

総 説

潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法と薬物療法

澤 田 康 史

知音会 堂島内科・消化器内科クリニック

Cytapheresis and Medicinal Therapy for Ulcerative Colitis

Koji Sawada

Chiinkai, Dojima General and Gastroenterology Clinic

Summary Leukocytapheresis (LCAP) and granulocyte monocyte apheresis (GMA) are using to treat patients with inflammatory bowel disease (IBD), especially ulcerative colitis (UC), and have shown good results in Japan. These cytaphereses (CAP) are one of the supplementary therapies, along with immune-modulating therapy (IM) and anti-cytokine biotherapy (Bio). CAP may be effective in people who eat washoku, Japanese food low in fat. Amino-salicylic acid products, probiotics, and steroids are still basic therapy for UC, though CAP, IM and Bio are effectively used as refractory UC treatment. CAP was also reported to be effective for the secondary failure of Bio therapy. Thus CAP is considered to be compatible with every drug therapy.

Key words: leukocytapheresis (LCAP), granulocyte monocyte apheresis (GMA), immune-modulating therapy (IM), anti-cytokine biotherapy (Bio), cytapheresis (CAP)

1. 疾患の概略

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) は、クローン病 (Crohn's disease: CD) とともに狭義の炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) に包括され、粘血便、血便、下痢、腹痛、発熱、体重減少を主症状とし、内視鏡・病理学的に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る。

2. 疾患の疫学

近年その患者数は目覚しく増加し、厚生労働省特定疾患医療受給者数は2005年推定患者数は8万人以上、2014年16万人近くまで増加¹⁾した。人口10万人当たりの発病率・有病率は、1960年頃まで0.02と0.16であったのが、1991年(31年間で)発病率は不明、有病率18.12(約113倍、全国疫学調査より)²⁾、2005年(45年間で)それぞれ1.95(約100倍)と63.6(約400倍、厚生労働省発表データより計算)になり、2014年(54年間で)には、約3.95(約200倍)と約100(約625倍、難病情報センターデータより計算)を超えるに至った。この9年間で発病率は倍に、有病率は10倍になったことになる。

初発年齢は15~29歳にピークを認め、患者の多くが生産年齢に属することが社会問題である。また、最近では高齢発症や、若年齢(乳児・幼児)発症も多数認められるようになった。

3. 疾患の病因

本症の病因は不明であるが、多因子による複合的な要因説が有力で、遺伝子の異常、免疫学的要因、感染症の影響、環境因子、心理的要因、食生活の変化や食事アレルギーがUC発症に関与するものと思われる。特に本邦では、昭和30年以前には珍しい病気であったIBDが、欧米の高蛋白・高脂肪食、特に動物性蛋白・脂肪が多く流入してきた昭和30年以降に急激に増え始めている為、食生活の欧米化、特に動物性蛋白・脂肪³⁻⁵⁾がかなりの影響を及ぼしていると考えられる。

厚生労働省難治性腸管障害調査研究班の多施設での発症前食事内容の検討では、ファーストフード(ハンバーガー、ホットドッグ、フライドポテト、ソフトドリンクなど)および脂肪摂取の増加がUC発症のリスクを増やすことが報告⁶⁾されている。また乳製品の摂取後に増悪される患者は乳糖不耐症を考えなくてはならない。逆に、野菜あるいは果物はUCリスクを低下

させる報告があり、米、野菜、果物、魚中心である昭和30年以前の和食をUCの基本的な食事内容として見直すべきである。また、慢性炎症の急性増悪(acute on chronic inflammation)なので、アルコールや腸の蠕動を促す香辛料・刺激物は増悪因子と考える。

4. 診断と検査

UCの臨床症状は、一般的に全身倦怠感や感冒に伴うような胃腸症状(腹痛や下痢)から始まり、つづいて粘液便、粘血便をきたし、典型的な急性症状である腹痛、tenesmusを伴う頻回の粘血下痢便に至ることが多い。しかし、UCでも遠位大腸(虫垂孔周辺や盲腸)に病変が局限するタイプや右側大腸炎型、区域性大腸炎型では典型的な粘血下痢便を呈することが少なくその診断に注意が必要である(S状結腸辺りまでの内視鏡挿入・観察では診断に至らない)。

