

原著論文

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—

下山 孝^{*1,a)}・澤田 康史^{*1}・田中 隆夫^{*2}・齋藤 吉春^{*2}・棟方 昭博^{*3,a)}・豊田 隆謙^{*4}
 樋渡 信夫^{*4,a)}・粕川 禮司^{*5}・大原 守弘^{*5}・朝倉 均^{*6,a)}・本間 照^{*6}・木村 健^{*7}
 小祝 宏文^{*7}・齋藤 康^{*8}・鈴木 康夫^{*8}・長町 幸雄^{*9}・小板橋 宏^{*9}・武藤徹一郎^{*10}
 名川 弘一^{*10}・梅田 典嗣^{*11}・松枝 啓^{*11,a)}・林 直諒^{*12}・飯塚 文瑛^{*12}
 馬場 正三^{*13}・中村 利夫^{*13}・那須 勝^{*14}・村上 和成^{*14}・澤田 俊夫^{*15,a)}
 片岡 達治^{*16,b)}

^{*1}兵庫医科大学第四内科, ^{*2}大館市立総合病院内科, ^{*3}弘前大学医学部第一内科, ^{*4}東北大学医学部第三内科, ^{*5}福島県立医科大学第二内科, ^{*6}新潟大学医学部第三内科, ^{*7}自治医科大学消化器内科, ^{*8}千葉大学医学部第二内科, ^{*9}群馬大学医学部第一外科, ^{*10}東京大学医学部第一外科, ^{*11}国立国際医療センター消化器内科, ^{*12}東京女子医科大学消化器病センター消化器内科, ^{*13}浜松医科大学第二外科, ^{*14}大分医科大学第二内科, ^{*15}群馬県立がんセンター外科, ^{*16}(財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部, ^{a)}判定委員, ^{b)}割付責任者

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

Takashi Shimoyama^{*1}, Koji Sawada^{*1}, Takao Tanaka^{*2}, Yoshiharu Saito^{*2}, Akihiro Munakata^{*3}, Takayoshi Toyota^{*4}, Nobuo Hiwatashi^{*4}, Reiji Kasukawa^{*5}, Morihiro Ohara^{*5}, Iitoshi Asakura^{*6}, Terasu Honma^{*6}, Ken Kimura^{*7}, Hirobumi Koiwai^{*7}, Yasushi Saito^{*8}, Yasuo Suzuki^{*8}, Yukio Nagamachi^{*9}, Hiroshi Koitabashi^{*9}, Tetsuichiro Muto^{*10}, Hirokazu Nagawa^{*10}, Noritsugu Umeda^{*11}, Kei Matsueda^{*11}, Naoaki Hayashi^{*12}, Bun-ei Iizuka^{*12}, Shozo Baba^{*13}, Toshio Nakamura^{*13}, Masaru Nasu^{*14}, Kazunari Murakami^{*14}, Toshio Sawada^{*15} and Tatsuji Kataoka^{*16}

^{*1}Department of Internal Medicine IV, Hyogo College of Medicine, ^{*2}Department of Internal Medicine, Odate Municipal Hospital, ^{*3}Department of Internal Medicine I, Hirosaki University, School of Medicine, ^{*4}Department of Internal Medicine III, Tohoku University, School of Medicine, ^{*5}Department of Internal Medicine II, Fukushima Medical University, ^{*6}Department of Internal Medicine III, Niigata University, School of Medicine, ^{*7}Department of Gastroenterology, Jichi Medical School, ^{*8}Department of Internal Medicine II, Chiba University, School of Medicine, ^{*9}Department of Surgery I, Gunma University, School of Medicine, ^{*10}Department of Surgery I, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, ^{*11}Division of Gastroenterology, International Medical Center of Japan, ^{*12}Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, ^{*13}Department of Surgery II, Hamamatsu University School of Medicine, ^{*14}Department of Internal Medicine II, Oita Medical University, ^{*15}Department of Surgery, Gunma Cancer Center, ^{*16}Division of Experimental Chemotherapy, Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research

Summary A clinical study was undertaken in patients with active ulcerative colitis (UC, $n=53$) to evaluate the therapeutic benefit of granulocyte and monocyte apheresis with the G-1 column and compare the usefulness of this treatment with that of standard medication for UC ($n=52$). Patients in the G-1 group underwent a total of 5 aphereses, each of one-hour duration, over 5 weeks; patients in the standard medication group were treated in accordance with the guidelines of the

1998年10月30日受付, 1998年12月3日受理.

Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, the Japanese Ministry of Welfare and Therapy Group. At the end of the treatment course, the clinical usefulness of the G-1 column was determined to be 58.5% and that of standard medication was 44.2% ($p=0.045$). Further, patients who were found to be steroid resistant (severe stage, intractable, disease duration ≥ 5.3 years; total steroid administered ≥ 10 g and CRP >1.8 mg/dL) responded more favourably to granulocyte and monocyte apheresis compared to standard medication (steroid therapy). The results of this multicentre study suggest that patients with UC may benefit from granulocyte and monocyte apheresis and that the G-1 column apheresis system is superior to standard steroid regimens.

Key words: granulocyte and monocyte apheresis, inflammatory bowel disease, steroid

要 旨 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法の有用性を検討するため、従来の薬物療法との多施設共同無作為付比較試験を行った。顆粒球吸着療法を 53 例、薬物療法を 52 例に施行し、臨床的有用性は、「有用」以上が顆粒球吸着療法：58.5%，薬物療法：44.2%であり、顆粒球吸着療法が薬物療法を有意 ($p=0.045$) に上回っていた。また、病態分類の重症例や難治例、罹病期間が 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顆粒球吸着療法が薬物療法を有意に上回っていた。顆粒球吸着療法は、潰瘍性大腸炎に対して有用性に優れている医療用具であると考えられた。

1. は じ め に

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: 以下 UC) やクローン病等の難治性炎症性腸管障害患者の活動性の高い粘膜にも好中球や好酸球等の顆粒球が数多く浸潤しており、これらの細胞は LECAM-1^{Low}, CD 11b^{III} の性質を有する活性化された細胞集団であることが報告されている¹⁾。これらの疾患に対して、好中球の活性化機能を抑える種々の工夫が治療法として試みられている。難治性炎症性腸管障害患者の治療にはステロイド及びサルファ剤を中心として、必要に応じた免疫抑制剤の使用や手術が行われているが、最近、フィルター型白血球除去器により、末梢血中の白血球を除去することで劇的に改善する例の多いことが学会等で数多く発表されるようになった²⁻⁴⁾。

一方、顆粒球吸着器 (以下 G-1) は、ビーズ型の白血球除去器で主に顆粒球を吸着除去する目的で開発された。G-1 を用いた多くの試験結果より、顆粒球吸着療法 (以下 G-1 療法) はフィルター型白血球除去器と同様な顆粒球の量的変化を起こすのみならず、活性酸素産生能の低下や、顆粒球膜表面形質の変化など、質的变化も起こしていることが明らかにされており、そのように変化した顆粒球は炎症局所へ浸潤する能力が極めて低い顆粒球であることも報告されている⁵⁾。更に DNCB 感作により作成したウサギの大腸炎モデルを用いて行った予備的な実験では、G-1 療法により局所の潰瘍形成が著しく抑制された⁶⁾。

このような背景のもと、UC の治療における G-1

療法の有効性・安全性の検討を行うため臨床試験を実施したので報告する。なお、本試験は、医療用具 GCP ガイドラインに基づいて実施した。

2. 目 的

UC の活動期における G-1 療法を従来の薬物療法 (厚生省特定疾患、難治性炎症性腸管障害調査研究班 (以下 IBD 研究班) の治療指針, 1988 年)⁷⁾ と比較し、その有効性および安全性を評価検討した。

