

総説

免疫吸着技術の最近の動向

河西利昭

江東病院 内科

Current Therapeutic Immunoabsorption

Toshiaki Kawanishi

Department of Internal Medicine, Koto Hospital

Summary Immunoabsorption plasmapheresis has been developed and applied clinically to the treatment of collagen diseases, neurological disorders, and dermatologic diseases. Separated plasma from the patient continuously passes through the immunoabsorption column. Pathogenic molecules, such as autoantibodies, immune complexes, and rheumatoid factors are adsorbed by immunoabsorption column. Treated plasma returns to the patient, so this method requires no substitute such as fresh frozen plasma or albumin solution. The immunoabsorption plasmapheresis is as effective as plasma exchange or double-filtration plasmapheresis without supplement. This article describes the current therapeutic immunoabsorption in Japan.

Key words: immunoabsorption plasmapheresis, plasmapheresis

1. はじめに

膠原病, 免疫性神経疾患, 免疫性水疱症などの免疫疾患の治療の一環で, 薬剤抵抗性など難治性の病態に対するアフェレシス療法として, 免疫吸着療法が開発され, 臨床応用されている。免疫吸着療法は, 患者より連続的に採取された血液を血漿分離器により血球成分と血漿に分離し, その血漿を吸着カラムを通過させる。カラム内で病因関連物質を吸着除去して患者に血球成分とともに返還する。免疫吸着療法は, 単純血漿交換法や二重膜濾過血漿交換療法と同等の治療効果を, 血漿製剤などの補充液を必要なく行うことが可能である。補充液に基づく副作用を起こすことなく, 血漿製剤を消費することなく行うことができるアフェレシス療法である。体液中の病因関連物質の除去目的という観点からは, より安全かつ効果的な治療法である。

2. 免疫吸着療法とは

2.1 免疫吸着療法の目的

アフェレシス療法の方法として, 血漿を全置換する plasma exchange から, 比較的高分子量の病因関連物質を濾過, 除去する二重膜濾過血漿交換療法 (double filtration plasmapheresis, DFPP) が開発され, その有効性が報告されている。しかし, いずれの方法

も除去した血漿成分に置換する目的で, 新鮮凍結血漿やアルブミン液などの補充液が必要となるケースが多い。これらの補充液による副作用や血漿製剤の消費も問題である。そして近年, plasma exchange, DFPP よりさらに選択的に病因関連物質を吸着, 除去するアフェレシス療法として, 免疫吸着療法が開発され, すでに臨床応用されている。病因関連物質を吸着除去することによって, 活動性のある病変を鎮静化させるのが目的である。そのメカニズムは, 自己抗体などを吸着除去することによる, いわゆる液性免疫の改善のみならず, 細胞性免疫の改善がはかれるとの報告も多い。液性免疫, 細胞性免疫の明確な線引きは出来ないが, 吸着除去による効果が一次的な効果だけではないことは間違いない。

2.2 免疫吸着療法の分類

病因関連物質を分子間の相互作用力 (親和性, アフィニティ) により, 吸着除去する。免疫吸着剤は, 不溶性の担体にリガンドを固定したものをカラムに充填したものである。血漿は, カラムを通過した後は, 患者に返還されるため, アルブミン剤などの血漿製剤の補充が, 原則として不要である。

