

症例報告

顆粒球吸着療法により安全に手術を施行できた潰瘍性大腸炎の1例

東京女子医科大学付属第二病院 外科（指導：小川健治教授），*同 検査科，**同 内科

ヤマモト	マサト	ヨシマツ	カズヒコ	イシバシケイイチロウ	イワサキ	キヨ	クハラコウタロウ
山本	真人・吉松	和彦・石橋敬一郎・岩崎	清・久原浩太郎				
カトウ	ヒロユキ	フナキ	タケノリ	サナカ	ツトム	オガワ	ケンジ
加藤	博之*	船木	威徳**	佐中	孜**	小川	健治

（受理 平成 15 年 8 月 4 日）

A Case of Ulcerative Colitis, Performed Operation Therapy Safely by Diminishing Steroid with Granulocyte and Monocyte Apheresis

Masato YAMAMOTO, Kazuhiko YOSHIMATSU, Keiichiro ISHIBASHI, Kiyo IWASAKI,
Kotaro KUHARA, Hiroyuki KATO*, Takenori FUNAKI**,
Tsutomu SANAKA** and Kenji OGAWA

Department of Surgery, *Clinical Laboratory and **Internal Medicine,
Tokyo Women's Medical University Daini Hospital

A 77-year-old female was admitted to another hospital complaining of abdominal pain and bloody diarrhea. She was diagnosed to have ulcerative colitis. Her condition did not improve despite massive long-term steroid administration. As a result, she entered our hospital to undergo surgical treatment. IVH nutrition, which had been started by the previous hospital, was continued and after obtaining her informed consent, she was treated by granulocyte and monocyte apheresis (GCAP) in order to reduce the steroid dosage. The pain and diarrhea disappeared just after completing GCAP, but there was no remarkable change in her bowel habits. Steroid administration was gradually decreased without any aggravation of her clinical symptoms. A substantial bloody discharge and obvious abdominal pain appeared during a barium enema X-ray study performed shortly after the prednisolone dose was reduced to 20 mg/day. After prednisolone was reduced again to 15 mg/day, a total colectomy and ileostomy were performed. Postoperatively, no infectious disease or delay in wound healing (typical adverse reactions to steroid treatment) occurred. She was discharged on the 34th postoperative day after an uneventful recovery. Our findings suggest that GCAP allowed for a tapering of the steroid dosage before surgically treating steroid resistant ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, granulocyte and monocyte apheresis, perioperative care

緒 言

潰瘍性大腸炎（UC）は、いまだ原因不明の難治性炎症性腸疾患である。その多くはサラゾピリン、ステロイドや免疫抑制剤により安定化するが、薬

剤に抵抗する難治例や大出血、穿孔、巨大結腸症をきたした重症例および癌化例などは手術療法の選択を余儀なくされる¹⁾。また、頻回に再燃したり炎症が慢性に持続する症例も、漸増されたステロ

Table Laboratory data on admission

ESR	45 mm/hr	Total protein	5.3 g/dl
CRP	0.51 mg/dl	Albumin	2.9 g/dl
WBC	$82 \times 10^2 / \mu\text{l}$	A/G	1.2
Neutrophil	78.5 %	GOT	41 IU/l
Lymphocyte	16.4 %	GPT	67 IU/l
Monocyte	5.0 %	LDH	346 IU/l
Eosinocyte	0.0 %	ALP	749 IU/l
Basocyte	0.1 %	γ GTP	525 IU/l
RBC	$295 \times 10^4 / \mu\text{l}$	T-Bil	0.4 mg/dl
Hb	10.3 g/dl	ChE	175 IU/l
Ht	30.0 %	T-Chol	190 mg/dl
Plt	$18.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Blood sugar	135 mg/dl
Bleeding time	2.0 sec	Culture of feces	
PT	12.5 sec	Bacteria	—
APTT	33.0 min	Acid fast bacterium	—
FIB	514 mg/dl	Tuberculin test	— (3 × 4 mm)
TT	106 %		

イドの副作用や、それに伴う QOL の低下などの理由で手術が必要となる²⁾。しかし、ステロイドを長期かつ大量に投与されている症例では、周術期にステロイドの副作用による重篤な合併症を引き起こす可能性があり、ステロイドを漸減した待機的手術が望ましい。

