

総 説

潰瘍性大腸炎からの大腸癌発生対策としてのアフェレシス

福 永 健^{*1}・池 内 浩 基^{*2}・樋 田 信 幸^{*1}・松 本 譽 之^{*1}^{*1} 兵庫医科大学内科 (下部消化管), ^{*2} 同下部消化管外科

Leukocytapheresis as a Possible Strategy for Preventing Carcinogenesis in Ulcerative Colitis Patients

Ken Fukunaga^{*1}, Hiroki Ikeuchi^{*2}, Nobuyuki Hida^{*1} and Takayuki Matsumoto^{*1}Divisions of Lower ^{*1} Gastroenterology and ^{*2} Surgery, Hyogo College of Medicine

Summary Introduction: Colitic cancer (CC) associated with ulcerative colitis (UC) is a severe complication. In the present paper, we have reported the long-term effectiveness of the clinical backgrounds of non-operated and operated UC patients in order to evaluate the potential of Cytapheresis (CAP) for cancer prevention.

Methods and Results: 70.2% of active steroid refractory UC patients treated with CAP had clinical remission induced. In addition, 12.5% of them could be expected to avoid relapse 3 years after finishing CAP. From 1984 to 2008, 1,066 UC patients have had their colons removed in our surgical department, and 2.1% of them had CC complications. The ratio for complicating CC was significantly lower in that of patients operated on after CAP ($p < 0.01$).

Discussion: The remission induction and 3 years non-relapsing ratios were similar to that of iv cyclosporine, which is a major strategy for severe UC in western countries. CAP has been suggested to settle the activity of steroid refractory flare of UC safely. And, this could prevent a potential risk of CC, which should be induced from long-term and severe UC inflammation.

Key words: ulcerative colitis, cytapapheresis, colitic cancer, cyclosporine, cancer prevention

1. は じ め に

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) の本態は「大腸粘膜における慢性持続性非特異性炎症」と定義されるが、その病因・病態は未だ完全に解明されていない。従って UC の根治療法は未だ確立されておらず、現在の内科的治療の目的はできるだけ早期の寛解導入とその長期維持にある。反復する腸管炎症の結果、UC 患者に合併する大腸癌 (colitis associated colorectal cancer, colitic cancer; 以下, CC) は UC 患者の予後を規定する重大な合併症であり、1925 年に Crohn と Rosenberg によって最初に症例が報告された。欧米を中心とした多施設研究報告のメタアナリシス¹⁾によると、UC 全症例中の大腸癌合併頻度は 3.7% であり、全大腸炎型に限ると 5.4% と報告され、累積癌発生率は 10 年で 1.6%, 20 年で 8.3%, 30 年で 18.4% と罹患期間とともに増加が示されている。従来、本邦では大腸癌合併頻度は欧米に比し低いと考えられていたが、ライフスタイルの変化などによる UC 患者数の増加と罹患年数の長期化に伴い、癌合併

症例数は確実に増加している (図 1)。

白血球系細胞除去療法 (Cytapheresis; 以下 CAP) は、体外循環装置によって患者末梢血を連続的に体外に取り出し、特殊な治療器を用いて急性期炎症の Primary trigger である末梢血炎症細胞を直接的・半選択的に除去し、二次的に患者末梢免疫システムの抗炎症の調節を狙った非薬物的・非外科的治療法である。本邦において、顆粒球除去療法 (Granulocyte/ Monocyte apheresis; GMA)²⁾ とフィルター式白血球除去療法 (Filtration Leukocytapheresis; LCA)³⁾ が、炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) に対するアフェレシスとして、ステロイドに代表される従来の内科治療に対して抵抗性、難治の急性期 UC 症例に保険適応され施行されている。

本稿のテーマは「潰瘍性大腸炎からの大腸癌発生対策としてのアフェレシス」である。上述の如く、UC 患者における炎症の反復と持続が CC 合併のリスクであり、我々は CAP による難治性 UC 炎症の早期抑制と長期寛解維持が結果的に大腸癌発生を予防する有用