高分子病因関連物質は, それぞれの疾患によって異なる。病因関連物質と免疫吸着剤の物質間の相互作用力 (親和性, アフィニティ) は, その原理によって,

表1 免疫吸着カラムの分類

吸着原理		リガンド	対象病因関連物質	適用疾患	商品名
生物学的吸着様式	抗原抗体反応	合成ペプチド (シビレエイ AChR α 183-200)	抗アセチルコリンレセプター抗体	重症筋無力症	メディソーバ MG
物理化学的吸着様式	疎水的相互作用	フェニルアラニン	免疫複合体, 抗 DNA 抗体, リウマトイド因子, 抗 GM 1 抗体	全身性エリテマトーデス, 悪性関節リウマチ, ギラン・バレー症候群, 多発性硬化症, 慢性炎症性脱髄性多発性根神経炎	イムソーバ PH-350
		トリプトファン	抗アセチルコリンレセプター抗体, 抗 GM 1 抗体	重症筋無力症, ギラン・バレー症候群, 多発性硬化症, 慢性炎症性脱髄性多発性根神経炎	イムソーバ TR-350
	ヘキサメチレンジアセテート				
	静電的相互作用	デキストラン硫酸	抗 DNA 抗体, 抗カルジオリピン抗体, 免疫複合体	全身性エリテマトーデス	セレスープ

表1のごとく分類される。

吸着原理は、物理化学的相互作用と生物学的相互作用に大別されるが、後者の方が比較的病因関連物質に対して特異的に吸着が発揮され、前者の方が非特異的に吸着される傾向がある。免疫吸着療法という観点から言えば、生物学的に病因関連物質を特異的に除去できれば良いと考えられる。しかし、同一疾患でも病因関連物質が多様なケースも多い。また吸着効率の面からは、生物学的相互作用の場合、吸着カラム内のリガンドを安定化させるのが困難な場合もある。病因関連物質を吸着しうる生物学的メカニズムは多数存在するが、抗原抗体反応などの生物学的相互作用を利用した吸着剤は少ない。現在国内では、合成ペプチド（シビレエイ AChR α 183-200）をリガンドとして重症筋無力症の病因関連物質である抗アセチルコリンレセプター抗体を吸着するメディソーバ MG（クラレ）のみである。

物理化学的相互作用には、その原理として疎水性相互作用と、静電的相互作用が用いられている。疎水性相互作用は、病因関連物質の分子内の疎水性側鎖と吸着剤のリガンドである疎水性アミノ酸とが互いに接近する作用を利用している。疎水性アミノ酸であるフェニルアラニンやトリプトファンがリガンドとして臨床応用されている。トリプトファンは、疎水結合のみならず静電的結合も関与していると言われている。フェニルアラニン、トリプトファンは、固定化された担体より流出されることは無いが、リガンド自体がアミノ酸という比較的安全な物質といえる。

静電的相互作用は、陽性荷電を持った病因関連物質

と陰性荷電を持ったリガンドとの間に起こる結合力を利用したものである。デキストラン硫酸は、当初 LDL コレステロールを吸着する目的で開発されたリガンドである。抗 DNA 抗体などの自己抗体との電気的結合を利用している。

3. 各免疫吸着剤（特定保険医療材料）

3.1 メディソーバ MG

メディソーバ MG は、重症筋無力症（MG）の治療目的で開発、臨床応用されている免疫吸着用カラムである。神経-筋接合部に存在するアセチルコリンレセプター（AChR）に対する自己抗体である抗アセチルコリンレセプター抗体（抗 AChR 抗体）が MG の病因といわれているが、メディソーバ MG は、抗 AChR 抗体を吸着除去する。

リガンドは化学的に合成された、シビレエイ AChR の α サブユニットであるアミノ酸残基番号 183-200 を使用している。MG 患者血漿中の自己抗体との反応性が高いことが証明された合成ペプチドである。抗原抗体反応を利用した、生物学的相互作用に基づく免疫吸着剤である（図 1）¹⁾。

リガンドは、担体であるセルロース系多孔性粒子と共有結合により固定されている。カラム容積が 50 ml、プライミングボリュームは、17 ml と比較的小型であるが、標準的アフェレシス療法として 1 回あたり患者血漿処理量として 2,000 ml から 2,500 ml の治療が可能である。生物学的吸着様式であるため、比較的选择的な治療が可能である。

