

総 説

炎症性腸疾患におけるアフェレシス療法の客観的治療効果
評価方法について

澤 田 康 史

生駒内科・消化器内科クリニック

The Objective Assessment for an Effect of Apheresis in Inflammatory Bowel Disease

Koji Sawada

Ikoma General and Gastroenterological Clinic

Summary It is important that an objective assessment for a treatment's effect is established in inflammatory bowel disease. The assessment for Crohn's disease treatment has Crohn's disease activity index (CDAI) as the gold standard. However, there is no established assessment for ulcerative colitis (UC). There are several clinical and endoscopic assessments for UC; their reactivity is changed by individual components comprising those assessments. Moreover, the importance of mucosal healing is being realized again so that the importance of endoscopic assessment for UC activity has increased. Hereafter, we would need to select carefully the clinical activity assessment and the endoscopic assessment for the evaluation of an apheresis treatment effect in UC.

Key words: Crohn's disease activity index (CDAI), Mayo score, clinical activity index (CAI), endoscopic index (RI), Lichtiger index

1. は じ め に

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis: UC) またはクローン病 (Crohn's disease: CD) に対する治療には、従来からのサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤に加え、血球成分除去療法 (Cytapheresis: CAP), 生物製剤 (Biotics) が加わり、これら炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) に対する治療効果判定をするには、同じ指標で客観的に活動性を評価する必要がある。

CD には Crohn's disease activity index (CDAI) が活動性指数として高い評価を得て、臨床試験の効果判定評価法として臨床試験にも広く採用されている。

しかし、UC の効果評価法についてはまだ不十分で、本邦の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (以下研究班) における重症度分類¹⁾は Truelove と Witts²⁾の UC 重症度分類の 6 項目を採用し、貧血の項目だけ日本人に適した数値を取り入れ、劇症を亜分類に定義したものである (表 1)。この UC で使われてきた Truelove と Witts の UC 重症度分類やそれを基盤に作られた研究班での重症度分類は、活動性を重症、中等症、軽症に分類する評価法で、治療前の重症度評価には優れているものの、中等症の範囲が広い為、新薬、

新治療の効果判定には難点があり、それに代わる活動性指標が欧米・本邦より提唱され、それを使用して治療効果を判定する臨床試験が行われるようになった。

これから紹介する治療効果評価法を用い、UC や CD に対する CAP の効果判定も薬剤治療と同じ土俵で評価する必要がある。本項では、その IBD に対する活動性指標を紹介するので、今後の論文や治験の評価、日常の治療効果判定の参考にして頂きたい。

初めに CD の臨床試験の効果判定評価法について説明する。

2. Crohn's disease activity index (CDAI)³⁾ (表 2)

CD にはプラセボを対照とした prednisone, sulfasalazine, azathioprine の有効性を検討するために実施された National cooperative Crohn's disease study (NCCDS) の評価法として開発された index であり、1976 年、112 症例の 186 の評価項目に対し、従属変数として医師の全般的評価 (4 段階評価)、独立変数として 18 の予測変数を設定し、重回帰分析を実施。現在適応されている 8 変数が選択された。その後も 2 回の重回帰分析により類似性が認められ、8 変数が CD の評価に適していることが明らかにされ、Crohn's dis-

ease activity index (CAI) が CD 活動性指数として高い評価を得て gold standard に位置付けられている。その他、厚生労働省の難病受給者の臨床調査個人票に使用されている IOIBD (the international organization for study of inflammatory bowel disease) score がある。これは、1) 腹痛、2) 1 日 6 回以上の下痢あるいは粘血便、3) 肛門部病変、4) 瘻孔、5) その他

の合併症、6) 腹部腫瘍、7) 体重減少、8) 38℃ 以上の発熱、9) 腹部圧痛、10) 10 g/dl 以下のヘモグロビンで 1 項目 1 点として計算される。しかし、本 score は補助的、副次的なものに留め、臨床試験の評価には CAI を用いることが推奨される。

