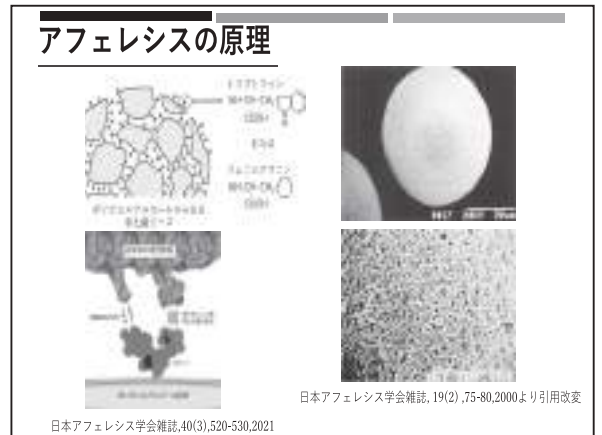


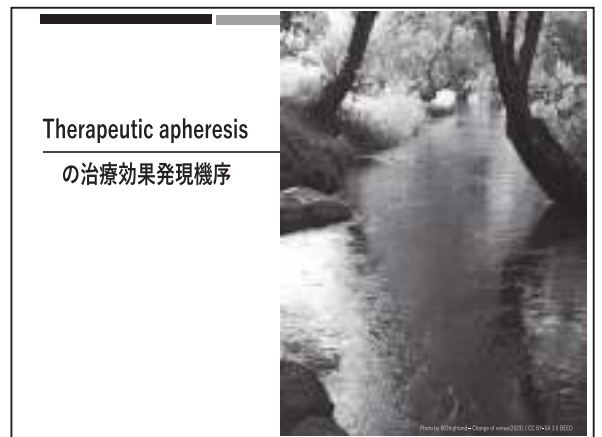
【スライド 26】

これは吸着療法の原理で、ビーズになります。多孔質ビーズとって、かなり細かなビーズで、表面に軽石みたいな穴が開いており、アミノ酸がリガンドしてトリプトファンとフェニルアラニンが付いて、疎水結合で病因抗体などの狙った抗体だけを取ってしまう、という機序になります。

メーカーさんが頑張っってこういうものを作ってくれたおかげで、僕らは色々なものをターゲットにして治療できているわけになります。

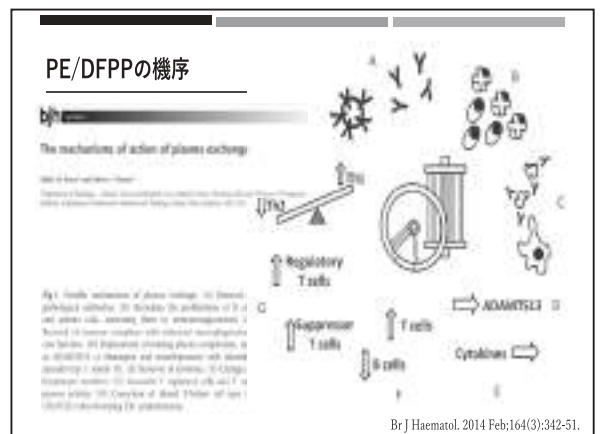


【スライド 27】



【スライド 28】

こういった血漿交換がどうして効くのかと考えた時に、こちらも歴史の中で、文献で言われております。例えば抗体を直接除去するのはもちろんのこと、Bcell系に影響して抗体産生を抑えるという話や、免疫抗体を取ってしまう、あるいはサイトカインを直接取っているのではないかという話です。あとは、機序ははっきり分かかっておりませんが、例えばTregです。制御性T細胞の発現が増えたりですとか、Thバランスを改善したりとか、そういったものがいわれております。

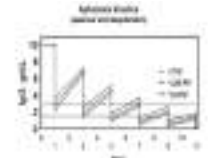


【スライド 29】

ただ、1回に取ってしまう体の中の抗体の量というのは完璧ではございません。大体1回の治療で循環血漿量の1 plasma volume ぐらいを治療するわけですが、穴の設計的にその辺りで取れる病因抗体は大体50%ぐらいだとされておりまして。繰り返すことにより、だんだん取れていくこととなります。

特に全身性エリテマトーデス(SLE)、膠原病などもそうですが、取ってもまた自己抗体ができてしまう。そうすると、取った部分を抑えるために、免疫を抑えるような何かをする方がよろしいと思います。ただ、体の中に既に存在している抗体を取り除くという治療は、他ではなかなかできないことで、面白いと思ってやらせていただいているわけです。

PE/DFPPの機序



J Clin Apher. 2002;17(4):207-11.

