

症例報告

白血球除去療法が有効であった難治性潰瘍性大腸炎の1症例

齋木泰彦、檜垣真吾、斉藤由紀、赤澤哲子、
黒川典枝、柳井秀雄、吉田智治、沖田 極

山口大学医学部内科学第一講座 宇部市南小串1丁目1番1号 (〒755-8505)

Key words : 潰瘍性大腸炎、白血球除去療法

はじめに

潰瘍性大腸炎は、原因不明の炎症性腸疾患で、根治的な治療法は存在しない。日常臨床においては、サラゾピリン、ステロイド、免疫抑制剤を使用して炎症を鎮静化させ寛解を維持することが治療の主体となっている。これらの治療法は、原因療法でないため効果が不十分で、継続した治療に関わらず再燃を繰り返す症例が多い。また、これらの薬剤は副作用が現れやすく、患者に潰瘍性大腸炎の症状とは別に、精神的、身体的負担を作りだしている¹⁾。そして、副作用の発現は長期にわたる内科治療が困難となり、外科的腸管切除が余儀なくされている²⁾。

確かに、近年の外科治療の進歩はめざましく、潰瘍性大腸炎の外科的治療による死亡率も低下し、患者の生活の質の改善に役だっている³⁾。しかし、内科治療抵抗性で外科的に腸管を切除した症例の術後経過において、排便回数の増加による生活の不便さや15%前後に発症する回腸囊炎という合併症の問題が存在する⁴⁾。より保存的で、原因療法となる治療法の開発が望まれる由縁である。

潰瘍性大腸炎の病因は明らかではない。しかしその病像を決定しているのは、免疫担当細胞であるリンパ球や顆粒球の腸管局所における作用が重要と考えられている。現在、潰瘍性大腸炎の研究、治療において、腸管免疫の制御が重要な課題である。

白血球除去療法は、末梢血中より顆粒球や単球、リンパ球を含めた免疫担当細胞である白血球を血中より体外に除去し、局所炎症の鎮静化を狙った治療法とされている。1980年代に、慢性関節リュウマチを代表とする自己免疫性疾患に白血球除去療法が有効であることが報告⁵⁾されていたが、1995年の澤田⁶⁾らの報告以来、潰瘍性大腸炎にも白血球除去療法が臨床応用され、その有効性が報告されてきた。免疫抑制剤など内服治療剤に現れる副作用を回避できる、新しい保存的治療方法として期待されている。

今回われわれは、ステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎症例について、白血球除去療法を施行する機会を得たので、その結果について報告する。

症 例

患者：15歳，女性。

主訴：血便

既往歴：13歳，特発性血小板減少性紫斑病。

現病歴：14歳で左側大腸炎型の潰瘍性大腸炎と診断された。ステロイドに依存し再燃と寛解を繰り返している。1998年4月より血便が現れ、ステロイド30 mg/日の内服でも臨床症状の改善がないため山口大学第一内科に入院となった。

入院時理学所見：身長154.5 cm，体重42.4kg，血圧105/72 mmHg，脈拍66/分，体温37.1℃，結膜に貧血なし。心肺に所見なし。腹部全体に軽い圧痛を認める。

表1 入院時検査所見

RBC	417	$\times 10^{10}/\ell$	Alb	4.1	g/dl
HT	35.5	%	T-Chol	172	mg/dl
Hb	11.8	g/dl	CRP	0.19	mg/dl
Plt	20.7	$\times 10^{10}/\ell$	ESR	10	1/h
WBC	7400	$\times 10^8/\ell$			
Neut	80.5	%	HLA-DR+ CD3+	6.4%	(2~20%)
Eosi	0.1	%	HLA-DR+ CD4+	1.5%	(~7%)
Baso	0.4	%	HLA-DR+ CD8+	6.1%	(~14%)
Lymp	12.8	%	CD11b+ CD8+	5.1%	(5~22%)
Mono	6.2	%			

入院時検査所見(表1):白血球数 $7400 \times 10^8/\ell$, 血小板数 $20.7 \times 10^{10}/\ell$, 赤沈 1時間値 10 mm, CRP 0.19 mg/dlと臨床症状の増悪にも関わらず炎症反応は亢進していなかった. 赤血球数 $417 \times 10^{10}/\ell$, ヘマトクリット $35.5 \times 10^2/\ell$, ヘモグロビン 11.8 g/dlと貧血も軽度であった. アルブミンは4.1 g/dlであり, Seoのactivity index⁹⁾は169.3と算出される. 末梢血Tリンパ球の表面マーカーは正常範囲内にあった.

