

3種類の白血球除去療法 (C-LCP, LCAP, GCAP)

澤田康史

医療法人医仁会藤本病院 内科

key words : 炎症性腸疾患, 遠心分離法, 顆粒球吸着療法, 白血球除去療法, 体外循環治療

要旨

狭義の炎症性腸疾患には潰瘍性大腸炎とクローン病があり, 現在, 潰瘍性大腸炎の緩解導入療法として, 白血球除去療法が行われるようになった. その白血球除去療法には, 遠心分離法, ビーズを使った顆粒球吸着療法 (ビーズ法), 膜を使った白血球除去療法 (膜法) の3種類があり, それぞれメリット, デメリットがある. 遠心分離法は成分輸血の技術を, ビーズ法はすでに使用されていた癌やリウマチ治療の技術を, 膜法は輸血用小型白血球吸着除去膜を臨床治療に応用した. それぞれの治療は, 薬剤の投与量を少なくし, 薬剤の副作用を減らしながら, 薬剤治療のみより患者の病状を改善する治療法であることが証明された. ただし, これら白血球除去療法はオールマイティな治療ではなく, 基本的な食事療法, 生活の注意や最小限の併用薬剤は必要で, 本治療無効時は強力な免疫抑制薬による治療や外科的治療を考慮する必要がある.

1 緒言

狭義の炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) (図1) には, 消化管の難病, 潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) とクローン病 (Crohn's disease; CD) がある. 前者の UC は, 粘血便, 血便, 下痢, 腹痛, 発熱, 体重減少を主症状とし, 内視鏡・病理学的には主として大腸粘膜を侵し, しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症

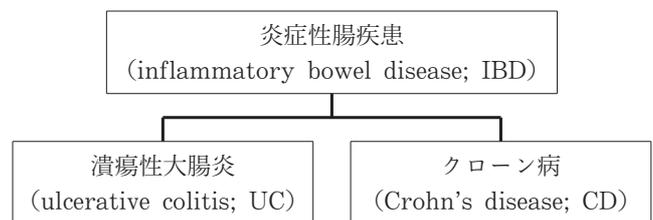


図1 狭義の炎症性腸疾患

である. また, 後者の CD は, 線維化や潰瘍を伴う腸管全層を侵す原因不明の肉芽腫性炎症性病変からなり, 主症状として下痢, 全身倦怠感, 体重減少, 発熱, 貧血, 腹痛などを起こす疾患である.

近年 UC の患者数は目覚しく増加し, 厚生労働省特定疾患医療受給者数は 2005 年 10 万人近くになった. 人口 10 万人当たりの発病率と有病率は, 1960 年頃まで 0.02 と 0.16 であったのが, 42 年間でそれぞれ 2 (100 倍) と 20 (130 倍) を越えるに至った. 初発年齢は 20~24 歳にピークを見るが, 最近では高齢発症や, 若年齢 (乳児・幼児) 発症も多数認められるようになった.

前述のごとく本症の病因は不明であるが, 多因子による複合的な要因説が有力で, 遺伝子の異常, 免疫学的要因, 感染症の影響, 環境因子, 心理的要因, 食生活の変化や食事アレルギーが UC 発症に関与するものと報告¹⁾されている.

2 UC の診断と検査

UC の臨床症状は, 一般的に全身倦怠感や感冒に伴

うような胃腸症状（腹痛や下痢）から始まり、つづいて粘液便、粘血便をきたし、典型的な急性症状である腹痛、tenesmusを伴う頻回の粘血下痢便に至ることが多い。

UCの診断の基本は除外診断²⁾であり、UCの臨床症状と一致する場合においても、以下の三点を考慮しなくてはならない。

1) 感染性腸炎の除外

細菌性赤痢、サルモネラ、病原性大腸菌、キャンピロバクター、結核、非定型抗酸菌の便培養、虫卵の存在、サイトメガロウイルスの封入体や血清抗体の存在などを除外する必要がある。UCと診断すればステロイドの使用を考慮するので、特に重要である。

