アフェレシス療法におけるガイドライン

日本アフェレシス学会, 岩手医科大学泌尿器科学講座

阿部 貴弥

Takaya ABE

1. はじめに

2021年、「潰瘍を有する、血行再建術不適応又は不応答な閉塞性動脈硬化症」に対する吸着式血液浄化用浄化器と、「潰瘍性大腸炎」に対する血球細胞除去用浄化器が約20年ぶりに市販された。また、日本アフェレシス学会(Japanese Society for Apheresis, JSFA)より「日本アフェレシス学会診療ガイドライン2021」(以下、JSFAガイドライン)1)が発刊された。

このように、わが国のアフェレシス療法は新しい局面を迎えつつある。

2. アフェレシスの歴史

1914年に発表されたAbelらの論文²⁾ において、初めて "plasmaphaeresis" という用語が記載され、そこからアフェレシス療法が始まったといえる。以後、1952年に米国で遠心式血漿交換の臨床応用が報告³⁾ された。わが国では1977年に腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy, CART) が市販され、1978年に膜式血漿交換の臨床応用が報告⁴⁾ された。以後、米国では遠心式、わが国では膜型および吸着型を中心にアフェレシスデバイスが市販され(図1)、アフェレシス療法は急速な進歩を遂げ、現在に至るようになった。

今後, 更なる新しいデバイスが開発され, アフェレシス療法が適応となる疾患も拡大されることが期待される。

■ 著者連絡先

岩手医科大学泌尿器科学講座 (〒028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通2-1-1) E-mail. takayabe@iwate-med.ac.jp

3. アフェレシスの定義

(Therapeutic)アフェレシスは、「体外循環によって血中から病気の原因となる液性因子(抗体,炎症性サイトカイン,有害代謝物質、中毒物質など)や細胞(リンパ球,顆粒球、ウイルスなど)を除去し、病態の改善を図る治療法」と定義される。また、「アフェレシスの二次的効果として免疫能の賦活や細胞機能の回復(対外免疫調節・免疫修飾)が生じ、血液レオロジーや循環動態の改善が期待される」とされている5)。

最近、「アフェレシス療法」と「血液浄化療法」がほぼ同 意語として用いられることが多い。これらの違いはデバイ スの違いである。「アフェレシス療法」には、遠心(式)血 漿分離装置を用い行う血液成分採取などのDonor アフェレ シスと、Therapeuticアフェレシスがある。Therapeuticア フェレシスには、血液透析 (hemodialysis, HD), 血液濾過 透析 (hemodiafiltration, HDF), 血液濾過 (hemofiltration, HF), 単純血漿交換法 (plasma exchange, PE), 二重濾過血 漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis, DFPP), 免 疫吸着法 (immunoadsorption plasmapheresis, IAPP), LDL アフェレシス (low density lipoprotein apheresis, LDL-A), 白血球系細胞除去療法 (cytapheresis, CAP), ポリミキシン B固定化カラムによる直接血液灌流法(polimyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion, PMX-DHP) などの他にCARTが含まれる。また最近、遠心(式)血漿分 離装置を用いたPEも注目されている。

「血液浄化療法」には「アフェレシス療法」に含まれる CART以外のHD, HDF, HF, PE, DFPP, PMX-DHP, IAPP などの他に, 腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) が含まれる (図2)。

