

アフエリシスにおける最近の進歩

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科

花房 規男

Norio HANAFUSA

1. はじめに

アフエリシスは、血液浄化療法のうち、慢性維持透析以外のものと定義され、数多くの疾患が適応となる。本稿では、最近の報告の中で、アフエリシスの技術に関する進歩、適応疾患に対する検討についての報告を紹介する。

2. 技術・生物学的製剤の進歩

アフエリシスの歴史は、より選択的に物質を除去するために、様々な血液浄化器が開発されてきた。近年、膜分離、吸着カラムの双方で新たなデバイス・使用方法について報告がある。

血漿交換療法(PE)では、置換液が必須であり、アルブミン溶液が通常使用される。しかし、凝固因子、特にフィブリノゲンや第13因子はその産生速度が遅いため、頻回の血漿交換で低下する可能性がある。移植患者では、周術期に血漿交換が行われるため、凝固因子の除去は大きな問題となる。実際に、血漿交換を行うことで、フィブリノゲンの低下、フィブリノゲン依存性の血栓強度の低下が複数の報告で示されている^{1),2)}。こうした凝固因子の低下、血栓強度の低下は実際に手術中の出血量との間に関連がみられることも示されている³⁾。近年、小孔径をIgGとフィブリノゲンとの間においた血漿分離器〔エバキュアプラスEC-4A10(旭化成メディカル株式会社)〕による血漿交換〔選択的血漿交換(SePE)〕が、IgGを低下させる一方、フィブリノゲン、第13因子の低下は軽微であることが示されている⁴⁾。自己免疫疾患患者53人を対象とした検討で、

IgG, IgM, フィブリノゲンの変化についてPE, SePE, PE/SePEの組み合わせを比較した検討がなされている。これによると3回の治療後には、PE単独ではフィブリノゲンの低下がみられた(80.9%)が、SePE群(29.3%)、PE/SePE組み合わせ群(35.9%)では低下は軽微であった。IgMはSePE群で除去されなかった(3.2%)が、IgGはいずれの治療法においてもおおよそ同等に除去された(PE 82.0%, SePE 75.4%, PE/SePE 76.4%)。病因物質が何であるかによりPE, SePEを組み合わせて適用することが求められる⁵⁾。実際に、尋常性天疱瘡に適用した検討で、抗デスモグレイン1, デスモグレイン3抗体, IgGの低下率は約50%であった一方、フィブリノゲンの低下は17.6%にとどまった。このように、SePEは凝固因子に影響を与えず、自己抗体を除去できる可能性が示されている⁶⁾。

アレルギー疾患に対して、抗IgE抗体であるomalizumabが臨床応用され、有効性が示されているが、IgEが高値の場合には適応とならない。一方、多くのアレルギー疾患患者では、非常に高値のIgEが認められる。こうした患者において、IgEに対する吸着カラムが単独^{7)~10)}、あるいはomalizumabとの併用¹¹⁾で有効性・安全性が評価されている。実際に、花粉誘発性の喘息⁷⁾、重症食餌アレルギー⁸⁾、アトピー性皮膚炎^{9),10)}においてその有効性が示されており、従来omalizumabが適応とならない高値の血清IgE値を持つ患者にとって福音となる。

一方、血漿交換のメリットである速やかな抗体価の低下を薬剤で実現するという動きもみられる。*Streptococcus pyogenes*由来のエンドペプチダーゼであるIdeS (immunoglobulin G-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes*)は、静注により投与され、IgGを速やかに分解する。このIdeSが、主に腎移植前の脱感作で良好な成績が報告されてきている。高度に感作された腎移植患者において、