人

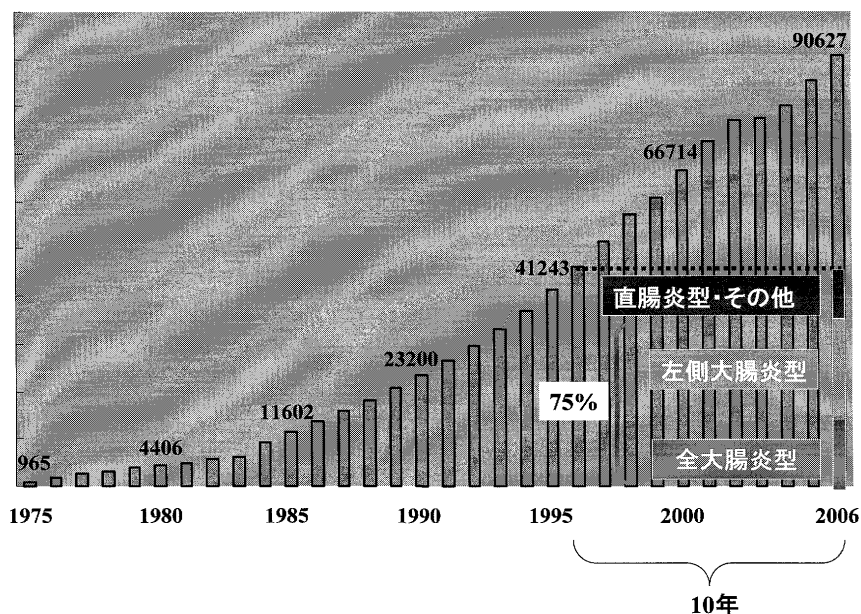


図1 本邦における UC 患者（医療受給者証交付数）の推移
患者数は急激に増加し、CC 合併の高リスク群である罹病期間 10 年以上の左側大腸炎・全大腸炎型 UC 患者数は約 35,000 人と概算される。

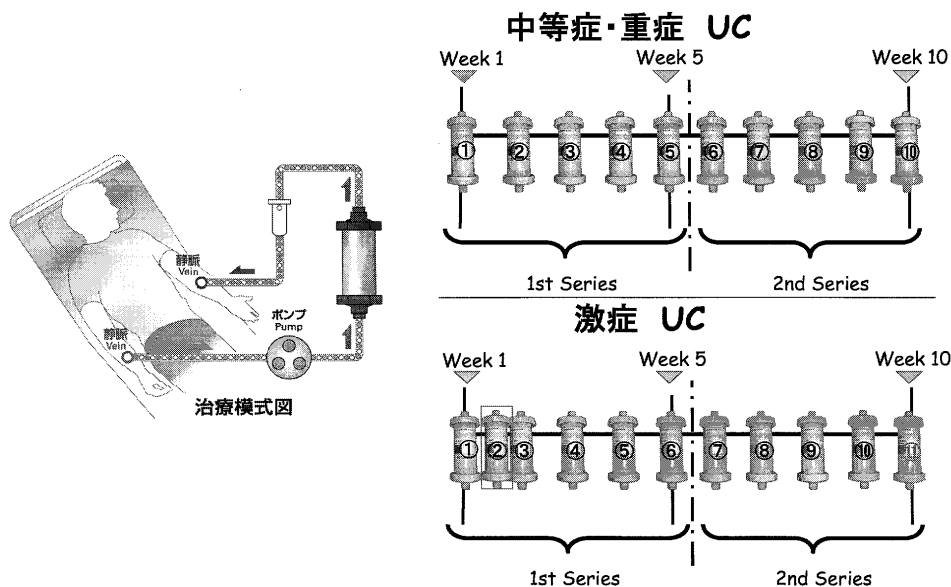


図2 本邦における UC に対する CAP の治療計画
LCA と GMA で基本的に共通である。

な方策であると考えている。そこで、今回この仮説を証明すべく、本院における急性期 UC 患者に対する CAP 後の非手術例の長期予後と手術（大腸全摘術）導入例の症例背景の評価を通じ、UC 患者における CAP の CC 合併予防効果を考察した。