UCの診断の基本は除外診断⁷⁾にあり、UCの臨床症状と一致する場合においても、まず、

1) 感染性腸炎の除外:すなわち細菌性赤痢、サルモネラ、病原性大腸菌、キャンピロバクター、結核、非定型抗酸菌の便培養、虫卵の存在、サイトメガロウイルスの封入体や血清抗体の存在などを除外する必要がある。UCと診断すればステロイドや生物製剤の使用を考慮するので、特に糞便または大腸粘膜による培養検査は重要である。

2) 大腸内視鏡検査、病理組織学的検査、注腸X線検査:クローン病、ベーチェット病、リンパ濾胞増殖症、虚血性腸炎は、大腸内視鏡検査・病理組織学的検査による除外が必要になる。UCを疑う患者が来院した時は、便培養の検査を出した後、腸管超音波検査で罹病範囲の確認を行う。患者の状態が許せば、前処置なしまたは刺激の少ない微温湯で浣腸を行い緊急内視鏡検査を行い、直腸より口側に連続性・びまん性に①血管透視の消失(粘膜の浮腫)、②多数のびらん・潰瘍(潰瘍の深さと広さ)・発赤、炎症性ポリープ、③粘液(膿)、易出血性、自然出血がないか観察する。遠位大腸(虫垂孔周辺や盲腸)に病変が局限するタイプや区域性大腸炎型もあり、全大腸の観察が望ましいが、炎症の強い時の検査による患者の苦痛、内視鏡による刺激で中毒性巨大結腸症になるリスクも考慮に入れて、炎症が強度の場合はより口側への挿入は断念し、空気を出来るだけ抜いて速やかに検査を終了する。また、同時に大腸粘膜組織生検を行い、炎症細胞浸潤の程度、杯細胞の減少・消失、腺管の配列の乱れ、

crypt abscessやdysplasiaの有無と、肉芽腫・リンパ濾胞増殖・巨細胞の有無など他疾患との鑑別を行う。サーベイランス時の生検は活動期の再生異型との鑑別に難渋することがあるので通常緩解期に行う。注腸X線検査は、腸管超音波検査がそれに置き換わったが、腸管の線維化による固さ、狭窄の程度など大腸全体像が必要な時には行う。炎症が強いときには患者の負担、リスクを生じるので、検査のタイミングを考慮する必要がある。狭窄の程度や鉛管状の変化を患者に説明する際には未だに説得力を持つ検査である。

3) 詳細な問診:腹部放射線照射歴、抗生物質服用の有無、海外渡航歴、同性愛者、家族歴などを詳細に問診し、いわゆる広義の炎症性腸疾患の除外に努めなくてはならない。

5. 治療

5.1 内科的治療

UCに対する内科的治療の基本は、サラゾスルファピリジン(SASP)と5-アミノサリチル酸(5-ASA)のサリチル酸製剤とステロイドである。治療指針は診断指針案と同様に厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班で作られた改定案⁸⁾が基本となる。

直腸炎型の軽症患者にはサリチル酸製剤内服とリンデロンまたはサラゾピリン坐薬を、左側大腸炎型・全大腸炎型の軽症患者には上記に加えステロネマやプレドネマのステロイドの注腸製剤を用いる。

中等症患者には、ステロイド(プレドニン30~40mg/日)の内服を加え、ステロイドの無効例、減量中に再燃してくるステロイド依存例などの難治症例に対しては、血球成分除去療法または生物製剤の使用を考える。血球成分除去療法を選んだ場合、活性化した白血球を除去しているので、再活性化しないように食事は純和食にし、酒・刺激物と脂っこい物の飲食は避けるように指導することが必要である。生物製剤を選択する場合で、時間に余裕があれば、感染性疾患の既感染状況と流行性ウイルス疾患の既施行ワクチン(BCG:結核、麻疹・風疹、3種混合:ジフテリア・破傷風・百日咳、ポリオ、日本脳炎、水痘、流行性耳下腺炎)を母子手帳などで把握し、過去にB型肝炎、C型肝炎に罹患(キャリアも含め)していないことを知っておく必要がある。