2) 大腸内視鏡検査、病理組織学的検査、注腸X線検査

クローン病、ベーチェット病、リンパ濾胞増殖症、虚血性腸炎は、大腸内視鏡検査・病理組織学的検査による除外が必要になる。内視鏡検査で直腸より口側に連続性・びまん性に、血管透見の消失（粘膜の浮腫）、多数のびらん・潰瘍・発赤、炎症性ポリープ、粘液（膿）、易出血性、粘血がないか観察する。同時に行う大腸粘膜組織生検で、炎症細胞浸潤の程度、杯細胞の減少・消失、腺管の配列の乱れ、crypt abscessやdysplasiaの有無と、肉芽腫・リンパ濾胞増殖の有無など他疾患との鑑別を行う。

3) 詳細な問診

腹部放射線照射歴、抗生物質服用の有無、海外渡航歴、同性愛者、家族歴などを詳細に問診し、いわゆる広義の炎症性腸疾患の除外に努めなくてはならない。

3 UCの内科的治療

UCに対する内科的治療の基本は、サラゾスルファピリジン (SASP) と5-アミノサリチル酸 (5-ASA) のサリチル酸製剤とステロイドである。治療指針は診断指針案と同様に厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班で改定案³⁾が作成されている。

直腸炎型の軽症患者にはサリチル酸製剤内服とステロイドまたはサリチル酸薬の坐薬を、左側大腸炎型・全大腸炎型の軽症患者には上記に加えステロイドの注腸を用いる。

中等症患者には、ステロイド（プレドニン 30～40

mg/日）の内服を加える。腹痛が強く内服できなければステロイドの静注を行う。ステロイドの離脱困難・難治患者には、免疫抑制薬（アザチオプリンまたは6MPを50～100 mg/日、まだ健康保険適応外であるが）を追加することがある。

重症患者には、内服可能であればサリチル酸製剤を内服させ、初めから輸液・電解質補正・輸血など全身管理の上、40～80 mg (1.0～1.5 mg/kg)/日のステロイドの強力静注療法を行う。広域スペクトルの抗生物質を併用し、白血球除去療法やシクロスポリン持続静注療法も考慮する。劇症患者には、重症患者の治療に加え、ステロイドの動注療法、ステロイドパルス療法も考慮する。中毒性巨大結腸になった場合は、外科との共観とし、緊急手術に備えながら強力に内科治療を行うことになっている。

すべての症状において、改善が認められれば、特にステロイドの減量は注意深く行う。副腎機能の低下時はACTHを使用して副腎の機能回復を行ってからステロイドを中止する必要がある。また、精神的に不安定な患者には、不安神経症に対する治療を併用し、ステロイド長期使用の患者には、ステロイド性上部消化管潰瘍、骨粗鬆症、白内障・緑内障、精神障害などに対する総合的な治療を併せもって行う必要がある。

UCに対する白血球系細胞吸着除去療法 (leukocytapheresis; LCAPとgranulocytapheresis; GCAP)は、薬剤の副作用を少なくし、少量の薬剤（副作用が少ない量）と本療法を併用することにより、患者のOQLを上げ、しかも症状改善効果が優れ、慢性の炎症を持続して安定化させることを目的に考えられた。

今まで内服や注射の形で体内に薬剤を与える治療法しかなかったUC治療に、患者体内から白血球を体外に取り出す体外循環治療⁴⁾を用い、UC患者の腸の炎症（血便を主症状とすることが多い）を沈静化することは当時画期的な治療法であった。まるで、透析治療がクリーブランドクリニックで始まったときに、その効果を信じない腎臓内科医が多数いたと伝えられているが、それと同様、その効果を信じない消化器内科医も多くいた。血便という主症状に対し、体外循環治療は抗凝固薬を用いなくてはならず、治療による大量下血の増悪の危険も考えなくてはならなかったからである。

初めて炎症性腸疾患に体外循環治療が試みられたの

は、1989年のDr. Bicks⁵⁾らによるCDへの遠心分離法によるリンパ球除去療法(特にT細胞)であった。しかし、腸管よりの出血が主訴であるUCにおいて、体外循環治療中に使用する抗凝固薬は、腸管よりの出血を悪化させるリスクがあり、文献的にもUCに対する体外循環治療の報告はなかった。

以下に紹介する研究内容のほとんどは、透析治療を初めとする体外循環治療で世界的に有名なクリーブランドクリニック人工臓器研究所(当時、能勢之彦教授所長)に3年半留学してきた筆者の成果を元に、筆者の母校である兵庫県西宮市の兵庫医科大学消化器内科で、同研究所の先輩である天野国幹博士と当時医局助教授の里見匡迪博士のアドバイスを得て、故下山孝教授の下で行った臨床研究である。