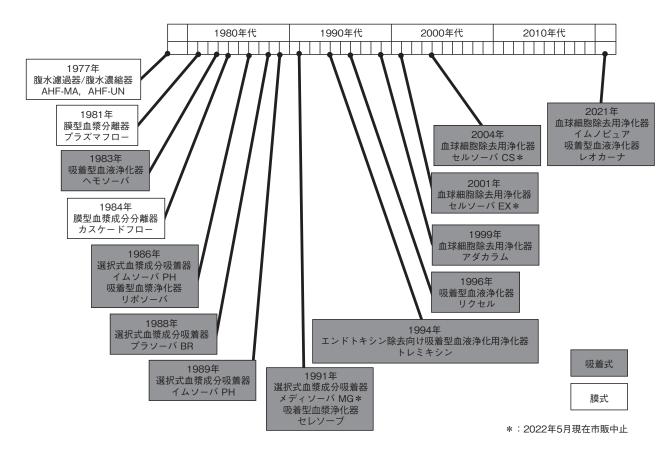


図1 わが国発のアフェレシスデバイスの変遷

4. わが国のアフェレシス療法の特徴

前述のように、米国では遠心式PEが中心であるが、わが国では膜型血漿分離器など中空糸型血液浄化器やエンドトキシン吸着カラムなどの吸着型血液浄化器を用いたアフェレシス療法が発達している。また診療体制として、わが国には医工連携の中心的な役割を果たす臨床工学技士制度があり、医師とともに臨床工学技士がアフェレシス療法を担っているという独自の医療体制を有している。

わが国のアフェレシス療法の技術および体制は世界トップクラスであり、世界への発信が必要である。そのためにも臨床成績をまとめ発信する必要がある。

5. アフェレシス療法におけるガイドライン

アフェレシス療法の対象疾患は、多くが希少疾患であるため大規模なランダム化比較試験を行いにくく、質の高いエビデンスの確立が困難な状況である。このような状況であるが、1986年にAmerican Society for Apheresis (ASFA) よりガイドライン (以下、ASFAガイドライン) が発刊され、2019年に最新版が発刊された 6)。

本ガイドラインは非常に優れたものであるが、米国のア



図2 「アフェレシス療法」と「血液浄化療法」の相違点

フェレシス療法は遠心式PEが中心であり、対象疾患が異なるなど、わが国のアフェレシス療法の現状と合致しない面がある。そのため、JSFAでは、2021年夏にJSFAガイドラインの発刊¹⁾に至った。

1) JSFA ガイドライン

JSFAガイドラインは、実臨床において引用しやすいようにワークシート形式(図3)を用い、見開き2ページ以内に収まるようにした。

各疾患に対するアフェレシス療法のエビデンス推奨レベル (表1) および推奨カテゴリー (表2) はASFA ガイドライン第8版 6 に準じた。

推奨レベル	説明	エビデンスを指示する研究法の質	意義
Grade1A	強い推奨/質の高いエビデンス	重大な制限のないRCTあるいは観察研 究からの圧倒的なエビデンス	強力な推奨事項,保留なしでほとんど の状況でほとんどの患者に適用できる。
Grade1B	強い推奨/「中等度」の質の エビデンス	重大な制限(一貫性のない結果, 方法論の欠損, 間接的, 不正確)のあるRCT あるいは観察研究からの非常に強いエ ビデンス	強力な推奨事項、保留なしでほとんど の状況でほとんどの患者に適用できる。
Grade1C	強い推奨/「低い」あるいは 「大変低い」の質のエビデンス	観察研究またはケースシリーズ	強力な推奨, しかしより質の高いエビデンスが出現時には変化する可能性がある。
Grade2A	弱い推奨/質の高いエビデンス	重大な制限のないRCTあるいは観察研究からの圧倒的なエビデンス	弱い推奨, 最善の治療は状況や患者あるいは社会的価値観により異なることがある。
Grade2B	弱い推奨/「中等度」の質の エビデンス	重大な制限(一貫性のない結果, 方法論の欠損, 間接的, 不正確)のあるRCT あるいは観察研究からの非常に強いエ ビデンス	弱い推奨, 最善の治療は状況や患者あるいは社会的価値観により異なることがある。
Grade2C	弱い推奨/「低い」あるいは 「大変低い」の質のエビデンス	観察研究またはケースシリーズ	非常に弱い推奨,他の代替療法も同様 に妥当と考えられる。

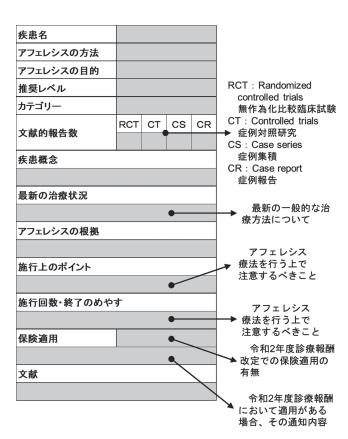


図3 ワークシート形式1)