腹痛が強く内服が出来なければ入院・絶食の下、静脈内栄養とステロイドの強力静注療法を行う。

ステロイドの離脱困難・難治患者には、免疫抑制剤

(アザチオプリンまたは6MPを25~150mg/日)を追加することがあり、生物製剤や血球成分除去療法と併用することもあるが、骨髄抑制など重篤な副作用の嚴重な監視が必要である。

重症患者には、内服可能であればサリチル酸製剤を内服させることもあるが、絶食の下、初めから輸液・電解質補正・輸血など全身管理の上、40~80mg/日のステロイドの強力静注療法を行う。広域スペクトルの抗生物質を併用し、タクロリムスの空腹時内服、シクロスポリン持続静注療法を考慮する。さらに、血球成分除去療法や生物製剤を併用する場合も少なくない。

劇症患者には、重症患者の治療に加え、ステロイドの動注療法、ステロイドパルス療法も考慮する。中毒性巨大結腸になった場合は、外科との共観とし、緊急手術に備えながら強力に内科治療を行う。

すべての症状において、改善すれば特にステロイドの減量は注意深く行う。副腎機能の低下時はラピッドACTH試験を行い、なかなか副腎機能が改善してこない場合にはACTH製剤を使用し、副腎機能を回復させる必要がある。また、精神的に不安定な患者には、不安神経症に対する治療が必要である。ステロイド長期使用の患者には、ステロイド性上部消化管潰瘍、骨粗鬆症、白内障・緑内障、精神障害などが起こっている可能性があり、その検査と治療も併せて行う必要がある。

5.2 血球成分除去療法

潰瘍性大腸炎に対し、実際に使用され有効性が報告されている白血球系細胞吸着・除去療法には3種類の方法がある。細胞や血漿の比重の違いによって白血球を分離除去する、1)遠心分離法、そして、白血球除去膜(器)を用いた、2)白血球除去療法と、顆粒球・単球吸着ビーズを用いた、3)顆粒球吸着療法である。

1)遠心分離法:遠心分離法は、比重の差で細胞や血漿を分離して、目的とする細胞を除去する方法である。

2)顆粒球吸着療法(granulocyte monocyte apheresis:GMA、もしくはgranulocytapheresis:GCAP):JIMROにより開発された顆粒球・単球吸着器(アダカラム)を用い顆粒球、単球を除去する方法である。カラムの中には22,000個の直径3mmセルロースアセテートビーズが入っており、それに顆粒球や単球が吸着されることを治療^{9~11)}に利用したものである。活動期UC患者に対するGMAを用いた治療は、無作為

割り付け多施設共同研究¹¹⁾の形で行われ、その有効率と有効性と安全性を包括した有用率は、プレドニン多量療法群(ステロイド約60mg/日に増量)と比較し、ステロイドを増量しないでGMAを加えたGMA群で有意に高かった。有害事象(副作用)出現は、プレドニン多量療法群で41.1%(23/56)あったのに対し、10.2%(6/59)とGMA群で少なかった。

3)白血球除去療法(Leukocytapheresis:LCAP):旭メディカル社製の膜(セルソーバ)を用いたLCAPの多施設共同研究も活動期UC患者に対し行われ、現治療にステロイドを増量させるプレドニン多量療法群と現治療にステロイドを増量せずLCAPを上乗せしたLCAP群に分け、無作為割り付け多施設共同研究¹²⁾が行われた。

活動期療法における有効率・有用率は、LCAP群が有意に高く、副作用の出現率は70.3%(26/37)に比し、25.6%(10/39)で有意($P<0.001$)に少なかった。つまり、GCAP、LCAPを加えることによりステロイドを多量使わないままUC患者さんの臨床症状の改善をもたらすことが示された。

Bio製剤の2次無効時にCAPを使用し、Bio製剤の効果が再度見られるという報告^{13~15)}も見られ、新たなCAPの使用法として注目されている。

5.3 報告されている有害事象¹⁶⁾

また、GCAP、LCAPの有害事象(副作用)の内訳は、頭痛、立ちくらみ、めまい、発熱、顔面発赤、吐き気、腹痛、舌と口唇のしびれ、背部痛、全身倦怠感、軽度の呼吸困難であった。しかし、ステロイドの有害事象と違って、これら体外循環治療中の有害事象は体外循環治療中か治療直後に出現する一時的なもので重篤なものは報告されなかった。