■ 著者連絡先

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

E-mail. hanafusa.norio@twmu.ac.jp

移植前24時間以内にIdeSを投与し、全例でドナー特異抗体が陰性となり移植が可能となったとする報告¹²⁾がみられ、今後血漿交換との使い分けを考慮する必要がある。

3. CAR-T

CAR-Tは、ドナーアフェレシスの技術を用いるが、近年非常に注目されている治療である。T細胞の活性化に関与するT細胞上の受容体(TCR, CD3 ζ およびCD28, CD134, CD137など)と、がん細胞の抗原を認識する抗体のキメラ蛋白を患者由来のT細胞に導入したCAR(chimeric antigen receptor)-T細胞を患者体内に戻す。その結果、標的抗原特異的に強力な免疫反応が誘導されるものである。T細胞の採取にドナーアフェレシスの技術が用いられる。特に、CD19に対するCAR-Tは、米国で開発、我が国でも難治性のB細胞系の血液腫瘍に対して現在使用可能となっている。治療抵抗性のB細胞系血液悪性腫瘍患者101人に対してCAR-Tを行うことにより、82%でcomplete response(54%), partial response(28%)が得られたとする衝撃的な結果が得られた¹³⁾。なお、我が国の薬価3,349万円と非常に高額であることでも知られている。

4. 各領域におけるアフェレシスの新たな取り組み

1) 神経

自己免疫性神経・筋疾患に対して、血漿交換は血中の自己抗体の除去に適應されてきた。特に重症筋無力症¹⁴⁾、ギランバレー症候群^{15),16)}において検討が多くなされ、それぞれ有用性が示されている。また、多発性硬化症、視神経炎に対するアフェレシスの効果も検証されている。多発性硬化症においては、ステロイド抵抗性の多発性硬化症患者147人に対して、トリプトファンカラムを用いた免疫吸着により、症状スケール(Expanded Disability Status Scale)の改善($P < 0.001$)、視神経炎の患者では、視力が中央値0.2から0.6へ改善した($P < 0.001$)と報告されている¹⁷⁾。同様に、ステロイド不応性の視神経炎患者34人に対して血漿交換を行い、治療前の視力が0.1以下であった患者が、治療後の最終視力の中央値は0.8で、56%で最終視力は0.5以上と有効性を認め、ステロイドパルス後のセカンドライン治療としての血漿交換の有効性が示された¹⁸⁾。

アルツハイマー病患者に対する血漿交換の有効性・有用性に関する検討も行われている。42人のアルツハイマー病の患者を、血漿交換施行・非施行群に割り付け、血漿交換施行群では最初の3週間は週2回、次の6週間は週1回、その後12週間にわたって2週に1回の治療を行った。44週間目までの脳脊髄液(CSF)中のアミロイド β 蛋白(A β)

濃度、臨床的尺度として、MMSE(Mini-Mental State Examination)をはじめとする複数のスケールの推移を評価した。その結果、血漿交換施行群では、CSF中でA β はやや高値の傾向があったが、A β 1-42は、血漿中で対照群と比較して低値であった。認知機能、特に記憶・言語機能において血漿交換施行群が良好な結果をもたらし、血漿交換終了後も維持される傾向にあった¹⁹⁾。

そのほか、血中に65-kDaグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD65)に対する抗体を認めるスティフパーソン症候群(SPS)²⁰⁾や、NMDAR, LGI1, CASPR2, GAD, mGluR5, Hu抗体を伴う自己免疫性脳炎患に対する血漿交換・免疫吸着の有効性を示した報告²¹⁾など、希少な自己免疫性神経・筋疾患に対する有効性についてのケースシリーズ報告がみられる。

2) 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患に対する血球除去療法は、その副作用の少なさ、ステロイドと同等あるいはそれ以上の有効性から、広く行われている治療である²²⁾。

一方、様々な背景を持った患者に対する有効性について、近年検討されてきている。免疫抑制剤やTNF阻害薬への反応が十分ではないか、これらの薬剤が使用できない潰瘍性大腸炎(UC)患者²³⁾、高齢UC患者²⁴⁾、小児炎症性腸疾患患者²⁵⁾において、血球除去療法の有効性・安全性が示されている。

寛解導入が従来注目されてきたが、中期的な予後についても検討がなされている。顕粒球除去療法(GMA)により寛解を達成した患者を3年間追跡調査した検討では、3年間の寛解持続率は、GMA施行前にプレドニゾロン(PSL)非投与群、PSL依存性、PSL抵抗性の各群でそれぞれ83.3%、68.8%、23.1%であった。GMA完解導入後にも、比較的長期にわたって寛解が維持可能であることが示された²⁶⁾。一方、白血球除去療法(LCAP)による寛解導入後の再発に影響する因子について、我が国の多施設にわたる後ろ向き観察研究が行われた。314例の患者の1年累積無再発率は63.6%であった。LCAP終了後に活動性の指標が高い患者(Lichtiger指数:3~4、白血球数 $\geq 7,790/\text{mm}^3$)が再発リスクと関連し、高頻度のLCAP(最初の2週間に4回以上)が低い再発リスクと関連した。しかし、再発患者においても、再発後のLCAPの有効率は85.1%であり、寛解再導入率は高値であった²⁷⁾。

