

原著論文

潰瘍性大腸炎 (UC) に対する白血球除去療法 (L-CAP) の白血球除去特性の検討

小宅 育代^{*1}・雨宮 均^{*1}・奥山 寛^{*1}・小林 力^{*1}・船津 康裕^{*2}
与芝 真^{*2}・松野 義弘^{*3}

^{*1} 昭和大学藤が丘病院臨床工学室, ^{*2} 同消化器内科, ^{*3} 旭メディカル(株)

Changes in Peripheral Blood Cell and Coagulation Factors during Leukocyteapheresis Therapy by Cellsorba® (L-CAP)

Ikuyo Oyake^{*1}, Hitoshi Amemiya^{*1}, Hiroshi Okuyama^{*1}, Tsutomu Kobayashi^{*1}, Yasuhiro Funatsu^{*2}, Makoto Yoshida^{*2} and Yoshihiro Matsuno^{*3}

^{*1} Department of Clinical Engineering, ^{*2} Department of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital, ^{*3} Asahi Medical Corporation

Summary Leukocyte removal has been developed for the treatment of ulcerative colitis (UC). Changes in blood cell, coagulation and fibrinolysis systems were examined during leukocyteapheresis using Cellsorba® for the treatment of six UC patients. Time course changes of leukocyte, leukocytes fraction, platelet count, prothrombin (PT), antithrombin-III (AT-III), and fibrinogen degradation products E fraction (FDP-E) were measured at the inlet and outlet of the leukocyte removal filter during one hour of treatment. Although leukocyte counts were decreased to 38% of the previous levels at 30 min after the start of treatment, they recovered to 80% at the end of treatment. The reduction rate of both leukocytes and platelets was 100% at 15 min after the start of treatment, and it was maintained even at the end of treatment. Granulocytes, monocytes, and lymphocytes also decreased to less than the detection limit on the outlet side of the filter at 15 min and both granulocytes and monocytes were still less than the detection limit at the end of treatment. Changes in PT, AT-III and FDP-E were not observed during treatment. These results suggest that Cellsorba® is effective for removing etiological substances of UC such as leukocytes or platelets without having an adverse effect on coagulation and fibrinolysis systems.

Key words: ulcerative colitis, Cellsorba®, leukocyteapheresis

要 旨 潰瘍性大腸炎 (UC) の, 新しい治療法として認可された吸着型血液浄化器セルソーバ®EX を使用し, 白血球除去療法 (L-CAP) 施行中の白血球除去特性や凝固線溶系の推移について検討した. UC にて当院に通院もしくは入院中で内科的治療に抵抗した 6 例を対象に, 旭メディカル社製セルソーバ®EX を用いた L-CAP を施行し治療中の末梢血白血球数, 白血球分画, 血小板数および凝固系の指標としてアンチトロンビン III (AT-III), プロトロンビン時間 (PT), 安定化フィブリン分解産物 E 分画 (FDP-E) を経時的に吸着器 (フィルター) 前後で測定した. 白血球数は, 治療開始 30 分後には前値の 38% まで低下し, 終了時には 80% まで回復, 血小板数は経時的に漸減した. 白血球, 血小板のフィルター前後の除去率は開始 15 分後では 100% で, 終了時においても有意な低下はみられなかった. また白血球の除去率を分画で検討すると, 吸着器出口では顆粒球, 単球, リンパ球でいずれも 15 分後で測定感度以下に, また 60 分後の V 側は顆粒球, 単球が感度以下となった. 一方, 凝固線溶系では PT, AT-III, FDP-E はいずれも体内循環血に経時的な変動はみられなかった. セルソーバ®EX は凝固線溶系に対する影響が少なく, UC の病因に関与する白血球や血小板の除去に有用な吸着型血液浄化器と考えられた.

2002 年 9 月 17 日受付, 2003 年 2 月 20 日受理.