5.4 生物製剤

平成22年度の潰瘍性大腸炎の治療指針案にインフリキシマブ(レミケード:ネズミの抗体と人の抗体が合わさったキメラ抗体である)は難治性潰瘍性大腸炎治療として記載され、5mg/kgを1回の投与量とし、初回投与後、2週目、6週目に投与を行い、効果があればクローン病と同様に維持継続療法を行い有効性¹⁷⁾が認められている。インフリキシマブ単独とインフリキシマブとアザチオプリン併用群の両群で有効性を検討されたが、併用群の方が有効¹⁸⁾であった。ただし、長期にその有効性と副作用を見ていかないと、本当の有効性は判らないと思われる。

平成25年には完全人型のヒュミラ¹⁹⁾が難治UC治

療薬として承認された。初回に 40 mg/A を 4 か所に皮下注射し、2 週後に 2A、その後は 1A を 2 週間おきに皮下注射する使用方法である。皮下注射のメリットは自分で皮下注射出来ることで、デメリットは皮下注射時の痛みと自己注射時の副反応出現である。

これら抗 TNF α 抗体製剤の危惧する点は、強力に免疫を抑えてしまう為に、生ワクチン接種状況・既感染の把握、結核感染、ワクチンしていない流行性のウイルス感染、または B 型肝炎の再不活化問題がある為、定期的な胸部 X 線検査、肝機能を含めた採血検査などのモニタリングが必須である。

5.5 外科的治療

内科治療の進歩に伴い、緊急手術を回避できる症例が増えたものの、未だいずれの内科治療に抵抗性の UC は存在し、手術を選択しなくてはならない症例も多く存在する。UC は難治疾患であるが良性疾患なので、手術は根治性と長期に渡る高い quality of life が要求される。現在は全大腸切除、直腸粘膜切除、J 型または W 型回腸嚢増設・肛門吻合術 (Ileal J もしくは W-pouch Anal Anastomosis: IAA) が主な標準術式となっている。重症例、劇症例で、かつ内視鏡的に狭窄・強い狭小化がすでにある症例や、再発時にはいつも深掘れ潰瘍ができ治療に難渋する症例は、多量のステロイドを投与する前に早期の手術を考慮した方が良いと思われる。生涯ステロイド投与量がプレドニン換算で 10~15 g を超え、未だステロイドが必要な症例は手術を考慮すべきである。さらに高齢者におけるステロイドの多量投与はステロイド性骨粗鬆症を短期間に起こし、重篤な脊椎の圧迫骨折で歩行困難になったり、緑内障で失明の危険があったり、若年者の成長障害や強い精神障害を起こしたりするので注意が必要である。

6. 生活指導

UC の基本的な生活指導は、1) 食事は暴飲暴食を避け、和食を基本とし、冷たい飲食・乳製品・過脂肪・多量の生野菜・アルコールや香辛料の刺激物は避ける。乳糖不耐症であれば乳酸菌製剤、カルシウムは乳製品でない健康食品・薬剤で取る。2) 腹部を冷やさないようにする。たとえば冬は電気敷き毛布か掛け毛布で夜間睡眠中は腹部を暖めて寝る。冬の外出時には使い捨てカイロを腹部に入れて腹部を暖めて外出させる。適度な運動は問題ないが、寒いところでのスポーツは止めさせる。また、寒い時の外出後は手洗い・

うがいを習慣とさせ、感冒を予防させる。3) イライラしがちな患者は、不安神経症の薬剤も併用し、できるだけ楽しいことに接するよう努めさせる。仕事・家庭のストレス状態を把握し、その対処方法を患者・患者家族と話し合う。過敏性大腸炎 (IBS) を合併している UC 患者は IBS の処方も考慮する。4) 妊娠・出産時に服用中のサリチル酸製剤、ステロイドは、妊娠・出産・胎児奇形に及ぼす影響はほとんどないとされている。しかし、緩解期に妊娠・出産するよう指導すべきで、患者の調子が良ければ薬剤の減量・中止を考え、妊娠初期と授乳中の緩解患者には極力薬剤量を少なくするか、可能であれば一時的に内服薬剤を中止出来る人もいる。