処理血漿量に依存するが一回のPEで除去されるIgG量は循環血液内の約50%と推測される。

「体内の血漿と血管外の細胞外液には、それぞれ総IgGの約45%と55%が含まれている。」
J Scleroderma Relat Disord. 2018 Jun;3(2):132-152.


2日以内に血漿IgG値はTPE前の約70%に戻る
Br J Haematol. 2014 Feb;164(3):342-51.

TPEによる好ましい長期効果の作用機序は、循環抗体の減少のみならず他の機序からもたらされる可能性が示唆される。

【スライド 30】

抗体のリバウンドについては、今、お話しした内容になります。そういったことが報告されています。ただ、これがあるから膠原病に対して血漿交換は効かないということではなくて、いろんな治療をしながら、体の中に既に存在している悪いものを取ってしまうというのはalternative wayとして効くところがあるのではないかと考えているわけです。

PE/DFPPの機序 (抗体のリバウンドについて)



J Clin Apher. 1990;5(3):133-9.

実験動物の特定の抗体を除去すると、その後、除去前に存在していたレベルと同等またはそれを超えるレベルまで抗体が増加(オーバーシュート)することが報告されている。

自己免疫疾患のヒトでは、TPE後のリバウンド抗体合成が起こる可能性があることが、事例報告で示唆されている。

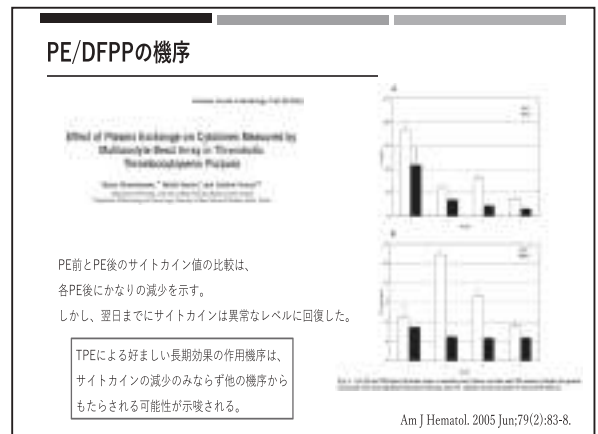
重症筋無力症(MG)患者において12種類の肺炎球菌多糖抗原に対するT細胞非依存性IgG反応がTPEによって増強されるかどうかを測定。

血漿交換による抗体反応の増強はアザチオプリン併用投与により消失した。

【スライド 31】

サイトカインの分子量が小さくて取れたり、DFPPの場合は体に返したりと申し上げましたが、例えば単純血漿交換で取ったとして、サイトカインなどは半減期が短いため、またできてしまうのでは？との話もあるわけです。当然そうだと思います。実際にできます。サイトカインを取ると、せっかく取ってもまた増えたりするわけです。

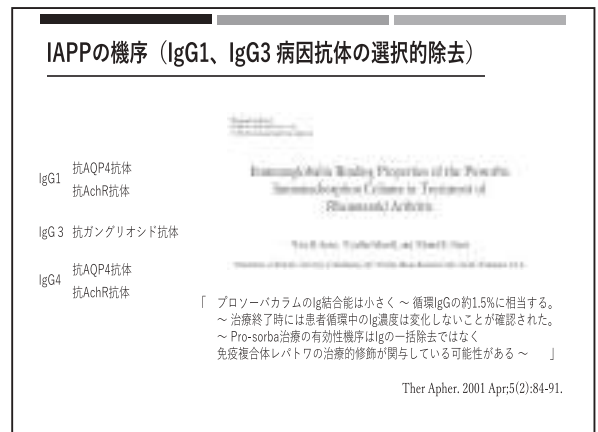
ところが繰り返していくことによって、おそらくサイトカイン直接除去以外の免疫調整作用というのが入ってきて、段々とサイトカインが減っていくということがいわれております。ですからサイトカインを取るのは大事で、他の機序からもたらされる可能性もあるから、面白いと思って進めております。