今回、われわれは長期大量ステロイド投与に抵抗した難治性 UC 症例に対し、術前のステロイド漸減および臨床症状の改善を目的に顆粒球および単球を除去する顆粒球吸着療法 (granulocyte and monocyte apheresis; GCAP) を行い、安全に待機的手術が施行でき、術後合併症なく軽快した 1 症例を経験したので報告する。

症 例

患者：77 歳，女性。

主訴：腹痛，水様粘血下痢便 (10～12 回/day)。

既往歴：高血圧，高脂血症，陳旧性脳梗塞。

家族歴：特記すべき事項はない。

現病歴：2001 年 2 月中旬より粘血便を認めたため近医を受診した。大腸内視鏡検査で潰瘍性大腸炎全大腸炎型，活動期と診断され 2 月 26 日入院した。入院時には排便回数 20 回/day，粘血便，微熱，赤沈 35mm/h であり，重症度判定基準で重症と診断した。絶飲食のもと高カロリー輸液 (IVH) を開始し，サラゾピリン (SASP) 3.0g/day の内服

治療を受けたが粘血便回数が増加し，3 月 9 日より SASP を 4.5g/day に増量し，プレドニゾロン (PSL) 40mg/day を開始した。一時症状は軽快したが腹痛，粘血便回数が増加したため，4 月 9 日に PSL 60mg/day，4 月 14 日には PSL 80mg/day に増量した。症状は軽快し PSL を減量したが再度増悪し，6 月 12 日より PSL 80mg/day とステロイド注腸 (ステロネマ 3.95mg/day) を開始した。しかし，排便回数 10 回/day，粘血便，腹痛が持続し，薬物治療抵抗性と判断され，7 月 19 日手術目的で東京女子医大附属第二病院に転科となった。

入院時現症：体重 43kg，身長 142cm，血圧 126/70mmHg，体温 36.8℃，脈拍数 84 回/min・整。眼瞼結膜に軽度の貧血を認めたが黄染はなく，胸部聴診上異常は認められず，腸蠕動は正常であった。左下腹部を中心に腹部全体に圧痛を認めた。

入院時検査所見 (Table)：赤沈 45mm/h，CRP 0.51mg/dl，末梢血では，白血球数 $82 \times 10^2 / \mu\text{l}$ ，赤血球数 $295 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ，血色素量 10.3g/dl と軽度貧血を認めた。生化学検査で，血清総蛋白 5.3g/dl，アルブミン 2.9g/dl，コリンエステラーゼ 175IU/l と低栄養状態であった。便培養検査では病原菌は検出されなかった。胸部単純 X 線写真で心肥大や肺野の異常陰影などは認めなかった。腹部単純 X 線写真で小腸ガスを軽度認め，上行結腸の軽度拡張

張を認めた。また、大腸内視鏡検査では、左結腸を中心とする全大腸炎型活動期 UC (Matts の 3 型) の像がみられた (Fig. 1)。

臨床経過：当院転科後も引き続き IVH 管理とし、手術に向けてステロイドを減量したが症状増悪したため、患者の同意を得た 8 月 8 日より、ステロイドや SASP 投与と併用して GCAP を開始

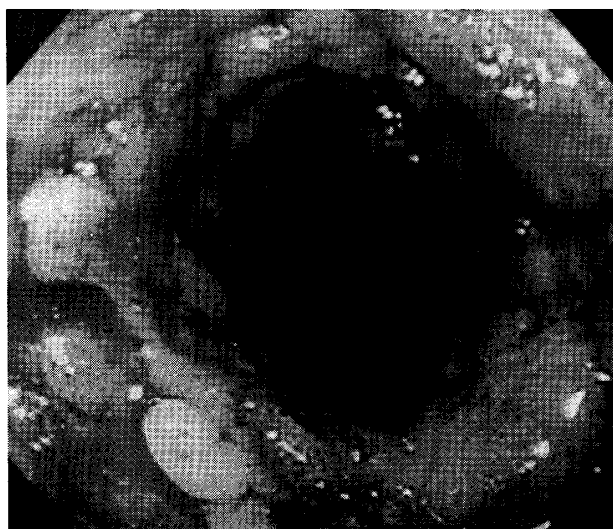


Fig. 1 Endoscopic examination demonstrated mucosal edema, spontaneous bleeding and inflammatory pseudopolyps in the total part of the colon.

