

IV. 炎症性腸疾患の治療

血球成分除去療法

杉本 健¹ 花井 洋行²

Cytapheresis

Ken Sugimoto¹, Hiroyuki Hanai²¹First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine²Department of Gastroenterology, Hamamatsu Rosai Hospital

Abstract

In the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease, leukocytes are excessively activated, affecting the progress and persistence of inflammation. Cytapheresis is a treatment method that improves intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease by removing these activated leukocytes from the blood. It is a safe treatment method with fewer side effects than other drug therapies involving steroids and immunosuppressants; recently, it was speculated that cytapheresis might have a previously unknown effect in improving the diminished effect of biologics such as infliximab. In the future, it is necessary to formulate more effective treatment regimens and their positioning in treatment algorithms based on evidence.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, cytapheresis

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) の治療薬としては基準薬のアミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid: 5-ASA) 製剤の他に血球成分除去療法, ステロイド製剤, 抗 TNF α 抗体製剤, 抗 IL-12/IL-23 抗体製剤, 抗 α 4 β 7 抗体製剤, JAK 阻害薬, タクロリムスなどの新たな治療選択肢が増え, これら作用機序の異なる治療の適応や用いる順序などが議論されている。しかし, いったんステロイドの全身投与を受けると約 50% の患者がステロイド抵抗性, ステロイド依存性といわれる難治性の状態になる宿命にあることを肝に銘じておく必要がある。その中

で血球成分除去療法は副作用の少ない治療法として実績を上げている。



1. 血球成分除去療法について

1) 血球成分除去療法の種類

血球成分除去療法は患者の末梢血から体外循環装置によって炎症の活性化細胞を吸着やフィルターでふるいにかけて除去することにより, 免疫学的な過剰反応を抑制し炎症を鎮静化させることを目的としている。現在 UC に保険適用となっているのは JIMRO のアダカラムと日機装株式会社のイムノピュアであり, 2000 年, 2020 年にそれぞれ保険収載されている。それぞれの特徴については表 1 に示す。

¹浜松医科大学 内科学第一講座 ²浜松労災病院 消化器内科

表 1 血球成分除去療法の比較

	顆粒球除去療法 (GMA)	白血球除去療法
製品名	アダカラム 	イムノピュア 
製造者	株式会社 JIMRO	日機装株式会社
吸着担体の形状	ビーズ	ビーズ
吸着担体の素材	酢酸セルロース	ポリアリレート
除去される細胞	顆粒球 65% 単球 55% リンパ球 数%	顆粒球 50% * 単球 70% 血小板 70%
保険適用	活動期 UC 大腸に活動性病変を有する CD	活動期 UC(中等症難治例)
血液流量/時間	30 mL×60 分	30 mL×60 分
禁忌	特になし(再使用不可)	特になし(再使用不可)

*文献 10 より引用

2) 血球成分除去療法の作用機序

血球成分除去療法による抗炎症作用のメカニズムとしては主に以下のようなことが推定されている¹⁾。まず活性化した白血球を吸着やフィルターでふるいにかけられて除去されることにより、カラム通過白血球の走化性低下・血管内皮への接着能低下、さらに炎症性サイトカイン産生能低下などの機能変化が起こり、免疫学的な過剰反応が抑制され、炎症を鎮静化させると考えられている。さらには、末梢血中における制御性 T 細胞比率の増加、末梢血中に動員された骨髄由来 CD34 陽性細胞による腸管粘膜の組織修復促進などのメカニズムも報告されている。イムノピュアの場合は、吸着担体のポリアリレートビーズに活性化した血小板が吸着し、その血小板に顆粒球や単球が吸着することにより除去されるメカニズムが想定されている²⁾。

