

総 説

白血球系細胞除去療法に関する有害事象 潰瘍性大腸炎に対する体外循環治療における赤血球損失率の 検討

長瀬 和子・澤田 康史・大西 国夫・福永 健・下山 孝

兵庫医科大学第四内科

The Evaluation of the Loss Rate of Blood Cells in Ulcerative Colitis Patients during Extracorporeal Circulation Therapy

Kazuko Nagase, Koji Sawada, Kunio Ohnishi, Ken Fukunaga and Takashi Shimoyama

Department of Internal Medicine IV, Hyogo College of Medicine

Summary Extracorporeal circulation therapy (ECCT) has begun to be widely performed as a way to treat patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease. ECCT has fewer side effects, but some suspect it might initiate clinical anemia in patients, since blood is filtrated by artificial materials. In this paper, these authors evaluated the loss rate of red blood cells (LRBC) in UC patients during ECCTs, such as leukocytapheresis with leukocyte removal filter (LCAP), granulocytapheresis (GCAP) with G-1 column, and leukocytapheresis with centrifugal system. LRBC was measured by the free-hemoglobin level remaining in the ECCT circuit after each session. The results were then defined into a percentage of LRBC per session of ECCT. In LCAP sessions, the average of the percentage in 7 UC patients was $0.38 \pm 0.16\%$ (approx. 16-17 ml of blood loss from 60 kg patient). The same evaluation was performed with GCAP and leukocytapheresis with centrifugal system. These results prove that ECCT is not a major risk of patient's anemia; however, it is important to pay enough attention for blood loss during ECCT. A guideline for the safe administration of ECCT is proposed in this paper.

Key words: extracorporeal circulation therapy (ECCT), loss rate of red blood cells (LRBC), ulcerative colitis, anemia

1. はじめに

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: 以下 UC) は主として粘膜を侵し、しばしば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であり¹⁾、主な症状は頻回の血性下痢や、腹痛、発熱、頻脈、貧血である。

従来 UC に対する治療の第一選択として、サルファー剤に引き続き副腎皮質ステロイドホルモンが使用されてきたが、副作用が多く、離脱が困難であることから、副作用が少なく QOL を保つことができる治療法の開発が望まれていた。本邦では 90 年代に入り UC に対するフィルター法白血球除去療法 (以下 LCAP) の効果が報告され^{2,3)}、続いて遠心分離法による白血球除去療法 (LCP)⁴⁾、単球・顆粒球吸着療法 (以下 GCAP)⁵⁾ の効果が報告された。現在は UC に対する LCAP, GCAP の多施設共同無作為割付比較

試験が終了しており、UC に対するこれらの治療法の保険適応が望まれている。

本稿では UC 患者に対する体外循環治療での赤血球の損失率に注目し、体外循環治療が UC 患者の貧血を増悪する因子になるかどうかを検討した。また、UC に対する体外循環治療をより安全に効率的に実施するために留意すべき点をそれぞれの治療法の特徴を含めて述べる。

2. 潰瘍性大腸炎に対する体外循環療法の特徴

2.1 フィルター法白血球除去療法 (Leukocytapheresis: LCAP)

円筒状の容器 (カラム) にポリエステル製の不織布を充填した白血球除去器セルソーバを用い、静脈血を連続的に還流して白血球を吸着・除去する⁶⁾。抗凝固剤としてフサンを使用し、約 50 ml/分で血液を還流する間約 50 mg/hr で連続的に抗凝固化する。フサン

の凝固作用の半減期は6～8分と短く、ほぼ血液回路およびフィルターのみで作用するため、患者の腸管出血に対してほとんど影響が無いと考えられる^{7,8)}。

フィルターに充填されている不織布は白血球とともに赤血球や血小板等の血液成分も若干吸着することから、フィルターの目詰まりが発生することがある。白血球除去器セルソーバにはCS-100, CS-120, CS-180の3種類があり、CS-100はCS-120, CS-180の改良型で、フィルターの目詰まりを防止する目的でプレ・フィルターを設けた点に特徴があるが、不織布の量が他の種類に比べて少ないため白血球除去能は他の2種類より若干劣る⁹⁾。