入院時大腸内視鏡所見(図1):直腸の粘膜は,浮腫状で浅い潰瘍が認められる. 粘膜は粗造で易出血性であり, 血管の透見像は消失している. Matts 分類⁹⁾で4と判定される.

生検組織像(図2):直腸からの生検組織では, リンパ球, 形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤が認められMatts 5と診断される.

入院後経過(図3):入院後, 血便回数は7回, 37.4℃の熱発, 左下腹部の激痛を伴うようになり, Seoのactivity indexは182.7に増悪した. ステロイドパルス療法¹⁰⁾(メチルプレドニソロン1000 mg/日, 3日間連続静注4日間休薬を1クール)を2クール, ステロイド強力静注60 mg/日を引き続き行ったが, Seoのactivity indexは181と改善がないため, 白血球除去療法を本人, 家族の了解のもとに施行した. 白血球除去療法は, 遠心分離法でCOBE Spectra アフェレーシス(Cobe Laboratories, Lakewood, CO)を用いて施行した. ルートは末梢静脈(左右の肘静脈)から2本とり, 脱血用と返血用に使用した. 穿刺針は,

20Gのサーフロー針を用いた. 白血球除去療法の一回処理血液量は平均7489 mlで, 平均所要時間は147.6分, 除去白血球数は平均 0.94×10^{10} 個である. 患者はベッド上で臥床したままで施行した. 施行中, 患者に苦痛はなく, 低血圧, 不整脈等の合併症もなかった. 週に一回, 処理を行い計5回施行したが, 血便は2回目施行時にすでに消失し, 排便回数も1日2回に減少した. 5回の処理終了時には排便回数は1日1回で血便はなくなり, 腹痛も消失した. この白血球除去療法施行期間中の内服のステロイドは週に10 mgの漸減が可能であった(図3). これは通常より早い漸減の方法である. 白血球除去療法5回終了後に行った大腸内視鏡検査では, 粘膜の血管透見像も現れはじめ, 粘膜の浮腫は軽快し潰瘍も消失した(図4). 通常の観察における送気では自然出血は現れず, Matts 2に軽快したものと判定できた. 生検組織像は, 粘膜はやや浮腫を伴っているが炎症細胞浸潤は軽度となっており, Matts 2と判定された(図5).

潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法の効果を血液学的, 組織学的に明らかにする目的で, 炎症反応, 末梢血Tリンパ球表面マーカーと, 腸管において炎症の中心的役割を果たすマクロファージについて, CD68免疫染色(mouse IgG3 isotype, DAKO, DK-2600 Glostrup Denmark)を直腸生検組織を用いて施行した. 表1, 図2に示すように血沈, CRP, 末梢血Tリンパ球表面マーカーは正常範囲内であり治療効果としての変化を捉えることができなかった. しかし,



図1:大腸内視鏡検査

直腸の内視鏡像で, 粘膜の浮腫, 出血, 潰瘍, 血管透見像の消失が認められる.

組織像におけるマクロファージは, 明らかに染色陽性細胞の減少が認められ, その分布にも白血球除去療法施行前は, 粘膜固有層に瀰漫性に分布していたものが, 白血球除去療法後は数も少なくなり, 分布も上皮細胞直下に遍在しており, 組織学的な炎症の軽快が確認された(図6). 白血球除去の結果として, 白血球数は14900から4000へ減少し, 貧血の進行が認められたが臨床的に問題とならなかった.

現在, 患者は外来通院加療が可能となり, ステロイドの漸減中である. 白血球除去療法は, 退院後月に1回の間隔で維持療法として施行しているが, 潰瘍性大腸炎の再燃はなく, 就学に支障は生じていない.

考 察

自己免疫性疾患への白血球除去療法の最初の試みは, 慢性関節リュウマチ(RA)に対するリンパ球除去療法であった. リンパ球がRAの炎症のひきがね, 持続に関わり, 末梢血リンパ球数を減らすとRAの臨床症状の改善が得られる事実に基づいて施行され, 比較対象試験でその有効性が報告⁹⁾されている.