2. 潰瘍性大腸炎に対する治療

1) 適応となる患者像

『令和 2 年度潰瘍性大腸炎治療指針』では血球成分除去療法はステロイド抵抗例の中等症および重症例、またステロイド依存例での活動期

例に対して推奨されている³⁾。これまでの報告でもステロイド抵抗例においては有効率 75~90%⁴⁾、ステロイド依存例においても寛解導入率は約 80%と高い有効性が報告されている⁵⁾。一方、ステロイド未使用例に対する血球成分除去療法の適応に関しては治療指針の中では明記されていない。しかしながら、これまでの報告例などから解析すると、血球成分除去療法に対して良い反応を示す症例の特徴は、初発症例、ステロイド未使用例、罹病期間が短いなどが挙げられる。逆に効果の低い患者の特徴としては、発症(再燃)から時間が経っていること、慢性持続型(初回発作型、再燃寛解型と比較した場合)、背景粘膜の萎縮が強いこととされている⁴⁾。また、われわれは多施設で顆粒球除去療法(GMA)を受けた 593 人の UC 患者を後方視的に解析したところ、①罹病期間が短い患者(1 年未満)、②ステロイド未使用者、③生物学的製剤未使用者、④内視鏡的重症度が低い患者(Mayo endoscopic subscore 2 以下)、⑤60 歳以下の患者であることが、予後良好の因子であることが示唆された⁶⁾。そして、臨床的寛解率は、これら 5 つの予測因子の数が多き患者で有

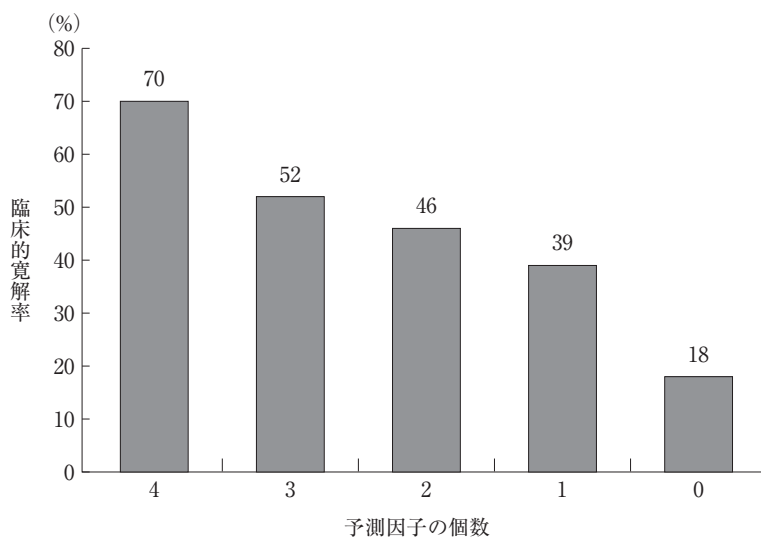


図1 血球成分除去療法の予後予測因子(文献6より引用、一部改変)

予測因子の内容: ①罹病期間が短い患者(1年未満), ②ステロイド未使用者, ③生物学的製剤未使用者, ④内視鏡的重症度が低い患者(Mayo endoscopic subscore 2以下), ⑤60歳以下の患者である。

意に高いことが示された($p < 0.0001$) (図1)。

2) 臨床効果

血球成分除去療法は、原則的には1クール計10回とし、劇症では11回行う。通常は週1回法での投与を行うが、症状の強い症例などでは週2回法(intensive療法)で行った方が効果は高いとされる。すなわちSakurabaらは週2回群と週1回群とで比較したところ、週2回群において寛解導入率は有意に高く($p = 0.029$)、寛解導入に要した日数も週1回群が28.1日に対して、週2回群では14.9日と有意に短縮された($p < 0.001$)と報告している⁷⁾。また、Sawadaらはshamカラムを用いて二重盲検多施設試験を行いその有効性を実証している⁸⁾。

HanaiらはGMAによる中等症、重症の患者を対象とした早期集中治療法群とステロイドの強力静注療法群の多施設無作為試験を行い、効果の立ち上がりはGMAの方が低い傾向にあるものの12週の時点ではステロイドの強力静注療法群に遜色のない結果を得ている⁵⁾。