2. UC に対する CAP の現状

UC に対する CAP の保険認可基準は「重症、激症

UC 患者（厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の診断基準：1985）あるいは厳密な内科的治療下にながら難治（厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の診断基準：2003）である症例に対して、活動期の病態の改善及び、寛解導入を目的として施行された場合に限り算定できる」とされている。

現在、基礎検討の結果として推奨されている UC 患者に対する CAP 施行条件は、LCA の場合流速

40～50 ml/分で処理時間 60 分, GMA の場合それぞれ 30 ml/分で 60 分である. この条件下において LCA の白血球除去膜 (Cellsorba EX, 旭化成クラレメディカル, 東京) は活性化白血球の能動的吸着により単球・顆粒球のほぼ 100%, リンパ球の 60% を除去でき, 他方 GMA 専用の免疫吸着カラム (Adacolumn, JIMRO, 群馬) は約 60% の単球・顆粒球が選択的に吸着される. 治療間隔は週に 1 回 (激症患者の 1 週目にかぎり週 2 回まで可能), 5 週間を 1 クールとして最高 2 クールが保険認可となっている (図 2). これまで GMA について, Shimoyama らは再燃例に対する有用性において GMA 群は高用量ステロイド静脈投与 (h-PSL) 群と比較して著明な効果を証明²⁾, LCA では Sawada らが h-PSL 群と比較して難治例に対する著明な臨床効果を証明³⁾している.

3. 再燃予防効果

3.1 症例背景

最近, 我々は当科で CAP を導入した急性期 UC 患者の長期予後を検討した⁴⁾. 対象は 2000 年から 2006 年までに当科で CAP を初めて導入した診断後 1 年以内の急性期 UC 患者 47 例の予後を CAP 終了後 36 ヶ月間追跡検討した. 表 1 に患者背景を示す. 47 名のうち LCA は 19 例に GMA は 28 例に導入された. 全例で CAP 開始までに 2 週間以上のステロイド剤の投与がなされていたにもかかわらず, UC の活動性は Lichtiger らの clinical activity index (CAI)⁵⁾で,

平均 12 点以上と中等症以上の炎症活性が存在していた. GMA・LCA 群間で導入時の症例背景に有意差は認めなかった.

3.2 CAP の有効性

週 1 回の CAP を最大 10 回 (2 シリーズ) 終了した時点で臨床的寛解 (CAI ≤ 4) に至った症例は 33 例 (70.2%) であり, 残り 14 例はこの時までに外科手術 (結腸全摘術) が選択された. CAP 有効群と無効 (手術) 群で CAP 導入時の臨床背景を比較すると, CAP 無効群は有効群に比べて CAI (15.6 vs 11.9 点; $p < 0.01$), CRP (5.7 vs 2.5 mg/dl; $p < 0.02$), およびプレドニン静注量 (59.2 vs 50.3 mg/day; $p < 0.02$) が有意に高値であった. また, 全例において CAP 施行にあたって有意な副作用は認められなかった.

3.3 CAP の長期予後

CAP が有効であった UC 33 例の予後を評価した. 平均観察期間は 558.5 日 (16～1,401) であり, 15 例 (45.5%) が観察期間中に外科手術となった. Life table analysis による累積非手術率は 1, 2, 3 年後でそれぞれ, 74.8%, 50.1%, 41.8% であった. 一方, CAP 有効例の累積非再燃率は 1, 2, 3 年後でそれぞれ, 39.9%, 12.5%, 12.5% であり, 約 60% の症例で CAP によって導入された臨床寛解の 1 年間維持が可能であると予想された. また, 33 例中 20 例の症例でプレドニンを平均 316.8 (28～1,174) 日間中止できた.