3. 対象および方法

本試験の形式は、用具の性質上オープン形式で、G-1 療法：G-1 群と従来の薬物療法 (IBD 研究班の

表 1 除外症例基準

- 12 歳以下, 76 歳以上の患者。
- 妊娠中, 授乳中の女性, 妊娠している可能性のある女性, および本試験期間中に妊娠を希望する女性。
- 重篤な心血管系疾患を有する患者 (発症後 6 ヶ月以内の急性心筋梗塞, 重篤な不整脈や心不全, 脳梗塞, 脳出血などを含む, 脳血管障害)。
- 最高血圧 80 mmHg 以下の低血圧症患者。
- 極度の脱水, 凝固系の強度亢進, 重篤な貧血 (Hgb: 8 g/dL 以下) が認められる患者。 (これらの患者については前処置の上, 症状改善後に実施した。)
- 以下の合併症のある患者については臨床症状を十分観察・注意の上, 主治医が適用可否かを決定した。
(1) 肝臓疾患, (2) 腎臓疾患, (3) 呼吸器疾患, (4) 代謝性疾患, (5) 神経筋疾患, (6) 体外循環治療の既往歴があり, その治療中にショックをおこしたことのある患者
- 本治療開始前の薬剤治療で観察期間内 (2 週間) に症状の改善が認められる症例。
- その他, 医師が試験対象として不適当と判断した患者。

治療指針, 1988 年): 薬物群の無作為割付比較試験とした。

表2 併用療法

- 1 高カロリー輸液や点滴によるカロリー補充等は問わない。
- 2 G-1 群においては、サラゾピリン、ステロイドの投与がある場合、本治療開始2週間以上前より試験期間中は一定投与量を原則とした。しかし、症状の改善等により減量はかまわれないが、増量および新しい薬剤(本試験の効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤)を導入した場合はその時点で試験中止とした。
- 3 その他、本試験の効果と副作用に直接影響を及ぼさないと考えられる薬剤の併用は必要に応じて行ってよい。
- 4 試験期間中に外科的手術を行った場合はその時点で試験中止とした。

3.1 試験期間

本試験は、平成7年2月より平成10年9月に実施された。

3.2 対象および被験者の選択基準

1989 年, IBD 研究班により作成された UC の診断基準に該当する患者のうち, IBD 研究班による 1985 年作成の重症度分類案の中等症, 重症及び激症の患者とし, 病期は活動期の患者であり, 病型としては全大腸炎と左側大腸炎の患者とした。なお, 初発, 再燃及び性別は問わないが, 表1に示した除外症例基準に該当する症例は除外することとした。

表3 試験および検査スケジュール

項目	日程	試験期間						
		-2 週～ 治療前	第1 週目	第2 週目	第3 週目 ※	第4 週目	第5 週目	第7 週目
患者調査*1		✓						
患者への説明・同意*2		✓						
G 1 群*3			✓	✓	✓	✓	✓	
薬物群*4			✓	✓	✓	✓	✓	
有効性 観察項目	患者の症状*5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	赤沈・CRP 定量	✓	✓*11		✓		✓	✓
	患者の評価				✓		✓	✓
	医師の評価				✓		✓	✓
	免疫グロブリン分画*6	✓	✓*11		✓			✓
	補体溶血活性及び成分*7	✓	✓*11		✓			✓
	血液の免疫学的評価検査**	✓	✓*11		✓			✓
	内視鏡検査	✓			✓*11			✓
	組織生検	✓			✓*11			✓
安全性 観察項目	その他の検査*9	可能な範囲で測定						
	一般血液検査*10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	血圧, 脈拍*11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	血液生化学検査*12	✓			✓			✓
	尿検査*13	✓			✓			✓
項目別判定					✓			✓
総合判定								✓
副作用・臨床検査値異常の判定			✓	✓	✓	✓	✓	✓

[*1: 必要な場合実施する] ※: G 1 群は3回目治療直前, 薬物群は2週間治療直後。

*1: 患者名, 性別, 年齢, 外来・入院, 診断・発症年月, 合併症, 既往歴, 手術歴, 治療開始前4週間の既治療法, 病型, 重症度, 臨床経過による分類など。*2: 患者への説明・同意については必ず本人に行い, 書面にて記録を保管する。*3: 1回/週の治療で連続5週間とする。*4: 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の潰瘍性大腸炎の薬物療法指針(1988年)に従った薬剤を使用する。*5: 血便の有無, 便痛の回数, 便の性状, 腹痛, 腹部膨満感, 肛門部痛, 食欲不振, 倦怠感, 体温, 体重。*6: IgG, IgM, IgA。*7: CH 50, C1q, C3, C4。*8: サイトカイン(G-CSF, M-CSF, IL 1 α , IL 1 β , IL 2, IL 6, TNF α)細胞検査(CD 4, CD 8, HLA DR, CD 11b, CD 4/CD 8 比, HLA DR/CD 4, HLA DR/CD 8, CD 11b/CD 8)。*9: C 3a, C 4a, C 5a, IFN γ , GM-CSF, IL 10, TGF- β , sIL 2R, ラクトフェリン, sELAM 1, エラスターゼ, サブスタンス P, ACTH, β エンドルフィン, NBT 還元試験, 貧食能, 活性酸素産生能, LECAM 1, アポトーシス, CD 3, CD 19, 幼若化能。*10: ① RBC 数, Hgb, HCT, PLT 数, WBC 数, 白血球分画, ②フィブリノーゲン, プロトロンビン時間[G 1 群の場合, ①については循環前, 循環 15 分(カラム前後), 循環 30 分(カラム前後), 循環終了時(カラム前後)および 24 時間後(可能なかぎり)の血液について第 1 回治療時に実施する。なお, 薬物群の場合, 一般血液検査は治療前, 第 3 週目, 第 7 週目に測定する]。*11: G 1 群の場合, '血圧, 脈拍' の測定は, 治療の度毎に治療(体外循環)前後に測定する。*12: S-GOT, S-GPT, γ -GTP, Al p, LDH, 総ビリルビン, 総コレステロール, 総蛋白, アルブミン, 蛋白分画, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, Ca。*13: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 潜血。

3.3 目標とした被験者数および割付方法

1) 目標とした被験者数

G-1 群：60 例，薬物群：60 例。

2) 割付方法

G-1 群及び薬物群への症例の割付は，無作為に行い，その方法としては，重症度，病変の広がり，初発再燃および難治性を因子とした最小化法を用いた。なお，割付責任者の管理の基に登録センターを株式会社ベルシステム 24（東京都豊島区）に設置した。

3.4 被験者への説明と同意

事前に研究計画を説明し，患者の同意を文書にて得ることとした。

3.5 試験用具の配付および体外循環装置とその使用方法

試験用具・G-1 および体外循環装置は，(株)日本抗体研究所より提供されたものを使用した。

G-1 は，220 g の酢酸セルロースビーズ（直径：2 mm）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 MM 6-P）と組み合わせて使用した。循環前の処置としては，G-1 と血液回路を抗凝固剤添加生理食塩液を用いて十分に脱気および平衡化の処置をした。循環治療中の抗凝固剤としては，ヘパリンもしくはフサンを用い，投与の量と方法は患者の状態に合わせて担当医が調節した。ブラッドアクセスは，基本的には 18 G の側孔付カテーテルまたは翼状針を用いた静脈-静脈灌流とし，患者の状態に合わせて担当医が決定した。循環治療終了後血液回路内の血液は，生理食塩液を用いて返血した。

3.6 治療方法および治療期間

G-1 群の場合は，1 回の治療における体外循環量を全血液量（約 7.7 mL/100 g 体重）の 40～80% とし，治療回数は，1 回/週の治療で連続 5 週間とした。薬物群の場合は，IBD 研究班の UC の薬物療法指針（1988 年）に従った薬剤および量を 5 週間使用することとした。また，併用療法については，表 2 に示した条件とした。

3.7 評価項目および時期

表 3 に示した，試験および検査スケジュールに従い，有効性観察項目，安全性観察項目を検査した。

有効性の項目別判定は，治療開始 3 週目（G-1 群の場合 3 回目治療直前，薬物群の場合 2 週間治療後）および 7 週目に表 4 に示した基準に準じて行い，また，総合判定（全般改善度，概括安全度及び有用度）は，