次に UC の臨床試験効果判定評価法について説明する。

3. Disease activity index (DAI)⁴⁾ と Mayo score⁵⁾ (表 3)

代表的なのが Disease activity index (DAI)⁴⁾ で、メサラジン注腸剤の臨床試験のために Sutherland らが 1987 年に作成し、それは排便回数、血便の有無程度の 2 項目の症状と内視鏡所見と医師の全般的評価の 4 項目より判定するものである。DAI は評価当日の所見のみで評価されるが、同じ項目を 3 日間の所見に基づき評価するのが Schroeder らが少し遅れて同 1987 年に提唱した Mayo score⁵⁾ である。最近では infliximab の UC に対する臨床研究 (Act 1 及び Act 2)⁶⁾ に本治療効果判定法が適用され、Feagan ら⁷⁾ は $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体 MLN02 の治療効果判定に modified Mayo score を使用し、未だ臨床治療研究における治療効果判定法としての採択率が高い。ここでは Mayo score を表 1 に紹介するが、あくまでもその基礎になっているのは DAI である。

表 1 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班における重症度分類

項目	重症度		
	重症	中等症	軽症
1) 下痢回数	6 回以上	重症と軽症の間	4 回以下
2) 顕血便	(+++)		(+) ~ (-)
3) 発熱	37.5℃ 以上		(-)
4) 頻脈	90/分以上		(-)
5) 貧血	Hb 10 g/dl 以下		(-)
6) 赤沈	30 mm/h 以上		正常

重症とは 1) および 2) の他に全身症状である 3) または 4) のいずれかの項目を満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目を満たすものとする。軽症は 6 項目すべてを満たすものとする。上記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。

重症の中でも特に症状が厳しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の 5 項目を全て満たすものとする。

1) 重症基準を満たしている。

2) 15 回/日以上血性下痢が続いている。

3) 38℃ 以上の持続する高熱がある。

4) 10,000/mm³ 以上の白血球増多がある。

5) 強い腹痛がある。

注：軽症 3), 4), 5) の (-) とは 37.5℃ 以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb 10 g/dl 以下の貧血がない、という意味である。

表 2 Crohn's disease activity index (CAI)

1. 過去 1 週間の水様または泥状便の回数*	×	2	
2. 過去 1 週間の腹痛評価の合計： なし：0 軽度：1 中等度：2 高度：3	×	5	
3. 過去 1 週間の一般状態の評価合計：良好：0 やや不良：1 不良：2 かなり不良：3 極めて不良：4	×	7	
4. クロウン病に起因すると考えられる症状または所見： 1) 関節炎または関節痛 2) 皮膚または口腔内病変（壊疽性膿皮症，結節性紅斑など） 3) 虹彩炎またはブドウ膜炎 4) 裂孔，痔瘻または肛門周囲膿瘍 5) その他の瘻孔（腸-膀胱瘻など） 6) 過去 1 週間 100°F（37.8℃）を超える発熱 1)～6) までの 1 項目につき 1 点を加算し，その合計		×	20
5. 下痢に対するロペミンまたはオピオートの使用：なし：0 あり：1	×	30	
6. 腹部腫痛			

* 回腸嚢造設術施行後は 1/3 として評価。

CAI 150 未満を寛解、軽症：151~219、中等症：220~450、重症：451 以上、CAI 少なくとも 25% の低下 (△70 以上の低下) で治療の反応があったとし、CAI の 35% 以上の増加 (CAI が 175 以上で△70 の増加) で再燃と定義される。

表3 Mayo score (Sutherland の DAI を 3 日間記録して算出)

1. 排便回数 (日)	正常 : 0 正常より 3~4 回多い : 2	正常より 1~2 回多い : 1 正常より 5 回以上多い : 3
2. 血便	無し : 0 毎回明らかな血便 : 2	僅か付着 : 1 大部分が血液 : 3
3. 内視鏡の粘膜所見 (S 状結腸まで観察)	正常または非活動所見 : 0 軽症 (発赤, 血管透見像の減少, 軽度脆弱) : 1 中等度 (著明に発赤, 血管透見の消失, 脆弱, びらん) : 2 重症 (自然出血, 潰瘍) : 3	
4. 医師による全般的評価 (Physician's global assessment: PGA)	正常 : 0 軽症 : 1 中等症 : 2 重症 : 3	

