

# イヌの免疫介在性血小板減少症に対する IgG 大量静注 (IVIG) 療法の検討

*Study of intravenous IgG therapy for dogs with immune-mediated thrombocytopenia.*

土屋 亮

麻布大学獣医学部

Ryo Tsuchiya

School of Veterinary Medicine, Azabu University

**Abstract.** Intravenous human immunoglobulin (h-IVIG) therapy is currently used for dogs with immune-mediated diseases including hemolytic anemia, thrombocytopenia and bone marrow fibrosis. The most important potential adverse effect of this therapy is thromboembolism; however, this risk has not previously been evaluated in dogs. Therefore, we experimentally investigated changes of the complete blood cell counts, coagulation parameters and platelet aggregation in dogs that were administered h-IVIG.

Human immunoglobulin G 1g/kg was infused intravenously for 8 hours in two dogs. Leukopenia and thrombocytopenia occurred in both the dogs 2-4 hours after starting the infusion and these changes persisted for several days. Fibrin/fibrinogen degradation products were increased 8 and 24 hours after starting the infusion. Plasma fibrinogen concentration increased in one of the dogs given h-IVIG. ADP-induced platelet aggregation was decreased 2 to 24 hours after starting the infusion compared to baseline studies. PAF-induced aggregation was also decreased relative to baseline 2 hours after starting the infusion.

These results suggest a much higher risk of embolism than had been expected.

## 1. 目 的

免疫介在性血小板減少症 (IMT) とは、抗体や補体など免疫物質の結合した血小板が細網内皮系食細胞に貪食される疾患である。イヌでは比較的多発する疾患であり、イヌの IMT の 56 % が原発性で、主に IgG 自己抗体によるといわれる。治療は主に、副腎皮質ステロイドホルモン投与などの免疫抑制療法によるが、抗体産生細胞の除去を目的とした脾臓摘出や、細網内皮系での貪食を阻害する療法なども試みられている<sup>1)</sup>。

ヒトでは古くから、免疫抑制剤投与に加えて、IgG 製剤の大量静注療法 (IVIG 療法) が行われてきた。その主な効果機序は、自己抗体 IgG 結合血小板

の食細胞による貪食を、大量の外因性 IgG が競合的に阻害することと考えられている。また、自己抗体の産生に対して抑制的に作用するという報告もある<sup>2)</sup>。

イヌの IgG を多量に入手することは困難なため、近年イヌの IMT に対してヒト IgG 製剤を用いた IVIG 療法が行われている。実際に、ステロイドホルモンなどによる免疫抑制療法が奏効しないような難治性 IMT 症例に対して、IVIG 療法がしばしば劇的な効果をもたらす<sup>3)</sup>。

しかしながら、異種動物の IgG 大量投与という異例の治療法であるにもかかわらず、その効果機序の確認や副作用などの基礎的な検討は、十分に行われていない。ただし実際の使用経験から、副作用については血栓症が最も警戒すべきものとされている<sup>4,5)</sup>。

そこでその危険性の程度を知るために、実験犬を用いて、IVIg 療法の副作用を特に血液凝固系と白血球・血小板の動態を中心に検討した。

## 2. 方法

ビーグル犬5頭を用い、2頭にh-IVIg製剤(ガンマガード; バクスター社) 1 g/kgを、また対照として3頭に生理食塩水 10 ml/kgを、いずれも8時間かけて静脈内微量連続投与した。微量点滴にはテルモ社微量点滴装置テルフュージョンを用いた。これらのイヌについて、ガンマガードまたは生理食塩水投与前から投与7日後にかけて経時的に、全血一般検査、凝固系およびフィブリン/フィブリノーゲン分解産物(FDP)の測定と、血小板凝集能試験を行った。全血検査にはSysmex F-800を使用した。凝固系検査はプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびフィブリノーゲン濃度を、いずれもSysmex CA-100を用いて測定した。FDP測定は帝国臓器(株)性のラテックス凝集キット「FDP-Lテスト」を用いた。血小板凝集検査は、米国Chronolog社のC-550凝集計を用い、全血インピーダンス法で実施した。凝集惹起物質には同社製ADP試薬(Chrono ADP)、collagen試薬(Chrono collagen)ならびにSigma社の血小板活性化因子(1-アルキル-2-アセチル-3-sn-グリセロホスホコリン)を用いた。