MG に対するアフェレシス療法は、クリーゼなど急

H-Lys-Lys-Gly-Trp-Lys-His-Trp-Val-Tyr-Tyr-Thr-Cys-Cys
200
-Pro-Asp-Thr-Pro-Tyr-Leu-Asp-Lys-Lys-Gly-OH

図1 合成ペプチドのアミノ酸シーケンス

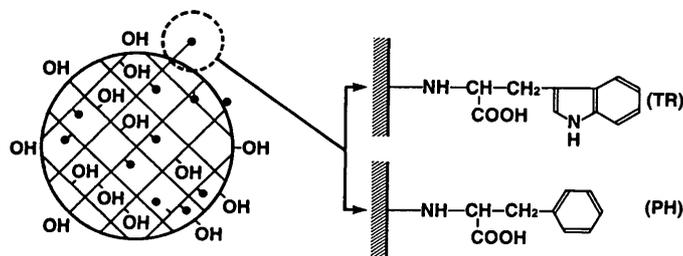


図2 イムソーバ吸着材の構造図

性増悪期、薬物抵抗性の病態、薬物治療が副作用などにより制限がある症例に行われている。メディスーバMGもアフェレシス療法の一つの選択肢であり、有効性は認められている。眼瞼下垂、複視、筋力低下といった臨床症状に有効と報告されている。

3.2 イムソーバPH-350

イムソーバPH-350は、疎水性アミノ酸であるフェニルアラニン（Phe）をリガンドとして、病因関連物質を吸着除去するカラムである。リウマトイド因子、自己抗体、免疫複合体などの病因関連物質の疎水性側鎖とフェニルアラニンとの間で疎水結合を起こすことが、吸着原理といわれている（図2）²⁾。

リガンドは、担体である多孔質の親水性ポリビニルアルコール粒子に固定している。粒子内の孔径は、ガンマグロブリンクラスの蛋白分子が十分内部に浸透し、リガンドと病因関連物質が効果的に吸着し得るようなサイズになっている。

イムソーバPH-350は、現在悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発性根神経炎の5つの疾患に対して保険適応となっている。免疫吸着療法としては、広く臨床応用されているカラムといえる。保険適応となっていない疾患への応用もなお期待される。比較的副作用も少なく、安全なカラムである。

3.3 イムソーバTR-350

イムソーバTR-350は、イムソーバPH-350と同様、疎水性アミノ酸であるトリプトファン（Trp）をリガンドとしているカラムである。トリプトファンは、フェニルアラニンに比べて抗アセチルコリン受容体抗体（抗AChR抗体）の吸着効率が良いことが見出されて

いる。これは、疎水結合によるもののみならず、静電的結合が関与しているといわれている（図2）。

リガンドは、やはり担体である多孔質の親水性ポリビニルアルコール粒子に固定されている。

イムソーバTR-350は、前述の通り抗AChR抗体の吸着効率が高い。またギラン・バレー症候群にみられる抗グングリオシド抗体の吸着効率に優れることから、重症筋無力症に加えて、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発性根神経炎の4つの神経疾患に対して保険適応となっている。

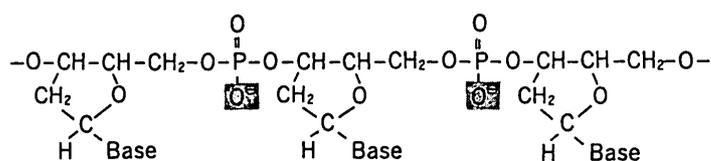
保険適応となっている神経疾患の類縁疾患や、膠原病、天疱瘡への有効例³⁾も報告されているが、現時点では保険適応となっていない。比較的症例が散発的であったり、希少例であるためである。既存の治療では難治の症例での幅広い適応が望まれる。

イムソーバTR-350は、イムソーバPH-350に比べてフィブリノーゲンの吸着率が高いことが認められている。フィブリノーゲンの吸着率を抑えたカラムに改良されているが、連日など繰り返して治療するケースでは、留意してモニタリングする必要がある。