4 UCに対する白血球系細胞吸着除去療法の臨床研究

新しい治療「白血球除去療法」

全血を除去する瀉血療法も、同時に白血球を除去できる細胞除去療法として考えられるが、ほかの血液成分も同時に除去してしまうので血球成分除去の範疇より除外すると、以下に述べる3種類の白血球除去療法(図2)が、現在UC治療に行われていることになる。筆者は、膜やビーズを使った白血球を除去する技術と潰瘍性大腸炎に対する臨床効果を報告^{6~8)}して来たが、少し遅れて、遠心分離法を使ったUC治療においても同様の効果が報告^{9, 10)}されるようになった。②のGCAPが平成12年4月1日、③のLCAPが平成13年10月1日に血球成分除去療法として健康保険適応治療となったが、遠心分離法は製造承認のみで、健康保険取得はまだである。

1) 対象患者

従来のサリチル酸やステロイド治療(1日投与量約25mg:0.5±0.1mg/kg)によって、効果の認められなかったステロイド抵抗性、またはステロイド依存性で臨床重症度分類が重症・中等症患者に対して治験が

1. 遠心分離による白血球除去療法
2. ビーズを用いた白血球吸着除去療法
3. 膜を用いた白血球吸着除去療法

図2 白血球除去療法の手段

行われた。対象・適応患者は、2週間の観察期間中、現行の薬剤治療で症状の改善が認められず、治験開始2週間以内の下部消化管内視鏡検査でUC活動期と判定された患者である。

2) 臨床研究または治験の方法

① 遠心分離法

遠心分離法³⁾は、比重の差で細胞や血漿を分離して、目的とする細胞を除去する方法である。

② 顆粒球吸着療法

(granulocytapheresis; GCAP)¹¹⁾

日本抗体研究所により開発された単球・顆粒球吸着器(アダカラム)を用い、内部に入っている直径3mmのビーズに単球・顆粒球をそれらの活性化の程度に伴い30~60%を吸着・除去する。

③ 白血球除去療法

(leukocytapheresis; LCAP)¹²⁾

旭メディカル社製の膜(セルソーバ)を用い、単球・顆粒球は無作為に95%以上を、リンパ球・血小板はそれらの活性化の程度に伴い約30~60%吸着・除去する。

後発でUCに対する効果を検討された遠心分離法に関しては、無作為割付はされておらず、単施設におけるパイロット試験⁹⁾と無作為割付ではない多施設でのオープン試験の結果¹⁰⁾のみの報告である。

しかし、ビーズを用いた白血球系細胞吸着・除去療法(通称:顆粒球吸着療法, granulocytapheresis; GCAP)(図3)と膜を用いた白血球系細胞吸着・除去療法(通称:白血球除去療法, leukocytapheresis; LCAP)(図4)は、当時の厚生省難治性腸管障害調査研究班において、エビデンスレベルの高い多施設無作為割付試験^{13, 14)}の形で全国治験として行われた。さらにLCAPにおいては、多施設でさらにエビデンスレベルが高い二重盲検シャムコントロール試験¹⁵⁾が行われた。本試験では、白血球を除くという因子以外(抗凝固薬のナファモスタットメシレイト¹⁶⁾量や体外循環という因子)を同じにし、白血球を除くこと自身がその効果に関与するのか検討したものである。