我々のUC患者に対するCS-100の使用経験では、抗凝固剤フサンを使用した治療614回のうち予定血液処理量の半分、0～1,500 mlまでに目詰まりのためフィルター入口圧と返血側の圧格差が100 mmHg以上になり、血液循環を終了し患者への返血を開始したケースが2.4% (15回) にみられ、1,500～3,000 ml処理では17.1% (105回) であった。CS-120を使用した治療1065回 (抗凝固剤はフサンを使用) では、0～1,500 mlの処理で11.4% (122回)、1,500～3,000 ml処理では47.3% (504回) であることから、CS-100は目詰まりや凝固の点においてはかなり改善されている¹⁰⁾。

なお、我々の施設ではUCの患者は下痢や発熱による脱水により血液の粘調度や凝固系が亢進している場合があるため、特にフィルターの目詰まりや回路内での凝固が発生しやすい傾向にある。脱血側、返血側のblood accessに問題がある場合にはさらにそれらを助長する。LCAP専用の血液回路の容量は加温パックを含めて約200 ml、不織布を除いたカラム内の容量は約60 mlであり、患者の貧血に与える影響が非常に大きい。

これを防ぐため、血液循環中は血液循環装置の圧のモニタリングを行い、フィルター入口圧と返血側の圧の圧格差が大きくなった場合 (100 mmHg以上) や、返血側のblood accessに問題があり返血側の圧のみが上昇した場合は、速やかにその圧上昇の原因を取り除くか、血液循環を終了し患者への返血を開始するよう努めている。また、下痢や脱水等の臨床症状や血液検査データなどから患者の治療前の病態を把握し、脱水が認められる場合には可能な限り脱水を補正・改善してから治療を実施している。貧血に対する基本方針としては、重篤な貧血 (ヘモグロビン値が9 g/dl以

下) がある場合は輸血等により貧血が改善してから治療を開始している。

CS-100を使用した治療において返血時の循環が不可能になり、患者への返血が十分に行えず血液回路・カラム内に血液が残ったままやむなく治療を終了するケースはこれまで1例も経験していない。

2.2 顆粒球吸着療法 (Granulocytapheresis : GCAP)

顆粒球と単球を吸着できることから単球・顆粒球吸着療法 (Monocyte-granulocytapheresis : M-GCAP) とも呼ばれ、顆粒球吸着器 (G-1 カラム) を用いる。G-1 カラムは酢酸セルロースのビーズを充填したカラムであり、毎分30 mlの静脈血の還流により60分、1,800 mlの血液を処理する^{5,11)}。抗凝固剤はフサンまたはヘパリンを用いる。UCの活動期で下血がある症例にヘパリンを用いる際は腸管出血への影響を考慮し、ヘパリンの拮抗剤である硫酸プロタミンを使用する。

G-1 カラムを用いたGCAPはフィルター法LCAPと違い、カラムの目詰まりがほとんど見られない。したがってカラムそのものが原因で予定の血液処理量までに血液循環を終了することはほとんど無いが、blood accessに問題がある場合は例外ではないので注意が必要である。GCAP専用の血液回路の容量は90～100 ml、カラムの容量は酢酸セルロースのビーズを除いて約130 mlである。

2.3 遠心分離法による白血球除去療法

遠心分離装置を用い、血液成分を分離する方法であり、白血球除去療法はon lineでbuffy coatの白血球成分を除去する¹²⁾。フィルター法に見られる目詰まりや凝固の問題は無いが、白血球成分を除去する際に一部の血漿や赤血球、血小板も除去される。抗凝固剤はクエン酸ナトリウム (ACD) を用いる。Blood accessは片腕法が主流であり、ルートを確保するのが1箇所でのよいことが長所である。