反対に妊娠中に症状が安定しない患者に対しては、5-ASA、血球成分除去療法、生物製剤、ステロイドであっても妊娠中も継続し、母親の UC の症状を安定させ、無事出産出来るようにする。生物製剤を継続しないといけな妊娠中の患者には、出産後少なくとも半年は新生児に対する生ワクチンを行わないよう注意をする。また、手術後の UC 患者では出産は帝王切開分娩が行われることも説明が必要である。

7. おわりに

UC 治療はベースにサリチル酸製剤や Probiotics を使い、副作用は多いが安価なので、低用量でうまく用いれば効果を発揮するステロイド、IM、Bio を CAP と共にうまく使い、発癌を起こさないように長期に監視し、妊娠出産、子育て、仕事もうまく行えるようにコントロールしてあげるのが本疾患の重要な所である。患者本人も医師に治療すべてを任せるのではなく、自身の増悪因子を十分理解し、生物製剤使用中は感染を起こさないよう、手洗い・うがいを頻回にして感染予防に努め、齲菌も早期に治療することが重要である。

わが国における今後の UC の問題は、新たな患者数の増加に加え、内科的治療の進歩により大腸全摘をしない長期経過例が増加することが予想される。その為、大腸癌発症リスクを高めない生活指導・食事療法と共に、大腸癌早期発見の効率の良いサーベイランスを確立することが急務である。

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

- 1) 厚生労働省：平成 25 年度衛生行政報告書
- 2) 守田則一，広橋紀正，中村 一，他：IBD の全国疫学調査（第 1 報）：潰瘍性大腸炎の疫学的研究．平成 4 年度厚生省特定疾患 難治性炎症性腸管障害調査研究班（班長：武藤徹一郎）研究報告書，平成 5 年 3 月，pp.145-52
- 3) Smith CW: Diet and leukocytes. *Am J Clin Nutr* 2007; **5**: 1257-8
- 4) Teixeiral LG, Leonell AJ, Aguilar EC, et al: The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids Health Dis* 2011; **10**: 204-11
- 5) de Silva PS, Korzenik JR: Inflammatory bowel disease: a focus on the involvement of dietary fats. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research* 2014; **6**: 19-25
- 6) 古野純典：炎症性腸疾患と生活習慣要因 炎症性腸疾患最近の研究の進歩．*臨床消化器内科* 2003; **18**(7): 32-8
- 7) 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（班長：下山 孝），平成 9 年度業績集，1998, pp. 96-9
- 8) 棟方昭博，下山 孝：潰瘍性大腸炎治療指針改定案 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（班長：下山 孝），平成 13 年度研究報告書，2002, pp. 53-4
- 9) 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試験—．*日アフエレス学会誌* 1999; **18**: 117-31
- 10) 柏木伸仁，平田一郎，粕川禮司：顆粒球・活性酸素と炎症反応の調節．*活性酸素・フリーラジカル* 1995; **16**(1): 77-92
- 11) Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: A multicenter study. *J Clin Apher* 2001; **16**: 1-9
- 12) Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003; **9**: 307-21
- 13) Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, et al: Factors associated with the loss of in response to ifliximab in patients with Crohn's disease. *Cytokine* 2012; **59**(2): 410-6
- 14) Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamikozuru K, et al: Selective depletion of peripheral granulocyte/monocyte enhances the efficacy of scheduled maintenance infliximab in Crohn's disease. *J Clin Apher* 2010; **25**: 226-8
- 15) 福永 健：クローン病に対する GMA：寛解維持療法の立場から．*日アフエレス学会誌* 2011; **30**: 16-20
- 16) Nagase K, Sawada K, Ohnishi K, et al: Complications of leukocytapheresis. *Ther Apher* 1998; **2**(2): 120-4
- 17) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al: Infleximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2462-76
- 18) Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al: Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 392-400
- 19) Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al: Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis: ULTRA 2 trial results. *Gastroenterol Hepatol* 2013; **9**(5): 317-20