炎症性腸疾患への白血球除去治療の試みとしては, 1985年のBicksら¹⁰⁾のCrohn病への臨床応用が初めてである. 1990年台に入って, 本法は潰瘍性大腸炎にも施行されるようになった. 澤田ら⁷⁾は, 1995年に潰瘍性大腸炎とCrohn病にCellsorba(Asahi

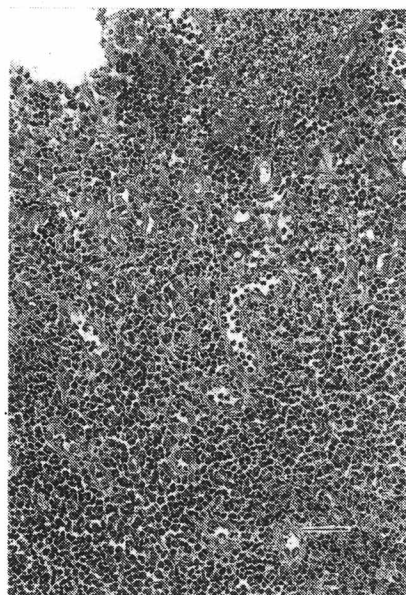


図2:直腸の生検組織像

腺管の形は消失し粘膜固有層には, 高度の炎症細胞浸潤を認める. Bar:50 μ m

Medical) leukocyte removal filter (膜吸着分離法) を使用して白血球除去療法を施行し, 潰瘍性大腸炎8例中5例に効果を認め, Crohn病5例中3例に効果を認めたと報告している. また綾部ら¹²⁾は, 1997年, 遠心分離法を用いて白血球除去療法を施行し, ステロイド抵抗性の潰瘍性大腸炎14例中13例に有効であったと報告している.

白血球除去療法の効果発現の機序はいまだに明らかでない. 澤田ら⁷⁾は, 末梢血にHLA-DR+, HLA-DR+CD3+, HLA-DR+CD8+細胞が多く存在し, 有効例ではその数が減少することを示しているが, われわれの症例では, 治療前にこれらの細胞の明らかな上昇を認めず, 治療後も変化はなかった.

顆粒球シンチグラフィ¹³⁾¹⁴⁾で, 放射性同位元素にラベルされた顆粒球が潰瘍性大腸炎の炎症のある大腸に集積すること, 顆粒球が腸管の炎症を増悪することが証明されているが, 顆粒球のみを除去するよりもリンパ球と顆粒球と一緒に除去した方が, 潰瘍性大腸炎により有効である¹⁵⁾とされており, 顆粒球数の減少だけが, 白血球除去療法の有効性を説明することにはならない. その他, 除去後の末梢血リンパ球において, 腸管免疫寛容に働くIL-4を産生するリンパ球が優位となるとする報告¹⁶⁾や, 除去後の末梢血中のリンパ球で接着因子であるL-selectin,

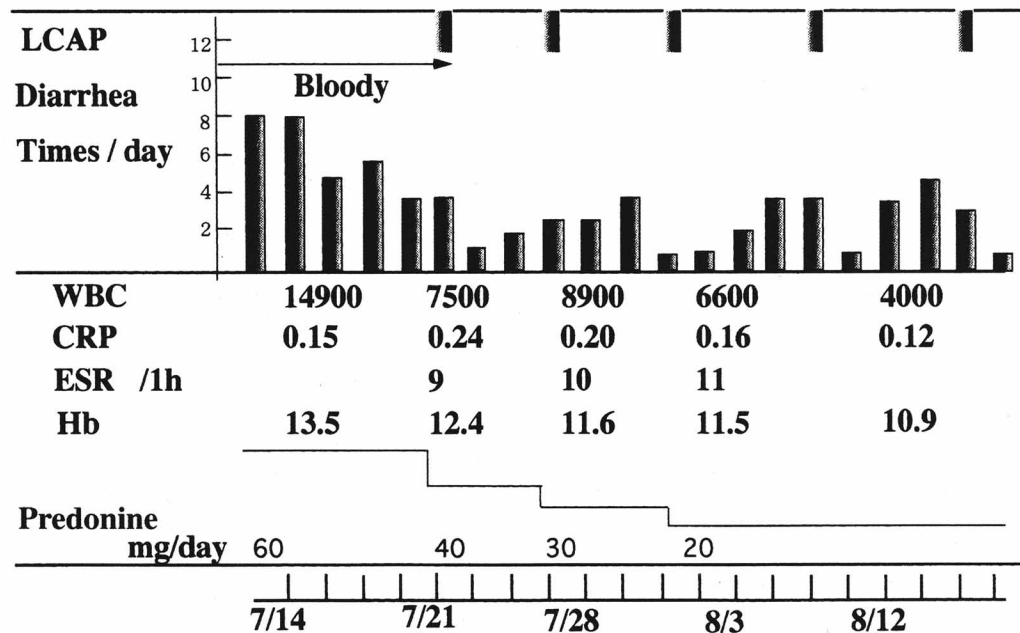


図3：入院後経過

白血球除去療法 (LCAP)は週に1回施行した。血便は除去1回終了後に消失し、漸時、排便回数の減少を認めた。(LCAP: leukocyte apheresis)

