京都国際サテライトシンポジウム

静注用免疫グロブリンに関する 国際シンポジウム報告

安部 英* Silvio Barandun**

Report of the Kyoto International Satellite Symposium on immunoglobulin

Takeshi ABE* and Silvio BARANDUN**

昭和58年8月22日、京都で開催された第5回国際免疫学会議の satellite meeting として、「急性および慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITO)の治療における新しい発展」※に関する国際シンポジウムが行われた。われわれがその司会を担当したので、以下にその6つの論文の概要を各演者自らの投稿原稿を基にして紹介したい。

これまで免疫グロブリン G(IgG) 製剤は、その製造および貯蔵の過程で(−20°Cで保存する場合でも)種々の機序により非抗原抗体凝集による分子間の凝集を起こし、できた凝塊が生体内に注入されると対応する抗原ないし抗体と反応し、補体をも活性化してアナフィラキシー型(ショック様)副作用を惹起することが知られてきた。そして IgG は専ら筋肉内注射が行われてきた。

しかしこれでは製剤成分の循環系への吸収取り込みおよび目標臓器組織への到達が遅れて、重症感染症その他で急速に本剤の効果を期待する際に間に合わないのがしばしばであった。

このような見地より IgG 製剤から上記の凝集体を除去ないしその形成を防止する方策技術が

種々考案されてその臨床応用が試みられ、感染症などにみるべき成果が挙げられた。

ところがこのような感染症を起こした ITP の小児に本剤を使用したところ、その感染症によく奏効するとともに、血小板の減少も漸次好転して正常値となることが認められた。ここで当初はむしろ予想外とも思われた血小板減少症に対する本剤の応用が取り上げられ、初めの小児の急性 ITP だけでなく、慢性型にも、また成人の患者にも、そして更に特発性だけでなく膠原病その他原因のわかっている二次的な血小板減少症患者にも実地応用の枠が拡げられ、効果が認められるに至った。

本シンポジウムではこれらの臨床経験がさらに追加され、新しい知見が報告されるとともに、各種静注用免疫グロブリンの製造法や保存法、製剤法に関する進歩やその特長、さらになお問題として残された懸案などが提示された。またさらにその奏効機序や副作用とそれらが発現する反応について広い観点から論議が重ねられた。各演者は広く世界各国から選ばれた専門家で、その標題と内容を次章以下に掲げたので、詳しくは続いて各論文につき参照されたいが、

※ New approaches in therapy of acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.

* 帝京大学医学部第一内科〔〒173 東京都板橋区加賀2-11-1〕, Department of Medicine, Teikyo University, School of Medicine, Tokyo, Japan.

** Institute for Clinical and Experimental Cancer Research, University of Bern, Bern, Switzerland.

各論文の標題と梗概をあげると、

1. P. Imbach, G. Gaedicke, & study coordinator : 小児特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する IgG 静注療法についての協同研究.
2. 松田重三, 川杉和夫, 安部 英 : 特発性血小板減少性紫斑病に対する大量免疫グロブリン療法の臨床効果.
3. V.S. Blanchette : 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における免疫グロブリン大量静注療法の作用機序.
4. U.E. Nydegger : 静注用免疫グロブリン G (IGIV) の特性.
5. G.E. Grau, D.M. Morrow, S. Izui, P.H. Lambert : ビール起因性血小板減少の免疫病態学に対する実験的手法.
6. S. Barandun, 安部 英 : 抗体欠損状態に対する静注用免疫グロブリン療法の危険性

まず Imbach らは未治療 ITP 患者に対する IgG 静注療法とステロイド療法との比較および従来の治療に抵抗する ITP 患者における IgG 静注療法の効果検討の 2 つの課題を設定して、ヨーロッパ各国における多施設の協同治験を紹介し、この協同研究の研究計画、治療方法、結果の評価法につき説明するとともに、その中間報告をしたが、未治療の急性および慢性 ITP に対して IgG 静注療法はステロイド療法と同じ程度に有効であり、しかも副作用がなかった。また抗療性の ITP に対しても IgG 静注は大部分の症例で血小板増加を招き、1 クールのみの治療ないしその後 1~6 カ月毎の間歇的 IgG 注射でも寛解状態の維持されることが多かったことを述べた。

松田らは日本全国 26 施設における ITP 63 症例 (主に成人慢性型) を対象に静注用免疫グロブリン製剤 (IG-SRK, スイスサンド社) を投与してその臨床効果を分析し、全体の 94% で $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上の血小板増加を認め、出血傾向もこ

れに伴って消失し、全般改善度は 97%、有用度は 96% となったことを報告した。また本療法の適応に抗療性 ITP で、それも緊急を要する時に有用であることを強調し、その作用機序として IgG の Fc 部分が網内系細胞・組織の Fc レセプターをブロックすることによる間接作用に重要な意義を推定した。

Blanchette は ITP に対する IgG 大量静注療法の作用機序を、①本剤成分の標的細胞または血小板に対する直接作用、②effector cell に対する間接作用とにわけて、血小板数が増加する機序としては、静注された免疫グロブリンによる循環免疫複合体または微生物抗原の除去と血漿 IgG または免疫複合体の血小板表面への吸着抑制を挙げた。なおこの際赤血球も IgG と結合して網内系機能に抑制効果を示すことを想定した。

Nydegger は、現在 7 社から市販されている静注用 IgG 製剤 (IgG-IV) の比較検討を行ない、従来しばしばみられた重篤な副作用は製剤の製造過程もしくは保存中に生じる製剤中の凝集 IgG に起因し、これをさける目的でペプシンメルカプトエタノール、 β -プロピオラク톤の添加、pH 4 のペプシン処理、ヒドロキシエチルおよびスルホン処理等の製造方法が開発されたことを報告したが、一方これらの処理により抗体活性も失活する懸念のあることを述べた。

Barandun らは、免疫グロブリン欠乏患者に免疫グロブリンを注射して惹起されるショック性副作用を防ぐには、極めて緩徐に本剤を輸注する必要があるが、予め本剤をこの患者に少量あて投与しておけば、このような副作用の避けられることを述べた。そしてこの重篤な副作用の原因には、製剤中の凝集 IgG、患者血中の抗 IgA 抗体、肥胖細胞等の Fc レセプター刺激による血管作動性物質の放出などを想定した。