## 3. 結果と考察

ガンマガードを投与した2頭の白血球数は、投与開始2時間後には顕著に低下し、その後も低い値で推移した(Figure 1)。

血小板数もガンマガード投与2ないし4時間後から1ないし2日後にかけて、低下傾向を示した(Figure 2)。

凝固系試験において、APTTとPTに顕著な変動は認めなかったが(データは示さない)、フィブリノーゲン濃度については、1頭のガンマガード投与犬において顕著な増加が認められ、またもう1頭も、最終測定の48時間時点において増加傾向を示した(Figure 3)。

FDP測定では、ガンマガード投与終了時にあたる投与開始8時間後から24時間後にかけて、明らかな増加が認められた(Table 1)。

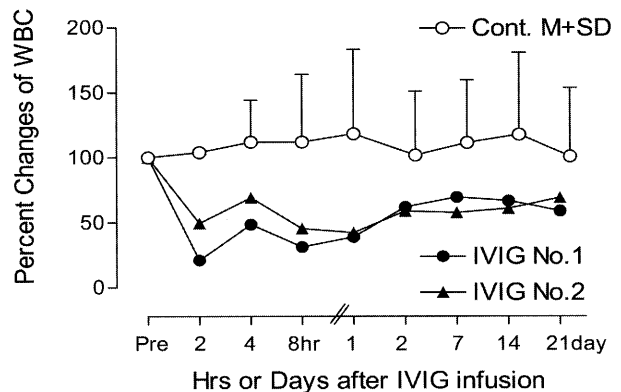


Figure 1 Changes of blood leukocyte counts in dogs given h-IVIg.

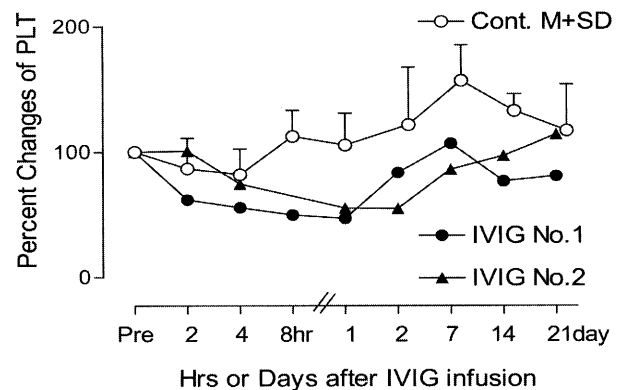


Figure 2 Changes of blood leukocyte counts in dogs given h-IVIg.

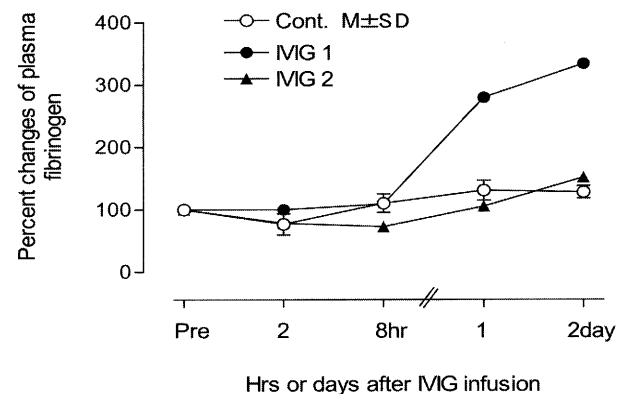


Figure 3 Changes of plasma fibrinogen concentration in dogs given h-IVIg.