表 1 患者背景 (文献 4) より改変)

	合計 ($n=47$)	GMA ($n=28$)	LCA ($n=19$)	p 値*
年齢 (歳) (範囲)	30.7 (15～69)	32.1 (15～69)	28.6 (16～47)	0.948
性別 (男/女)	21/26	10/18	11/8	0.151
罹患範囲 (全結腸/左半結腸炎型)	43/4	25/3	18/1	0.638
罹病期間 (日) (範囲)	177.5 (1～741)	160.8 (5～669)	202.1 (1～741)	0.374
CAI ^{a)} (疾患活動性) (範囲)	13.0 (7～19)	13.3 (7～19)	12.4 (7～19)	0.513
CRP ^{b)} (mg/dl) (範囲)	3.4 (0.00～17.7)	3.3 (0.00～10.9)	3.6 (0.00～17.7)	0.380
併用薬	プレドニンのみ: 5 人 プレドニン+5 ASA ^{c)} : 42 人	プレドニンのみ: 3 人 プレドニン+5 ASA: 25 人	プレドニンのみ: 2 人 プレドニン+5 ASA: 17 人	1.000
プレドニン静注量 (mg/day) (範囲)	53.0 (30～80)	54.6 (30～80)	50.5 (30～60)	0.260

^{a)} CAI, Lichtiger's clinical activity index; ^{b)} CRP, C-reactive protein; ^{c)} プレドニン 5-ASA, 5-aminosalicylic acid.

* p 値は Mann-Whitney U test で検定し $p < 0.05$ を有意差ありとした.

4. 大腸癌予防効果

4.1 症例背景

当院における UC の CC 合併率を知り、さらに術前の CAP 施行の有無を含め各症例の臨床背景を精査すべく、1984 年 8 月から 2008 年 9 月まで当科での治療で改善を認めず、当院下部消化管外科（旧、第 2 外科）で大腸全摘術（以下、手術）を施行された UC 患者、計 1,066 例を対象に検討を加えた。

4.2 当院における UC 患者の CC 合併率

大腸癌のみ認めた症例は 2.1% (22/1,066)、Dysplasia（炎症性粘膜を発生母地とした粘膜内腫瘍）のみ認められた症例が 2.3% (25/1,066)、さらに両者を認めた症例が 4.7% (50/1,066) あった。

4.3 CAP 施行の有無と CC 合併率

我々は、急性期 UC に対する CAP 療法をその開発初期段階から積極的に関わってきた⁶⁾。当院において CAP は 1993 年ころより臨床研究として開始されていたが、CAP を併用するも結果的に手術となった症例は 1994 年 2 月に初めて出現した。そこで、それ以降の手術例（977 例）のデータを CAP 併用の有無で比較したところ、CAP 併用例では CAP 非併用例より有意に大腸癌合併が少なかった（図 3/2.0% vs 16.8%； $p < 0.01$ ）。さらに、CAP 併用群は非併用群と比較して手術直前のステロイド用量（ $p < 0.01$ ）が多く、病期期間（ $p < 0.01$ ）は逆に有意に短かった。

5. 考察とまとめ

UC 患者の約 15%がその経過において入院やステロイド静注を必要とする重症化を経験し、その約

30～40%の症例がステロイド強力静注療法に抵抗すると報告されている^{7,8)}。重症もしくはステロイド抵抗性・依存性 UC 患者に対する補助治療として欧米では免疫抑制剤（Cyclosporine: Cys）の持続静注療法が施行されている⁵⁾。しかし、血中濃度の維持や、副作用に関して軽視できない問題点を抱えている。一方、本邦で独自に開発され発展してきた CAP は患者末梢血を連続的に体外に取り出し急性炎症細胞、主に顆粒球と単球を半選択的に除去する「安全性」⁹⁾と「有効性」^{2,3,6)}という一般的に相反した 2 つのメリットを両立する稀有なる治療法である可能性が期待される。我々は UC に対する CAP 療法開発の黎明期より積極的にこの新しい治療の可能性を信じ、研究・開発を続けてきた。