表2 推奨カテゴリー 1)

- I:アフェレシス療法が一次治療として,または他の治療法と 組み合わせて,一次選択として受け入れられている疾患
- Ⅱ:アフェレシス療法が二次治療として、または他の治療法と 組み合わせて、二次選択として受け入れられている疾患
- Ⅲ:十分なエビデンスがなく、今後さらなる検討が必要なもの
- Ⅳ:アフェレシス療法が無効または有害であることが明らかである疾患。アフェレシス療法を行う場合は、治験審査委員会(IRB)の承認を受けることが望ましい。

2) 対象疾患および技術

JSFAガイドラインでは、救急疾患2疾患,血液疾患8疾患,膠原病・リウマチ性疾患3疾患,呼吸器疾患3疾患,循環器疾患7疾患,消化器疾患7疾患,神経疾患39疾患,腎臓疾患9疾患,皮膚疾患8疾患の9領域,全86疾患が網羅されている。またわが国で開発された新しいアフェレシス技術であるplasma filtration with dialysis (PDF) についてまとめた(表3~6)。

JSFAガイドラインに取り上げた疾患は86疾患であり、 ASFAガイドランの対象疾患が84疾患であることを勘案す ると、同様のガイドラインと思われる可能性がある。しか

表3 対象疾患(1)1)

領域	疾患	治療法	推奨レベル	カテゴリー
业 与 左 电 符 以	重症敗血症および敗血症性ショック	CHDF (AN-69STを用いた)	なし	I
救急疾患領域	循環動態が不安定な腎不全	CHDF	なし	I
	インヒビターを有する血友病	IAPP, PE, DFPP	2C/2B	$\mathbb{II} \ / \ \mathbb{II}$
	白血球増多症	CFLA	1B/2C	\mathbb{I} / \mathbb{I}
	過粘稠症候群	PE, DFPP	1B	I
点法点电符 4	血栓性血小板減少性紫斑病	PE	1A	I
血液疾患領域	血液型不適合妊娠	PE, IAPP, DFPP	2C	II
	真性多血症	RBCX	1B	I
	溶血性尿毒症症候群	PE	2C/1C	${\rm I\hspace{1em}I} / {\rm I\hspace{1em}V}$
	(非典型,補体介在性)溶血性尿毒症症候群	PE	2C/2C	II / I
膠原病・	抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎に伴う急速進行 性間質性肺炎	PE	2C	Ш
リウマチ性疾患領域	関節リウマチ	LCAP, PE, DFPP, IAPP	2B	II
	全身性エリテマトーデス (重症病態/腎炎)	PE, DFPP, IAPP	2C/2B	$\mathbb{I} \mathrel{/} \mathbb{I}$
	急性呼吸窮迫症候群 (CHDF)	CHDF	2C	Ш
	急性呼吸窮迫症候群 (Lixelle)	Lixille	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
100 100 HH da eta 600 l h	急性呼吸窮迫症候群 (PE)	PE	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
呼吸器疾患領域	急性呼吸窮迫症候群 (PMX-DHP)	PMX-DHP	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	間質性肺炎急性増悪	PMX-DHP	2C	${ m I\hspace{1em}I}$
	薬剤性肺障害	PMX-DHP	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	バージャー病	LDL-A	1C	II
	カルシフィラキシス	LDL-A, PE, CF	2C	${ m I\hspace{1em}I}$
	拡張型心筋症	IAPP/PE/DFPP	1B/1C/2B	II / II / III
循環器疾患領域	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体	LDL-A, DFPP, PE	1C	${ m II}$
	家族性高コレステロール血症ホモ接合体	LDL-A	1B	I
	高Lp(a) 血症	LDL-A, DFPP, PE	1C	${ m II}$
	閉塞性動脈硬化症	LDL-A	1C	II
	クローン病	GMA (顆粒球吸着除去療法)	2B	П
	潰瘍性大腸炎	GMA, LCAP	1B	II
	急性肝不全	PE, on-line HDF, CHDF	1C	I
消化器疾患領域	急性膵炎	CHDF, PDF	2B	Π
	高トリグリセリド血症に伴う急性膵炎	PE, CHDF	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	腹水	CART	1C	${ m II}$
	慢性C型ウイルス肝炎	DFPP	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$