表 4 有効性の項目別判定基準

有効性の項目別判定	
臨床所見の判定	患者の症状のうち，腹痛，粘血便及び下痢を主な項目として判定 ・腹痛の消失 ・粘血便の消失 ・下痢の消失
	1. 著明改善…上記のうち 2 項目以上認められた場合
	2. 改善…上記のうち 1 項目が認められた場合
	3. 不変…本治療開始前と比較して不変の場合 4. 悪化…本治療開始前と比較して悪化した場合
内視鏡所見の判定	粘膜の多発性のびらん・潰瘍・ポリポースの有無，粘血膿性分泌物の有無，血管透見の有無等を主な項目として判定
	1. 著明改善…活動期の所見が消失し，血管透見像が出現した状態
	2. 改善…本治療開始前と比較して 1 段階以上改善した場合
	3. 不変…本治療開始前と比較して不変の場合 4. 悪化…本治療開始前と比較して悪化した場合
炎症マーカーの判定	・赤沈の著明改善(50%以上の改善)あるいは正常化 ・CRP の著明改善(50%以上の改善)あるいは陰性化
	1. 著明改善…以上 2 項目が認められた場合
	2. 改善…以上のうち 1 項目が認められた場合
	3. 不変…本治療開始前と比較して不変の場合 4. 悪化…本治療開始前と比較して悪化した場合
患者の評価の判定	1. 改善…治療開始前より良い場合
	2. 不変…治療開始前と変わらない場合
	3. 悪化…治療開始前より悪い場合
医師の評価の判定	1. 改善…治療開始前より良い場合
	2. 不変…治療開始前と変わらない場合
	3. 悪化…治療開始前より悪い場合

上記と異なる評価をする場合はその旨を明記した。

表 5 に示した基準に準じて治療開始後 7 週目に判定した。

3.8 中止の決定および中止例の取扱い

以下の症例は中止とした。

1) 試験期間中に手術を施行した症例。2) G-1 群においては，すでに服用しているサラゾピリン，ステロイドを増量した症例，および本試験の効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤を新たに追加した症例。3) 副作用発現により試験の継続が不適当と判断された症例。症状の悪化，副作用の発現など，試験の継続が不適当と判断され治療を中止した場合，その時期および中止理由を調査表に明記し，可能な限りその時点で判定した。

3.9 解析方法

2 群間（G-1 群，薬物群）の比較には，総合判定の有用度を主たる評価項目として Mann-Whitney U 検定で行った。

他の有意差の検定は，患者背景因子については $2 \times n$ 分割表による χ^2 検定および Mann-Whitney U 検

表5 総合判定の判定基準

総合判定	
全般改善度	臨床所見、内視鏡所見および炎症マーカーの3項目を主な判定項目として、総合的に全般改善度を以下の4段階で判定した。
	1: 著明改善(緩解に至った場合)
	2: 改 善 (改善以上が3項目のうち2項目以上であった場合)
	3: 不 変 (改善に至らず、また悪化もしなかった場合)
	4: 悪 化 (悪化が3項目のうち2項目以上であった場合)
概括安全度	治験中の副作用、安全性観察項目の結果を考慮して、全般的な安全度を以下の4段階で判定した。
	1: 安全である(副作用なし)
	2: ほぼ安全である(副作用はあったが治療継続可能)
	3: 安全性に問題がある(副作用のため処置が必要)
	4: 安全でない(副作用のため治療中止あるいは中止すべきであった)
有用度	全般改善度および概括安全度を考慮し、本治療の有用度を以下の4段階で判定した。
	安全度が「安全である」および「ほぼ安全である」の場合、有用度は全般改善度の判定に準拠した。これと相違する場合はその旨を明記した。また安全度が「安全性に問題がある」「安全でない」の場合、その内容に応じて総合的に判断し有用度を決定した。ただしその旨を明記した。
	1: 極めて有用
	2: 有用
	3: どちらともいえない
	4: 好ましくない

定を、治療前値に対する変化については Wilcoxon signed rank 検定を、群間の比較には $2 \times n$ 分割表による χ^2 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を、また、多群間の比較には分散分析および多重比較を用いた。有意水準を5%とした。統計解析用ソフトとして SAS (株式会社サスインスティテュートジャパン) を用いた。

4. 試 験 成 績

4.1 症例の取扱い

判定委員会にて問題症例の採否について討議し、以下のようにその取扱いを決定した。

有効性評価症例の内訳は表6に、不適格例および中止・脱落例の内訳は表7に示した。治験に登録された症例は120例で、臨床症状が軽症に回復していた3例および治療開始直前の薬物違反等で選択基準に適合しなかった12例の計15例を不適格例として有効性評価

表6 有効性評価症例の内訳

登録例 合計 120 例	G-1 群 60 例 薬物群 60 例	不適格例 合計 15 例	G-1 群 7 例 薬物群 8 例
適格例 合計 105 例	G-1 群 53 例 薬物群 52 例	完全例 合計 64 例	G-1 群 38 例 薬物群 26 例
		中止例 合計 2 例	G-1 群 0 例 薬物群 2 例
		脱落例 合計 39 例	G-1 群 15 例 薬物群 24 例

表7 不適格例および中止・脱落例の内訳

取り扱い	群	症例数	理 由
不適格例	G-1 群	1 例	軽症のため
		1 例	治療開始直前に手術目的で他科に転科した症例
		5 例	治療開始時の薬物違反
中止例	薬物群	2 例	軽症のため
		4 例	治療開始前に他療法に移行
		2 例	潰瘍性大腸炎でない
脱落例	G-1 群	15 例	症状不変・悪化のため他療法に移行
脱落例	薬物群	22 例	症状不変・悪化のため他療法に移行
		1 例	手術施行
		1 例	症状改善の限界

から除外した。適格例105例のうち、薬物の副作用により中止した薬物群:2例を中止例として取扱い、症状不変もしくは悪化等で他療法に移行したG-1群:15例、薬物群:24例の計39例を脱落例として取り扱った。しかし、中止例、脱落例については、プロトコルに従い中止・脱落時点で有効性評価を行った。なお、中止例・脱落例のうち、薬物群で薬物の副作用で中止した1例および症状改善の限界で脱落した1例の計2例は全般改善度の判定が「改善」であったがG-1群を含めたそれ以外の症例は「不変」もしくは「悪化」であった。

安全性評価は、G-1群については少なくとも1回以上の治療を実施した59例について、薬物群は薬物治療を開始せず外科治療等他療法に移行した4例を除き56例について安全性評価を行った。

4.2 患者背景

病態別の患者背景を表8にまとめた。登録例全例:120例においては、男女各71例、49例であり平均年齢は32.0歳、平均罹病期間は4.1年であった。適格

表 8 性別, 年齢, 罹病期間および病態別患者背景

背景項目		登録例全例: 120 例				適格例: 105 例			
		治療群 G 1 群	薬物群	計	検定 <i>p</i> 値	治療群 G 1 群	薬物群	計	検定 <i>p</i> 値
性別	男	35	36	71	0.853	29	29	58	0.914
	女	25	24	49		24	23	47	
年齢	平均(歳)	30.4	33.5	32.0	0.110	29.6	32.9	31.2	0.142
罹病期間	平均(年)	3.5	4.7	4.1	0.184	3.5	4.3	3.9	0.473
既往歴	有	12	19	31	0.144	10	16	26	0.158
	無	48	41	89		43	36	79	
合併症	有	13	16	29	0.522	10	12	22	0.596
	無	47	44	91		43	40	83	
手術歴	有	6	5	11	0.752	4	3	7	0.715
	無	54	55	109		49	49	98	
初発・再燃	初発	14	11	25	0.500	11	9	20	0.653
	再燃	46	49	95		42	43	85	
病型分類	左側大腸炎型	18	19	37	0.843	16	15	31	0.880
	全大腸炎型	42	41	83		37	37	74	
重症度分類	激症	1	1	2	0.930	0	0	0	0.941
	重症	21	23	44		19	19	38	
	中等症	38	36	74		34	33	67	
内視鏡所見 による分類	偽ポリポーシス型	13	15	28	0.867	12	12	24	0.850
	萎縮性大腸炎型	32	32	64		31	28	59	
	混合型	15	13	28		10	12	22	
臨床経過 による分類	初回発作型	13	9	22	0.342	10	7	17	0.301
	再燃緩解型	41	40	81		39	35	74	
	慢性持続型	6	9	15		4	9	13	
	急性激症型	0	2	2		0	1	1	
難治性 による分類	非難治	16	16	32	0.789	16	13	29	0.455
	難治	33	37	70		29	33	62	

検定: 年齢, 罹病期間は U 検定, それ以外は χ^2 検定.

