

# 血漿吸着材イムソーバ PH, TR, プラソーバ BR の原理と性能

平田 憲子・山脇 直邦

旭メディカル株式会社 学術部

## Principles and Performances of Plasma Adsorbent, Immusorba PH, TR and Plasorba BR

Noriko Hirata and Naokuni Yamawaki

*Apheresis Devices Section, Scientific & Technical Affairs Department, Asahi Medical Co., Ltd.*

**Summary** Principles and performances of plasma adsorbent, Immusorba PH, TR and Plasorba BR are described. The adsorbent PH and TR are porous, hydrophilic polyvinyl alcohol gel immobilized phenylalanine and tryptophan, respectively. The PH adsorbent, which is applied to patients with rheumatoid arthritis and SLE, can adsorb the rheumatoid factor, immune complex and anti-DNA antibodies. The TR adsorbent can remove antiacetylcholin receptor (AChR) antibodies, which are the pathogenic substance of myasthenia gravis. It can also adsorb TNF-alpha, which plays an important role in the immune system. The adsorption mechanism of these pathogenic substances are hydrophobic and ionic interaction. The BR adsorbent is porous styrene-divinylbenzene copolymer with quarterly ammonium base as ligand. It can adsorb bilirubin and bilic acids by ionic interaction and is applied to hepatic failure.

**Key words:** adsorbent, rheumatoid factor, anti-AChR antibody, bilirubin

### 1. はじめに

血漿交換療法の普及に伴い、我が国においても、特定の病因物質をより選択的に除去する血漿浄化器としての吸着材が、種々開発され、実用化に至っている。

適応疾患は、膠原病・自己免疫疾患や肝不全等であり、除去対象物質は自己抗体や免疫複合体などの高分子量蛋白の場合と、胆汁酸・ビリルビンのような比較的低分子量物質の場合とに大別される。

本稿では、前者に適用する吸着材としてイムソーバ PH, TR 吸着材を、後者に適用する吸着材としてビリルビン吸着材プラソーバ BR を取り上げ、その原理と吸着特性について概説する。

### 2. 吸着材 PH, TR の原理と性能

#### 2.1 吸着材の構造

イムソーバは、多孔質の親水性ポリビニルアルコール粒子に、リガンドとして疎水性アミノ酸であるフェニルアラニン (PH) またはトリプトファン (TR) を固定化した吸着材である。担体であるポリビニルアルコール粒子の表面には、図 1 に示すように、アルコ

ール性水酸基が多く存在し、この水酸基に各アミノ酸のアミノ基の部分を化学的に結合させた構造を有している。

図 2 に吸着材の電子顕微鏡写真を示す。粒子の直径は約 50~100  $\mu\text{m}$  で、6000 倍の拡大写真では多孔構造が確認できる。粒子内部の孔径は、IgG から IgM クラスの分子量の蛋白が内部に浸透し、リガンドと十分に相互作用し得るように設計されている。

#### 2.2 吸着の原理

PH, TR 吸着材はリウマチ因子、抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体等の自己抗体ならびに免疫複合体を選択的に吸着するが、その主要原理は疎水結合である。

病因物質の分子内でトリプトファンやフェニルアラニン、チロシン等の疎水性側鎖が構造的に集中している部位 (疎水性部位) と、吸着材のリガンドであるフェニルアラニン、トリプトファンの側鎖は血漿中で、ちょうど水に落とした油滴が集まってくるように集まろうとする力が働く。この力が疎水結合である。