治療の方法についても、いくつか検討がなされている。一つは、新たなデバイスに関するもので、ポリアリレートの子ーズを用いたカラムである^{28)~30)}。UC患者で血中に増加するC-Cケモカイン受容体9(CCR9)を発現した単球

をターゲットとしたCCR9のリガンドであるC-Cケモカインリガンド25 (CCL25)を固相化したカラム³¹⁾について、それぞれ臨床試験が行われ、有効性が示されている。血液浄化療法では、バスキュラーアクセスが必須であるが、GMAは必要とされる血流が少ない(30 ml/min)ため、穿刺針を1本のみとするシングルニードル法が試みられている。活動性のUC患者80人を対象として、シングルニードル法(38人)と通常の方法(42人)を比較した検討では、6週間後の臨床寛解率と粘膜治癒率、52週間後の累積非再発率には差はみられなかった。さらに、副作用も認められず、シングルニードル法の安全性・有効性が確認された³²⁾。

3) 難治性腹水・胸水に対するCART

腹水濾過濃縮再静注法(CART)は、難治性腹水患者に対して近年、適応されるようになってきている。2017年に、市販後調査の枠組みで、CARTの安全性・有効性について評価が行われた。この検討では、22施設から147人の患者を対象とした356回のCARTについて調査が行われた。癌性腹水に対して行われた治療が最も多く(300回)、CARTの施行によって、蛋白補充効果とともに、パフォーマンスステータス、食事摂取量、尿量、体重、腹囲の改善がみられた。一方、発熱がみられたが、その程度は軽度であった。この調査から、比較的安全に症状改善につながる可能性が示唆された³³⁾。2019年には、CARTの新たな濾過器・濃縮器や装置が市販されており、アフエレシスで注目が集まっている領域である。

4) 腎臓

腎臓領域では、抗好中球細胞質抗体(ANCA)による血管炎、巣状糸球体硬化症(FSGS)の移植後再発、膜性腎症や糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群に対する検討も行われている。

ANCAは全身性の血管炎を生じるが、腎臓では急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の像を呈する。血漿交換が、RPGNに対して行われてきた。2007年に報告されたMEPEX trialは、血清クレアチニン5.8 mg/dl以上の患者137人を対象とした検討で、血漿交換は生命予後に有効性は示さなかったものの、末期腎不全への進展を有意に抑制した³⁴⁾。同様の結果は、9つのランダム化比較試験(RCT)を含めたメタ解析でも得られており、通常治療に比較して、血漿交換は生命予後とは関連しないが、末期腎不全低下させるとの結果が得られている³⁵⁾。しかし、従来の検討は介入人数が少ないものが多いという問題があった。こうしたなか行われたのが、PEXIVASスタディである³⁶⁾。16か国95施設が参加した国際的なRCTで、704人のANCA関連血管炎患者を対象としたものである。今年報告された結果では、中

央値2.9年の観察期間中、血漿交換は生命予後(HR 0.86, 95%CI 0.65, 1.13, $P=0.27$)だけではなく、末期腎不全に対しても有意な効果はみられなかった(HR 0.81, 95%CI 0.57, 1.13)。しかし、信頼区間は依然大きく、真の効果が存在する可能性は残されているとしている³⁶⁾。

FSGSは、難治性ネフローゼ症候群の原因としても重要であるが、移植後に再発を高率に認めることでも重要な疾患である。移植後の再発に対する血漿交換の効果について、34の症例報告と43のケースシリーズをまとめたメタ解析が行われている³⁷⁾。423人の解析対象患者において、71%が血漿交換による治療後に蛋白尿の完全寛解または部分寛解を達成し、血漿交換を行われなかった過去の報告における30%未満の寛解率と比較して、有用性が示されている³⁷⁾。