表 9 適格例: 105 例の免疫学的検査および血液像の治療開始前値

項 目		正常値		適格例		G 1 群		薬物群		U 検定 <i>p</i> 値
				例数	平均±標準誤差	例数	平均±標準誤差	例数	平均±標準誤差	
赤沈値(mm/hr)	♀ ≤15, ♂ ≤10			92	24.6±2.16	49	24.6±2.91	43	24.7±3.25	0.913
CRP (mg/dL)	<0.6			103	1.8±0.24	53	1.8±0.29	50	1.7±0.39	0.460
IgG (mg/dL)	787~2,209			88	1,177.2±43.90	53	1,165.3±56.28	35	1,195.1±71.04	0.378
IgM (mg/dL)	41~259			88	172.8±7.55	53	167.5±8.41	35	180.7±14.13	0.701
IgA (mg/dL)	83~390			88	177.4±6.98	53	165.2±8.48	35	195.8±11.43	0.026
CH 50 (U/dL)	30~46			91	42.6±0.74	53	41.9±1.05	38	43.5±0.97	0.426
C1q (mg/dL)	9.4~17.0			90	12.7±0.25	53	12.9±0.35	37	12.6±0.36	0.771
C3 (mg/dL)	54~125			90	73.1±1.35	53	72.5±1.80	37	74.0±2.04	0.694
C4 (mg/dL)	20~54			90	39.2±1.27	53	40.1±1.82	37	38.0±1.66	0.703
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	♀ 380~490, ♂ 400~540			101	396.3±6.89	53	395.8±8.95	48	397.0±10.72	0.935
ヘモグロビン(g/dL)	♀ 11.4~14.7, ♂ 12~16.2			101	11.2±0.24	53	11.1±0.32	48	11.3±0.35	0.788
ヘマトクリット(%)	♀ 34.2~44.1, ♂ 36~48.6			101	35.4±0.60	53	35.1±0.84	48	35.8±0.86	0.691
血小板数(×10 ³ /mm ³)	♀ 130~369, ♂ 131~362			101	329.1±12.00	53	327.8±16.24	48	330.4±17.96	0.632
白血球数(/mm ³)	♀ 3,800~10,100, ♂ 3,500~9,300			101	8,590±325.1	53	8,204±457.7	48	9,015±458.1	0.119
顆粒球比率(%)	30~76.2			96	74.9±0.99	52	76.1±1.28	44	73.5±1.54	0.205
顆粒球数(/mm ³)	2,030~7,820			96	6,574±310.5	52	6,408±432.8	44	6,769±447.8	0.476
単球比率(%)	3~10			96	4.5±0.26	52	4.0±0.30	44	5.1±0.42	0.083
単球数(/mm ³)	220~850			96	377±26.0	52	318±25.3	44	447±46.3	0.019
リンパ球比率(%)	18~60			96	20.2±0.88	52	19.5±1.15	44	21.0±1.38	0.427
リンパ球数(/mm ³)	1,500~4,000			96	1,637±80.0	52	1,499±95.9	44	1,801±129.6	0.055
フィブリノーゲン(mg/dL)	200~400			94	326.9±10.03	53	329.1±14.36	41	324.0±13.75	0.900
プロトロンビン時間(秒)	11~13			94	12.1±0.23	53	12.3±0.29	41	11.9±0.36	0.041

表 10 ステロイド生涯投与量と治療開始前の薬剤背景

項 目	適格例(105 例)			G 1 群(53 例)			薬物群(52 例)			U 検定
	無	有	平均±標準誤差	無	有	平均±標準誤差	無	有	平均±標準誤差	
ステロイド(mg)										
生涯投与量	21	84	9,972±1,294.7	10	43	7,537±1,333.8	11	41	12,526±2,202.0	0.182
ステロイド*	19	86	36±2.6	13	40	36±4.2	6	46	35±3.3	0.791
投与方法										
経口	57	48	19±1.7	31	22	18±2.4	26	26	20±2.5	0.617
静注	70	35	50±3.6	37	16	56±5.5	33	19	45±4.6	0.097
注腸	89	16	25±3.0	48	5	28±4.9	41	11	24±3.8	0.726
坐薬	101	4	8±1.3	50	3	9±1.4	51	1	5	0.157
経口+静注	27	78	34±2.5	16	37	35±4.1	11	41	33±3.0	0.904
SASP*	52	53	3,240±134.2	26	27	3,095±178.7	26	26	3,390±200.4	0.221
5-ASA*	86	19	1,695±158.3	44	9	1,746±199.8	42	10	1,650±250.6	0.740

無：生涯投与量 0 mg もしくは不明，*：薬剤投与有の患者の治療開始前 1 週間の平均投薬量(mg/日)。

表 11 試験期間中のステロイド(経口+静注)の平均投与量

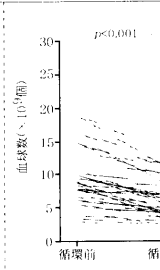
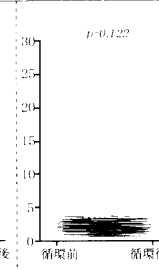
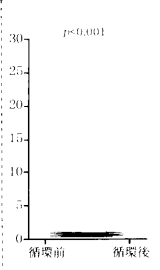
		G 1 群		薬物群	
		例数	平均±標準誤差	例数	平均±標準誤差
治療開始	2 週前	53	27.3±5.43	52	23.3±2.66
	1 週前	53	24.4±3.60	52	26.3±3.05
	1 週目	53	23.5±3.42	52	63.1±13.82
治療開始	2 週目	51	20.6±3.10	51	62.8±14.13
	3 週目	49	17.4±2.67	39	63.6±18.18
	4 週目	42	15.6±2.55	31	49.4±16.56
	5 週目	39	14.8±2.46	30	30.1±3.56
治療終了	1 週後	37	14.1±2.39	28	25.7±2.59
	2 週後	37	14.2±2.25	26	22.9±2.07

例：105 例においては，男女各 58 例，47 例であり平均年齢は 31.2 歳，平均罹病期間は 3.9 年であった。病態別分類では，初発・再燃別には約 20%の初発例が登録されており，重症度別には約 40%の重症例が登録された。難治性による分類では約 70%の難治例が登録されており，今回の試験に登録された症例は，従来の治療に抵抗性を示す症例が多いと考えられた。群間の背景因子の違いは，性別，年齢，罹病期間および病態別患者背景すべてにおいて有意な差は認められなかった。

表 9 に免疫学的検査および血液像の治療開始前値の群間比較についてまとめた。G 1 群に比べ薬物群で IgA ($p=0.026$) および単球数 ($p=0.019$) が有意に多い結果を示し，プロトロンビン時間は G-1 群のほうが有意に長い ($p=0.041$) 結果を示したが，他の項目には違いは認められなかった。

ステロイド生涯投与量と治療開始前の薬剤背景を表 10 に示した。適格例の 105 例の内，過去にステロイドを全く投与していないもしくは不明の患者が 21 例であり，ステロイド治療を経験している患者は 84 例

表 12 G-1 群 56 例の吸着数および吸着率

	顆粒球(G)	リンパ球(L)	単球(M)
循環前後の変化 (paired t 検定)			
吸着数 ($\times 10^9$ 個)	2.50±0.244	0.16±0.038	0.11±0.019
ANOVA*		$p<0.001$	
G vs* ²		$p<0.001$	$p<0.001$
L vs* ²		---	0.963
吸着率(%)	24.9±1.90	6.6±1.27	19.5±2.47
ANOVA*		$p<0.001$	
G vs* ²		$p<0.001$	0.0791
L vs* ²		---	$p<0.001$