血球成分除去療法での寛解導入後の長期成績については、Iidaらは77人の中等症から重症のUCに対してGMAで寛解導入してsteroid naïve (SN), steroid dependent (SD), steroid

refractory (SR)の3群に分けて3年後の寛解維持率を示した⁹⁾。SNの患者は3年後も83.3%が寛解状態を維持しているが、SD, SRの場合はそれぞれ68.8%, 23.1%であり、全体での3年後の寛解維持率は64.2%であった。われわれが行った多施設での後方視的な解析では臨床的寛解は422治療症例(47%)で達成され、227治療症例(25%)が改善、245治療症例(27%)が無効であった⁶⁾。

一方免疫ピュアに関してはこれまで欧州で2つの臨床研究が行われている^{10,11)}。Ramlowらは10人のプレドニゾロン30mg/日以上での投与にて寛解導入されないUC(RachmilewitzによるCAI⁶⁻¹⁰⁾の患者を対象とし、免疫ピュアを1回/週の計5回使用し、有効性および安全性の評価を行い¹⁰⁾、その臨床的寛解率は80%、内視鏡的寛解率は44%であったと報告している。またKruisらは5-ASAに対する反応が不十分なUC患者を免疫ピュア群とプレドニゾロン群に無作為に割り付け、免疫ピュア群は、免疫ピュアを1回/週の頻度で計5回使用、プレドニゾロン群は40mgで開始し7週目で離脱する治療が行われた¹¹⁾。その結果、治療開始6週目までのdisease activity index

(DAI)はプレドニゾロン群が有意に低値を示していたが、12週目ではイムノピュア群とプレドニゾロン群のDAI値は差が認められず、プレドニゾロンに対するイムノピュアの非劣勢が確認された。また本邦において13人の中等症の難治例(ステロイド依存例、抵抗例)のUC患者にイムノピュアを2回/週、合計10回の治療がなされ、寛解率が63.6%であった³⁾。

なお血球成分除去療法による治療で寛解導入が達成された症例においては、長く寛解維持を保つためにはチオプリン製剤を上手に使い、5-ASAの局所製剤をきめ細かく使うことが重要であることを強調しておきたい¹²⁾。

3. クロウン病(Crohn's disease: CD)に対する治療

1) 適応となる患者像

『令和2年度クロウン病治療指針』において、栄養療法および既存の薬物療法が無効または適応できない場合で、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラムによるGMAを、一連の治療につき10回を限度に施行できるとしている³⁾。なお現在のところCDに対するイムノピュアによる治療は保険適用とはなっていない。

2) 臨床効果

Matsuiらは従来治療に効果不十分なCD患者に対するGMAを行い、7人中5人が臨床的寛解となり、患者背景では比較的年齢の若い症例、罹病期間が短い症例、大腸に病変を主座とする症例が有効であったと報告している¹³⁾。また、Sandsらはshamカラムを用いて二重盲検多施設試験を行い、寛解導入率、有効率、内視鏡的改善率においてGMAとshamカラムとの間で有意差を認めなかったが、事後の分析(prospective study対象外)ではClinical Disease Activity Index(CDAI)が300以上の症例、抗TNF α 製剤の使用歴がある患者、5-ASA製剤を併用している症例においては有効性を認めたとしている¹⁴⁾。現状ではCytapheresis(CAP)療法がどのようなCD患者に対して最も効果的な

のかということに関しては、UCと比較するとまだまだエビデンスが十分ではない。実臨床においては既存の栄養療法・薬物療法で十分な寛解導入が得られない場合にGMAを併用することを検討される場合が多いと思われる。今後の多施設による大規模な前向き研究にて最適な適応基準を明らかにすることが望まれる。