フェニルアラニンとトリプトファンは、リウマチ因子に対する特異的な人工レセプターとしてスクリーニ

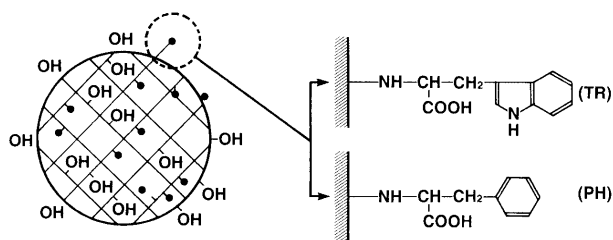
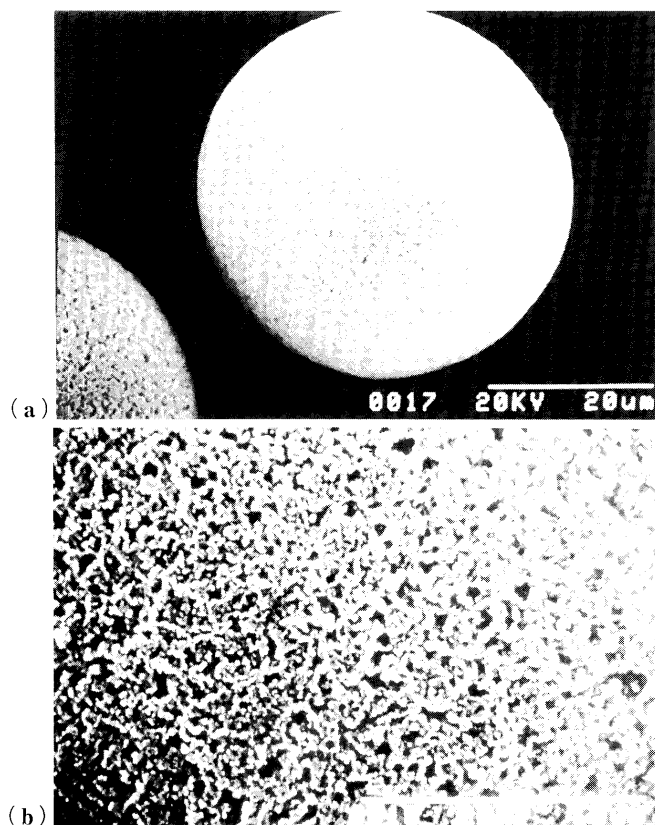


図1 イムソーバ吸着材の構造図

図2 イムソーバTRの電子顕微鏡写真  
2a, 約2000倍; 2b, 約6000倍。

ングされたりガンドである。

自己抗体と障害部位との特異的相互作用は、各分子間のイオン結合や疎水結合などの複数の相互作用から成り立っているが、病因物質である蛋白（自己抗体）に対する特異的なリガンドを設計する際に、この複数の相互作用に関わるすべての部位を模倣するのではなく、その主要な結合部位だけを単純な物質で代用させることがイムソーバ開発の基本的な考え方であった。

目的とするリウマチ因子は、免疫複合体のモデル物質として汎用される熱凝集IgGと特異的に結合することが知られており、山脇らはこれに着目して、熱凝集IgGとリウマチ因子との主要な結合原理を解析した<sup>1)</sup>。

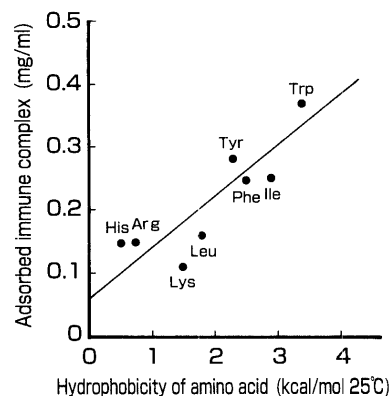


図3 各種アミノ酸の疎水性の強さと免疫複合体の吸着量の関係

その結果、熱凝集IgG中の疎水性アミノ酸であるトリプトファンの残基が、リウマチ因子との結合に強く関与していることが示唆され、疎水結合がその主要原理であることが推察された。

そこで、疎水度の異なる各種アミノ酸を親水性のポリビニルアルコール粒子にリガンドとして固定化した吸着材を試作し、アミノ酸の疎水性の強さとリウマチ因子や免疫複合体の吸着量の関係を評価したところ、図3に示すように、疎水性の高いアミノ酸ほどリウマチ因子や免疫複合体を高率に吸着することが示された<sup>2)</sup>。

フェニルアラニンをリガンドとしたPH吸着材は、臨床やイヌを用いた体外循環において、リウマチ因子や免疫複合体、抗DNA抗体を選択的に吸着すること、生体適合性に優れていることなどが確認されている<sup>2)</sup>。

トリプトファンをリガンドとしたTR吸着材は、重症筋無力症の病因物質である抗AChR抗体を選択的に吸着することが見出され<sup>3,4)</sup>、今日では、PH吸着材は膠原病・自己免疫疾患に、TR吸着材は自己免疫性神経疾患に多用されている。

表1に、抗AChR抗体に対する各種リガンドの吸着特性を示す<sup>5)</sup>。

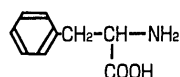
この結果から、フェニルアラニンより疎水性の強いトリプトファンとトリプタミンが、抗AChR抗体を高率に吸着していることが解る。更に、トリプタミンより、カルボキシル基のついたトリプトファンの方が、吸着能力が高いことから、TRにおける吸着原理はトリプトファン側鎖による疎水結合とカルボキシル基によるイオン結合であることが推察された。