点数は 3 日間の所見に基づく。Disease activity index (DAI)。

1) 排便回数は各々の被験者での正常回数を設定し異常回数を記録する。

2) 日々の血便スコアは 1 日で最も酷かった血便状態を記録する。

3) PGA は他の 3 つの評価基準, 腹部不快感, 全身状態, 主治医・被験者の印象に基づく。

表4 Rachmilewits' Clinical activity index (CAI) and Endoscopic index (EI)

Rachmilewits' Clinical activity index (CAI)

排便回数 (1 週間)	18 回未満 : 0	18~35 回 : 1	36~60 回 : 2	61 回以上 : 3
血便の有無・程度	無し : 0	僅か少量 : 1	多量 : 2	
評価者による症状の評価	良好 : 0	普通 : 1	不良 : 2	かなり悪い : 3
腹痛の有無・程度	なし : 0	軽度 : 1	中等度 : 2	高度 : 3
体温 (°C)	37~38 : 0	38 度 : 1		
腸管外病変	虹彩炎・結節性紅斑・関節炎 各々 : 3			
臨床検査所見	赤沈 (1 時間値) >50 mm : 1	>100 mm : 2	Hb 10 g/dl < : 4	

Clinical remission : 4 以下。

Rachmilewits' Endoscopic index (EI)

1. 粘膜顆粒化 (光反射で散乱させる)	なし : 0	あり : 2
2. 血管透見度	正常 : 0	不明瞭, ほぼ消失 : 1 完全消失 : 2
3. 粘膜脆弱度	なし : 0	易出血性 : 2 自然出血 : 4
4. 粘膜損傷 (粘液, 線維素, 浸出液, びらん, 潰瘍)	なし : 0	軽度 : 2 高度 : 4

Endoscopic remission : 4 以下。

4. Clinical activity index (CAI) and Endoscopic index (EI)⁸⁾ (表 4)

Rachmilewits が 1989 年に発表した, sulphasalazine と mesalazine (5-ASA) の有効性・安全性を比較する臨床試験で用いられた (Clinical activity index: CAI)⁸⁾で, 1 週間の状態に基づき評価され, 6 項目の自他覚症状 (1 週間の排便回数, 血便の有無と程度, 評価者による全般的評価, 腹痛の程度, 発熱の程度, 腸管外合併症) と血沈かつ貧血の程度の臨床検査所見 1 つで評価され, 寛解は 4 以下と定義されている。

また, Rachmilewits は内視鏡所見 (Endoscopic index: EI)⁸⁾は内視鏡検査における活動期所見 (粘膜顆粒状変化の有無, 血管透見の有無・程度, 粘膜の脆弱化の有無・程度, びらん・潰瘍などの粘膜損傷の有無・程度) も考慮し, 内視鏡所見が重要であることを提唱していた。しかし, 臨床治療研究時には CAI と

EI の改善率が時相により必ずしも相関しない為か CAI のみが引用されることが多い。

5. Lichtiger index⁹⁾ (表 5)

Lichtiger により 1990 年発表された重症の UC 患者に対する index⁹⁾で, Cyclosporine (4 mg/kg/day) 治療群とプラセボ群による無作為割付二重盲検試験で, 14 日間持続点滴静注を行い, その有効性と安全性を評価するためにできた治療効果評価方法である。8 項目の自他覚所見 (下痢の排便回数, 夜間の下痢の有無, 顕血便の割合, 便失禁の有無, 腹痛の有無・程度, 全般的評価, 腹部圧痛の有無・程度, 止痢剤の使用の有無) より成り, 評価期間が短い事より, 被験者の症状に主眼を置き, 有効の評価を 2 日間盲目下で 2 人以上の医師で行い, 効果が持続していることを条件とし本評価法の信頼性を高めている。11 以上を重症とし, 有効性の判断ポイントを 2 日連続で 10 以下を有効, Cyclosporine 14 日間投与終了後 2 日連続で 10 以上で