した。

GCAP には、直接血液灌流型カラム (アダカラム, 日本抗体研究所) と吸着型血液浄化装置 (アダモニター MM6-P, 大塚電子株式会社) を組み合わせて使用した。循環治療中の抗凝固剤にメシル酸ナファモスタットを用い、投与の量と方法は患者の状態に合わせて調節した。ブラッドアクセスは 18G の側孔付きカテーテルを用い、肘静脈-対側肘静脈とした。1 回の治療における体外循環量は $30\text{ml}/\text{min} \times 60\text{min}$ とし、治療回数は 1 回/週で連続 5 週間とした。

当院入院から手術に至るまでの臨床経過を示す (Fig. 2)。1 回目の GCAP 後、翌日には腹痛が消失し、3 日後には粘血便も消失したが排便回数の減少はみられなかった。また、血液生化学検査においても白血球数、白血球分類、CRP、赤沈に著変は認めなかった。以降、1 回/週のペースで GCAP を行いながら PSL を徐々に減量した。PSL 20mg に減量した頃より軽度腹痛と粘血便を再度認めた。5 回目の GCAP 終了前までに PSL を 15mg まで減量し、第 49 病日に大腸全摘術・回腸瘻造設術を施行した。なお、手術前のステロイド総投与量は PSL 換算で約 10g にのぼり、術前 1 カ月に

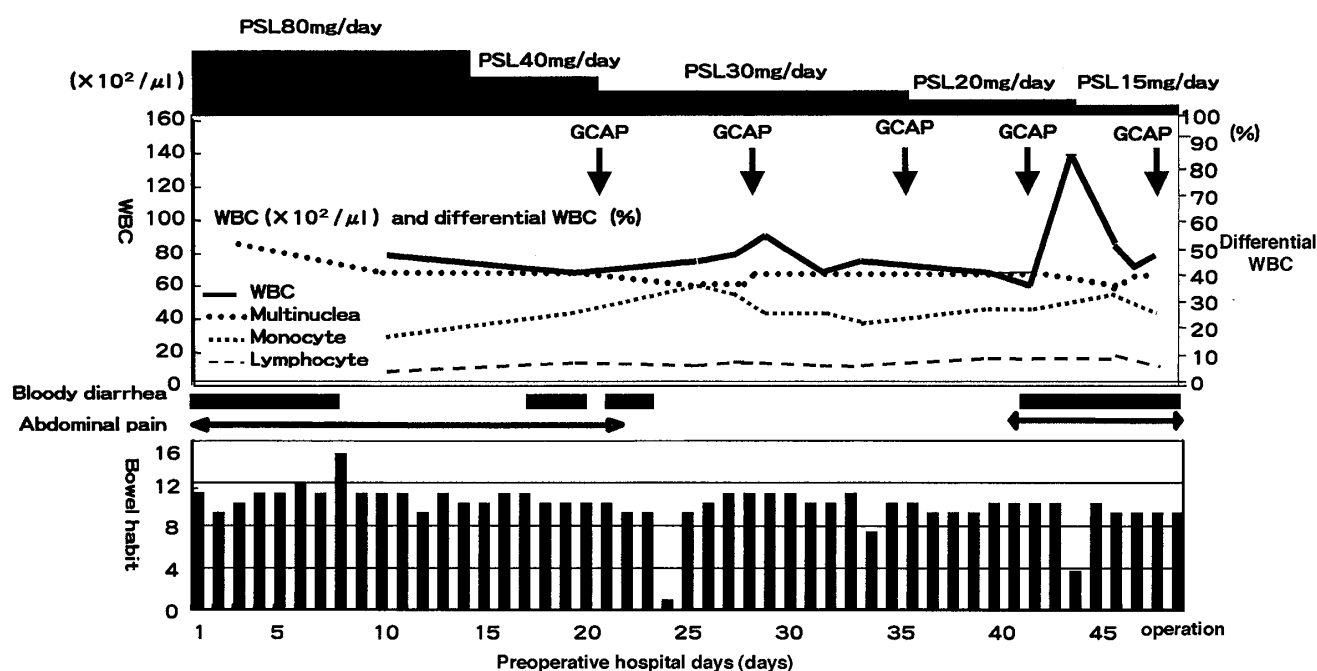


Fig. 2 Preoperative clinical course

限った投与量は710mgであった。

切除標本所見：虫垂を含め、全大腸に陰窩膿瘍や上皮の再生性変化および炎症性ポリープの形成も認めた(Fig. 3)．病理所見では、粘膜から粘膜下層に小膿瘍形成があり、粘膜下層および一部で固有筋層から漿膜下層までの慢性炎症細胞浸潤が認められた(Fig. 4)．これらの切除標本の肉眼および病理所見は、術前の検査所見の活動性潰瘍性大腸炎、全大腸炎型に一致した。

