潰瘍性大腸炎に対する新しいアフェレシスデバイス (イムノピュア)

- *1埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科、血液浄化センター
- *2埼玉医科大学総合医療センター臨床工学部

小川 智也*1, 清水 泰輔*1, 佐々木 裕介*2, 金山 由紀*2, 長谷川 元*1
Tomonari OGAWA, Taisuke SHIMIZU. Yusoke SASAKI, Yuki KANAYAMA, Hajime HASEGAWA

1. はじめに

炎症性腸疾患の1つである潰瘍性大腸炎は、若年者に多く発症し、大腸粘膜や粘膜下層において、免疫系細胞を介して、過剰な免疫応答によりびまん性非特異性炎症が惹起される。その病因はいまだ明確ではなく、本邦では、「指定難病」とされる。令和元年度の厚生労働省科学研究難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)¹⁾によると、令和元年度潰瘍性大腸炎患者は約22万人に達し、今後も増加傾向が持続されると予想されている。疾患の症状としては、血便や粘血便、下痢を伴い、腹痛や発熱、食欲不振など様々呈するが、一般的に軽症や中等症に対しては5ASA(アミノサリチル酸)製剤治療が行われ、無効例においては、副腎皮質ステロイド薬によって寛解導入を目指す。さらに、その無効例および依存例に対しては、免疫調整薬や生物学的製剤治療あるいは血液成分除去療法(アフェレシス療法)に移行する。

免疫調整薬や生物学的製剤を用いた薬物療法においては、多くの報告がなされており、その有効性は治療および維持療法として注目を浴びている。しかし、治療にかかわる副作用や治療中における二次無効などが問題視されることもある。一方、アフェレシス療法はその副作用の少なさから注目されており、ポリエチレンテレフタレート(PET)からなる不織布が充填されたデバイス(PETデバイス)やセルロースアセテート(CA)ビーズが充填されたデバイス(CAデバイス)が市販され、保険収載されて約20年が経過した。それらは、それぞれの製品特性として、PETデバイ

■ 著者連絡先

埼玉医科大学総合医療センター (〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981) E-mail. togawa@saitama-med.ac.jp スでは、顆粒球、単球、リンパ球といった白血球分画のすべてと血小板を多く除去することができ²⁾、CAデバイスでは、顆粒球、単球を集中的に除去することができる³⁾。いずれも少ない血流量で、短い時間で行うことが可能である。

臨床では、それらのデバイスの使い分けや使用頻度について多くの研究がなされてきた。このアフェレシス療法の歴史の初期においては、週1回、5回連続、2クールで行われていたが、多くの臨床研究の成果として、2010年から1週間における回数制限が撤廃され、週2回法(インテンシブ法)4)が可能となり、より高い臨床効果を得ることができるようになった。さらに、寛解導入目的で保険収載を受けていたCAデバイスが、2022年から寛解維持を目的とした使用においても保険適応となり、更なる発展をみせる。その一方で、昨今PETデバイスは市販終了した。

PETデバイスに入れ替わるように、2020年に既に欧州で販売、臨床使用されていたポリアリレート (PAR) ビーズの充填された新しいデバイス「イムノピュア」(日機装株式会社、図1)が、本邦において保険収載を受け市販され始めた。CAデバイスに対しては、これまでに多くの臨床研究や使用経験報告などがなされているが、イムノピュアに関しての使用経験報告はまだ少なく、今後の臨床上の使用経験報告や臨床研究報告が待たれる。結果として医療者が患者の状態に合わせた使い分けが明確になされることが可能となることが重要である。本稿においては、いまだ少ないながらも得られている情報をまとめ、今後の選択的利用の一助となることを期待する。

2. 適応(重症度分類)

CAデバイスやPETデバイスが、重症度分類として重症



図1 イムノピュア (Immunopure) (画像提供:日機装株式会社)

の患者に対する寛解促進に医療機器製造販売承認における 適応がある(2021年7月14日付, 寛解期における薬物療法 難治例に対する寛解維持療法に適応)ことに対し、イムノ ピュアは、中等症の難治例を適応症例として承認を受けて いる。すなわち、今までより早期にアフェレシスによる治 療介入が認められたともいえる。