Figure 4は血小板凝集試験の結果を示している。ADP刺激試験ではガンマガード投与開始2時間後から24時間後にかけて、またPAF刺激試験では投与開始2時間後に、顕著な活性の低下が認められた。Collagen刺激試験では著変を認めなかった(データ

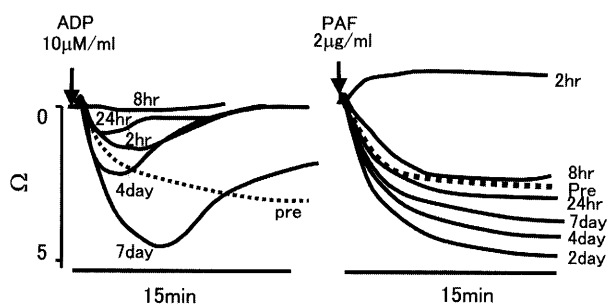


Figure 4 Changes of platelet aggregation in dogs given h-IVIG.

Table 1 Changes of fibrin/fibrinogen degradation products in dogs given h-IVIG.

Dog	Hrs after IVIG or saline infusion				
	0	2	8	24	48
Control 1	—	—	—	—	—
Control 2	—	—	—	—	—
Control 3	—	—	—	—	—
IVIG 1	—	—	+	+	+
IVIG 2	—	—	+	+	—

は示さない)。

以上の結果は、IVIG療法が、予想以上に血栓症を誘発するリスクが高いことを示唆している。また、白血球数とフィブリノーゲン濃度の増加からは、IVIGによって惹起される、何らかの機序による炎症反応が疑われる。すなわち、大量のh-IgG静注による過粘調症によって凝固系が亢進するだけでなく、炎症を含むより複雑な過程を伴っている可能性がある。

今後は実験例数を増やすとともに、in vitroの実験も行って、凝固亢進や炎症反応に関するより精密な検討を行いたい。

### 要 約

近年、免疫介在性溶血性貧血、血小板減少症、あるいは骨髓線維症などの免疫介在疾患の犬に対して、

ヒトの免疫グロブリン (h-IVIG) 療法が用いられるようになっている。この治療法の主な副作用として、血栓症の発現が危惧されているが、それについての詳細な検討は行われていない。そこで我々は、実験的にIVIGを投与した犬の凝固系検査と血小板凝集試験を実施して、本療法による血栓症発現リスクについて検討した。

2頭のビーグル犬にヒトIgG製剤を1g/kg静脈内投与した。その結果、2頭に共通して、末梢血の白血球数と血小板数は投与開始2～4時間後に減少し、その後も数日間持続した。フィブリン/フィリノーゲン分解産物も、IVIG投与開始8時間後から24時間後にかけて増加した。また、1頭において顕著なフィブリノーゲン濃度の増加が認められた。

さらに血小板凝集試験の結果、ADP刺激ではIVIG投与開始2時間後から24時間後にかけて、またPAF刺激では投与開始2時間後に、顕著な凝集活性の低下が認められた。

以上の結果から、IVIG療法による血栓症発現のリスクは、予想以上に高いものと思われた。

### 文 献

- 1) Grundy, A. A. and Barton, C. J. *Am. Vet. Med. Assoc.* 218: 543-546, 2001.
- 2) Reagan, W. J., Scott-Moncrieff, C., Christian, J., Snyder, P., Kelly, K. and Glickman, L. *Am. J. Vet. Med.* 12: 1568-1574, 1998.
- 3) Kellerman, D. L. and Bruyette, D. S. *J. Vet. Intern. Med.* 11: 327-332, 1997.
- 4) Scott-Moncrieff, J. C. R. and Reagan, W. J. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*. 178-185, 1997.
- 5) Scott-Moncrieff, J. C. R., Reagan, W. J., Snyder, P. W. and Glikerman, L. T. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210: 1623-1627, 1997.