し、ASFAガイドラインとの重複は39疾患であるのに対し、JSFAガイドラインで独自に取り上げた疾患は47疾患であり、対象疾患も異なっている。

6. まとめ

JSFAでは、2021年夏にJSFAガイドラインを発刊した。 また、世界に発信すべく "The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis" が発刊した。

今後,選択的血漿交換 (selective plasma exchange, SePE),「潰瘍を有する,血行再建術不適応または不応答な閉塞性動脈硬化症」に対する吸着式血液浄化用浄化器「レオカーナ」,「潰瘍性大腸炎」に対する血球細胞除去用浄化器「イムノピュア」などの新しいアフェレシスデバイスの

領域	疾患治療法			推奨レベル	カテゴリー	
	ギラン・バレー症候群	PE,	IAPP		1A	I
	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	PE,	IAPP		1A	I
	重症筋無力症	PE,	IAPP,	DFPP	1B	I
	パラプロテイン血症性脱髄性多発ニューロパチー/ 慢性後天性脱髄性多発根ニューロパチー	PE,	IAPP		1B/1C/2C	I / I / I
	PANDAS/シデナム舞踏病	PE,	IAPP		1B/2B	II / II
	NMDA受容体抗体脳炎	PE,	IAPP		1C	I
	ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症	PE			1C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	急性散在性脳脊髓炎	PE,	IAPP		2C	II
	ランバート・イートン筋無力症候群	PE			2C	II
	多発性硬化症	PE,	IAPP		PE 1A/IAPP 1B	RR-MS II SP-MS, PP-MS II
	視神経脊髄炎関連疾患	PE,	IAPP		1B	Π
	橋本脳症	PE,	IAPP		2C	II
	抗VGKC抗体関連疾患	PE,	IAPP		1B	II
	レフサム病	PE,	DFPP		2C	II
	ラスムッセン脳症	PE,	IAPP		2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	スティッフパーソン症候群	PE			2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	傍腫瘍神経症候群	PE			2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	神経ベーチェット病	PE			2C	IV
経疾患領域	SLEに伴う神経症状	IAP	P, PE,	DFPP	2C	Π
	シェーグレン症候群	PE,	DFPP		2C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	皮膚筋炎,多発性筋炎	PE,	IAPP,	CAP	2B/2C	IV
	間質性肺炎合併の無筋炎型皮膚筋炎, 多発性筋炎	PM	X-DHP,	LCAP	2B/3C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	封入体筋炎	PE,	LDL-A		2C	IV
	壞死性筋炎	PE,	IAPP,	CAP	2C	IV
	POEMS症候群	PE			2C	IV
	筋萎縮性側索硬化症	PE			1C	IV
	アイザークス症候群	PE,	DFPP		2B	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	腫瘍様脱髄性病変	PE			2C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	特発性肥厚性硬膜炎	LCA	P		2C	${ m I\hspace{1em}I}$
	フィッシャー症候群	PE,	DFPP,	IAPP	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	ビッカースタッフ型脳幹脳炎	PE,	IAPP		2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	多巣性運動性ニューロパチー	PE			1C	IV
	自己免疫性自律神経節障害	PE			2C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	急性自律性感覚性ニューロパチー	PE			2C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	HTLV-1 関連脊髄症	PE,	IAPP,	LCAP	2C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	自己免疫性脳炎	PE,	IAPP,	CAP	2C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	中枢末梢連合脱髄症	PE			1D	${\rm I\hspace{1em}I}$
	クリオグロブリン血症	PE			2A	Π
	複合性局所疼痛症候群	PE			2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$

HTLV-1, human T-lymphotropic virus type I; NMDA, N-Methyl-D-aspartate; PANDAS, pediatric autoimmune neuropsy-chiatric disorders associated with streptococcal infections; SLE, systemic lupus erythematosus.