多施設無作為割付試験は、登録患者より治験の同意を得た後、患者はコントローラー(第三者)により無作為に

① 白血球系細胞吸着除去療法群:遠心法, GCAP,

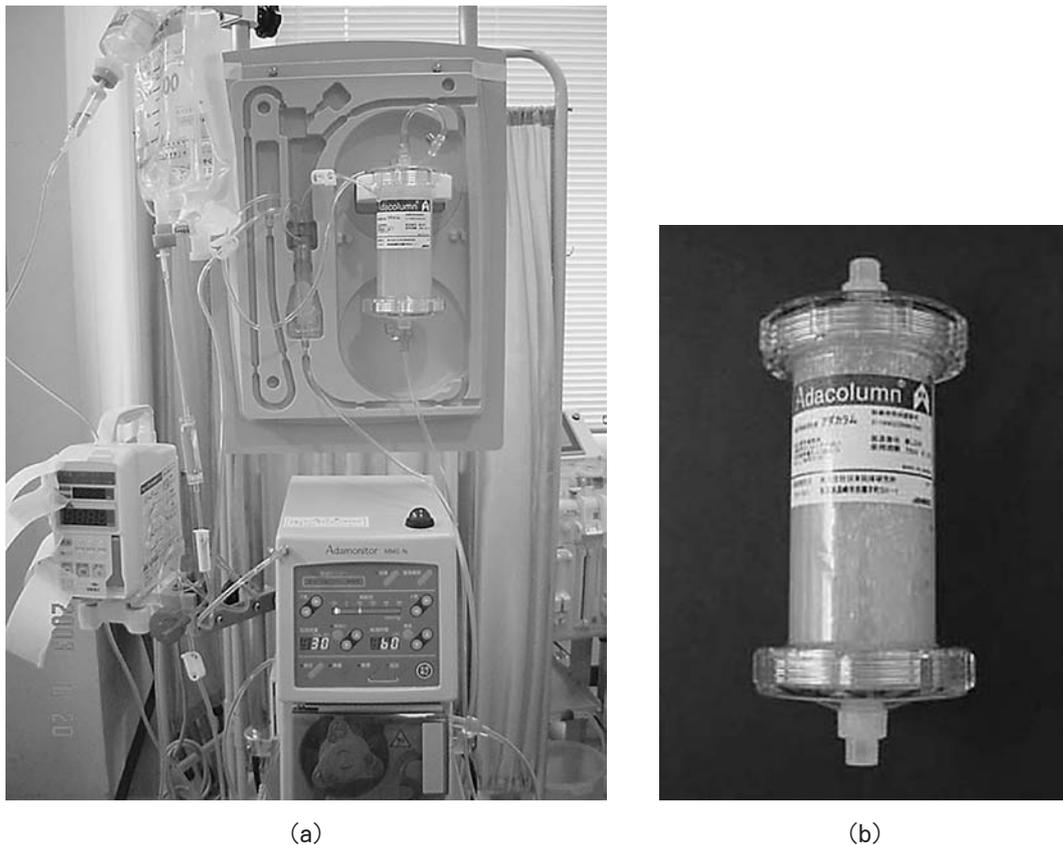


図3 顆粒球吸着療法

GCAPは大塚電子製治療器“アダモニター”(a)により施行され、カラムはG-1カラムまたは日本抗体研究所創設者の初代足立社長の名前を取ってアダカラム(b)と命名された。内部にセルロースアセテート素材の直径約3mmのビーズが3万5千個(220g)入っており、その表面に顆粒球と単球が約30~50%吸着され(活性化されたものがより高率に吸着)、リンパ球や血小板はほとんど吸着・除去されないのが特徴である。

LCAPを週に1回×5週間(1クール)を上乗せする群

② ステロイド多量療法群：ステロイドの量を約2~3倍に増量した群

に無作為に割り付けられ、その効果、安全性、有用性(効果と有用性を考慮)を評価された。ステロイド以外の治療薬(サリチル酸製剤や胃薬など)で治験前より投薬中であった薬剤は増量せず継続し、新たな薬剤の投与は行われなかった。

3) 結果

遠心分離法の結果⁹⁾は、ステロイド抵抗性UC患者14例に対し、遠心分離による白血球除去療法を行い、4週間以内に14例中13例(92.9%)と高率に臨床上の緩解が確認され、L-セレクチンとVLA4aの接着因子が低下したことが報告された。次に行われた多施設のオープン試験の結果¹⁰⁾は、内視鏡的に45例中26

例(57.7%)の緩解と、50例中37例(74%)に改善が認められた。

活動期UC患者に対するGCAPを用いた多施設無作為割付試験の結果¹³⁾、活動期療法における改善以上を示す有効率(表1)は、プレドニン多量療法群(中等症患者にはプレドニンを30~40mg/日まで、重症患者では60~80mg/日まで増量する)の46.2%(24/52)に比較し、GCAP上乗せ群(以後GCAP群)は58.5%(31/53)であり、有害事象出現率は、プレドニン多量療法群41.1%(23/56)に比較し、GCAP群では10.2%(6/59)であった。有効性と安全性を包括した有用性は、GCAP群が有意に安全であったため、プレドニン多量療法群の44.2%(23/52)に対し、GCAP群58.5%(31/53)で、GCAP群が有意に有用($p < 0.45$)であることがわかった。

つまり、顆粒球吸着療法(GCAP)を加えることにより、ステロイドを多量に使わないままUC患者の臨



(a)