3. 白血球系細胞吸着・除去療法における赤血球損失率の検討

3.1 フィルター法白血球除去療法 (LCAP) での検討

体外循環療法のうち吸着・除去療法における治療1回あたりの血液成分の吸着・除去率を求めるには、体外循環施行中に吸着器または除去器の前後で経時的に採血を実施して算定する方法が一般的である。しかし、本来吸着、除去する目的の血液成分以外の成分がどれ

だけ損失するか（損失率）を正確に評価するためには同様の方法では不可能で、血液循環終了後患者に返血を十分に行った後なお血液回路や吸着・除去器に残存する血液成分の量を求めなければならない。

今回我々はフィルター法 LCAP が UC 患者の貧血を増悪する因子になるかどうかを検討するため、赤血球の損失率について検討した。

3.1.1 方 法

赤血球は他の血球成分に巻き込まれてフィルターに付着していると考えられる。返血終了後の回路やフィルターに蒸留水を満たして赤血球を溶血させ、蒸留水をすべて回収してヘモグロビン濃度を SLS-ヘモグロビン法によって測定し、患者の末梢血中の総ヘモグロビン量に対する百分率を求めた。その値を 1 回の治療あたりの赤血球損失率とした。白血球除去器はセルソーバ CS-100 を使用し、抗凝固剤はフサンを使用した。対象は UC 患者 7 名（男性 3 名、女性 4 名）であり、重症度のうちわけは重症 2 例、中等症 5 例であった。

3.1.2 結 果

UC に対する LCAP 1 回あたりの赤血球損失率は治療前後で平均 $0.38 \pm 0.16\%$ であり、これを血液量に換算すると体重 60 kg の男性では 1 回の治療あたり約 16~17 ml の損失となった。

3.2 顆粒球吸着療法（GCAP）での検討

顆粒球吸着療法についてもフィルター法白血球除去療法と同様の方法で同じ方法を実施したが、血液回路や吸着器に残存する血液の量はわずかであり、SLS-ヘモグロビン法でヘモグロビン濃度を測定することは不可能であった。

3.3 遠心分離法による白血球除去療法での検討

遠心分離法による白血球除去療法は、白血球成分を除去する際に一部の血漿や赤血球、血小板も除去されるため、赤血球の損失が大きいことが予想される。そこで我々の施設で遠心分離法白血球除去療法を施行した UC 患者 1 例について検討した。方法は遠心分離により採取バックに集められた血液成分を検体とし、ヘモグロビン濃度を測定することで赤血球損失率を算定した。その結果、1 回の治療で 2.3~2.7% 程度の赤血球の損失があり、これを血液量に換算すると、体重 60 kg の男性では 1 回の治療あたり 100 ml 程度の損失になった。

我々の施設での自験例が少ないため今回は 1 例のみの検討になったが、フィルター法 LCAP や GCAP に比べると損失が大きい結果となった。遠心分離法につ

表 1 白血球系細胞吸着・除去療法における 1 回の治療あたりの血液損失量

	1 回の治療あたりの血液損失量
フィルター法白血球除去療法	約 16~17 ml
顆粒球吸着療法	— ^{a)}
遠心分離法による白血球除去療法	約 100 ml

^{a)}微量なため測定不可。

いては今後複数の症例で貧血に対する影響の有無を検討する必要があると考えられる。

表 1 にフィルター法 LCAP, GCAP, 遠心分離法による白血球除去療法の損失血液量の概算を示す。

4. 体外循環治療期間中における潰瘍性大腸炎患者の貧血の状況について

4.1 活動期療法

UC 患者に対する体外循環治療（LCAP, GCAP）の活動期療法期間中における患者の貧血の状況について、我々の施設でフィルター法 LCAP と GCAP の多施設無作為比較臨床試験に登録した UC 患者について検討を行った。