現在、膜性腎症と糖尿病性腎症に対して、それぞれ介入試験が行われている。膜性腎症は、抗PLA2R抗体を血中に認め、病態と関連することが示唆されている。免疫吸着により、この自己抗体を除去することが蛋白尿・腎機能に与える影響が検討されている(PRISM study)³⁸⁾。もう一つは、糖尿病性腎症を対象として、LDLの有用性を検証するものである(LICENSE trial)。これは高度蛋白尿を認める糖尿病性腎症患者でLDLアフエレシスを行うことで蛋白尿の推移をみるという検討である³⁹⁾。いずれも通常治療が有効ではない患者を対象としており、結果が待たれる。

5) 血栓性微小血管症(TMA)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

TTPは、ASFA(American Society for Apheresis)ガイドラインでも、カテゴリー1に分類される、血漿交換が第一選択となる疾患であり、血漿交換が広く行われている疾患である。TTP、TMAにおいても生物学的製剤の有効性が示されてきている。von Willbrand因子切断酵素(ADAMTS13)に対し自己抗体(インヒビター)が形成される後天性TTPに対するrituximab^{40),41)}、非典型溶血性尿毒症症候群(atypical HUS)に対するeculizumab^{42)~44)}、unusually large von Willebrand factorと血小板との結合を阻害するcaplacizumabである。

TTPでは、ADAMTS13の活性低下により、血漿中に増加するunusually large von Willebrand factorに血小板が血小板膜糖蛋白(GPIb)を介して接着することが、微小血栓の原因となる。Caplacizumabはこの接着を阻害する薬剤であり、血漿交換との併用で、血小板数の正常化などTTPの症状を早期に改善する効果が示されてきている。

第2相試験のTITAN studyは、56施設の参加した国際的なランダム化プラセボ対照比較試験である。血漿交換を必要とする血小板10万未満に低下した後天性TTP患者75人

を対象として、caplacizumab群(以下、実薬群)、プラセボ群に分け、血小板数の正常化(15万/ μ l以上)までの期間、再燃の有無、血漿交換の必要性などについて検討を行った。その結果、血小板数の改善のイベント発生比は2.20(95%CI 1.28, 3.78)と有意に早期の改善がみられ、血漿交換が必要な日数の減少(11.7日 vs. 7.7日)、完全寛解率(81% vs. 46%)はいずれも実薬群で良好であった。一方、12か月以内の再発率は高値であった(31% vs 8%)⁴⁵⁾。このTITAN studyの後付解析で、血栓性疾患、TTPの再燃、TTPに関連した死亡の複合エンドポイントは、実薬群で11.4%(4人)、プラセボ群で43.2%(16人)と、実薬群で有意に低率であった⁴⁶⁾。その後、2019年にphase 3試験となるHERCULES trialの結果が公表された。TTP患者145人を対象として、caplacizumab投与とプラセボ投与をそれぞれ血漿交換に上乗せして、投与開始から血小板正常化までの期間、死亡・再発・血栓症の複合エンドポイント、再発率について、各群の比較を行った。TITAN study同様、血小板数の正常化までの期間は、caplacizumab群2.69(95%CI 1.89~2.83)日、プラセボ群2.88(95%CI 2.68~3.56)日、 $P=0.01$ 、死亡・再発・血栓症の複合エンドポイント12% vs. 49% ($P<0.001$)と実薬群で良好であった。TITAN studyでは中止後再発が多かったが、HERCULES trialでは、再発率も12% vs. 38% ($P<0.001$)と実薬群で低率であった⁴⁷⁾。

今後、血漿交換に不応性あるいは難治性の患者において、これらの薬剤が血漿交換の有効性を補完することが期待されている。

6) 敗血症

敗血症・敗血症性ショックに対するアフエレススとしては、ポリミキシン固相化カラムを用いた直接血液灌流法(PMX)、持続腎代替療法、血漿交換が選択される。

2009年に発表されたEUPHAS studyは、腹腔内感染症に対して、開腹手術を行った敗血症・重症敗血症患者(通常治療群30人、PMX群34人)を対象とした検討で、平均血圧の変化、昇圧剤の投与量、P/F ratio、SOFA score、28日死亡率いずれもPMX群で良好であったとするものである⁴⁸⁾。その後報告されたABDOMIX studyではむしろPMX群で死亡率が高かったが、通常治療群の死亡率が低かったこと、血中エンドトキシンを測定していなかったなどの課題が存在した⁴⁹⁾。これらの課題を解決すべく行われたのが、EUPHRATES studyである。初期輸液にもかかわらず、2時間以上の昇圧剤投与を必要とする敗血症性ショック患者であり、1臓器以上の臓器不全の進行と、エンドトキシン血症を認める〔Endotoxin Activity Assay