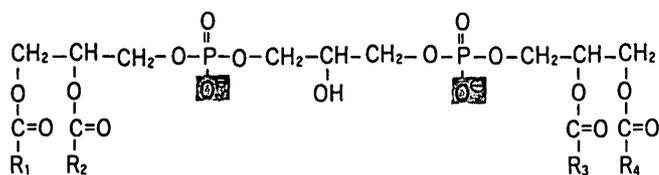
3.4 セレソープ

セレソープは、デキストラン硫酸をリガンドとしたカラムである。デキストラン硫酸は、LDLコレステロールを吸着除去するために開発されたリガンドである。デキストラン硫酸は、分子鎖の上に硫酸基による陰性荷電が並ぶ構造である。LDLコレステロールや抗DNA抗体、抗カルジオリピン抗体といった病因関連物質のもつ陽性荷電との間に起こる静電的相互作用を利用している（図3）。

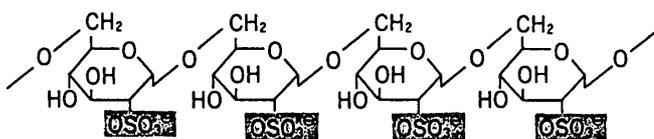
リガンドは、担体である多孔質セルロースビーズに共有結合により固定されている。セルロースビーズには、吸着効率を高めるために無数の細孔が設けられている。セレソープは、LDLコレステロールに比べ、分子量が小さいIgGクラスにある抗DNA抗体、抗カルジオリピン抗体を効率よく吸着するためにセルロースビーズの孔径をより小さくして、より選択性を高めている⁴⁾。セレソープは、LDL吸着カラムと同様の賦活システムにより使用される。すなわち静電的相互作用により吸着された病因関連物質を高張の食塩水を通すことにより解離させ、再び吸着能を持たせるシステムである（SL-15システム）。2本の吸着カラムを吸着と賦活を繰り返すことにより、1回の治療による効率を高めている。このシステムには、MA-01、MA-02といった専用の血液浄化装置が必要である。



DNA



CARDIOLIPIN



DEXTRAN SULFATE

図3 デキストラン硫酸およびDNA、カルジオリピンの構造

(MA-02 は、他の治療法に使用可能である。)

セレスープで吸着除去される抗DNA抗体は、腎障害などの臓器障害性の強い抗体であるとされている。全身性エリテマトーデスの増悪期に増加する抗体が陽性荷電を持ち、セレスープにより効果的に吸着されるということである。

デキストラン硫酸をリガンドとしたカラムを使用する場合、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）を休薬もしくは変更する必要がある。なぜなら、このシステムによる治療によりキニン・カリクレイン系の活性化によりブラジキニンの産生がおこる。ACE阻害薬は、ブラジキニンの代謝を抑制させる。ブラジキニンの貯留により、過度の血圧低下を起こす可能性があるためである。

セレスープの保険適応は、全身性エリテマトーデスである。抗カルジオリピン抗体もよく吸着されるということから、全身性エリテマトーデスと合併しない抗リン脂質抗体症候群への保険適応も期待される。また水疱性類天疱瘡への応用⁵⁾も試みられている。

4. 新しい吸着剤、試み

4.1 CL-502（ヘキサメチレンジイソシアネート）

CL-502は、各種自己免疫疾患に対して免疫吸着療法のカラムとして開発された。CL-502は、多孔性の

セルロースゲルを、ヘキサメチレンジイソシアネートで架橋して製造された、平均粒径が約160 μmの球形粒子である。この吸着剤の血漿蛋白質の選択的分離性能は、吸着剤表面のセルロースに基づく親水性と、架橋したヘキサメチレンジイソシアネートの疎水性の適度なバランスによるものであると推定されている。

CL-502は、IgG、免疫複合体、抗DNA抗体、抗AChR抗体、天疱瘡抗体（抗PV抗体）に優れた吸着特性を持っていることが、バッチ法により確認されている⁶⁾。今後、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、尋常性天疱瘡への保険適応が期待される。