表5 Lichtiger index

1. 下痢の排便回数	0～2回 : 0	3～4回 : 1	5～6回 : 2	7～9回 : 3	10回以上 : 4
2. 夜間の下痢の有無	なし : 0	あり : 1			
3. 顕血便の割合	0% : 0	50%未満 : 1	50%以上 : 2	100% : 3	
4. 便失禁の有無	なし : 0	あり : 1			
5. 腹痛の有無・程度	なし : 0	軽度 : 1	中等度 : 2	高度 : 3	
6. 医師による全般的評価	完璧 : 0	極めて良好 : 1	良好 : 2	普通 : 3	不良 : 4 極めて不良 : 5
7. 腹部圧痛の有無・程度	なし : 0	軽度かつ局所的 : 1	軽度～中等度かつ広汎性 : 2	高度または反跳痛 : 3	
8. 止痢剤の使用	なし : 0	あり : 1			

表6 Seo Index

項目	重み
顕血便 無または極微量 0 有 1	×60
排便回数 4回/日以下 1 5～7回/日 2 8回/日以上 3	×13
血沈値 (mm/h)	×0.5
Hb (g/dl)	×-4
アルブミン	×-15
Seo's activity index	合計

あれば治療に反応なし（無効）と判定．3以下を臨床寛解，ベースラインより50%以上の改善を臨床的改善と定義された．

その他，CDの活動性指標であるCAIと同様に連続変数で表現される活動性指標がUCの治療効果判定にも有用であると考えられ作成されたのがSeo index¹⁰⁾である．作成に用いられた対象は入院患者で多くが全大腸炎患者であった．単変量解析で選ばれた臨床症状，検査成績，内視鏡所見18項目から重回帰分析を用い自他覚所見2項目，臨床検査成績3項目を選択し統計学的に計算式を作成された（表6）．Walmsleyらは活動性指標の簡略化を目指し，6項目の自他覚所見からなるSimple clinical colitis activity index (SCCAI)¹¹⁾を提唱した．

Hiraiら¹²⁾は中等症および重症のUC患者においてDAI, CAI, Lichtiger index, Seo indexを用い各活動指数の検討を行い，治療経過と治療前後においていずれも有意の相関を示したと報告している．しかし，Lichtiger indexは評価項目が簡単な自他覚症状のみからなっていることより判定は容易で実用性，反応性に優れており，重症UC例の評価には有用であるとしている．

6. Matts classification¹³⁾とその日本語改変版¹⁴⁾のMattsの内視鏡スコア（表7）

UCの内視鏡スコアは1961年にMatts¹³⁾による分類（表7）が始まりである．この分類は組織学的所見と内視鏡所見および臨床所見（排便回数，便性状，血便，粘液，ヘモグロビン，赤沈）を対比させ報告したものである．Grade 1は正常との記載だけであるが，それだけでは不十分で日本語改変版¹⁴⁾では，血管透見像が正常で易出血性がなく，びらん・潰瘍がない事を付け加えられ，Grade 4はsevere ulceration（ひどい潰瘍）と記載されているが，日本語改変版では，深い潰瘍や地図状潰瘍，粘膜脱落をイメージする，高度な潰瘍，自然出血著明，腸管拡張不良などの追加がなされたことは非常に重要で，易出血性があるGrade 3とは区別しないとoverestimateになる可能性がある．しかし，我が国で頻用されて来たMatts分類は欧米での臨床治療研究ではもはや全く使用されておらず，再現性はほぼ一緒であるがBaron index¹⁵⁾の内視鏡スコア（表8）がよく用いられている．

7. Schroederの内視鏡スコア⁵⁾（表9）

臨床指標に内視鏡所見を組み入れた総合的な臨床活動指標として，SutherlandらのDAIスコアと，その改良版であるSchroederらMayoスコアが開発された時，同一グループが作ったものである．Baronらの内視鏡分類を基本にして，粘膜所見を加えた点でMatts分類に近似しており，覚えやすい点で優れている．