平均±標準誤差，*¹：二元配置分散分析，*²：Tukey の多重比較。

で平均：9,972±1,294.7 mg であった。治療開始前 1 週間の間にステロイドを投与されていた患者は，適格例 105 例中 86 例 (82%) であり，その総量は 1 日当たり 36±2.6 mg であった。ステロイド生涯投与量，治療開始前 1 週間のステロイド量，サラゾスルファピリジン (SASP) 量，メサラジン (5-ASA) 量において，群間の間には有意な差は認められなかった。

試験期間中のステロイド (経口+静注) 投与量を表 11 に示した。治療開始 1 週前の平均投与量は，G-1 群：24.4±3.60 mg/日，薬物群：26.3±3.05 mg/日とほぼ同量であったが，治療開始 1 週目の薬物群の平均投与量は，プロトコルに準じて治療開始 1 週前の 2 倍以上に増量されていた。また，その後の各週の平均

投与量は、薬物群は G-1 群の約 2 倍の投与量であった。

4.3 G-1 の吸着数

吸着数は、初回使用時を原則として、循環前および循環開始 15 分、30 分、循環終了時のカラムの in, out 側の血液について血球数の測定を行い、in 側の血球数の積分値を循環前血球数、out 側の血球数の積分値を循環後血球数として循環前後の差により算出した。

吸着率は、吸着率(%)=吸着数/循環前血球数×100

で求めた。

また、吸着数算出に当り、採取したサンプル血液の凝固等のトラブルで血液像が測定出来なかった場合および全く循環できなかった場合を除外し、56 例で検討した。

吸着数、吸着率を表 12 に示した。吸着数は、顆粒球： $2.50 \pm 0.244 \times 10^9$ 個、リンパ球： $0.16 \pm 0.038 \times 10^9$ 個、単球： $0.11 \pm 0.019 \times 10^9$ 個であり、吸着した白血球中の顆粒球の割合は約 9 割であった。吸着率は、

表 13-1 臨床症状における有効性観察項目の変化

項 目		G 1 群			薬物群			群間の 検定*2
		例数	平均±SE	検定*1	例数	平均±SE	検定*1	
血便の有無 (無：1，有：2)	治療開始時	53	1.85±0.050		52	1.92±0.037		0.236
	治療終了時	52	1.46±0.070		52	1.46±0.070		1.000
	Δ	52	-0.38±0.073	<0.001	52	-0.46±0.070	<0.001	0.489
便通の回数	治療開始時	53	7.77±0.703		52	6.31±0.557		0.161
	治療終了時	52	4.88±0.492		52	5.40±0.678		0.798
	Δ	52	-2.94±0.608	<0.001	52	-0.90±0.612	0.114	0.082
便の性状*3	治療開始時	53	3.96±0.137		51	4.31±0.103		0.081
	治療終了時	52	3.37±0.163		51	3.55±0.171		0.432
	Δ	52	-0.58±0.159	<0.001	51	-0.76±0.165	<0.001	0.555
腹痛*4	治療開始時	53	2.21±0.138		52	2.17±0.150		0.815
	治療終了時	52	1.69±0.130		52	1.65±0.125		0.850
	Δ	52	-0.50±0.124	<0.001	52	-0.52±0.166	0.001	0.966
腹部膨満感*4	治療開始時	51	1.59±0.102		50	1.64±0.120		0.967
	治療終了時	50	1.38±0.099		51	1.37±0.093		0.937
	Δ	49	-0.20±0.120	0.132	50	-0.26±0.117	0.025	0.981
肛門部通*4	治療開始時	52	1.27±0.092		49	1.29±0.087		0.723
	治療終了時	50	1.30±0.082		50	1.32±0.088		0.956
	Δ	50	0.02±0.073	1.000	49	0.00±0.092	1.000	0.825
食欲不振*4	治療開始時	50	1.66±0.123		49	1.53±0.113		0.487
	治療終了時	50	1.32±0.092		50	1.22±0.087		0.235
	Δ	48	-0.35±0.125	0.010	49	-0.31±0.093	0.002	0.923
倦怠感*4	治療開始時	51	2.08±0.140		51	1.78±0.123		0.138
	治療終了時	51	1.55±0.117		52	1.40±0.104		0.300
	Δ	50	-0.52±0.144	<0.001	51	-0.37±0.125	0.006	0.259
体温(℃)	治療開始時	52	36.8±0.07		52	36.8±0.08		0.817
	治療終了時	50	36.6±0.06		52	36.7±0.07		0.891
	Δ	50	-0.22±0.071	0.003	52	-0.13±0.072	0.066	0.548
体重(kg)	治療開始時	52	52.4±1.67		49	51.5±1.35		0.973
	治療終了時	51	52.1±1.62		49	50.5±1.23		0.699
	Δ	51	-0.36±0.28	0.130	47	-0.85±0.31	0.003	0.277
脈拍(/分)	治療開始時	53	81.1±1.43		52	82.0±1.50		0.418
	治療終了時	52	80.8±1.35		52	79.4±1.60		0.597
	Δ	52	-0.5±1.65	0.697	52	-2.6±1.65	0.124	0.376
最高血圧 (mmHg)	治療開始時	51	116.4±2.14		43	114.1±1.85		0.334
	治療終了時	47	117.1±2.31		45	117.7±2.07		0.991
	Δ	46	-0.4±2.20	0.850	41	3.8±1.78	0.046	0.149
最低血圧 (mmHg)	治療開始時	49	67.3±1.40		43	70.2±1.36		0.107
	治療終了時	46	67.6±2.07		45	69.2±1.86		0.602
	Δ	43	-0.5±1.87	0.635	41	-1.2±1.76	0.414	0.700

*1: Wilcoxon 検定, *2: U 検定, Δ: 治療終了時－開始時, *3: (硬便:1, 有形:2, 軟便:3, 泥状:4, 水様:5), *4: (-:1, ±:2, +:3, ++:4).

表 13-2 内視鏡と組織生検における有効性観察項目の変化

項 目		G-1 群			薬物群			群間の 検定*2
		例数	平均±SE	検定*1	例数	平均±SE	検定*1	
多発性びらん (-:1,+:2)	治療開始時	53	1.96±0.026		51	1.94±0.033		0.617
	治療終了時	48	1.67±0.069		39	1.64±0.078		0.804
	Δ	48	-0.29±0.073	<0.001	38	-0.29±0.075	0.001	0.936
潰瘍 (-:1,+:2)	治療開始時	53	1.77±0.058		51	1.78±0.058		0.896
	治療終了時	48	1.35±0.070		39	1.49±0.081		0.213
	Δ	48	-0.40±0.071	<0.001	38	-0.32±0.076	<0.001	0.445
ポリポーシス (-:1,+:2)	治療開始時	53	1.38±0.067		51	1.47±0.071		0.338
	治療終了時	48	1.38±0.071		39	1.46±0.081		0.418
	Δ	48	0.04±0.059	0.727	38	0.03±0.059	1.000	0.850
粘血膿性 分泌物 (-:1,+:2)	治療開始時	52	1.75±0.061		51	1.82±0.054		0.365
	治療終了時	47	1.30±0.067		39	1.51±0.081		0.044
	Δ	46	-0.43±0.074	<0.001	38	-0.26±0.090	0.013	0.173
血管透見 (+:1,-:2)	治療開始時	53	1.96±0.026		51	1.98±0.020		0.583
	治療終了時	48	1.54±0.073		39	1.69±0.075		0.155
	Δ	48	-0.42±0.072	<0.001	38	-0.29±0.084	0.003	0.276
細胞浸潤の 程度*3	治療開始時	37	3.30±0.122		37	3.46±0.114		0.327
	治療終了時	31	2.52±0.146		28	2.79±0.181		0.253
	Δ	29	-0.79±0.182	<0.001	26	-0.69±0.213	0.005	0.531
びらん (-:1,+:2)	治療開始時	36	1.92±0.047		36	1.83±0.063		0.288
	治療終了時	29	1.59±0.093		28	1.61±0.094		0.873
	Δ	28	-0.36±0.092	0.002	26	-0.23±0.084	0.031	0.314
陰窩膿瘍 (-:1,+:2)	治療開始時	35	1.60±0.084		36	1.61±0.082		0.924
	治療終了時	30	1.30±0.085		28	1.36±0.092		0.646
	Δ	28	-0.21±0.094	0.070	26	-0.19±0.096	0.125	0.868
上皮細胞変化 (-:1,+:2)	治療開始時	35	1.86±0.060		35	1.86±0.060		1.000
	治療終了時	28	1.61±0.094		26	1.65±0.095		0.725
	Δ	27	-0.22±0.082	0.031	23	-0.17±0.081	0.125	0.674
粘膜の 炎症性反応 (-:1,+:2)	治療開始時	37	2.00±0.000		36	2.00±0.000		1.000
	治療終了時	31	1.90±0.054		27	1.81±0.076		0.334
	Δ	30	-0.10±0.056	0.250	25	-0.20±0.082	0.063	0.299
腺の 配列異常 (-:1,+:2)	治療開始時	34	1.74±0.077		35	1.91±0.048		0.052
	治療終了時	31	1.65±0.087		27	1.70±0.090		0.639
	Δ	27	0.00±0.075	1.000	24	-0.21±0.085	0.063	0.075
赤沈値 (mm/hr)	治療開始時	49	24.55±2.907		43	24.65±3.250		0.913
	治療終了時	46	16.72±2.607		43	19.75±3.409		0.328
	Δ	45	-7.89±2.401	0.004	39	-4.28±3.964	0.091	0.631
CRP (mg/dL)	治療開始時	53	1.84±0.289		50	1.75±0.388		0.460
	治療終了時	50	0.95±0.102		51	0.92±0.132		0.747
	Δ	50	-0.80±0.318	0.019	49	-0.84±0.363	0.008	0.719