(EAA) ≥ 0.6]患者450人において、PMXを2回施行し、偽治療との間で28日間の生存率を比較したものである。その結果、全体、あるいはMODS(multi organ dysfunction score) 9点以上のいずれの群においても、PMX施行は予後改善に寄与しなかったと報告された⁵⁰⁾。その後、後付解析において、EAA値が0.6~0.9で、MODS >9 の194人の患者に限定した検討では、PMX施行群において、14, 28, 90日生存率は有意に良好であったとしている⁵¹⁾。

2019年には、こうした敗血症に対する血液浄化療法のRCTについて最新のメタ解析が報告された⁵²⁾。2,499人の患者を対象とした37試験がメタ解析に含められた。全体では、血液灌流は通常治療と比較して死亡率の低下と関連していた(RR 0.87, 95%CI 0.77~0.98)が、2010年以降に公表された試験に限定すると、死亡率の増加が認められた(RR 1.22, 95%CI 1.03~1.45)。さらに、アジアで施行された検討では、死亡率の低減効果がみられた(RR 0.57, 95%CI 0.47~0.69)が、欧米で実施された試験では死亡率に有意差は認められなかった(RR 1.13, 95%CI 0.96~1.34)。その他の治療法では、血液濾過(RR 0.79, 95%CI 0.63~1.00)、血漿交換(RR 0.63, 95%CI 0.42~0.96)といずれも良好な予後と関連する可能性が示された⁵²⁾。

今後、敗血症における血液浄化療法について、有効性を認める患者群を特定し、適切に治療を行うことが求められている。

7) リウマチ・膠原病

関節リウマチ患者では、DMARDsに加えて生物学的製剤が応用され、有効性が示されている。一方、アフエレススについては、DFPP、LCAPの有効性が評価されている。3年以上の活動性のあるリウマチ患者72人を対象として、DMARDsにDFPPの上乗せの有無と、MRIによる骨びらん、滑膜炎、骨浮腫を開始時と6か月後、12か月後で評価した。その結果、DFPP群では、DMARDs単独群と比較して、いずれの指標も有意に改善し、滑膜炎と骨浮腫が消失した患者はDFPP群で55.3%に達した⁵³⁾。一方、LCAPが行われた85人の関節リウマチ患者において、5週間のLCAP治療後とさらにその4週間後の症状スコア〔American College of Rheumatology (ACR), Disease Activity Score (DAS28)〕、炎症反応(CRP)について評価したところ、いずれの所見も、LCAP施行により有意な低下を認め、LCAP終了後4週間以上持続した⁵⁴⁾。アフエレススは、DMARDsや生物学的製剤が使用できない、あるいは不応の患者に対して、治療手段を提供する可能性がある。

8) 心疾患

心疾患については、LDLコレステロールあるいはリポ蛋

白〔Lp(a)〕の除去と心血管疾患との関連、あるいは自己抗体と拡張型心筋症 (DCM) との関連が検討されている。

安静時の心臓の灌流量を、LDLアフェレシスが増加させる可能性が示されている。高度な高コレステロール血症患者8人を対象に、LDLアフェレシスの前後で、超音波による心筋灌流量を測定した。その結果、LDLアフェレシス後に安静時心筋灌流は増加し、特に初回治療を受けた3人で増加率が高かった ($342 \pm 257\%$)⁵⁵⁾。一方、冠動脈バイパス術 (CABG) 後にスタチン内服中の患者に、週1回のDFPPによるLDL除去の効果が検討されている。その結果、静脈グラフト閉塞の頻度は、アフェレシス群で14.3% (77例中11例)、対照群で27.4% (84例中23例)であった ($P < 0.05$)。さらに、動脈硬化の進行、退縮、安定化についても、アフェレシス群で有意に良好であった ($P < 0.01$)⁵⁶⁾。