PHにおいても、吸着した蛋白の2次元電気泳動による解析や等電点クロマトグラフィーなどにより、同様の原理が確認されている<sup>6,7)</sup>。

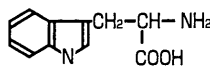
表1 リガンドの種類と抗 AChR 抗体吸着能力の関係

Ligand of adsorbent	Hydrophobicity (cal/mol, 25°C)	Adsorption (%) of anti-AChR antibody (Mean ± SD)
Phenylalanine	2500	34.5 ± 2.1 (n=3)
Tryptophan	3400	90.5 ± 9.8 (n=8)
Tryptamine	3400	72.2 ± 6.8 (n=9)

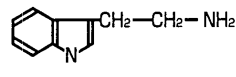
\*p&lt;0.001



phenylalanine



tryptophan



tryptamine

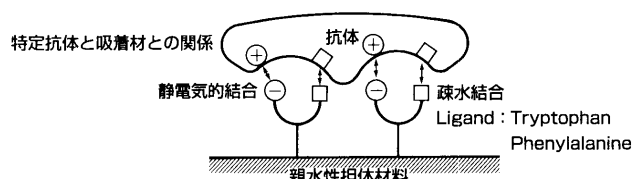


図4 病因物質とリガンドとの吸着様式

表2 イムソーバの健保適用疾患

イムソーバ PH	イムソーバ TR
悪性関節リウマチ	重症筋無力症
全身性エリテマトーデス	ギラン・バレー症候群
ギラン・バレー症候群	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	多発性硬化症
多発性硬化症	

図4にイムソーバにおける病因物質とリガンドとの吸着様式を示した。

### 2.3 吸着性能

吸着材 PH および TR の、1999 年現在における健保適用疾患を表2に示す。いずれも自己免疫疾患であるが、病因物質が明確になっていない疾患もあり、吸着療法の有効性のメカニズムについて今後の検討が待たれる。

以下に各吸着材の代表的な吸着性能を示す。

図5～7は、PH 吸着材におけるリウマチ因子及び抗 DNA 抗体の吸着率<sup>8)</sup> および除去率を示した。リウマチ因子や抗 DNA 抗体のような病因物質に対して選択的に高い吸着性能を示すことが解る。

図8、9は TR 吸着材における抗 AChR 抗体の吸着性能である<sup>4)</sup>。治療中の抗体吸着率は、患者によってばらつきがあるものの高率に維持され、他の血漿成分に比べ、選択的に除去されていることが解る。

TR 吸着材は PH 吸着材に比べフィブリノーゲンの吸着率が高いことが報告されており<sup>2,9)</sup>、治療を連日実施する場合は注意が必要である。現在までのところ、

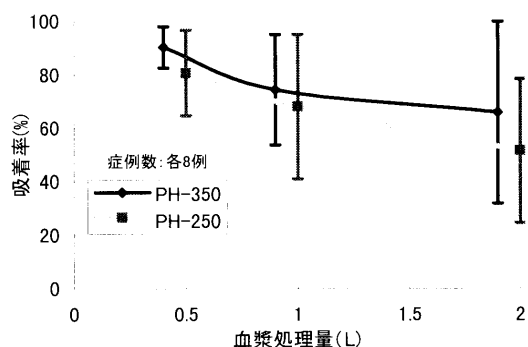


図5 PH 吸着材におけるリウマチ因子の吸着率の変化 (イムソーバ PH series カタログより引用)