4. 抗TNF α 抗体製剤の効果減弱例への適応

最近Yokoyamaらはインフリキシマブが二次無効になったUC、CDの患者に対してGMAをアドオンすることにより、インフリキシマブの有効性が改善するかどうかについての多施設試験を行った¹⁵⁾。CD7人とUC7人を含むインフリキシマブ二次無効の14人の患者に対してインフリキシマブ投与3週目よりGMAをアドオンし、8週目に臨床的活動性の変化を評価した。その結果インフリキシマブ+GMA併用療法によって寛解および改善を認めた患者の割合は有意に増加し($p=0.0009$)、インフリキシマブ無効症例の割合は85.5%から21.4%に減少した。CDの7人の患者では、GMA後にCDAIスコアは有意に減少し($p=0.0156$)、7人の患者のうち6人が寛解を達成し、残りの1人の患者はCDAIスコアが100ポイント低下した。同様に、7人のUC患者において8週目に2人の患者が寛解を達成し、2人は改善を認めた。今回の検討はインフリキシマブのみに対するアドオン効果をみたものであったが、今後はその他の生物学的製剤におけるアドオン効果についてもその有効性が期待され、そのエビデンスの確立が望まれる。

おわりに

IBDの治療目標は患者にとって安全でかつ、QOLを損なわないよう、早期に寛解導入し、長期間の寛解維持、さらには粘膜治癒を目指すことである。その上でステロイドの減量、離脱を図り、入院回数や手術率を減らすことによりIBDの自然史を改善させることが可能となる。CAPは重篤な副作用が認められないだけにIBD治療の中では非常に大きな役割を果たし

ており、さらに生物学的製剤の効果減弱を改善させる新たな効果が期待されているが、今後さらに効果的な使用法ならびに治療アルゴリズムの中での位置付けをエビデンスに基づいて構築していく必要がある。

■ 文 献

- 1) 花井洋行, ほか:【血球成分除去療法の新しい展開】炎症性腸疾患に対する顆粒球・単球除去療法有用性とそのメカニズム. 日本アフエレスシス学会雑誌 **28**: 21-30, 2009.
- 2) Waitz G, et al: New White Blood Cell Adsorbent: Immunopure. In: Hemoperfusion, Plasmaperfusion and Other Clinical Uses of General, Biospecific, Immuno and Leucocyte Adsorbents (ed by Chang TMS, et al), Singapore: World Scientific, p957-998, 2017.
- 3) 久松理一, ほか: 令和2年度改訂版 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和2年度分担研究報告書, 2021.
- 4) 花井洋行, ほか:【炎症性腸疾患 2013】炎症性腸疾患の治療 血球成分除去療法の適応と有効性. 胃と腸 **48**: 681-688, 2013.
- 5) Hanai H, et al: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* **70**: 36-44, 2004.
- 6) Yamamoto T, et al: A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomonocytapheresis in moderately to severely active ulcerative colitis. *Clin Transl Gastroenterol* **9**: 170, 2018.
- 7) Sakuraba A, et al: An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol* **104**: 2990-2995, 2009.
- 8) Sawada K, et al: Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* **100**: 1362-1369, 2005.
- 9) Iida T, et al: Adsorptive Depletion of Myeloid Lineage Leucocytes as Remission Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis after Failure of First-Line Medications: Results from a Three-Year Real World, Clinical Practice. *Digestion* **96**: 119-126, 2017.
- 10) Ramlow W, et al: First human application of a novel adsorptive-type cytappheresis module in patients with active ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* **17**: 339-347, 2013.
- 11) Kruis W, et al: Novel Leucocyte/Thrombocyte Apheresis for Induction of Steroid-Free Remission in Ulcerative Colitis: A Controlled Randomized Pilot Study. *J Crohns Colitis* **13**: 949-953, 2019.
- 12) 花井洋行, ほか: 炎症性腸疾患の内科的治療 炎症性腸疾患に対する血球成分除去療法の適応と有効性. 日本臨床 **76**(増刊: 炎症性腸疾患(第2版)): 350-355, 2018.
- 13) Matsui T, et al: Granulocytapheresis for Crohn's disease: a report on seven refractory patients. *Am J Gastroenterol* **98**: 511-512, 2003.
- 14) Sands BE, et al: A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut* **62**: 1288-1294, 2013.
- 15) Yokoyama Y, et al: Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Patients With Inflammatory Bowel Disease Showing Lost Response to Infliximab. *J Crohns Colitis* **14**: 1264-1273, 2020.