DCMでは、心筋に対する自己抗体が存在し、アフェレシスによる除去によって心機能の改善が見込まれる可能性が示唆されている。我が国のDCM患者44人における検討で、トリプトファンカラムによる血漿吸着は、心エコーによるLVEFの改善 ($23.8 \pm 1.3\% \rightarrow 25.9 \pm 1.3\%$, $P = 0.0015$)、心胸郭比 ($P = 0.001$)、NYHA (New York Heart Association) 機能分類 ($P < 0.001$)、自覚症状 ($P = 0.002$)、最大酸素消費量 ($P = 0.007$)、6分歩行距離 ($P = 0.005$) の改善をもたらした。特に、開始時の自己抗体スコアが高い患者で改善が大きい傾向にあった⁵⁷⁾。一方、プロテインAカラムを用いた免疫吸着でも、同様の結果が得られている。93人のDCM患者を対象として、免疫吸着を5日連続で行い、12か月後のQOL (quality of life) 指標、自覚症状 (NYHA 機能分類)、心エコーによる左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期径 (LVDD)、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント (NT-proBNP) のいずれの指標も12か月後に全体の平均値が改善し、48% (43人) の患者で2項目以上の指標で改善がみられた⁵⁸⁾。

9) その他

難治性の突発性難聴患者に対して、DFPPの技術を応用したレオフェレシスが有効な治療法である可能性が示唆されている。106人の突発性難聴患者において、ステロイドの初期治療に不応であった33人の患者において、3回のレオフェレシスが行われた。その結果、1か月後の聴力は初期治療のステロイドと同等の改善がみられ、有効な治療である可能性が示唆された⁵⁹⁾。

慢性疲労症候群/筋痛性脳脊髄炎 (CFS/ME) は感染を契機として発症する、重度の疲労、認知機能低下、インフルエンザ様症状、エネルギー代謝の異常、運動耐容能の低下をもたらす慢性疾患である。一部の患者において、 β_2 ア

ドレナリン受容体抗体、ムスカリン3および4アセチルコリン受容体抗体の上昇がみられ、自己免疫性疾患である可能性が示唆されている。リツキシマブ投与による症状の改善が報告されていることも、これを裏付けるものである。感染後CFS/MEを発症し、自己抗体が上昇している患者10人に対して、IgG結合カラムを用いた免疫吸着を5回施行し、抗体価の推移、症状の推移を評価した。10人中9人の患者において、免疫吸着により自己抗体は急速に低下した。症状はIA期間中に7人の患者で急速に改善し、うち3人は6~12か月以上の長期にわたり、中等度から著しい改善を示した。末梢血のフローサイトメトリーの結果からは、メモリーB細胞の減少、形質細胞の増加が認められ、抗体除去のみならず、B細胞への影響も示唆された⁶⁰⁾。

5. まとめ

アフェレシスは幅広い希少疾患に対して行われ、それぞれの領域で新たな検討が行われている。新たなデバイスの開発と合わせて、適応疾患の拡大が期待される。また、自己免疫性疾患が対象疾患として多く、生物学的製剤の開発も急速に進んでいる。アフェレシスはこうした生物学的製剤が不要・適応とならない患者においても有効性が示されており、アフェレシスの効果を補助する生物学的製剤と合わせ、集学的な治療の一翼を担っている。

利益相反の開示

花房規男：【講演料など】株式会社カネカ、旭化成メディカル株式会社、JIMRO株式会社、川澄化学工業株式会社
【研究費・寄附金】テルモBCT株式会社

文 献

- 1) Biesenbach P, Eskandary F, Ay C, et al: Effect of combined treatment with immunoadsorption and membrane filtration on plasma coagulation--Results of a randomized controlled crossover study. *J Clin Apher* **31**: 29-37, 2016
- 2) Blasi A, Cid J, Beltran J, et al: Coagulation profile after plasma exchange using albumin as a replacement solution measured by thromboelastometry. *Vox Sang* **110**: 159-65, 2016
- 3) Shirozu K, Fujimura N, Karashima Y, et al: Effects of preoperative plasma exchange therapy with albumin replacement fluid on blood coagulation in patients undergoing ABO-incompatible living-donor kidney transplantation using rotational thromboelastometry. *BMC Anesthesiol* **18**: 68, 2018
- 4) Ohkubo A, Okado T, Kurashima N, et al: Removal Characteristics of Immunoglobulin G Subclasses by Conventional Plasma Exchange and Selective Plasma Exchange. *Ther Apher Dial* **19**: 361-6, 2015
- 5) Miyamoto S, Ohkubo A, Seshima H, et al: Removal