3. 性能

Ramlowら5)の報告によると、デバイスの前後での各種 血液成分数変化(フローサイトメトリー解析)を調べてお り、単球は、治療開始後30分時点でデバイス入口において 87.3%, 出口において37.3%まで減少しており、好中球は、 デバイス入口において93.8%、出口において53.2%まで、 好酸球は、デバイス入口において88.4%、出口において 51.5%まで減少し、血小板は15分経過時点でデバイス出口 において20.3%まで減少している一方。リンパ球はほぼ変 化しないことを報告している。またWaitzら⁶⁾は、潰瘍性 大腸炎患者において、健常人と比べて活性化血小板と活性 化単球, 活性化血小板とT細胞, 活性化血小板とマクロ ファージの凝集体が多いことに着目し、イムノピュア治療 後,これら凝集体が明らかに減少していることを報告して いる。その上で、これら活性化した免疫関連血液成分の除 去が臨床寛解を導いていると考察している(図2)。この成 果をもとに、製造販売業者は、図3のような、白血球や血小 板のイムノピュアによる吸着メカニズムを想定している。

これまで臨床で多く用いられてきたPETデバイス, CA デバイスと比較した場合, CAデバイスのように単球を吸着除去し, PETデバイスほど血小板除去能は高くないが, それに近い一定量の血小板吸着除去には寄与しており, 一

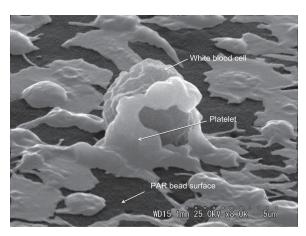


図2 イムノピュア材料表面における血球細胞吸着状態 SEM像7)

方でリンパ球を除去しないという特徴がイムノピュアにはある。両デバイスの中間といった位置にあるといえそうである。また、PETデバイスが市販されなくなった現在においては、血小板を効果的に除去できる唯一のデバイスがイムノピュアとも言い換えられる。

4. 臨床効果

Ramlowら $^{5)}$ が2011年~2012年にドイツで行った臨床治験が当該最初の臨床例として報告されており、当時の日本で類似製品が認められていた使用方法である週1回、5週連続法で行われた。対象患者はRachimilewitzスコア $^{7)}$ 6~10の中等症~重症に分類された患者10名であり、血流量30 ml/\mathcal{G} ,60分の治療が行われた。評価は6週目と10週目に行われており、CAI(冠動脈硬化指数)4以下は寛解と判定された。CAI平均8.5 \pm 1.5から6週目評価で4.5 \pm 4.1、10週目で2.2 \pm 2.7まで改善し、10週目評価では10人中8人が寛解と判定された。結果的にイムノピュアは、欧州における販売承認CEマークを取得している。

Kruisら 8 は、5ASA製剤で効果がみられずステロイド療法を行う患者に対し、アフェレシス治療中にステロイドフリーに徐々に減量し、4週目に完全にステロイドフリーにすることで寛解導入できるかを評価している。本研究は多施設共同ランダム化比較試験(ドイツ:4施設、アフェレシス群12名、ステロイド継続治療群10名)、週1回法で計5回、血流量30 ml/分、60分間で行われ、Mayoスコア 9)にて評価検討を行い、結果として「アフェレシス療法でステロイドに代わって寛解導入できる可能性が示唆された」とまとめられている。

これらの結果を受けて、2015年~2019年に当院(埼玉医

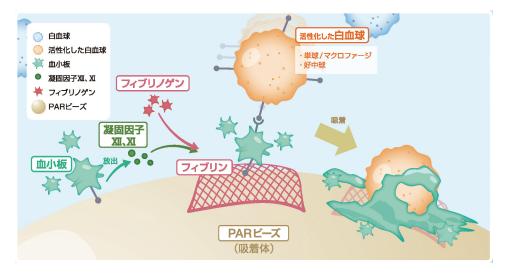


図3 イムノピュアによる血球細胞吸着想定メカニズム (画像提供:日機装株式会社)