【スライド 32】

これは血液製剤とは別な話になりますが、吸着療法はアフェレシスのところで話ししましたので、せっくなので少しだけ説明させていただきます。免疫グロブリンの特殊なクラス、IgG1とかIgG3、IgG4を狙って、IgG1や3がよく狙われて取れます。IgG4に関するアクアポリン4抗体やアセチルコリンレセプター抗体とか、そういった

ものの一部が取りにくかったりすることがございます。IgGも半減期が3週間程なので、取ってもまたできてくるということがあります。また、IgGもプロソーバカラムというのですが、これは海外のカラムで、全てのIgGを取るわけではなくても効果があるということで、直接IgGを取るだけではなく、色々な作用があるのではないかといわれております。



【スライド 33】

また吸着療法です。LDLコレステロールを取るような治療は、今おもしろいと思っております。



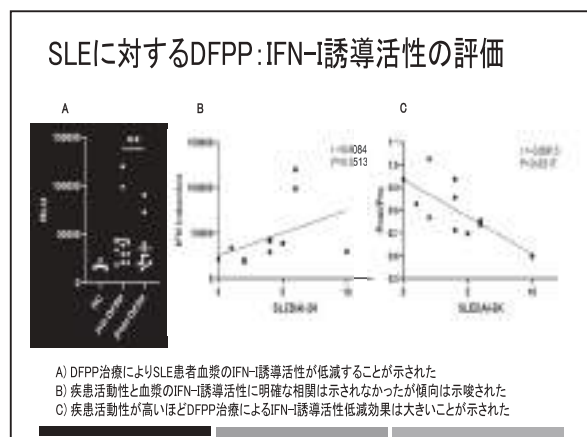
【スライド 34】

あと細胞除去療法です。こういったことも面白くて、活性化した顆粒球を取るだけで、例えば、Tregアップレギュレーションをもたらしたりですとか、慢性炎症を抑えたり、そういったこともあります。



【スライド 35】

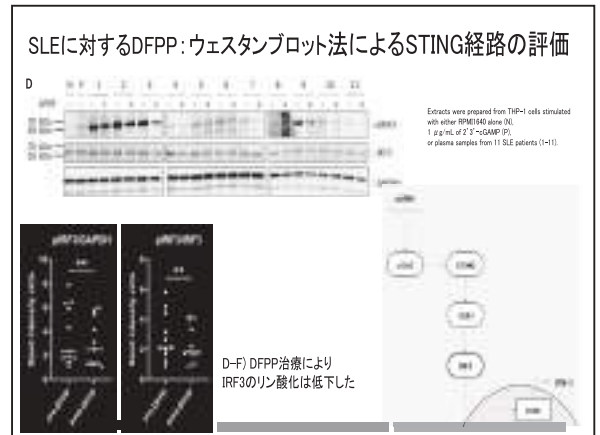
こちらは自験例です。我々はアフェレシスを面白いと思っているわけですが、なぜ効いているのかという機序に関しては、110年経っても未だにざっくりしているところがあります。学会や大学としましても、そういったところをハッキリさせたいと思っております。我々がおこなっている検討では、例えば、SLEの患者さんにインターフェロンの誘導活性がアフェレシスによって落ちたということを示しております。



これはアフェレシス自体の機序をいろいろ突き詰めていくことによって、もっと、今までやったことがないような他の疾患に対しても、アフェレシスを広げられるのではないかと思っているところがあります。その際には血液製剤にお世話になってしまうことも、多々出てしまうかもしれないですが、患者さんを救う為に色々な武器を持つということに関しては、やっぱり突き詰めていかなければならないと思っておりますので、この辺は研究を進めていこうかと思っております次第でございます。