今回、まず初めに当科において 2000 年から 2006 年にかけて CAP を導入した UC 症例のうち、2 週間以上のステロイド静注療法に対して抵抗性・難治性を示し、かつ罹病期間 1 年以内の症例を抽出し、その短期的有効率と 36 ヶ月間の治療予後を提示した。CAP による寛解導入効果は 70.2% (33/47) であり、我々の既報とほぼ等しい結果であった^{2,3,6)}。この結果は Cys 持続静注の臨床効果に近い値である^{5,10~13)}。

また、最近欧州のグループから報告された¹⁴⁾ Cys 持続静注後の累積非再燃率は 1 年後で 36%、3 年後で 10%であり、我々の結果（それぞれ、39.9%、12.5%）と近似していた。但し、彼らは同時に寛解維持治療にアザチオプリン（azathioprine; AZA）を併用した場合、結果は各々 60.0%、27.5%まで向上すると報告している。従って、なんらかの方法で寛解導入が可能となれば、治療方法によらずその後の長期予

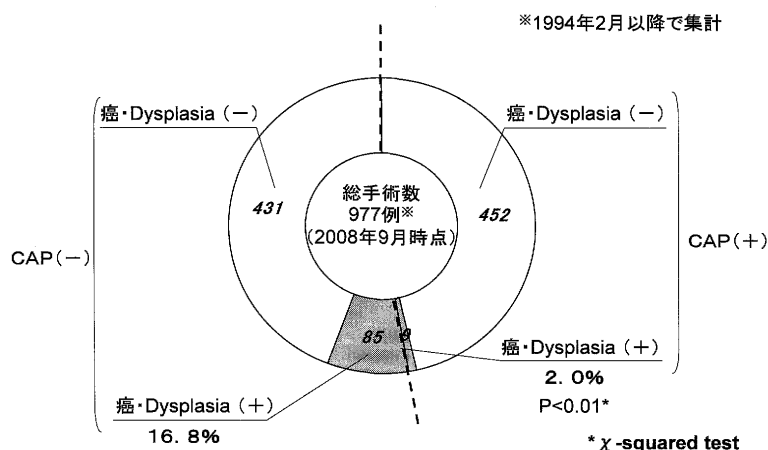


図 3 当院外科で大腸全摘術を施行された UC 患者における CC 合併率 (CAP 併用の有無で比較)

後はほぼ一定の経過であると予想され、CAP 症例においても維持療法に AZA を組み合わせることによって更に長期成績が向上すると期待される。以上より、CAP は高い安全性と、有効性を両立した優れた寛解導入治療であり、UC 患者の炎症再燃カスケードを早期に抑制し、炎症性発癌を予防する有用な手段であると期待できよう。

UC に関連する腫瘍は CC と Dysplasia の 2 つに大別され、Dysplasia は更に、その組織学的所見により High Grade Dysplasia (HGD) と Low Grade Dysplasia (LGD) に分類される。UC に腫瘍を合併するリスクとして長期罹病 (8~10 年以上)、全大腸炎型であること、炎症が強度であることなどが示唆されている。Dysplasia (異型上皮) という用語は本来、腺腫も含めた非浸潤性粘膜内腫瘍全般を指すが、UC における Dysplasia は「炎症性粘膜を発生母地とした粘膜内腫瘍」の意味で、腺腫とは独立した概念として用いられている。Dysplasia は前癌病変と考えられ、癌の周囲や離れた部位にしばしば合併する。それゆえ、将来の発癌、又は併存する癌のマーカーとしての意義がある。しかしながら、特に活動期 UC 患者の炎症を背景とした大腸粘膜において、境界が不明瞭で平坦病変の存在があるなど形態の多様性を特徴¹⁵⁾とするこれらの腫瘍性病変を的確に判断することは非常に困難である。実際、今回検討した当院外科における UC 手術症例の大部分は抗炎症治療抵抗性を理由に手術となっており、CC 合併は術後に判明している。欧米のメタアナリシスで UC の CC 合併率は 3.7%¹⁾、本邦における大腸癌研究会における全国アンケート調査¹⁶⁾では 2.6% (123/4,796) であった。一方、今回の我々のデータで CC 合併率は 2.1% (22/1,066) とほぼ近似していた点が興味深い。