評価施設：上福岡総合病院，清水館病院。

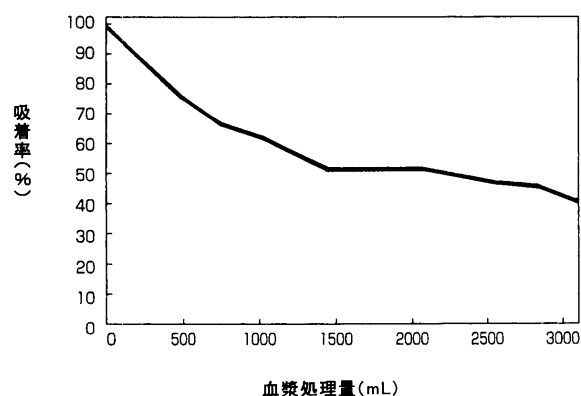


図6 PH 吸着材における抗 DNA 抗体の吸着率の変化

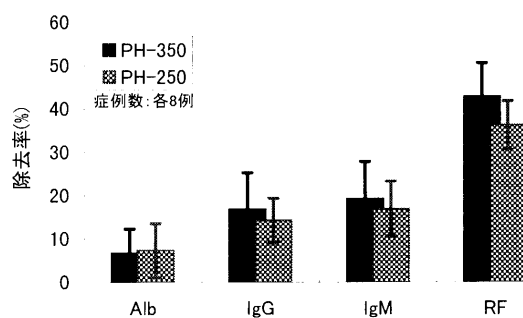


図7 PH 吸着材におけるリウマチ因子と各種血漿蛋白の除去率 (浄化血漿量, 2L) (イムソーバ PH series カタログより引用)

評価施設：上福岡総合病院，清水館病院。

TR 吸着材使用後の出血傾向は報告されていない。

各吸着材の他の凝固因子に対する吸着特性を表3に示した<sup>10)</sup>。TR 吸着材より PH 吸着材の方が凝固因子に対する影響は少ないことが解る。

近年 GBS 等の脱髄性疾患で、各種抗ガングリオシド抗体の関与が指摘されている。TR 吸着材は、抗ガングリオシド抗体を高率に吸着することが明らかにさ

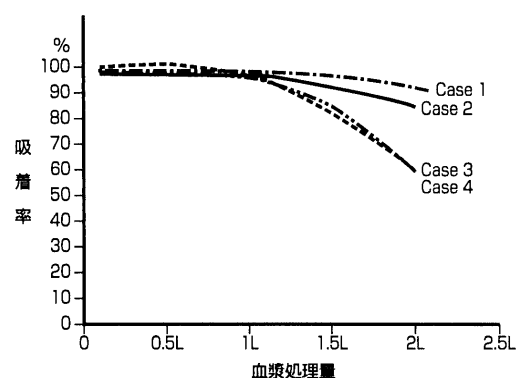


図8 TR 吸着材における抗 AChR 抗体の吸着率の変化

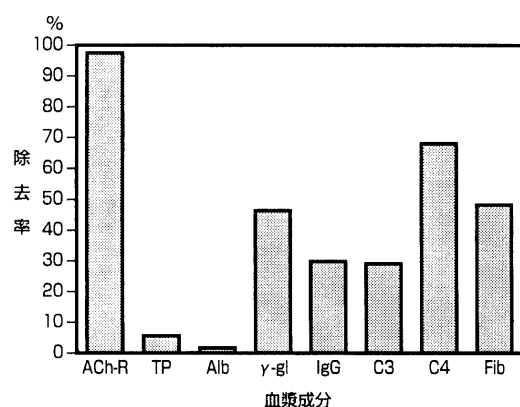


図9 処理血漿量 1 L における TR 吸着材の血漿成分除去率

れた<sup>11)</sup>。

また免疫応答のネットワークに関わるサイトカインのうち、TNF- $\alpha$  を選択的に吸着することや、吸着療法前後で Th 1/Th 2 等の T 細胞のバランス制御に変化が認められることなどが報告されており、イムソーバによる吸着療法が体外免疫調節として機能し、病態の改善に寄与している可能性が指摘されている<sup>11,12)</sup>。