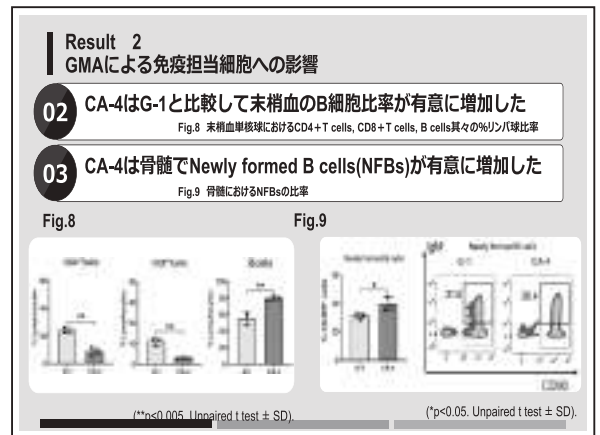
【スライド 36】

例えばSLEに関しては、STING経路を介してIRF3でインターフェロンに関係するような遺伝子が発現しているというのは、はっきりと分かっています。ですので確かに、ただ取ってしまうだけではなくて、体の中に対してインターフェロンの発現とかを変えようような何かをやっているというのは、僕らが見ているところになります。



【スライド 37】

こちらは細胞除去療法ですから、血液製剤とはまた別の話になります。こうやった時に、Newly formed B cellという、ナイーブなB細胞が骨髄から出てくるということが分かっていたりもしますので、この辺も面白いと思って、やっているところになります。



【スライド 38】

血漿交換の件数が減少しているということは先程申し上げましたが、血液製剤を使うような血漿交換療法が減っているというのはなぜかという、おそらくは、色々な薬、特に生物学的製剤や低分子化合物が沢山出てきている為、アフェレシスに頼らなくても治療ができる場合が多々出てきているところにあると思います。

生物学的製剤、低分子化合物が隆盛となる時代

Hybridized beyond myeloma grafts: the role of FcRn targeting therapies in cMPO syndrome

Journal of Neurology, 2023, Sep 8. doi: 10.1007/s00415-023-11970-1. Online ahead of print.

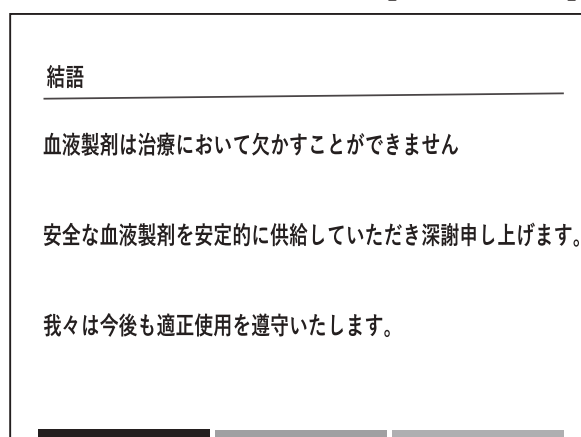
我々は今後も様々な疾患に対するアフェレシス併用の可能性について注視しております。

ただ、それでもどんな状況でもなかなかうまくいかない患者さんを助けるために、僕らはアフェレシスを突き詰めていきたいと思っていますし、また、現時点で苦しんでいらっしゃる患者さんに対して血液製剤を安全に使用しつつ、アフェレシスを使用することによって、そういった方を救いたいと考えています。

【スライド 39】



【スライド 40】



この場をお借りいたしまして、いつも安全に血液製剤を使わせていただきまして、関係の各先生方、関係各行政の方々に厚く御礼を申し上げます。今後も適正使用を遵守いたします。どうぞよろしく願いいたします。

<質疑>

(座長: 藤田先生)

アフェシス全般というようなお話も含めて、分かりやすく説明していただきました。ご質問ある方、いらっしゃいますか。

先生、私の方から質問させていただきます。アルブミン製剤を置換液とした血漿交換において、出血傾向の原因はXIII因子結合の低下があるということなのですが、臨床検査ではなかなかXIII因子を測定することが緊急検査ではできないことを考えると、当院ではフィブリノゲンの低下を1つの指標にしているんですけど、先生としてはどの辺を出血傾向のリスクと認知する手段として何を用いたらいいかと、ご意見がございましたら教えてください。

(草生先生)

ありがとうございます。ご指摘のとおりでございます。われわれもフィブリノゲンを参考にしております。フィブリノゲンが減っているということは、おそらく他の凝固因子も同じように減っているはずだと推測し、フィブリノゲンがあまりにも減っている時には、これは二重濾過ではなくて普通の血漿交換のほうがいいですとか、フィブリノゲンを補充したほうがいいのか、そういうことを指示申し上げるようにしております。

(座長: 藤田先生)

ありがとうございました。その他なければ、どうもありがとうございました。