4.2 EDA(+)フィブロンectin吸着カラム

EDA(+)フィブロンectinは、関節リウマチの関節痛との相関、腎移植の拒絶により増加する。EDA(+)フィブロンectinを吸着除去する目的のカラムが開発され、報告されている⁷⁾。EDA(+)フィブロンectinを吸着除去により関節リウマチのモデルであるアジュバント関節炎ラットへの有効性が報告されている。これからの改良、臨床応用が待たれる。

4.3 新しい試み

ANCA関連血管炎症候群に対して、MPO-ANCAを吸着除去し、有効と報告されている。病因関連物質が解明されてきた疾患に対する免疫吸着療法の適応を拡げる試みといえる。海外では、Wegener症候群に対して、C-ANCAの吸着除去が試みられている。ANCAは、近年血管炎症候群での関連性が究明されつつある。plasma exchangeの報告が多いが、今後吸着療法のさらなる検討が望まれる。

C型慢性肝炎の治療の一環として、インターフェロン治療前のC型肝炎ウイルスの吸着除去の試みが報告されている⁸⁾。ウイルス粒子の除去は、一過性ではあるがインターフェロン治療との併用や吸着剤の性能の向上など改善の余地がまだまだあるが、新しい難治性病態に対する試みであり、今後の研究が期待される。

5. おわりに

免疫吸着療法は、アフェレシス療法の中でも補充液を必要とせず、血漿製剤の節約や副作用が少なく、そういった観点からは、より理想的な治療である。すでに臨床応用され、有効例の報告も多い。国内のアフェレシス療法全般にいえることではあるが、ランダム化比較試験などのいわゆるevidence based medicineという立場からすれば、より高い信頼性を証明するため、

アフエシス学会などで主導し、多施設で進むことが望まれる。免疫吸着療法という分野では、我が国は間違いなくリード出来る立場にあると考えるからである。新しい吸着剤、新しい適応も今後一層の拡がりがあることを期待したい。

文 献

- 1) 谷原正夫, 奥村誠一, 高森正治, 他: 重症筋無力症の抗原特異的免疫吸着療法-I, アセチルコリン受容体の部分合成ペプチドを固定化した吸着剤の作成. 人工臓器 **18**: 15, 1989
- 2) 高橋孝喜, 吉野谷定見, 宮本昭正, 他: 慢性関節リウマチにおける血漿交換療法の検討 血漿交換療法と疎水性アミノ酸吸着剤による血漿浄化療法の比較検討. 日内会誌 **75**: 362-374, 1986
- 3) 高森建二, 小川秀興: 血清成分除去療法の進歩—特に免疫吸着療法の尋常性天疱瘡への応用について—. 臨床皮膚科 **48**: 130-134, 1994
- 4) 久津木英俊, 矢吹哲朗, 舟橋 孝, 他: 抗原・抗体及び合成リガンドを用いた選択的吸着療法: 特に抗 DNA 抗体吸着について. 日アフエシス会誌 **15**(2): 327-335, 1997
- 5) 伊野法秋, 鎌田憲明, 角田寿之, 他: 免疫吸着療法による水疱性類天疱瘡の治療. 日アフエシス会誌 **19**(3): 184-187, 2000
- 6) Tomyo M, et al: Evaluation of new immunoadsorbent CF-X from the viewpoint of pathogenic factor adsorptive performance. Jpn J Apheresis **15**: 118-119, 1996
- 7) 米川元樹, 田中三津子, 川村明夫, 他: EDA (+) フィブロンectin吸着カラムの開発. 日アフエシス会誌 **18** (Supple): 49, 1999
- 8) 酒井明人, 金子周一, 小林健一: HCV 感染チンパンジーでの HCV 免疫吸着療法. 日本臨牀 **59**(7): 1374-1378, 2001