- Dynamics of Immunoglobulin and Fibrinogen by Conventional Plasma Exchange, Selective Plasma Exchange, and a Combination of the Two. *Ther Apher Dial* **20**: 342-7, 2016
- 6) Miyamoto S, Ohkubo A, Seshima H, et al: Selective Plasma Exchange for the Removal of Pemphigus Autoantibodies, Fibrinogen, and Factor XIII in Pemphigus Vulgaris. *Ther Apher Dial* **21**: 226-31, 2017
 - 7) Lupinek C, Derfler K, Lee S, et al: Extracorporeal IgE Immunoabsorption in Allergic Asthma: Safety and Efficacy. *EBioMedicine* **17**: 119-33, 2017
 - 8) Dahdah L, Ceccarelli S, Amendola S, et al: IgE Immunoabsorption Knocks Down the Risk of Food-Related Anaphylaxis. *Pediatrics* **136**: e1617-20, 2015
 - 9) Kasperkiewicz M, Süfke S, Schmidt E, et al: IgE-specific immunoabsorption for treatment of recalcitrant atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* **150**: 1350-1, 2014
 - 10) Meyersburg D, Laimer M, Kugler A, et al: Single-use IgE-selective immunoabsorber column for the treatment of severe atopic dermatitis. *J Clin Apher* **35**: 50-8, 2020
 - 11) Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, et al: Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoabsorption and Omalizumab. *Acta Derm Venereol* **96**: 72-6, 2016
 - 12) Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al: IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg* **268**: 488-96, 2018
 - 13) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al: Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* **377**: 2531-44, 2017
 - 14) Reis TA, Cataneo DC, Cataneo AJM: Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **29**: 867-75, 2019
 - 15) Chevret S, Hughes RA, Annane D: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* **2**: CD001798, 2017
 - 16) Alipour-Faz A, Shojaei M, Peyvandi H, et al: A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg* **117**: 245-9, 2017
 - 17) Schimrigk S, Faiss J, Köhler W, et al: Escalation Therapy of Steroid Refractory Multiple Sclerosis Relapse with Tryptophan Immunoabsorption - Observational Multicenter Study with 147 Patients. *Eur Neurol* **75**: 300-6, 2016
 - 18) Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, et al: Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol* **263**: 883-7, 2016
 - 19) Boada M, Anaya F, Ortiz P, et al: Efficacy and Safety of Plasma Exchange with 5% Albumin to Modify Cerebrospinal Fluid and Plasma Amyloid- β Concentrations and Cognition Outcomes in Alzheimer's Disease Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Alzheimers Dis* **56**: 129-43, 2017
 - 20) Albahra S, Yates SG, Joseph D, et al: Role of plasma exchange in stiff person syndrome. *Transfus Apher Sci* **58**: 310-2, 2019
 - 21) Heine J, Ly LT, Lieker I, et al: Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* **263**: 2395-402, 2016
 - 22) Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al: Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* **46**: 219-26, 2014
 - 23) Dignass A, Akbar A, Baumgart DC, et al: Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for the treatment of therapy-refractory chronic active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* **53**: 442-8, 2018
 - 24) Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, et al: Safety and efficacy of leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol* **33**: 1485-91, 2018
 - 25) Rolandsdotter H, Eberhardson M, Fagerberg UL, et al: Granulocyte and Monocyte Apheresis for Induction of Remission in Children With New-Onset Inflammatory Bowel Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **66**: 84-9, 2018
 - 26) Iida T, Ikeya K, Kato M, et al: Adsorptive Depletion of Myeloid Lineage Leucocytes as Remission Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis after Failure of First-Line Medications: Results from a Three-Year Real World, Clinical Practice. *Digestion* **96**: 119-26, 2017
 - 27) Kobayashi T, Matsuoka K, Yokoyama Y, et al: A multicenter, retrospective, observational study of the clinical outcomes and risk factors for relapse of ulcerative colitis at 1 year after leukocytapheresis. *J Gastroenterol* **53**: 387-96, 2018
 - 28) 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* **17**: 339-47, 2013
 - 29) Di Girolamo M, Sartini A, Critelli R, et al: Efficacy of a Novel Granulocyte Monocyte Apheresis Adsorber Device in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Pilot Study. *Ther Apher Dial* **20**: 668-76, 2016
 - 30) 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
 - 31) Eberhardson M, Karlén P, Linton L, et al: Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of CCR9-targeted Leukapheresis Treatment of Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis* **11**: 534-42, 2017
 - 32) Shimazu K, Fukuchi T, Kim I, et al: Efficacy and Usefulness of New Single-Needle Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Active Ulcerative Colitis Patients Without Corticosteroids and Biologics. *Ther Apher Dial* **20**: 383-9, 2016
 - 33) Hanafusa N, Isoai A, Ishihara T, et al: Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites: Post-marketing surveillance results. *PLoS One* **12**: e0177303, 2017
 - 34) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al; European Vasculitis Study Group: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* **18**: 2180-8, 2007
 - 35) Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al: Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **57**: 566-74, 2011
 - 36) Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al; PEXIVAS Investigators:

- Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* **382**: 622-31, 2020
- 37) Kashgary A, Sontrop JM, Li L, et al: The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol* **17**: 104, 2016
 - 38) Hamilton P, Kanigicherla D, Hanumapura P, et al: Peptide GAM immunoadsorption therapy in primary membranous nephropathy (PRISM): Phase II trial investigating the safety and feasibility of peptide GAM immunoadsorption in anti-PLA₂ R positive primary membranous nephropathy. *J Clin Apher* **33**: 283-90, 2018
 - 39) Wada T, Muso E, Maruyama S, et al: Rationale and study design of a clinical trial to assess the effects of LDL apheresis on proteinuria in diabetic patients with severe proteinuria and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol* **22**: 591-6, 2018
 - 40) Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, et al: Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol* **83**: 365-72, 2009
 - 41) Tun NM, Villani GM: Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* **34**: 347-59, 2012
 - 42) Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M, et al: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. *Ther Apher Dial* **22**: 178-88, 2018
 - 43) Legendre CM, Licht C, Muus P, et al: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* **368**: 2169-81, 2013
 - 44) Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al: Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* **68**: 84-93, 2016
 - 45) Peyvandi F, Scully M, Hovinga JAK, et al; TITAN Investigators: Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* **374**: 511-22, 2016
 - 46) Peyvandi F, Scully M, Hovinga JAK, et al: Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **15**: 1448-52, 2017
 - 47) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators: Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* **380**: 335-46, 2019
 - 48) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* **301**: 2445-52, 2009
 - 49) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al; ABDOMIX Group: Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* **41**: 975-84, 2015
 - 50) Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al; EUPHRATES Trial Investigators: Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* **320**: 1455-63, 2018
 - 51) Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al: Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* **44**: 2205-12, 2018
 - 52) Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, et al: Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology* **131**: 580-93, 2019
 - 53) Yu X, Zhang L, Wang L, et al: MRI assessment of erosion repair in patients with long-standing rheumatoid arthritis receiving double-filtration plasmapheresis in addition to leflunomide and methotrexate: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* **37**: 917-25, 2018
 - 54) Kitagaichi M, Kusaoi M, Tsukahara T, et al: Safety and efficacy of the leukocytapheresis procedure in eighty-five patients with rheumatoid arthritis. *Transfus Apher Sci* **55**: 225-32, 2016
 - 55) Wu MD, Moccetti F, Brown E, et al: Lipoprotein Apheresis Acutely Reverses Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging* **12**: 1430-40, 2019
 - 56) Ezhov MV, Afanasieva OI, Il'ina LN, et al: Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl* **30**: 187-92, 2017
 - 57) Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al: Immunoadsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column-A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety. *J Clin Apher* **31**: 535-44, 2016
 - 58) Ohlow MA, Brunelli M, Schreiber M, et al: Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol* **69**: 409-16, 2017
 - 59) Kostal M, Drsata J, Bláha M, et al: Rheopheresis in treatment of idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg* **46**: 50, 2017
 - 60) Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, et al: Immunoadsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One* **13**: e0193672, 2018