VLA4aの発現が減少し、リンパ球が炎症腸管にとどまりにくくなるとする報告¹²⁾もあるが、これらの成績についてはこれからの検証が必要である。

遠心分離型白血球除去療法の潰瘍性大腸炎に対する治療効果は、綾部¹⁷⁾によると70～80%とされている。しかし重症度別に見ると、軽、中等症例に効果はあるが、重症例に対する効果は十分でないといわれている。手術を回避したい重症例に対する効果が不安定だと、手術までに余分な時間を費やす可能性があり、現行の白血球除去療法の大きな問題と考えられる。しかし、白血球除去療法は、従来の治療法にはなかった薬剤の副作用を軽減できることに大きな長所がある。潰瘍性大腸炎は、本症例のごとく若年発症しやすく、ステロイドに依存した状態は成長障害などの副作用を発生させることになるため、それを回避できる意味で、白血球除去療法のもつ意義は大きい。現状の治療効果から考えると、ステロイド依存性の潰瘍性大腸炎で、軽症、中等症の症例を白血球除去療法の適応とするのが、臨床的には妥当と考えられる。

従来、潰瘍性大腸炎の治療法は、全身の免疫を抑制して腸管の炎症を抑えていた。しかし、これからの治療は、腸管局所の免疫異常をいかに局所で統御するかという点について研究が進まなければならない。白血球除去療法の有効性について、その機序の病態生理学的な解明は、潰瘍性大腸炎の病態の解明とともに新しい免疫学的治療法の開発のきっかけとなるものと期待される。

結 語

ステロイド抵抗性の難治性潰瘍性大腸炎に対して遠心分離型白血球除去療法を施行し、有効であった一例を経験した。白血球除去療法は、薬剤の副作用を回避できる新しい治療法として潰瘍性大腸炎に有効な治療法と考えられた。



図4: 大腸内視鏡検査
白血球除去療法後の直腸の内視鏡像で, 粘膜の浮腫, 出血, 潰瘍は消失している.

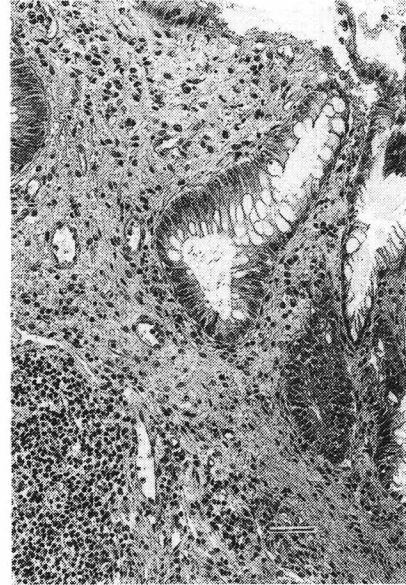


図5: 白血球除去療法後の直腸の生検組織像
粘膜はやや浮腫をともっているが, 炎症細胞浸潤は軽度になった. Bar:50 μ m

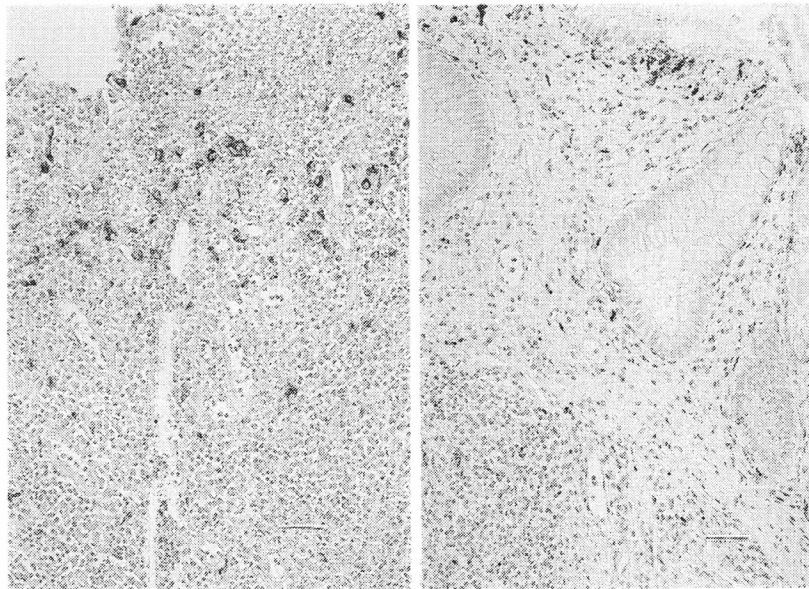


図6: 大腸生検組織におけるCD68免疫染色
抗CD68抗体で細胞質が茶色に染色される細胞がマクロファージである. 左: 白血球除去療法前で粘膜固有層に瀰漫性に散在するマクロファージを認める.
右: 白血球除去療法後マクロファージは上皮直下に遍在しその数も減った.
Bar:50 μ m