術前 CAP を併用群と非併用群の比較で、今回の結果より我々が「急性期炎症が主体の比較的新鮮な症例を CAP 適応症例とする傾向がある」と間接的に示されたといえる。わが国では Cys が保険認可されていないため、CAP 無効例は手術適応となる可能性が高い。今回の結果より、高リスク患者に早期に CAP を導入することによって、UC 関連腫瘍の合併を予防し患者予後を向上しうると思われた。

6. お わ り に

現在、わが国の結果を受けて欧米でステロイド抵抗性および 5-アミノサリチル酸製剤抵抗性 UC 症例に

対して CAP の Pilot study が進められている。本邦においては、更なる治療精度の向上を狙って、CAP の施行間隔を狭めた初期集中治療¹⁷⁾に加え、1 回あたりの至適処理量の検討¹⁸⁾がなされている。更に、我々は CAP の安全性を生かして AZA に頼らない CAP による長期寛解維持療法の開発を進行中である。

今回の検討により、CAP は安全に UC 患者の炎症再燃カスケードを抑制し、炎症性発癌を予防する有用な手段であると共に、早期病勢制御により高リスク患者を安全に待機手術導入することにより CC 合併予防に有用であると期待された。

文 献

- 1) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* **48**: 526-535, 2001
- 2) Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al: Safety and efficacy of granulocytes and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: A multicenter study. *J Clin Apher* **16**: 1-9, 2001
- 3) Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a Leukocytapheresis column. *Curr Pharmaceutical Design* **9**: 307-321, 2003
- 4) Fukunaga K, Nagase K, Kusaka T, et al: Cytopheresis in patients with severe ulcerative colitis after failure of intravenous corticosteroid: A long-term retrospective cohort study. *Gut and Liver* **3**: 41-47, 2009
- 5) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* **330**: 1841-1845, 1994
- 6) 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
- 7) Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H: Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* **89**: 1005-1013, 1985
- 8) Truelove SC, Jewell DP: Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* **1**: 1067-1070, 1974
- 9) Nagase K, Fukunaga K, Ohnishi K, et al: Detection of specific IgE antibodies to Nafamostat mesilate as an induction of possible adverse effects of leukocytapheresis using Nafamostat mesilate as anticoagulant. *Ther Apher Dial* **8**: 45-51, 2004
- 10) Campbell S, Travis S, Jewell D: Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: A long-term experience. *Eur J Gastroent Hepatol* **17**: 79-84, 2005
- 11) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB: Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five year experience. *Am J Gastroenterol* **94**: 1587-1592, 1999
- 12) D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroid as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* **120**: 1323-1329, 2001

- 13) Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al: Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* **125**: 1025-1031, 2003
- 14) Actis GC, Fadda M, David E, et al: Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporine: A long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology* **7**: 13, 2007
- 15) Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M, et al: Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* **14**: 259-264, 2008
- 16) 平井 孝, 加藤知行, 金光幸秀: 炎症性腸疾患と悪性腫瘍: 炎症性腸疾患と大腸癌 第55回大腸癌研究会アンケート結果. *胃と腸* **37**: 887-893, 2002
- 17) Sakuraba A, Kohgo Y, Terano A, et al: A multicenter randomized controlled trial between weekly and semi-weekly treatment with granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis (Abstract). *Gut* **54** (Suppl VII): A 57, 2005
- 18) Shimada M, Iwase H, Tsuzuki T, et al: A pilot study of leukocytapheresis efficacy with 1.5 liter blood processing volume in patients with ulcerative colitis. *Ther Apher Dial* **12**: 368-373, 2008