1. 緒 言

潰瘍性大腸炎（UC）は、原因不明の炎症性腸疾患である。食生活の欧米化や大腸内視鏡の進歩などにより患者数は増加傾向にある。病因には多因子説が唱えられているが、いずれも、活性化された白血球が大腸粘膜内に浸潤し、蛋白分解酵素や活性酸素による粘膜障害を継続的に惹起して生じると考えられている。また血小板による多核白血球の活性酸素産生亢進作用を介して血小板数増加はUCの増悪に関与するとの報告もある^{1,2)}。従来UCの治療は副腎皮質ステロイド剤による内科的治療が一般的であったが、近年体外循環を利用した白血球除去療法により、血中に存在する組織障害の予備群と推測される白血球を除去することで炎症に関わる細胞間の情報伝達を絶ち、炎症の沈静化を図る治療が試みられている³⁾。

現在白血球系除去療法には遠心分離法、酢酸セルロースビーズ、あるいはポリエステル繊維を用いた吸着除去法の3種類がある。今回UCに対して顆粒球や単球のみならずリンパ球、血小板の除去にも優れたポリエステル繊維（図1）を用いた白血球除去療法（L-CAP）の血球除去特性と凝固線溶系に及ぼす影響を検討した。

2. 方 法

症例は当院通院中、もしくは入院中の内科的治療に抵抗したUC 6例で、男性3名、女性3名、平均年齢28.4歳である。これらの症例に対してL-CAPを60分間施行し、末梢白血球数、白血球分画、血小板数を

治療前、15分後、30分後、60分後に測定した。また凝固線溶系の指標としてアンチトロンビンIII（AT-III）、プロトロンビン時間（PT）、安定化フィブリン分解産物E分画（FDP-E）を治療前、15分後、60分後に測定した。なお開始15分、60分後はセルソーバ®入口側（A）、出口側（V）の2箇所の血液について測定した。白血球、血小板の除去率は、下記の式にて算定した。

$$\frac{(\text{吸着器入口側}-\text{吸着器出口側})}{(\text{吸着器入口側})} \times 100\%$$

血液流量は平均50 mL/minで抗凝固剤にはフサン®をプライミング20 mg、持続30 mg/hrで使用した。検定にはstudent t検定を用い5%未満を有意と判定した。

3. 結 果

白血球数はA側の測定において、15分後に前値の75%、30分後に38%と有意に減少したが、終了時には前値の80%まで復しており、治療前後では有意な変動はみられなかった。血小板数は15分で前値の84%、30分後で60%、終了時では前値の約50%まで経時的に減少した（図2）。