術後経過 (Fig. 5)：術後生じる副腎不全の可能



Fig. 3 Gross appearance of resected colon

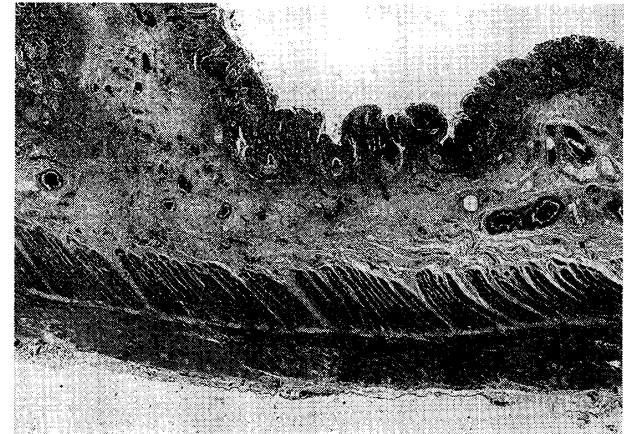


Fig. 4 Microscopic picture of the resected colon diffusely showed neutrophils infiltrated in the mucosa and submucosa, crypt abscesses and regenerative change of epithelium. Chronic inflammatory cells infiltrate in the part of the proper muscle layer and subserosal layer (HE staining, $\times 20$).

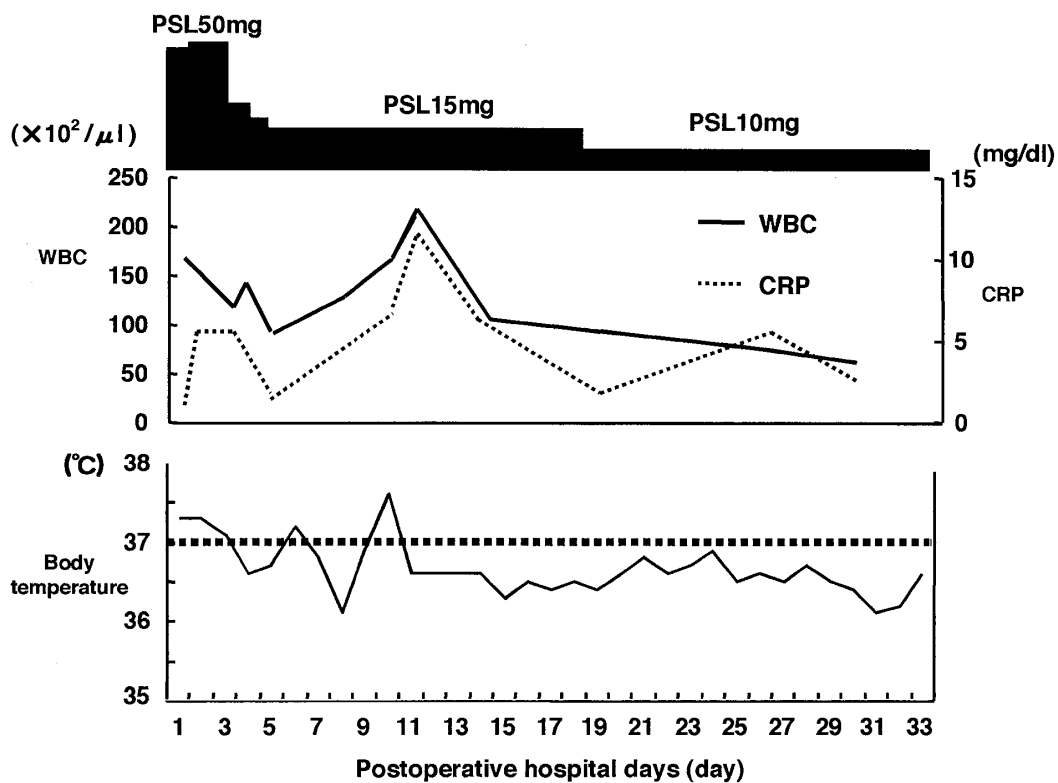


Fig. 5 Postoperative clinical course

合併症はなく順調に軽快し、術後 34 病日に退院となった。

考 察

本症例は、当初 PSL 依存性 UC で PSL の減量とともに症状の増悪をきたし、次第に PSL に抵抗性を示した初回発作より 6 カ月以上活動期にある慢性持続型の難治性 UC で、最終的に手術療法の適応が考慮された。しかし、手術を行うにはステロイドが大量かつ長期に投与されており、周術期に誘発感染症や感染症の増悪、続発性副腎機能不全、創傷治癒の遷延、縫合不全などの重篤な合併症の発症が懸念された。