(b)

図4 白血球除去療法

LCAPは旭メディカル社製治療機械“ブラソート”(a)により施行される。現在のLCAP治療機械ブラソートLCは、プライミングも自動で行われるようになった。また、旭メディカル社製セルソーバ(b)のカラム内には、直径 $3\mu\text{m}$ 以下のポリエステル繊維膜が数万本入り、その膜に顆粒球、単球はほぼ100%、リンパ球と血小板はそれらの活性化程度によりやや異なり30~60%吸着される。

表1 多施設共同無作為割付試験緩解導入療法における有用性判定(GCAP)

GCAP	きわめて有用	有用	どちらとも いえない	好ましくない いえない
GCAP群の結果 (n=53)	11 (20.8%)	20 (37.7%)	18 (34%)	4 (7.5%)
プレドニン群の結果 (n=52)	5 (9.6%)	18 (34.6%)	19 (36.5%)	10 (19.2%)

GCAP群 58.5% vs PSL群 44.2% ($p=0.045$, U test)

床症状の改善をもたらす、すなわち、本治療は副作用が少ないステロイド量を用いてコントロールでき、かつ、UC患者の症状を改善させる効果があることが示された。

LCAPの無作為割付多施設共同研究¹⁴⁾の結果(表2)は、改善以上を示す有効率が、プレドニン多量療法群の37.8%(14/37)に比較し、LCAP上乗せ群(以後LCAP群)は74.4%(29/39)と有意($p<0.005$)に高かった。副作用の出現率はプレドニン多量療法群70.3%(26/37)に比較し、LCAP群では25.6%(10/

39)で有意($p<0.001$)に少なかった。有効性と副作用を考慮した有用性は、プレドニン多量療法群で有用以上が37.8%(14/37)と比較し、LCAP群では74.4%(29/39)で有意($p<0.005$)に高く、その有用性が示された。

本治験においても、LCAP治療を加えることによりステロイドを多量に使わないままUC患者の臨床症状の改善をもたらすことが示された。

二重盲検で行われたシャムコントロール試験の結果¹⁵⁾は、有効がセルソーバを使用した群で10例中8例

表2 多施設共同無作為割付試験緩解導入療法における有用性判定 (LCAP)

LCAP	きわめて有用	有用	どちらとも いえない	好ましくない いえない
LCAP 群の結果 (n=39)	9 (23.0%)	20 (51.0%)	8 (21.0%)	2 (5.0%)
プレドニン群の結果 (n=37)	6 (16.0%)	8 (22.0%)	14 (38.0%)	9 (24.0%)

LCAP 群 74.0% vs PSL 群 38.0% ($p < 0.005$, U test)

(80%), シュムカラムを使用したプラセボ群で9例中3例(33.3%)と、セルソーバを使用した群が有意に有効であり、白血球除去をすることが本治療の主因であることがわかった。

また、GCAP, LCAPの有害事象(副作用)^{13, 14, 17)}の発現率とその内訳を以下に示す。

GCAPの多施設無作為割付試験で報告された有害事象(副作用)は、発現率が8.5%で、頭痛、立ちくらみ、めまい、発熱、顔面発赤であった。また、LCAPの多施設無作為割付試験で報告された有害事象は、発現率が24%で、吐き気、頭痛、発熱、腹痛、舌と口唇のしびれ、背部痛、全身倦怠感、軽度の呼吸困難であった。しかし、ステロイドの有害事象と違って、これら体外循環治療中の有害事象は体外循環治療中か体外循環治療直後に出現する一時的なもので重篤なものは報告されなかった。

5 考察

1) 輸血用白血球吸着除去膜の臨床応用

現在臨床でLCAPに使用されている膜は、本来輸血時のアレルギー(発熱、戦慄、蕁麻疹、喘鳴、重篤な場合肺水腫、ショック状態に至ることもある)や、輸血後移植片対宿主病(transfusion-associated graft versus host disease; TA-GVHD、濃厚赤血球などの輸血血液製剤中に混入した供血者のリンパ球を主とした白血球などが含まれていた場合、まれにその白血球が受血者中で増殖することがあり、受血者組織を非自己とみなして破壊し続けることがある病態)を抑える目的で開発された輸血用小型白血球吸着除去膜¹⁸⁾である。輸血用の濃厚赤血球成分は遠心分離で作られるが、この操作ではどうしても赤血球成分の中に白血球が紛れ込み、まれに上記のアレルギーやTA-GVHDが起こるのである。