8. お わ り に

このように，活動指数の反応性は構成する評価項目の違いにより生じる．自他覚症状のみからなる指数は治療に速やかに反応するが，臨床検査成績や内視鏡所見は反応が遅く，これらの指標を含む評価方法の反応

表7 Mattsの内視鏡的スコア（原著）と日本語改変版のMattsの内視鏡スコア（Matts' endoscopic classification）

Mattsの内視鏡分類（原著）

Grade 1	正常
Grade 2	軽度顆粒状粘膜で軽度の接触出血を伴う
Grade 3	著名な顆粒状粘膜，浮腫状粘膜で接触出血と自然出血を伴う
Grade 4	出血を伴う潰瘍多発

文献13)より引用。

日本語改変版のMattsの内視鏡分類

Grade 1	正常：血管透見正常，易出血性なし
Grade 2	軽度：血管透見なし，易出血性なし・またはごく軽度，自然出血なし，粘膜発赤軽度 微細顆粒状，膿様粘液なし
Grade 3	中等度：血管透見なし，易出血性あり，自然出血あり，粘膜浮腫状，発赤しやや粗造 膿瘍粘液付着あり
Grade 4	高度：潰瘍，易出血性，自然出血著明，粘膜浮腫状，膿様粘液の付着あり，腸管拡張不良

文献14)より引用。

表8 Baron's endoscopic index

Grade 1	出血なし	：正常粘膜，接触しても出血なし
Grade 2	中等度出血	：軽い接触で出血，自然出血なし
Grade 3	高度出血	：易出血性，自然出血あり

表9 Schroederの内視鏡スコア（Mayoスコアの中に使用）

Grade 0	正常か非活動期
Grade 1	軽症（発赤，血管透見の減少，軽度脆弱性）
Grade 2	中等症（著明な発赤，血管透見像の消失，脆弱性，びらん）
Grade 3	重症（自然出血，潰瘍形成）

は緩徐である。一方自覚症状や医師の全般的評価は客観性に欠ける可能性もある。

内視鏡スコアは世界的に見ると Mayo スコアの中の Schroeder のスコアが最も頻用されており，内視鏡スコア単独では Rachmilewitz のスコアが多く引用されている。しかし，基本的には Matts や Baron らの内視鏡スコアと大差はないようである。

現在の IBD 全体の治療目標が症状的な寛解から内視鏡的寛解である mucosal healing（粘膜治癒）にシフトしており，臨床的指標と内視鏡的所見がしばしば乖離することが知られているので，内視鏡的所見を用いた活動的スコアでの治療効果判定が再評価されるようになっている。ただし，内視鏡を含めた治療効果判定が普及する為にはその評価判定が簡便でなければいけないと思われる。

著者の利益相反（conflict of interest: COI）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 吉田 豊：厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班（白鳥班）昭和60年度業績集1986；26-27
- Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; **29**; 2(4947): 1041-8
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr, et al: National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979; **77**: 847-69
- Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al: 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology 1987; **92** (6): 1894-8
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM: Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987; **317**(26): 1625-9
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; **353**(23): 2462-76
- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al: Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. N Engl J Med 2005; **352**(24): 2499-507
- Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. BMJ 1989; **298**(6666): 82-6
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994; **330**(26): 1841-5
- Seo M, Okada M, Yao T, et al: An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1992; **87**(8): 971-6
- Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al: A simple clinical colitis activity index. Gut 1998; **43**(1): 29-32
- Hirai F, Matsui T, Aoyagi K, et al: Validity of activity indices in ulcerative colitis: comparison of clinical and endoscopic indices. Dig Endosc 2010; **22**: 39-44
- Matts SG: The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. Q J Med 1961; **30**: 393-407
- 武藤徹一郎：1. 潰瘍性大腸炎，炎症性大腸疾患のスペクトル，医学書院，東京，1986，p.12
- Baron JH, Connel AM, Lennard-Jones JE: Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J 1964; **1**(5375): 89-92