とくにステロイド投与量と合併症の関連に関し、福島ら³⁾は、術前 1 カ月のステロイド投与量が $1,608 \pm 710 \text{mg}$ に及ぶ重症例の術後死亡率は 9.8% と報告し、ステロイド総投与量もさることながら、術前 1 カ月のステロイド投与量が重要と述べている。

そこで、われわれは術前 1 カ月のステロイド投与量を減らす目的で、薬物抵抗性 UC において薬物療法と手術療法の間に位置付けできる新しい治療法として最近注目されている GCAP⁴⁾を取り入れた。

鈴木ら⁵⁾⁶⁾は、UC の活動期炎症局所には末梢血から活性化した顆粒球が高度に浸潤し、それが腸管粘膜の障害を引き起こしていると述べ、この顆粒球の末梢血からの除去あるいは機能変化をさせることが、GCAP の UC に対する効果のメカニズムであろうと報告している。

また、澤田・下山ら⁷⁾⁸⁾の open-trial によれば、GCAP の有用度は 58.5% で薬物療法の 44.2% に対し有意差 ($p=0.045$) がみられ、従来の薬物療法より優れた臨床成績が得られている。さらに、治療期間中 GCAP 群のステロイド投与量は薬物群の半量以下で推移したとも報告されている。

また、活動期の症例でも、初発、中等症や再燃・非難治など中等度の症例では GCAP 群、薬物群とも同等の改善率を示したのに対し、罹病期間が長く、ステロイドの生涯投与量の多い重症や難治など薬物抵抗性と考えられる症例では GCAP 群の改善率が有意に高く、その有用性が認められ

たとしている。

副作用について、GCAP 群では発熱、頭痛、立ちくらみ、めまいなどの体外循環療法に一般的に認められるものが 5/59 例、8.5% であったのに対し、薬物群では骨格症状、満月様顔貌、座瘡などのステロイドの代表的な副作用が 24/56 例、42.9% にあり、2 群間に有意差 ($p<0.001$) がみられた。

本症例は手術前の PSL 投与量の減量、ひいては手術療法を行わずに緩解導入できることを期待して GCAP を施行した。GCAP により PSL の減量に伴う臨床症状の増悪はみられず、PSL を 80mg/day から 20mg/day まで安全に漸減できた。しかし、その後に軽度腹痛と粘血便を再度認め、5 回目の GCAP 終了後の PSL 15mg/day の時点で手術に踏み切り、術後合併症の発症は全くなく軽快した。

以上より、ステロイド抵抗性 UC における手術前のステロイド漸減目的での GCAP は、本症例にとって極めて有効であったと考えられた。

文 献

- 1) 鈴木公孝, 松田圭二, 渡辺聡明ほか: 潰瘍性大腸炎の治療法, 外科療法. 日臨 57: 2503-2507, 1999
- 2) 浜野恭一, 亀岡信悟, 西 純一ほか: 手術適応, 特に難治例の手術タイミングに関する研究. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成 3 年研究報告書: 67-69, 1992
- 3) 福島恒男, 小金井一隆, 篠崎 大ほか: 潰瘍性大腸炎死亡例の検討. 日本大腸肛門病会誌 54: 579-582, 2001
- 4) 鈴木康夫, 吉村直樹, 齊藤 康ほか: 潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の効果と機序に対する考察. 日アフエレス会誌 20: 17-26, 2001
- 5) 鈴木康夫, 吉村直樹, 神津照雄ほか: 活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着療法の有効性について. 日アフエレス会誌 19: 17-23, 2000
- 6) Suzuki Y, Quinn DG, Tobin A et al: Production of interleukin 1 by highly purified monocytes in inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 3: 45-49, 1991
- 7) Sawada K, Ohnishi K, Shimoyama T et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 30: 322-329, 1995
- 8) 下山 孝, 澤田康史, 田中隆夫ほか: 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比較試験—. 日アフエレス会誌 18: 117-131, 1999