4.1.1 フィルター法白血球除去療法・顆粒球吸着療法多施設無作為比較臨床試験の概要

「潰瘍性大腸炎に対するフィルター法白血球除去療法の多施設無作為比較臨床試験」は UC に対するフィルター法 LCAP の有効性および安全性を評価するため¹³⁾、フィルター法 LCAP を実施する群の対照群として厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班による潰瘍性大腸炎の治療指針（1988）に基づいたプレドニン（PSL）療法を中心とした従来の薬物療法を実施する群を設けてそれらの効果を比較・検討した。

「潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の多施設共同無作為割付比較試験」は、UC に対する GCAP の有効性および安全性を評価するため実施された。スタディのデザインはフィルター法 LCAP と同様であった⁵⁾。

患者の選択基準：UC の診断基準（厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班・1989）に該当する患者のうち、同研究班による重症度分類（1995）によって中等症、重症、および激症と判定でき、罹患範囲が左側大腸炎型と全大腸炎型で、2 週間以内の下部消化管内視鏡検査で活動期と診断された患者を対象とした。初発、再燃、難治は問わなかった。割付は重症度、病変の拡がり、初発再燃および難治性を因子と

した最小化法を用いた。

治療のスケジュール：LCAP または GCAP は週に 1 回・5 週間（5 回）実施し、効果が認められれば治療の間隔を 2 週あけて 6 回目の治療を施行する。薬物療法は研究班の薬物療法の治療指針にのっとり治療する。

登録患者の貧血に対する対策：体外循環治療群でヘモグロビン濃度 8～9 g/dl の重篤な貧血が認められる症例は輸血等の前処置により症状が改善した場合のみ治療を実施した。

当科で治療を実施した潰瘍性大腸炎患者のバックグラウンド

フィルター法白血球除去療法多施設共同無作為割付比較試験：フィルター法白血球除去療法を実施する群（以下 LCAP 群）への割付け患者 11 名（男性 6 名，女性 5 名）の登録時の平均年齢は男性 30.2 ± 15.1 歳，女性 31.6 ± 12.2 歳であった。LCAP 群の対照の薬物療法群（以下 PSL.L 群）への割付け患者 12 名（男性 6 名，女性 6 名）の登録時の平均年齢は男性 33.8 ± 15.2 歳，女性 33.8 ± 15.7 歳であった。

顆粒球吸着療法の多施設共同無作為割付比較試験：顆粒球吸着療法を実施する群（以下 GCAP 群）への割付け患者 18 名（男性 12 名，女性 6 名）の登録時の平均年齢は男性 25.3 ± 10.4 歳，女性 26.7 ± 7.7 歳であった。GCAP 群の対照の薬物療法群（以下 PSL.G 群）への割付け患者 17 名（男性 10 名，女性 7 名）の登録時の平均年齢は男性 34.2 ± 14.5 歳，女性 32 ± 11.1 歳であった。

4.1.2 活動期療法期間中の患者の貧血の状況

最初にフィルター法 LCAP の多施設無作為比較臨

床試験に登録した UC 患者について治療開始前の貧血の状態をみた。ヘモグロビン濃度 10 g/dl 以下の重篤な貧血であったのは LCAP 群で 3 例（27.3%），LCAP のコントロール PSL.L 群で 6 例（50%）であった。登録症例の割付けは重症度，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て実施されたが，貧血に関しては治療開始前の時点で PSL.L 群に貧血の患者が多かった。同様に GCAP の多施設無作為比較臨床試験に登録した患者についてもみてみたところ，ヘモグロビン濃度 10 g/dl 以下の重篤な貧血であったのは GCAP 群で 5 例（27.8%），GCAP のコントロール PSL.G 群で 7 例（41.1%）であり，PSL.G 群に貧血の患者が多かった。