A側とV側の白血球、血小板数から算定した除去率は、いずれも15分後で100%、60分後でも高値を示し、治療中血球除去効率の有意な低下は認められなかった（図3）。

白血球分画では、顆粒球で30分後のA側で前値に比し有意な減少が認められた。また顆粒球、単球、リンパ球はいずれも15分後のV側では測定感度以下に、

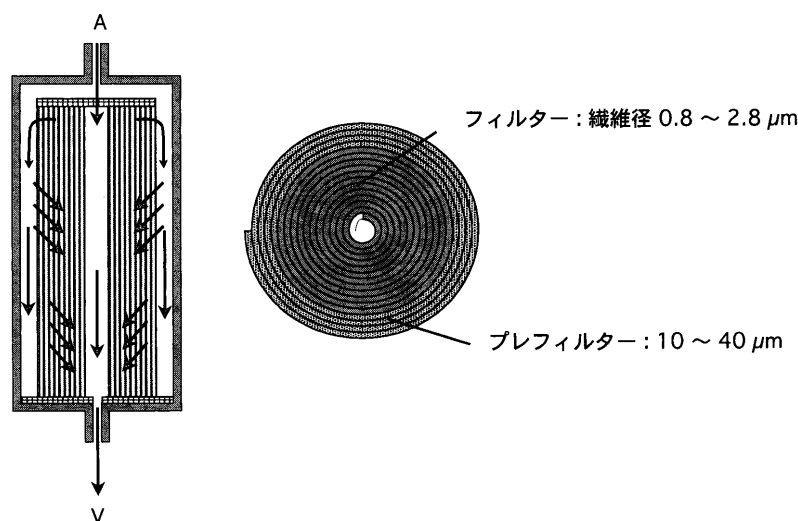


図1 ポリエステル線維を用いた白血球吸着除去器（セルソーバ EX®）の構造

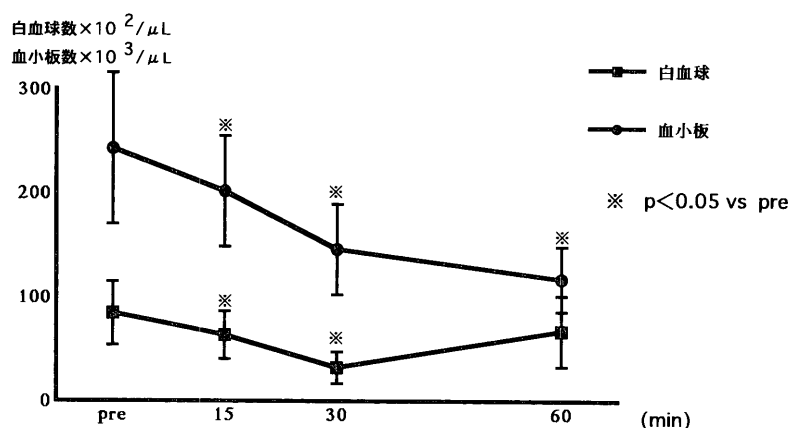
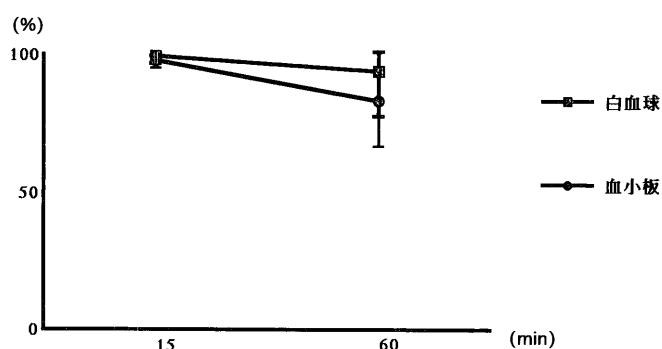
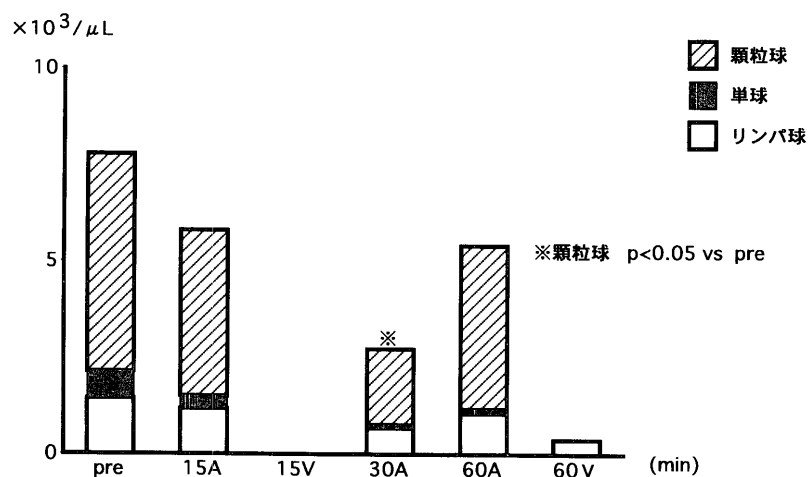
図2 セルソーバ入口側白血球数・血小板の経時変化 (mean \pm SD)図3 セルソーバ入口、出口側の白血球数・血小板から算定した除去率の経時変化 (mean \pm SD)

図4 白血球分画の経時変化

また60分後のV側では顆粒球，単球が測定感度以下であった（図4）。

一方，凝固線溶系の指標ではPTでAV間に差は認めるものの，AT-III，PT，FDP-EのA側では治療中の有意な変動は認められなかった（図5）。

4. 考 察

A側にみられた治療中の白血球数の経時変化は，

30分で前値の38%と有意な低下を認めたものの60分では80%に復していた。一方除去率には15分で100%，60分でも94%で有意な低下はないことから，一過性の減少の後に白血球の恒常性維持のため新たに白血球が動員された（オーバーシュート現象）ものと推測された。また，白血球，血小板いずれに対しても治療終了時の60分でも高い除去率を示すことから，セルソーバ®EXは3L以上の血液についても血球吸