## 2.4 副作用

イムソーバ吸着材は、種々の病因物質やサイトカインを、疎水結合やイオン結合の原理で吸着するが、この吸着は競争反応であり、アフィニティの強さが物質によって異なる。

図10にTR吸着材における各物質のアフィニティの強さを示した<sup>13)</sup>。

TR 吸着材では、血漿処理 1.5 L 前後で、C5a やブラジキニンなどが吸着器出口側で上昇するため、このころに血圧低下等を起こすことがある。

ブラジキニンは TR 吸着材のカルボキシル基の陰性荷電により産生されると考えられるため、アンジオ

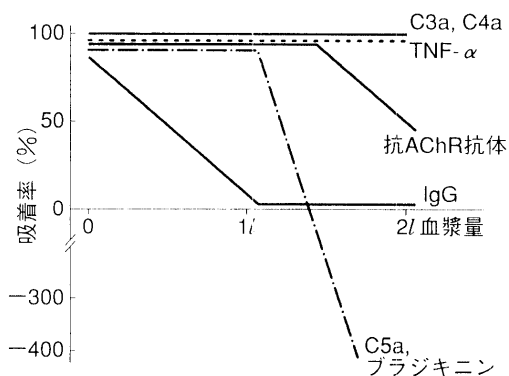


図10 TR 吸着材における各物質のアフィニティの強さ

表3 イムソーバ吸着材に対する吸着特性

		No.	Before passage (Mean $\pm$ SD)	Ligand	After passage (Mean $\pm$ SD)	
Blood clotting factors (%)	II	5	112 $\pm$ 7	Phe.	107 $\pm$ 11	N. S.
		5		Trp.	88 $\pm$ 9	$p < 0.01$
	V	5	92 $\pm$ 11	Phe.	51 $\pm$ 11	$p < 0.001$
		5		Trp.	31 $\pm$ 14	$p < 0.01$
	VII	5	125 $\pm$ 13	Phe.	116 $\pm$ 5	N. S.
		5		Trp.	66 $\pm$ 11	$p < 0.01$
	VIII	5	90 $\pm$ 29	Phe.	86 $\pm$ 34	N. S.
		5		Trp.	76 $\pm$ 33	$p < 0.05$
	X	5	90 $\pm$ 12	Phe.	73 $\pm$ 9	$p < 0.001$
		5		Trp.	42 $\pm$ 5	$p < 0.001$
	XI	5	85 $\pm$ 31	Phe.	80 $\pm$ 37	N. S.
		5		Trp.	15 $\pm$ 6	$p < 0.01$
XII	5	95 $\pm$ 9	Phe.	74 $\pm$ 17	N. S.	
	5		Trp.	6 $\pm$ 3	$p < 0.001$	

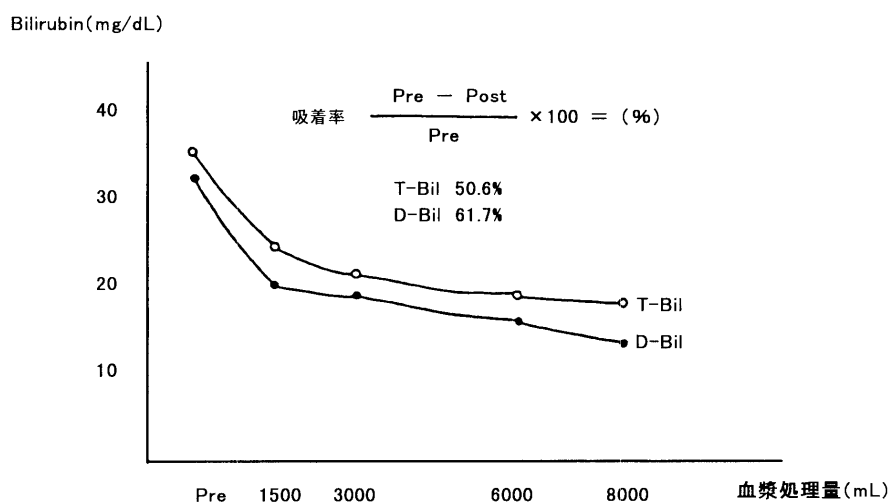


図 11 BR 吸着材のビリルビン吸着性能

テンシン変換酵素阻害剤との併用は好ましくない<sup>14)</sup>。

### 3. 吸着材 BR の原理と性能

#### 3.1 吸着材の構造と吸着の原理

ブラソーバ BR 吸着材は、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体を担体とし四級アンモニウムをリガンドとする陰イオン交換樹脂である。表面が平滑な直径約 200  $\mu\text{m}$  の球状粒子で、ビリルビンや胆汁酸をイオン結合で吸着する。

血漿中の陰性荷電物質は、電解質から蛋白まで種々存在するが、ビリルビンや胆汁酸は多価イオンなので、電解質よりもリガンドに対する選択性が高く、また吸着材のポアサイズを蛋白が浸透できない大きさにすることによって、目的物質に対する選択性を確保している。

#### 3.2 吸着性能

吸着材 BR は、肝不全に伴う高ビリルビン血症に対して使用される。

図 11 に臨床における BR の吸着性能を示した<sup>15)</sup>。ビリルビンは血中で、アルブミンと結合した間接型とフリーの直接型で存在しており、間接型は分子量が大きくなるため吸着しない。直接型ビリルビン値と総ビリルビン値は血漿処理に伴って低下し、治療前後では 50～60% が除去された。