次に各群について赤血球数とヘモグロビン濃度の活動期療法期間中の変化を検討したが，患者の性差や個人差，下血の量，栄養状態，貧血に対する輸血や鉄剤の投与等それらの変化に影響する要素が多く，体外循環の貧血に対する影響のみを判断するのは困難であった。そこで特に重篤な貧血がある場合に施行される輸血の単位数を体外循環療法群（LCAP 群と GCAP 群）と薬物療法群（PSL.L と PSL.G）について検討した。図 1 は体外循環療法群（LCAP 群と GCAP 群）と薬物療法群（PSL.L と PSL.G）の活動期療法期間中の輸血単位数を治療 7 週目の最終判定の結果別（「改善」または「不変」）に示したものである。

体外循環療法群（LCAP 群と GCAP 群）において，3 週目以降の輸血の状況をみると輸血はすべて最終判定が体外循環療法に反応しない「不変」の症例に対して実施されており，効果が認められた「改善」の症例には実施されていない。体外循環療法群の治療におい

（1単位=300ml）

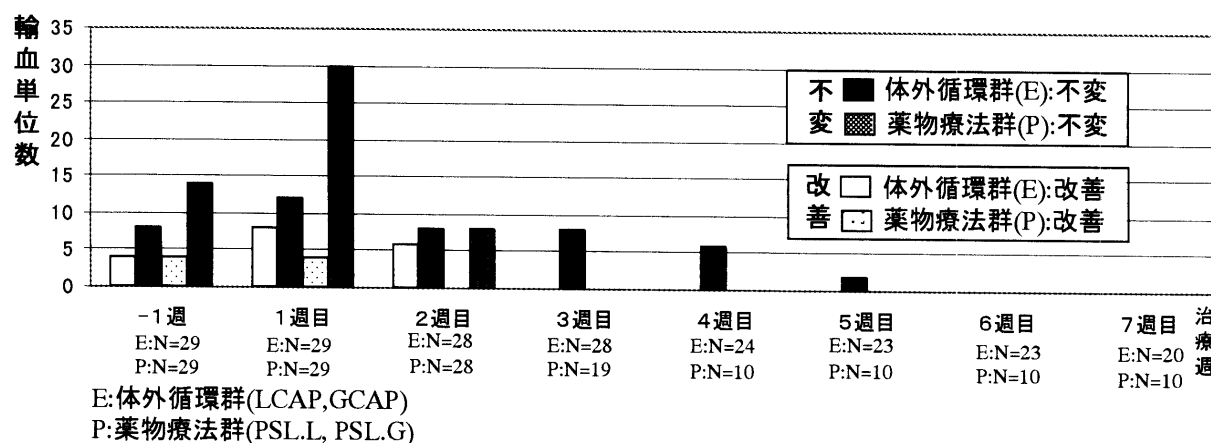


図 1 体外循環療法群（LCAP・GCAP）と薬物療法群の活動期療法期間中の輸血単位数（7 週目の最終判定別）

て患者への返血が十分に行えず血液回路・カラム内に血液が残ったままやむなく治療を終了しなければならないケースは一度も無かったので、体外循環療法の効果が無く下血等の症状が改善しないことが貧血に対する輸血の直接の原因であり、体外循環療法（LCAP または GCAP）が原因ではないことがわかる。体外循環治療に良く反応し、早期に症状の改善がみられる症例については、体外循環治療の臨床において若干の損失があったとしても症状の改善とともに貧血も改善するため、影響は少ないと考えられる。しかし患者への返血が十分に行えず血液回路・カラム内に血液が残ったままやむなく治療を終了した場合は体外循環療法後の貧血の評価が必要である。