表5 対象疾患(3)1)

領域	疾患	治療法	推奨レベル	カテゴリー
	抗GBM型RPGN (CAP)	CAP	なし	なし
	抗GBM型RPGN (DFPP) (透析非依存/透析依存/肺胞出血あり)	DFPP	2C/2C/2C	I / I / II
	抗 GBM型 RPGN (IAPP) (透析非依存 / 透析依存 / 肺胞出血あり)	IAPP	2C/2C/2C	I / I / II
	抗GBM型RPGN (PE) (透析非依存/透析依存/肺胞出血あり)	PE	1B/2B/1C	I / II / I
	ANCA 関連腎炎 (CAP)	CAP	2B	${\rm I\hspace{1em}I}$
	ANCA関連腎炎 (DFPP)	DFPP	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
腎疾患領域	ANCA 関連腎炎 (PE)	PE	1B	Π
H //C/B/ (S/-5/	透析関連アミロイドーシス	Lixille	В	${\rm I\hspace{1em}I}$
	糖尿病性腎症	LDL-A	1C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	コレステロール塞栓症	LDL-A	2C	ⅡまたはⅢ
	難治性ネフローゼ症候群	PE, DFPP, LDL-A	なし/2C	${\rm I\hspace{1em}I} / {\rm I\hspace{1em}I}$
	ABO不適合腎移植	PE, DFPP, PA	1C	I
	DSA陽性腎移植	PE, DFPP	1C	I
	移植後巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 再発・治療	PE	1B	I
	移植後巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 再発・予防	PE	2C	Ш
	スティーヴンス-ジョンソン症候群,中毒性表皮壊死症	PE, DFPP	1C	П
	天疱瘡	PE, DFPP	1C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	膿疱性乾癬	GMA	1C	${ m II}$
中库定电流 [4]	皮膚T細胞リンパ腫(紅皮症型/紅皮症型以外)	ECP	1B/1C	I/II
皮膚疾患領域	類天疱瘡	PE, DFPP	1C	II
	壞疽性膿皮症	GMA	2C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
	乾癬性関節炎	GMA	1C	${\rm I\hspace{1em}I}$
	掌蹠膿疱症	GMA	1C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$

 $ANCA, anti-neutrophil\ cytoplasmic\ antibody; FSGS, focal\ segmental\ glomerulos clero-sis;\ RPGN, rapidly\ progressive\ glomerulone phritis.$

表6 対象疾患(4)1)

領域	疾患	治療法	推奨レベル	カテゴリー
	急性肝不全 (PDF)	PDF	1 C	II
200	急性薬物中毒 (PDF)	PDF	2 C	${\rm I\hspace{1em}I\hspace{1em}I}$
PDF	重症急性膵炎 (PDF)	PDF	2 C	Ш
	敗血症 (PDF)	PDF	2 B	Ш

臨床成績を含め、改訂を行っていく予定である。

わが国発のアフェレシス療法として世界に発信していく ためには、より安全で、より質の高い臨床評価の集積が必 要である。その一環として、日本アフェレシス学会はデバ

イス開発,安全に治療を行うための教育体制,レジストリ, ガイドラインを4本柱として重点的に取り組んでいる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本アフェレシス学会:日本アフェレシス学会診療ガイドライン2021.日アフェレシス学会誌 **40**:105-397,2021
- 2) Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) offprint. GM 1976. J Pharmacol Exp Ther **5**: 625-41, 1914
- 3) Adams WS, Blahd WH, Bassett SH: A method of human plasmapheresis. Proc Soc Exp Biol Med **80**: 377-9, 1952
- 4) 井上 昇, 山崎善弥, 藤森義蔵, 他:セルロースアセテート中空糸を血漿分離器として利用した血漿交換法の臨床 応用. 人工臓器 7:1095-8, 1978
- 5) 日本アフェレシス学会:アフェレシスが適応となる疾患.

- https://www.apheresis-jp.org/110757.html Accessed 27 Mar 2022
- 6) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice–Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher 34: 171–354, 2019
- 7) Abe T, Matsuo H, Abe R, et al: The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. Ther Apher Dial **25**: 728-876, 2021