*1: Wilcoxon 検定, *2: U 検定, Δ: 治療終了時-開始時, *3: (-:1,+:2,++:3,+++ :4).

顆粒球:24.9±1.90%, リンパ球:6.6±1.27%, 単球:19.5±2.47%であり, 顆粒球, 単球がリンパ球に比べて有意に高かった。

4.4 有効性観察項目の変化および群間比較

有効性観察項目の変化および群間比較を行うに当たり, 臨床症状の定性評価を表 13-1 に, 内視鏡検査と組織生検の定性評価を表 13-2 にそれぞれ数値化して示した。また, 時間軸の比較対象としては, 治療開始時に対する治療を終了した時点(治療終了時)の変化につ

いて比較を行った。

治療開始時と治療終了時を比較すると, 両群ともほとんどの項目で治療終了時に有意に改善しているが, 群間の有意な差は認められなかった。

4.5 総合判定結果および群間比較

4.5.1 有効性の項目別判定結果

有効性の項目別の判定結果を表 14 に示した。改善以上を示した症例は, 臨床所見の判定では, G-1 群:62.7%, 薬物群:57.7%, 内視鏡所見の判定では,

表 14 項目別判定結果

項目別判定		G 1 群		薬物群		U 検定
		例数	改善率	例数	改善率	
臨床所見	著明改善	14	62.7%	17	57.7%	0.978
	改善	18		13		
	不変	13		16		
	悪化	6		6		
内視鏡所見	著明改善	11	66.7%	8	54.3%	0.365
	改善	19		11		
	不変	13		13		
	悪化	2		3		
炎症マーカー	著明改善	8	48.6%	6	43.9%	0.761
	改善	9		12		
	不変	11		17		
	悪化	7		6		
	正常値内	12		8		
患者の評価	改善	30	60.0%	26	50.0%	0.553
	不変	13		22		
	悪化	7		4		
医師の評価	改善	30	60.0%	26	50.0%	0.504
	不変	13		21		
	悪化	7		5		

炎症マーカーの「正常値内不変」は改善率の算出、および検定から除外した。

G-1 群：66.7%，薬物群：54.3%，炎症マーカーの判定では、G-1 群：48.6%，薬物群：43.9%，患者および医師の判定では、G-1 群：60.0%，薬物群：50.0%であり、両群間には有意な差は認められなかった。

表 15 全般改善度，概括安全度，有用度の判定結果

総合判定項目		G 1 群		薬物群		U 検定
		例数	%	例数	%	
全般改善度	著明改善	11	58.5%	7	46.2%	0.182
	改善	20		17		
	不変	19		24		
	悪化	3		4		
概括安全度	安全である	53	89.8%	33	58.9%	<0.001
	ほぼ安全である	5		15		
	安全性に問題がある	1		8		
	安全でない	0		0		
有用度	極めて有用	11	58.5%	5	44.2%	0.045
	有用	20		18		
	どちらともいえない	18		19		
	好ましくない	4		10		

表 16 病態別の有用度判定結果

病態分類		G 1 群					薬物群					U 検定
		極めて有用	有用	どちらともいえない	好ましくない	有用以上	極めて有用	有用	どちらともいえない	好ましくない	有用以上	
初発・再燃	初発	3	5	3	0	72.7%	2	4	3	0	66.7%	0.744
	再燃	8	15	15	4	54.8%	3	14	16	10	39.5%	0.048
病型分類	左側大腸炎型	1	11	3	1	75.0%	1	4	9	1	33.3%	0.059
	全大腸炎型	10	9	15	3	51.4%	4	14	10	9	48.6%	0.166
重症度分類	激症											
	重症	5	5	8	1	52.6%	1	3	12	3	21.1%	0.030
	中等症	6	15	10	3	61.8%	4	15	7	7	57.6%	0.402
内視鏡所見による分類	偽ポリボース型	4	2	5	1	50.0%	1	2	6	3	25.0%	0.118
	萎縮性大腸炎型	4	14	10	3	58.1%	4	11	9	4	53.6%	0.747
	混合型	3	4	3	0	70.0%	0	5	4	3	41.7%	0.043
臨床経過による分類	初回発作型	3	4	3	0	70.0%	1	4	2	0	71.4%	0.713
	再燃緩解型	7	14	14	4	53.8%	2	13	14	6	42.9%	0.168
	慢性持続型	1	2	1	0	75.0%	1	1	3	4	22.2%	0.079
	急性激症型	0	0	0	0		1	0	0	0	100%	
難治性による分類	非難治	2	8	4	2	62.5%	1	8	3	1	69.2%	0.846
	難治	7	8	12	2	51.7%	2	8	14	9	30.3%	0.016

4.5.2 全般改善度、概括安全度および有用度判定結果

4.5.2.1 全般改善度、概括安全度、有用度の判定結果

全般改善度、概括安全度、有用度の判定結果および群間比較を表 15 に示した。全般改善度は、G-1 群：58.5%，薬物群：46.2%で両群間に有意な差は認めなかった。しかし、概括安全度においては、G-1 群：89.8%，薬物群：58.9%で両群間に有意な差 ($p < 0.001$) を認め、全般改善度と概括安全度の両者を考慮した有用度においては、G-1 群：58.5%，薬物群：44.2%であり、両群間に有意な差 ($p = 0.045$) を認めた。

なお、薬物群の有用度が 44.2%と薬物療法⁸⁾としてはやや低い結果を示したのは、今回登録された患者で難治例の割合が約 7 割と多かったためと考えられた

(表 8)。

4.5.2.2 病態別の有用度判定結果の群間比較

表 16 に病態別の有用度判定結果をまとめた。

初発・再燃による分類では、初発症例の有用度が G-1 群：72.7%，薬物群：66.7%と高い有用性を示し、再燃症例では G-1 群：54.8%，薬物群：39.5%であり、再燃症例では群間に有意な差 ($p = 0.048$) を認めた。

病型分類では、両群間に有意な差を認めなかった。

重症度分類では、重症で G-1 群：52.6%，薬物群：21.1%，中等症で G-1 群：61.8%，薬物群：57.6%であり、重症の薬物群の有用度が 21.1%と低い有用性を示し、群間で有意な差 ($p = 0.030$) が認められた。