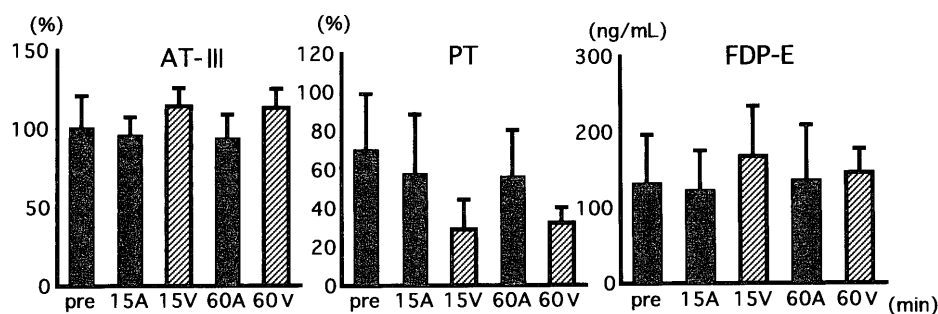


図5 AT-III, PT, FDP-Eの経時変化 (mean±SD)

着能力があるものと推測された。

今回の対象とした6例の臨床経過では5例は緩解、1例は予後不良となった。予後不良となった1例の白血球の60分値は前値の38%と平均の80%に比し低値を示した。この結果からオーバーシュート現象と予後にはなんらかの関連性がある可能性が唆された。

顆粒球、単球の除去は、繊維表面への直接吸着と、血小板を介した吸着の2つの機序が考えられる^{4,5)}。これに対しリンパ球除去の機序は不織布繊維の網目に補足される篩いが主体であることから、吸着機序の相違により顆粒球、単球が60分まで効果的に除去されたのに対し、リンパ球の除去は60分でやや低下したと考えられる。

凝固線溶系に対する影響ではA側の変動はみられず、フサン®を抗凝固薬として使用する限りセルソーバ®の与える影響は軽微と考えられた。これはフサンが凝固系のみならず、線溶系の進行をも阻害する多彩なタンパク分解酵素阻害作用を持つためと考えられる。しかしL-CAP中の適正な抗凝固条件は十分に検討されておらず、これは今後の課題といえよう⁶⁾。

5. 結 論

- 1) セルソーバ®はUCの病因に関与する白血球や血小板の除去に有用な吸着型血液浄化器と考えられた。
- 2) セルソーバ®は凝固線溶系に対する影響はフサン®を使用する限り軽微と考えられた。

文 献

- 1) 杉村一仁, 鈴木恒治, 本間 照, 他: 潰瘍性大腸炎活性化血小板による多核白血球活性酸素産生能に与える影響, 厚生省特定疾患, 難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成10年度研究報告書, 93-97, 1997
- 2) 福永 健, 澤田康史, 近野真嗣, 大西国夫: 潰瘍性大腸炎と白血球除去療法. 日本臨床 57: 2496-2502, 1999
- 3) 澤田康史, 大西国夫, 小阪 正, 他: 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法. 日本外科学会雑誌 98: 438-442, 1997
- 4) 杉憲 佑: 潰瘍性大腸炎治療に期待されるフィルター法白血球除去療法. BIO Clinica 1 2: 339-342, 1997
- 5) 近野真嗣, 澤田康史, 下山 孝: 白血球除去療法. 消化器病セミナー 77: 233-241, 1999
- 6) 澤田康史, 大西国夫, 他: 潰瘍性大腸炎に対する白血球系細胞吸着, 除去療法におけるフサン. 医薬の門 42: 41-44, 2002

別刷請求先: 〒227-8501 横浜市青葉区藤が丘1-30 昭和大学
藤が丘病院臨床工学室 小宅育代