現在、輸血用の血液製剤はアレルギーやTA-GVHD

を抑えるのに放射線照射を加えている。膜を使った白血球の吸着・除去は、直径 $3\mu\text{m}$ 以下の膜に白血球が吸着しやすくなる性質を利用し、いかに簡単に効率良く、白血球細胞群を吸着・除去できるかという輸血時の副作用を軽減する膜の研究より、今回報告したUC治療の膜へと臨床応用されたのである。

この治療を臨床に応用するに当たっては、さらに、以下の4点の克服が必要であった。

- ① 輸血用白血球除去膜の吸着能力・治療容量を増し、実際、臨床で体外循環治療に使用できる能力のある細胞吸着・除去器として改良・製作されること。
- ② 流体力学の問題。膜の中を速いスピードで血液が流れると、赤血球が障害を受けて溶血することがあるので、そのような不利益がないようにカラム内の血流方向やシェアストレス(血球の引き伸ばされ方や摩擦抵抗など)を医療工学的に解決すること。
- ③ 白血球除去膜やビーズの密度の問題の解決。膜やビーズの密度が高いと血液が流入・流出し難くなり血液に圧がかかり、また、少な過ぎると除去能力が低下する。
- ④ 生体適合性の問題。膜やビーズは異物(生体内に存在する物質ではない)なので、膜やビーズと患者の血液が触れることにより生じる不利益な生理的反応を起こさない、生体に適合した素材を見つけ出すこと。

このようにして、セルソーバを用いたLCAPやアダカラムを用いたGCAPが、細胞吸着・除去器を用いた白血球系細胞吸着・除去療法として慢性関節リウマチ^{19~21)}、全身性エリテマトーデス²²⁾、癌^{23, 24)}、そして今回のテーマであるUCに行われるようになったのである。

表3 3種の白血球系細胞除去療法のメリット・デメリット

	メリット	デメリット
遠心分離法 (centrifugal leukocytapheresis; C-LCP)	①ディスポーザブル部分が安価である ②脱血と返血を同じ経路で行うため、 血管確保が1箇所でのよい ③リンパ球、血小板も除去できる	①保険適応ではない(自費) ②脱血と返血が同じ経路なので治療時 間が長く、赤血球ロスがある ③活性化細胞除去の選択性はない
顆粒球吸着療法 (granulocytapheresis; GCAP)	①保険適応で、副作用が少ない ②脱血と返血を連続で行うため、治療 時間が短い ③活性化顆粒球・単球を選択除去	①ディスポーザブル部分が高価である ②脱血と返血2箇所の血管確保が必要 (患者は2回血管をつかれる) ③リンパ球、血小板は除去できない
白血球除去療法 (leukocytapheresis; LCAP)	①保険適応で、エビデンスが高い ②脱血と返血を連続で行うため、治療 時間が短い ③活性化白血球・血小板を選択除去	①ディスポーザブル部分が高価である ②脱血と返血2箇所の血管確保が必要 (患者は2回血管をつかれる) ③除去物が多く膜の目詰まりを起こす

2) 白血球除去の方法によるメリット・デメリット (表3)

遠心分離法は、比重の差で細胞や血漿を分離して、目的とする細胞を除去する方法なので、顆粒球を除去する目的であれば、赤血球層に埋没している顆粒球を除去する必要がある。そのため赤血球層の上層を同時除去する必要があるため、貧血の増悪をもたらすデメリットがある。また、その赤血球を再遠心して患者に返す試みもされているがより時間が掛かってしまう。リンパ系の細胞を高率に除去するならばわめて理にかなった方法と考える。

ビーズを使用したGCAPは、白血球の除去効率がほかに比べるとあまり良くなく、専用の機械アダモニターにカラムの圧モニターが一つで、万が一カラム圧が上昇したとき、手技者はカラム圧の上昇に気づく手だてがないのである。また、膜を使ったLCAPは、白血球以外に血小板やフィブリノーゲンなどの蛋白も同時に吸着除去され、開発段階で内圧を上げない流体力学的工夫がなされ(筆者もその開発に加わった)かなり改善したが、まだ膜の目詰まりを起こし、膜内圧が上がってしまうデメリットがある。