薬物療法群については LCAP、GCAP の両スタディともプロトコルで 2 週間の治療で不変または悪化傾向が認められれば救済措置として体外循環療法を含めた他の治療に移行することができることが決められており、他の治療法に移行せず、活動期療法終了時まで薬物療法を続けた症例は LCAP の薬物療法群で 3 例、GCAP の薬物療法群で 5 例と少なかった。スタディのデザイン上、体外循環療法とそのコントロールである薬物療法群との詳細な比較は困難であるが、活動期療法期間中体外循環治療に移行しなかった症例はほとんどが 7 週目の最終判定の結果が「改善」または「著明改善」症例であり、治療開始 3 週目以降には輸血を実施しなかった。

4.2 維持療法

LCAP または GCAP の維持療法は 3～4 週に 1 回通院で治療を実施している。活動期療法に比べると治療頻度が少ないためさらに貧血に対する影響は少ないと考えられる。現在当科で維持療法中の患者で、3 ヶ月以内の大腸内視鏡検査によって緩解と判定されたか、3 ヶ月以内の大腸内視鏡検査の判定が活動期であつても症状が安定している症例について貧血の状況を検討した。なお、維持療法期における貧血の判定は、一般的な WHO の貧血の判定基準（ヘモグロビン濃度：男性 13.0 g/dl 未満、女性 12.0 g/dl 未満）を使用した¹⁴⁾。その結果、体外循環療法群が薬物療法群に比べて特に貧血症例が多い傾向は無かった。LCAP 群と GCAP 群との比較においても特にどちらかに貧血患者が多い傾向はみられなかった。

5. ま と め

潰瘍性大腸炎に対するフィルター法白血球除去療法

および顆粒球吸着療法に関しては、少量の赤血球損失は避けられないが、blood access 等の問題や回路やフィルター内での凝固が無く治療を終了した場合は、治療そのものが患者の貧血に与える影響は小さい。しかし実際の体外循環治療の場合においては、実施の方法によっては影響を大きくしてしまう可能性があることを認識し、より安全に効率良く治療を実施する必要がある。

文 献

- 1) 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 年度研究報告書、分担研究報告：96-99, 1998
- 2) Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* **30**: 322-329, 1995
- 3) Sawada K, Ohnishi K, Kosaka K, et al: Leukocytapheresis with leukocyte removal filter as new therapy for ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* **1**: 207-211, 1997
- 4) Ayabe T, Ashida T, Taniguchi M, et al: A pilot study of centrifugal leukocyte apheresis for corticosteroid-resistant active ulcerative colitis. *Int Med* **36**(5): 322-326, 1997
- 5) 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け比較臨床試験—。日アフレスシス会誌 **18**(1): 117-131, 1999
- 6) 杉 憲佑：潰瘍性大腸炎に期待されるフィルター法白血球除去療法。BIO Clinica **12**(5): 55-58, 1997
- 7) 秋澤忠男：抗凝固剤（総説）。クリニカルエンジニアリング別冊, アフレスシスマニュアル, 血液浄化による難治疾患の治療, 116-118, 1999
- 8) 秋澤忠男：抗血液凝固薬の種類と使い分け。クリニカルエンジニアリング別冊, 実用血液浄化療法—チーム医療として—, 44-48, 1999
- 9) 竹中良則：フィルター法リンフォサイタフェレシス。組織培養工学 **24**(11): 20-27, 1998
- 10) Nagase K, Sawada K, Ohnishi K, et al: Complications of leukocytapheresis. *Therapeutic Apheresis* **2**(2): 120-124, 1998
- 11) 米川元樹：細胞吸着。クリニカルエンジニアリング別冊, 実用血液浄化療法—チーム医療として—, 87-90, 1999
- 12) 関口定美：遠心分離方式（総論）。クリニカルエンジニアリング別冊, アフレスシスマニュアル, 血液浄化による難治疾患の治療, 18-21, 1999
- 13) 下山 孝, 澤田康史, 大西国夫, 他：分担研究報告, 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付ける。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
- 14) 北村 聖：特集「貧血：診断と治療の進歩 I 総論 2 診断のためのアプローチ」。日内会誌 **88**: 968-974, 1999