近年、敗血症性肝不全に対して BR を使用し、IL-6, IL-8, エンドトキシンの低下が認められたとの報告があり、これら chemical mediator も、BR によって吸着する可能性が示唆されている<sup>16)</sup>。

#### 3.3 副作用・その他

BR では、体外循環治療に伴う一般的な副作用以外

に、特記すべき副作用は報告されていない。

体外循環時に抗凝固剤として一般的に使用されるヘパリンは吸着されるため、メシル酸ナファモスタットが好ましいとされている<sup>17)</sup>。

## 4. ま と め

以上、血漿吸着材 PH, TR および BR における吸着原理と性能について概説した。

血漿吸着療法は、有用物質の損失がないため、血漿製剤の補充を必要とせず、病因物質を原理的に最も効率良く除去する血漿浄化法である。

使用にあたっては、各吸着材の除去可能な対象物質、吸着の原理・性能及び取扱上の留意点（副作用情報など）等を充分に理解しておくことが重要である。

病因物質が未だ確定していないにもかかわらず、有効性が報告されている疾患については、吸着蛋白の解析等、有効性のメカニズムを解析することによって、発症機序の解明等に結びつくことが期待される。

## 文 献

- 1) 山脇直邦：人工レセプターとその血液浄化治療への応用. 有機合成化学 **43**(11)：1024-1034, 1985
- 2) 山崎善弥, 藤森義蔵, 高浜龍彦, 他：吸着法 免疫吸着法. 日本臨床 **42**(8 別)：1784-1795, 1984
- 3) Sato T, Anno M, Arai K, et al: *In vitro* removal of anti-acetylcholine receptor antibodies with a new immunoadsorbent in sera from myasthenia gravis. Progress in Artificial Organs-1983, Volume 2, ISAO Press, Cleveland, 1983, 719-722
- 4) 澁谷統壽, 長郷同彦：血漿交換療法の実践—重症筋無力症—免疫吸着カラムによる新しい治療. 治療 **66**(12)：49-55, 1984
- 5) 澁谷統壽：1. 免疫性神経疾患の plasmapheresis. Annual

- Review 神経 1987, 中外医学社, 東京, 1987, 67-74
- 6) Oda O, Kohyama M, Ohta K, et al: Two-dimensional electrophoretic analysis of proteins adsorbed by a new column. *Therapeutic Plasmapheresis* **V**: 135-139, 1985
  - 7) Sagawa A, Ogura N, Atsumi T, et al: Significance of immunoadsorption therapy in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of serum autoantibody and immune complexes by a isoelectric focusing column. *Therapeutic Plasmapheresis* **XII**: 569-571, 1993
  - 8) Ohashi A, Yanai T, Kojima K, et al: Study on the removal capacity of immunoadsorption column and its improvement. *Jpn J Apheresis* **13**(2): 201-202, 1994
  - 9) 高 昌星, 井上 敦: 多発性硬化症. 神経内科 **42**: 511-518, 1995
  - 10) Tsuruta Y, Maeda K, Shinzato T, et al: *In vitro* evaluation of a sorbent with tryptophan and phenylalanine as ligands. *Therapeutic Plasmapheresis* **IV**: 159-163, 1984
  - 11) 澁谷統壽: Guillain-Barré 症候群, Miller-Fisher 症候群. 神経内科 **42**: 487-492, 1995
  - 12) 井上 敦, 岩橋輝明, 高 昌星, 柳澤信夫: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおけるヘルパー T 細胞のサブポレーションに関する研究. *アレルギー* **43**: 1270-1276, 1994
  - 13) 澁谷統壽: III-13-G 神経疾患. *アフエリシスマニュアル*, 日本アフエリシス学会編, 秀潤社, 東京, 1999, 182-201
  - 14) 野村岳志, 斉藤洋司, 佐倉伸一, 他: 血漿吸着中に循環虚脱に陥った重症筋無力症の一症例. *ICU と CCU* **16**(9): 899-904, 1992
  - 15) 原田俊和, 吉田 誠, 高群弘幸, 佐藤俊秀: 高ビリルビン血症患者に対するビリルビン吸着 BR-350 の使用経験. *集中治療* **3**(4): 439-440, 1991
  - 16) 眞栄城兼清, 濱田義浩, 安波洋一, 池田靖洋: 敗血症性肝不全に対するビリルビン吸着療法の効果. *集中治療* **10**(別): s 29-s 30, 1998
  - 17) 阿岸鉄三, 編: 高ビリルビン血症. 血漿浄化療法, 医学書院, 東京, 1996, 165-168