科大学総合医療センター)を含む7施設〔社会医療法人北楡会札幌北楡病院,学校法人岩手医科大学附属病院,国立大学法人金沢大学附属病院,社会保険中京病院(現,JCHO中京病院),学校法人大阪医科大学附属病院(現,学校法人大阪医科薬科大学病院),社会医療法人天神会新古賀病院〕で、中等症難治例潰瘍性大腸炎患者70名を対象とした臨床治験が計画された。しかしながら、患者リクルート困難を理由に13名の治療が行われ、終了となった。アフェレシス療法は週2回法で行われRachmilewitzスコアにより7週目の寛解導入率で評価された。結果として、プロトコル逸脱2名を除く11名の評価結果において7名が寛解導入(寛解導入率63.6%)となった。

また、イムノピュアが本邦での製造販売承認を受けたのち、様々な学会機会において症例報告が増えてきており、発表者の論文投稿などの関係上詳細はここで記載することはできないが、5ASA製剤やステロイド、生物学的製剤の治療歴を持つ患者十数名に対して、週2回法によるイムノピュア療法によって治療10回目の時点でおおよそ60%の寛解導入が得られたとの報告も散見されるようになってきた。さらに、論文としてはまとまっていないようだが、それら発表の中でCAI7以下において、有意に寛解率が高値であることを示されるようになってきた。

5. おわりに

令和2年度改訂版の厚生労働省科学研究難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)令和2年度分担研究報告書¹⁰⁾において、潰瘍性大腸炎治療指針の項目において「中等症に対するイムノピュ

ア」として取り上げられ記載された。日機装株式会社からの情報(私信)によると、実質的販売開始された2020年末~2021年末までで約200人の本邦の患者がイムノピュアによる治療を受けている。全国各地の様々な医療機関で使われ始めているが、症例報告の機会は少ないように感じられる。潰瘍性大腸炎治療におけるアフェレシス治療の位置付けとして、病態の悪化傾向時にできる限り初期に行われることが推奨されるようになってきている中で、本邦から中等症難治例を対象とし、さらに活性化血小板を有意に吸着除去できるデバイスが使えるようになってきたことは喜ばしい。更なる各施設からの症例報告がなされ、これまでのデバイスとの積極的使い分け、さらには薬物療法と適切な併用療法指針につながることを期待する。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 厚生労働省研究費補助金難治性疾患等行政研究事業 難 治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班):炎症性 腸疾患の疾患活動性評価指標集 第二版, 2020
- 2) 岩元 潮, 植木幸孝:体外循環治療用白血球除去治療器の開発. 日アフェレシス学会誌19:38-41,2000
- 3) Shimoyama T, Sawada K, Hiwatasi N, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. J Clin Apher **16**: 1-9, 2001
- 4) Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, et al: An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. Am J Gastroenterol 104: 2990-5, 2009
- 5) Ramlow W, Waitz G, Sparmann G, et al: First human application of a novel adsorptive type cytapheresis module

- in patients with active ulcerative colitis: a pilot study. Ther Apher Dial ${\bf 17}$: 339-47, 2013
- 6) Waitz G, Prophet H, Ramlow W: New white blood cell adosorbent: Immunopure. In: Chang TMS, Endo Y, Nikolaev VG, et al. eds. Hemoperfusion, plasma perfusion and other clinical uses of general, biospecific, immune and leucocyte adsorbents. Singapore: World Scientific, 957-98, 2017
- Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ 298: 82-6, 1989
- 8) Kruis W, Nguyen P, Morgenstern J, et al: Novel leucocyte/ thrombocyte apheresis for induction of steroid-free remission in ulcerative colitis: A controlled randomized pilot study. J Crohns Colitis 13: 949-53, 2019
- 9) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM: Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis, N Engl J Med **317**: 1625-9, 1987
- 10) 厚生労働省研究費補助金難治性疾患等行政研究事業 難 治性炎症性腸管障害に関する調査研究(久松班):令和2 年度研究報告書.令和2年度改訂版 炎症性腸疾患活動性 評価指標集,2020