3) 白血球系細胞吸着除去療法による

二次的免疫調節

最近のアダカラムの研究により、GCAP治療では顆粒球の量的変化を起こすのみならず、カラムより流出してきた顆粒球の活性酸素産生の低下をもたらす、潰瘍性大腸炎が改善に向かうような白血球の質的变化²⁵⁾も起こすことが明らかにされた。

また、LCAPで使用されているセルソーバも flow

cytometry で治療前後にHLA陽性活性細胞%や接着因子陽性細胞%の有意な変化²⁵⁾をもたらす、白血球の量的な変化だけでなく、治療による二次的免疫調節作用の存在がわかってきた。

保険適応となったのはUC患者のうち、厚生省特定疾患の臨床重症度で重症、劇症、難治(重症度に関係なく)で、難治の定義に当てはまらない中等症患者の緩解導入療法や緩解維持を目的とした維持療法は保険適応に入らなかった。

本治療(血球成分除去療法)は、ステロイドの副作用の問題から見て、ステロイドの投与量を多量まで増やさずに本治療を導入し、薬剤の副作用を極力減らすことに意義があると思われる。若年の患者が多いのでステロイドの成長障害などの副作用や、また、年配の患者では骨粗鬆症や白内障、緑内障などの眼へのステロイドの副作用の心配があるので、白血球系細胞吸着・除去療法を用いることにより、重篤な副作用を起こさないより少ない薬物量でコントロールできればと切に願う。できれば中等症~重症で下部消化管内視鏡検査(大腸カメラ)でひどくしなければ、ステロイドを使用しないまま、早期に本治療を使用することにより、潰瘍性大腸炎をコントロールすることが私の願いであり、可能であると考えている。

しかし、保険適応となったのは、重症、劇症、難治の患者だけであり、難治の定義に当てはまらない中等症患者に対し早期に本治療を使用することは、現在のところ保険適応上無理である。今後、中等症患者にもその使用が可能となれば、早期に病状が安定し、入院の必要がなくなり、また、入院中の患者はより早く退

院でき、患者の早期社会復帰が可能だと考える。

つまり、社会的に重要な働き手をしばらく失うという損失面から考えても、本治療を早期にしかも重症度が低い状態で UC の first line 治療として使用することが重要であると考え。また、薬剤減量に伴いステロイドや免疫抑制薬等によって起こっていた副作用が低下し、その副作用に対して使われてきた治療薬が減量できれば、国の医療財政の面からも得策ではないかと思う。

この白血球系細胞吸着・除去療法の導入により、今まで薬剤療法だけではコントロール不十分であった UC 患者の多くが、手術せずに内科的に再度コントロールできるようになった。しかし、白血球系細胞吸着・除去療法（健保名：血球成分除去療法）は、UC に対するオールマイティーな治療ではない。特に、患者の臨床重症度と内視鏡的重症度に乖離があり、臨床的重症度が内視鏡的重症度より低い場合は、内視鏡的重症度や画像による診断を重視し、それに応じた治療をすべきだと筆者は考える。

重篤な内視鏡所見のある患者でも初発、発症早期の患者では、本治療によって改善するが、再発緩解を繰り返し、また、再発したときに再び重篤な内視鏡像（深掘れ潰瘍のような）を呈する患者では、たとえ改善してもまたすぐに再燃することが多い。むしろ、そういう患者に対しては、シクロスポリン治療²⁶⁾のような強力な免疫抑制薬を使ってみるほうが効果的かもしれない。また、すでに腸管の線維化が進んでいる（腸がかなり狭くなっている）患者にも本治療の効果は少ないと感じる。

月 300 mg 以下にステロイドが減量できない場合（副腎機能に異常があればその治療も行う）、生涯ステロイド投与量²⁷⁾が 15 g を超えている場合はむやみやたらにステロイドを継続し、その副作用^{28, 29)}を増やすことなく、患者の納得・同意の下、手術を考慮すべきである。また、内視鏡的所見が重篤な場合で罹病期間が長い場合は、白血球系細胞吸着・除去療法で患者の全身状態を改善後、より安全に手術に移行していく橋渡し治療（bridging therapy）を考慮に入れていかなければならない。