引用文献

- 1) Hanauer SB. Drug Therapy. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* **334** : 841-848, 1996
- 2) Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* **6** : 192-219, 1991
- 3) Hiwatashi N, Yao T, Watanabe H, et al. Long-term follow-up study of ulcerative colitis in Japan. *J gastroenterol* **30** : 13-16, 1995
- 4) Melville DM, Ritchie JK, Nicholls RJ, et al. Surgery for ulcerative colitis in the era of the pouch : The St Mark's Hospital experience. *Gut* **35**: 1076-1080, 1994
- 5) Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* **107** : 1856-1860, 1994
- 6) Karsh J, Klippel JH, Plotz PH, et al. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **24** : 867-873, 1981
- 7) 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
- 8) Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* **87** : 971-6, 1992
- 9) Matts SGF. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med* **30** : 393 - 407, 1961
- 10) 押谷伸英, 北野厚生, 田端晃博, 他. 潰瘍性大腸炎活動期におけるステロイドパルス療法の試み. *Gastroenterol Endosc* **32** : 2877-2881, 1990
- 11) Bicks RC, Groshart KW, Chandler RW. The treatment of severe chronically active Crohn's disease by T8(suppressor cell) lymphapheresis (abstr). *Gastroenterology* **88** : A1325, 1985
- 12) Ayabe T, Ashida T, Taniguchi M, et al. A pilot study of centrifugal leukocyte apheresis for corticosteroid-resistant active ulcerative colitis. *Intern Med* **36** : 322-326, 1997
- 13) Saverymuttu SH, Chadwick VS, Hodgson HJF. Granulocyte migration in ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* **15** : 60-68, 1985
- 14) Stahlberg D, Veress B, Mare K, et al. Leukocyte migration in acute colonic inflammatory bowel disease : Comparison of histological assessment and Tc-99m-HMPAO labeled leukocyte scan. *Am J Gastroenterol* **92** : 283-288, 1997
- 15) 下山 孝, 洲之内 廣紀, 天野 國幹, ほか : 内科分科会, プロジェクト研究, 潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法, 顆粒球除去療法の有効性の検討 : 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班平成7年度研究報告書 (班長・武藤徹一郎), 1996, p50-53
- 16) Noguchi M, Hiwatashi N, Hayakawa T, et al. Leukocyte removal filter-passed lymphocytes produce large amounts of interleukin-4 in immunotherapy for bystander suppression. *Ther Apher* **2** : 93-96, 1998
- 17) Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y. Centrifugal leukocyte apheresis for ulcerative colitis. *Ther Apher* **2** : 125-128, 1998

A Patient with Corticosteroid-resistant Active Ulcerative Colitis who Responded Well to Centrifugal Leukocyte Apheresis

Yasuhiko SAIKI, Shingo HIGAKI, Yuki SAITO, Akiko AKAZAWA,
Fumie KUROKAWA, Hideo YANAI, Tomoharu YOSHIDA, Kiwamu OKITA

*First Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755, Japan*

SUMMARY

This report presents a patient with corticosteroid-resistant active ulcerative colitis who was successfully treated by centrifugal leukocyte apheresis. A 15-year-old female who had suffered from left-sided ulcerative colitis for 16 months, was successfully treated with steroid therapy (predonine, 5 mg/day, for 12 months). In April, 1998, fourteen months after remission of the first episode, the colitis recurred. This time, however, the patient did not respond to steroid therapy (predonine, 30 mg/day, for 4 days, followed by high-dose methylprednisolone). Therefore, she received treatment with centrifugal leukocyte apheresis in addition to steroid therapy (predonine, 60 mg/day). Apheresis (removal of 0.94×10^{10} leukocytes / treatment) was conducted once a week. After 5 weeks, the colitis remitted and the steroid dose was reduced. In spite of effectiveness of steroid therapy in therapy of ulcerative colitis, its adverse effects have been recognized well. Centrifugal leukocyte apheresis may be an effective alternative treatment for patients who do not respond to steroid therapy. Apheresis also reduced the adverse effects of steroid therapy.