臨床経過による分類では、群間に有意な差は認めら

表 17 層別有用率

項 目		G-1 群			薬物群			χ^2 検定
		以上	未満	有用率 (%)	以上	未満	有用率 (%)	
罹病期間 (年)	<1.128	9	6	60.0	7	4	63.6	0.851
	<3.065	4	9	30.8	6	7	46.2	0.420
	<5.304	9	6	60.0	5	6	45.5	0.462
	≥ 5.304	9	1	90.0	5	12	29.4	0.002
ステロイド 生涯投与量 (mg)	<1,090	9	4	69.2	8	3	72.7	0.851
	<3,720	7	6	53.8	4	8	33.3	0.302
	<10,000	8	6	57.1	4	5	44.4	0.552
	$\geq 10,000$	7	4	63.6	4	12	25.0	0.045
赤沈値 (mm/hr)	<10	11	3	78.6	4	4	50.0	0.166
	<19	4	6	40.0	7	6	53.8	0.510
	<35	7	5	58.3	4	7	36.4	0.292
	≥ 35	7	6	53.8	3	8	27.3	0.188
CRP (mg/dL)	≤ 0.6	15	10	60.0	10	14	41.7	0.199
	≤ 0.7	0	1	0.0	2	0	100.0	0.083
	≤ 1.8	6	7	46.2	7	6	53.8	0.695
	>1.8	10	4	71.4	2	9	18.2	0.008
顆粒球数 (/mm ³)	<4,117.5	7	7	50.0	4	6	40.0	0.628
	<6,048.0	11	4	73.3	3	6	33.3	0.054
	<7,892.0	2	9	18.2	5	8	38.5	0.276
	$\geq 7,892.0$	10	2	83.3	6	6	50.0	0.083
単球数 (/mm ³)	<200.0	7	7	50.0	4	5	44.4	0.795
	<341.5	8	10	44.4	4	3	57.1	0.568
	<482.0	7	4	63.6	2	11	15.4	0.015
	≥ 482.0	8	1	88.9	8	7	53.3	0.074
リンパ球数 (/mm ³)	<1,075.5	10	6	62.5	2	6	25.0	0.083
	<1,529.0	8	7	53.3	2	7	22.2	0.134
	<2,070.0	5	6	45.5	7	6	53.8	0.682
	$\geq 2,070.0$	7	3	70.0	7	7	50.0	0.327

れなかった。

また、難治性による分類では、難治の症例でG-1群51.7%、薬物群30.3%と群間に有意な差 ($p=0.016$) を認めた。

従って、両群とも初発、中等症や非難治など中等度以下の症例には高い有用性を示すが、重症、慢性持続型や難治など重度の症例ではG-1群は中等度と同等の有用性を示すのに対し、薬物群は低い有用性を示した。

4.6 有効例の層別解析結果

有用度を「有用」以上、「有用」未満に分け、G-1群と薬物群の有用率を層別化により検討した(表17)。なお、層別化は各項目の四分位点より行った。

その結果、罹病期間が5.3年以上、ステロイド生涯投与量が10g以上、およびCRPが1.8mg/dLより大きい症例ではG-1群の有用率が有意 ($p<0.05$) に優っていた。G-1群では罹病期間、ステロイド生涯投与量、炎症マーカーにその有用率が大きく依存するこ

表 18 患者背景別副作用発現頻度(例数)

背景項目		G-1群				薬物群				χ^2
		有	無	計	発現率(%)	有	無	計	発現率(%)	p value
	合計	5	54	59	8.5	24	32	56	42.9	0.001
性別	男	3	31	34	8.8	14	19	33	42.4	0.002
	女	2	23	25	8.0	10	13	23	43.5	0.005
初発・再燃	初発	0	13	13	0.0	3	8	11	27.3	0.044
	再燃	5	41	46	10.9	21	24	45	46.7	0.001
病型分類	左側大腸炎型	0	17	17	0.0	7	11	18	38.9	0.004
	全大腸炎型	5	37	42	11.9	17	21	38	44.7	0.001
重症度分類	激症	0	1	1	0.0	0	0	0		
	重症	0	21	21	0.0	10	10	20	50.0	0.001
	中等症	5	32	37	13.5	14	22	36	38.9	0.013
内視鏡所見による分類	偽ポリポーシス型	0	13	13	0.0	6	8	14	42.9	0.007
	萎縮性大腸炎型	4	28	32	12.5	10	20	30	33.3	0.050
	混合型	1	13	14	7.1	8	4	12	66.7	0.001
臨床経過による分類	初回発作型	0	12	12	0.0	3	6	9	33.3	0.031
	再燃緩解型	4	37	41	9.8	15	22	37	40.5	0.002
	慢性持続型	1	5	6	16.7	5	4	9	55.6	0.132
	急性激症型	0	0	0		1	0	1	100.0	
難治性	非難治	1	15	16	6.3	7	9	16	43.8	0.014
	難治	4	29	33	12.1	16	17	33	48.5	0.001

表 19 副作用発現内容(時期・程度別の件数)

	副作用発現件数	発現日							程度			処置の有無		治療の継続・中止			転帰				因果関係			
		治療開始前観察期間中	治療開始1週目	治療開始2週目	治療開始3週目	治療開始4週目	治療開始5週目	治療開始6週以降	軽度	中度	重度	有	無	継続	中止	***その他	回復	軽快	未回復	不明	たぶんなし	どちらともいえない	たぶんあり	あり
G 1群	8	0	2	3	0	2	1	0	6	2	0	3	5	5	* 2	1	8	0	0	0	1	4	1	2
薬物群	40	6	8	7	8	4	5	2	20	13	7	21	19	33	** 7	0	8	10	21	1	2	4	6	28

*：治療の中止2件(1例)は副作用によるものではなく、症状不変のため、**：治療の中止7件(2件/1例, 2件/1例, 3件/1例)中1例(2件/1例)は、副作用と症状不変のため、***：最終治療日に発現したため記載なし。

表 20 副作用発現症状(部位別の件数)

	副作用発現件数	循環器・呼吸器系			消化器系		過敏症系		肝機能異常		筋・骨格症状			脂質・蛋白代謝異常			皮膚症状		その他						
		頭痛	立ちくらみ	めまい	嘔気	十二指腸穿孔	発熱	顔面発赤	軽度肝障害	肝機能異常	骨粗鬆症	骨量の低下	腰椎圧迫骨折	満月様顔貌	低蛋白血症	高コレステロール血症	ステロイド性瘡	壊疽性膿皮症	口唇ヘルペス	歯肉炎	左軽度白内障	高眼圧症	糖尿病	敗血症	
G 1 群	8	1	1	1	1		2	2																	
薬物群	40					1			4	2	3	3	2	10	2	1	5	1	1	1	1	1	1	1	

とはなかったが、顆粒球数・単球数が多い症例では薬物群に比べ有用率が高くなる傾向 ($p < 0.1$) が見られた。薬物群は罹病期間が短く、ステロイド生涯投与量が少ない症例で有用率は高かった。

4.7 副作用・臨床検査値異常症例

安全性評価症例 115 例 (G-1 群: 59 例, 薬物群: 56 例) について、患者背景別副作用発現頻度を表 18、副作用発現内容を表 19、副作用発現症状を表 20、因果関係判定別の臨床検査値異常症例内容を表 21 に示した。

副作用の発現は G-1 群が 59 例中 5 例 (発現率: 8.5%, 件数: 8 件)、薬物群が 56 例中 24 例 (発現率: 42.9%, 件数: 40 件) で、G-1 群が薬物群に比べ有意に少なかった ($p < 0.001$)。G-1 群では、副作用が原因で治療を中止した症例は 1 例もなく、発現程度は軽度、中度で、副作用発現後回復した。発現症状は表 20 に見られる内容であり、発熱、頭痛、立ちくらみ、めまいなど体外循環療法に見られる一般的な内容であった^{9,10)}。発熱を起こした患者は程度が中度で発現日の 1~2 日後には cooling で解熱回復した。顔面発赤が発現した患者は、程度が軽度であったが治療開始から 2 週連続して発現したため、抗凝固剤のヘパリンを疑い皮内検査を行ったが陰性であった。また、顔面発赤は、発現後 1~2 時間で症状は消失し、治療開始 3 週目は発現しなかった。

