夫、その他 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法 日本アレルギー学会雑誌 18(1): 117-131, 1999
- 5) 榎方昭博 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案 平成9年度作製
- 6) Yoshikawa W., Kasanuki J., Watanabe H., et al. *Gastroenterol Endosc* 1988, 30, 725-729
- 7) 天野国幹、天野幹三、下山孝、他: 膠原病に対する白血球除去法の臨床効果. 第38回日本リウマチ学会総会抄録集 34(2): 494、1994
- 8) 澤田康史、下山孝、他: 特発性炎症性腸疾患に対する白血球除去器を用いた体外循環療法の有用性について. *日本臨床免疫学会会誌* 17(6): 883-885、1994
- 9) Sawada K, Ohnishi K, Shimoyama T, et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30: 322-329 1995
- 10) 下山孝、他: 潰瘍性大腸炎治療の最近の進歩 - 体外循環を応用する白血球除去療法 - . *外科治療* 73(4): 437-451、1995
- 11) Y. Suzuki, D. G. Quinn, A. Tobin, C. A. Whelen and C. O' Morain: Production of interleukin 1 by highly purified monocytes in inflammatory bowel disease. *European J. Gastroenterology Hepatology* 3, 1: 45-49 1991

Effect of Granulocyte and Monocyte Apheresis with G-1 Column in the Treatment of Patients with Active Ulcerative Colitis

Suzuki Yasuo, Yoshimura Naoki, Saitou Yasushi

Chiba University School of Medicine, The Second Department of Internal Medicine

[Purpose]

Recently granulocyte and monocyte apheresis was introduced to the treatment of ulcerative colitis, but exact indication of this therapy was still unknown. The aim of this study was to clarify the usefulness and indication of this therapy.

[Method]

Thirteen moderate and severe active UC patients identified by the criteria for diagnosis of ulcerative colitis established by the Research Committee of Ulcerative Colitis (the Ministry of Health and Welfare of Japan) were studied. Granulocyte and monocyte apheresis was done by using the column packed with 220g cellulose acetate beads (G-1 Column, supplied by Japan Immunoresearch Laboratories Co., Ltd.) underwent a total of 5 apheresis, each of one -hour duration, over 5 weeks. Assessment of patient's background, clinical symptoms, blood examination including immunological factors, colonoscopic finding and Ulcerative Colitis Activity Index (UCAI) were used.

[Results]

Of 13 patients, 8 (61.6%) responded. Responders had higher CH50 in blood and were treated by this therapy sooner after relapsing than non-responders. Almost of non-responders revealed colonoscopic finding of deep ulceration with pseudopolyposis. Using the estimation of UCAI just after 2 apheresis done could predict final therapeutic efficacy.

[Conclusion]

This clinical study suggests that the G-1 column apheresis system is safe and very effective initial therapy to patients with active ulcerative colitis.

研究成果の刊行に関する一覧表