文 献

1) Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. *N Engl*

- J Med*, 347; 417-429, 2002.
- 2) 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年度業績集; pp. 96-99, 1998.
- 3) 棟方昭博, 下山 孝: 潰瘍性大腸炎治療指針改定案. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 平成13年度研究報告書; pp. 53-54, 2002.
- 4) Sawada K, Malchesky PS, Nose Y: Available Removal Systems: State of the Art. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*, 57; 51-113, 1990.
- 5) Bicks RO, Groshart KD: The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 11(2); 136-138, 1989.
- 6) Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, et al.: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 30(3); 322-329, 1995.
- 7) 澤田康史, 大西国夫, 福永 健, 他: ビーズを用いた白血球系細胞除去療法 潰瘍性大腸炎治療における顆粒球吸着療法の有効性メカニズムについて (接着分子, Mac-1 と LECAM-1 の変動より). *日本アフエレシス学会雑誌*, 19; 14-16, 2000.
- 8) Sawada K: Leukocytapheresis as an Effective Adjunct to Conventional Medication for Inflammatory Bowel Disease. *Dis Colon Rectum*, 46(10); S 66-77, 2003.
- 9) Ayabe T, Ashida T, Taniguchi M, et al.: A pilot study of centrifugal leukocyte apheresis for corticosteroid-resistant active ulcerative colitis. *Intern Med*, 36(5); 322-326, 1997.
- 10) Kohgo Y, Hibi H, Chiba T, et al.: Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Ther Apher*, 6(4); 255-260, 2002.
- 11) 下山 孝, 澤田康史, 田中隆夫, 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試験—. *日本アフエレシス学会雑誌*, 18; 117-131, 1999.
- 12) 澤田康史, 坂下美和, 光野亀義, 他: アフエレシスマニュアル II-8. 白血球・顆粒球除去; 秀潤社, pp. 140-145, 2004.
- 13) Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al.: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis*, 16(1); 1-9, 2001.
- 14) 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, 2003.
- 15) Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, et al.: Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham

- apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol*, 100(6); 1362-1369, 2005.
- 16) Aoyama T, Ino Y, Ozeki M, et al.: Pharmacological studies of FUT-175, Nafamstat Mesilate. Inhibition of protease activity in vitro and in vivo experiments. *Japan J Pharmacol*, 35; 203-227, 1984.
- 17) Nagase K, Sawada K, Ohnishi K, et al.: Complications of leukocytapheresis. *Ther Apher*, 2(2); 120-124, 1998.
- 18) Lindena J, Papastavrou S, Seidel JW: Efficacy and safety of a polyester leukocyte removal filter for whole blood and red cell concentrate filtration. *J Clin Chem Clin Biochem*, 27(5); 331-336, 1989.
- 19) Kashiwagi N, Hirata I, Kasukawa R: A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Therapeutic Apheresis*, 2(2); 134-141, 1998.
- 20) Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, et al.: Filtration leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 42(3); 431-437, 1999.
- 21) Ueki Y, Yamasaki S, Kanamoto Y, et al.: Evaluation of filtration leucocytapheresis for use in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 39(2); 165-171, 2000.
- 22) Amano K, Fujimoto K, Amano K, et al.: Filter leukocytapheresis and immune related disease. *Jpn J Apheresis*, 13(2); 61-64, 1994.
- 23) Yonekawa M, Kawamura A, Komai T, et al.: Extracorporeal granulocytapheresis for cancer and rheumatoid arthritis. *Transfus Sci*, 17(3); 463-472, 1996.
- 24) Tabuchi T, Ubukata H, Sato S, et al.: Granulocytapheresis as a possible cancer treatment. *Anticancer Res*, 15(3); 985-990, 1995.
- 25) 澤田康史, 大西国夫, 福永 健, 他: ビーズを用いた白血球系細胞除去療法—潰瘍性大腸炎治療における顆粒球吸着療法の有効性メカニズムについて (接着分子, Mac-1 と LECAM-1 の変動より). *日本アフェレシス学会雑誌*, 19; 14-16, 2000.
- 26) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al.: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Eng J Med*, 330(26); 1841-1845, 1994.
- 27) Thorn GW: Clinical considerations in the use of corticosteroids. *N Eng J Med*, 274; 775-781, 1966.
- 28) Dujorne CA, Azarnoff DL: Clinical complication of corticosteroid therapy. *Med Clin North Am*, 57; 1331-1342, 1973.
- 29) Guyatt GH, Webber CE, Mewa AA, et al.: Determining causation—a case study: adrenocorticosteroids and osteoporosis. *J Chronic Dis*, 37; 343-352, 1984.