薬物群では 3 例 (7 件) が副作用と症状不変のため治療を中止した。発現症状は、骨格症状、満月様顔貌、瘡などステロイドの代表的な副作用が多かった (表 20)。

本療法との因果関係「あり」と認められた臨床検査値異常症例は、G-1 群では 1 例もなく、薬物群で 56 例中 6 例 (発現率: 10.7%, 項目数: 11 項目) であ

表 21 因果関係「あり」、「不明」の臨床検査値異常症例内容

	症例数 件数	因果関係: あり			因果関係: 不明		
		G-1 群			G-1 群		
		薬物群	合計		薬物群	合計	
		0	6	6	27	20	47
		0	11	11	76	64	140
項目別 件数	S GOT		1	1	2	2	4
	S GPT		2	2	2	4	6
	γ GTP		2	2	2	2	4
	Al p		1	1	3	3	6
	LDH		2	2	2	4	6
	総ビリルビン		0	0	0	1	1
	総蛋白		2	2	8	5	13
	アルブミン		1	1	6	3	9
	α1-グロブリン		0	0	16	10	26
	α2-グロブリン		0	0	12	6	18
	β-グロブリン		0	0	6	7	13
	γ-グロブリン		0	0	2	3	5
	BUN		0	0	2	0	2
	クレアチニン		0	0	0	2	2
	総コレステロール		0	0	1	3	4
	Na		0	0	1	0	1
	K		0	0	6	3	9
	Ca		0	0	1	3	4
	Cl		0	0	2	0	2
	尿蛋白		0	0	2	1	3
	尿糖		0	0	0	1	1
	尿潜血		0	0	0	1	1

因果関係「あり」、「不明」を含めた臨床検査値異常症例は、50 例であった。

った (表 21)。1 例は、ステロイド剤の長期投与による蛋白異化作用で低蛋白血症 (総蛋白, アルブミン低下) となり治療を中止した。残り 5 例は中止することなく治療を継続できた。また、本療法との因果関係「不明」とされた臨床検査値異常症例は、G-1 群が 27 例 (件数: 76 件)、薬物群が 20 例 (件数: 64 件) であった。

以上、副作用・臨床検査値異常症例を G-1 群と薬物群とで比較した場合、G-1 群が安全性に優れている

と考えられた。

5. 考 察

UC は、臨床的には血便を繰り返すだけで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し重篤な状態に陥る急性激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疾患である。その治療法は、ステロイドの投与を中心とした薬物療法が主体である。しかし、ステロイドを大量投与したり、長期間投与すると副作用の発現により治療が継続出来ず外科治療を余儀なくされる場合や必ずしも期待した効果が得られない場合がある。一方、遠心分離法やフィルターを用いた白血球除去療法は、UC に対する新しい治療法として注目され、我々は、白血球除去療法が薬物療法より副作用が少なくかつ効果的であり、UC の薬物療法と手術療法の間に位置すると報告してきた¹¹⁾。

今回の試験結果では、薬物群の 52 例のうち、副作用により治療を中止した例が 2 例 (2/52 例, 3.8%)、症状が不変もしくは悪化などにより 5 週間の治療期間を満了出来なかった脱落例が 24 例 (24/52 例, 46.2%) であり、G-1 群は、副作用により治療中止を余儀なくされた症例は 1 例もなく、効果不十分による脱落例が 15 例 (15/53 例, 28.3%) であった (表 6)。また、薬物群の副作用は、24 例 (24/56 例, 42.9%) 報告されたが、G-1 群は、5 例 (5/59 例, 8.5%) であり、有意に G-1 群の副作用報告が少なかった。

臨床的有用性については、G-1 群が薬物群を有意 ($p=0.045$) に上回っており (表 15)、病態別には、再燃例、重症例および難治例においても同様の結果であった (表 16)。また、背景の層別有用率比較においても、罹病期間が 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 G-1 群が薬物群を有意に上回っていた (表 17)。治療期間中のステロイド投与量については、G-1 群は薬物群の半量以下で治療されており (表 11)、このことも有用度の違いに影響したものと考えられた。

6. 結 語

UC の活動期における G-1 療法を従来の薬物療法 (IBD 研究班の治療指針, 1988 年) と比較し、その臨床的有用性を評価する目的で、多施設共同無作為割付比較試験を実施した。

有効性評価 105 例 (G-1 群: 53 例, 薬物群: 52 例)、安全性評価 115 例 (G-1 群: 59 例, 薬物群: 56 例) を解析対象例として、以下の結論を得た。

①有用度は「有用」以上が G-1 群: 58.5%, 薬物群: 44.2% で有意な差 ($p=0.045$) が認められ、臨床的有用性が従来の薬物療法より G-1 療法の方が優れていた。また、治療期間中、G-1 群のステロイド投与量は薬物群の半量以下で推移した。

②UC の活動期の症例の中でも、初発、中等症や再燃・非難治など中等度の症例では G-1 群、薬物群ともほぼ同等の改善率を示したが、罹病期間が長く、ステロイドの生涯投与量の多い、重症や難治など薬剤抵抗性と考えられる症例では薬物群の改善率が低く G-1 群の改善率が有意に高かった。

③G-1 療法による吸着数は、顆粒球: $2.50 \pm 0.244 \times 10^9$ 個, リンパ球: $0.16 \pm 0.038 \times 10^9$ 個, 単球: $0.11 \pm 0.019 \times 10^9$ 個であり、吸着した白血球中の顆粒球の割合は約 9 割であった。吸着率は、顆粒球: $24.9 \pm 1.90\%$, リンパ球: $6.6 \pm 1.27\%$, 単球: $19.5 \pm 2.47\%$ であり、顆粒球、単球がリンパ球に比べて有意に高く、本品は血液中の顆粒球を効率良く吸着除去することが示された。

④副作用は、G-1 群で 5 例 (5/59 例, 8.5%), 薬物群で 24 例 (24/56 例, 42.9%) に報告され、二群間に有意な差 ($p<0.001$) が認められた。また、本療法と因果関係ありと判定された臨床検査値異常は、G-1 群では 1 例もなく、薬物群では 6 例 (6/56 例, 10.7%) であった。因果関係が不明と判定された症例は、G-1 群では 27 例 (27/59 例, 45.8%) であり、薬物群では 20 例 (20/56 例, 35.7%) であった。

以上の結果より、G-1 療法は、UC (特に薬剤抵抗性の患者) の活動期の治療として有用な医療用具であると考えられた。

文 献

- 1) 小林絢三, 中村志郎, 押谷伸英, 他: 特発性炎症性腸疾患病変部粘膜局所的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) 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
- 3) 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治療の有効性について. 日本臨床免疫学会誌 17(6): 883-885, 1994
- 4) 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
- 5) Jutila MA, Rott L, Berg EL, Butcher EC: Function and regulation of the neutrophil MEL-14 antigen *in vivo*: comparison with LFA-1 and MAC-1. J Immunol **143**: 3318-3324, 1989
- 6) 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
- 7) 井上幹夫: III. 班長総括. 厚生省特定疾患, 難治性炎症性腸管障害調査研究班, 昭和63年度業績集 33-43, 1988
- 8) 北野厚生, 他: Inflammatory bowel disease (潰瘍性大腸炎とクローン病) の治療の実際・薬物療法. Medical Practice **3**(9): 1598-1608, 1986
- 9) 津田裕士: 副作用一般とその対策. プラズマフェレシスマニュアル '93, 日本アフエリシス学会編, 初版, 中外医学社, 東京, 149-151, 1993
- 10) Nagase K, Sawada K, Shimoyama T, et al: Complication of leukocytapheresis. Therapeutic Apheresis **2**(2): 120-124, 1998
- 11) 下山 孝, 他: 潰瘍性大腸炎の新しい治療法として白血球除去療法を位置づける. 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 114-117, 1998

別刷請求先: 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学
第四内科 下山 孝