

アフェレシスレジストリ ーエビデンスに基づいたアフェレシス療法のために

東京女子医科大学血液浄化療法科

花房 規男

Norio HANAFUSA

1. アフェレシス療法の特殊性

アフェレシス療法は、様々な希少疾患・急性期疾患に行われる治療法である。対象疾患は幅広く、保険適用疾患において、血漿交換療法は29疾患に適応となっている¹⁾。最近公開された日本アフェレシス学会 診療ガイドライン2021には、10領域、86疾患、99病態が収載されている²⁾。米国アフェレシス学会 (ASFA) のガイドラインでは、84疾患、157病態・モダリティが収載されている³⁾。これらの中には、アフェレシス療法の施行が推奨されない、Category 4の病態も含まれるものの、アフェレシス療法の施行が検討される疾患は、非常に幅広いという特徴がある。

一方、それぞれの病態については、必ずしも対象患者数が多いわけではないという特徴がある。米国アフェレシス学会のガイドライン³⁾では、図1に示すように、準拠した臨床報告の数と、それらの報告が含まれた患者数が報告されている。表1には、各病態・治療モダリティにおいて、ガイドラインが準拠した論文に組み入れられた患者数を示す。ランダム化比較試験、比較試験では、対照群の患者数も含んでいるため、介入群の中央値は20人程度であることが見て取れる。さらに、図2は各病態・治療モダリティにおいて、質が最も高い論文のデザインについて、その内訳をみたものである。ここに示されるように、約半数はランダム化比較試験、比較試験であるが、残りの半数はケースシリーズ、あるいはケースレポートに準拠してガイドラインが作成されていることがわかる。これらは、アフェレシス療法の対象疾患が希少疾患であることを反映している。

治療のモダリティ、治療条件についても、アフェレシス療法は特徴を持っている。アフェレシス (ἀφαίρεσις) という言葉はギリシャ語に由来し、分離という意味を持つ⁴⁾。もともとは、病因関連物質を除去するため、瀉血を行い、輸血を行う、交換輸血にその端を発するが、血液製剤の使用量削減のため、より特異的・選択的な病因関連物質の除去の技術が開発されてきた (図3)⁴⁾。その過程で、特に血漿交換において、様々なモダリティが考案・実用化されてきた。血漿交換以外にも、多様な治療モダリティ (血球成分除去療法、持続腎代替療法、腹水濾過濃縮再静注法) が存在し、臨床応用されてきている。

こうしたアフェレシス療法であるが、標準的な治療条件が確立してきたわけではない。例えば、血漿交換療法の処理血漿量については、わが国では、長年、体格を考慮しない処理血漿量での処方 (一律 3 l~4 lの血漿を処理) が行われることが多かった。一方、ASFAガイドラインにおいては、シングルプールモデル (一次反応速度式) を用いた plasma volume という概念を用いて、体格によらない標準化された治療処方が行われてきた³⁾。しかし、ASFAガイドラインにおいても治療量は1.0~1.5 PVとされており、実際の治療においては幅が存在する。持続的腎代替療法においては、目標とされる治療量自体について、その適正な量に関する議論が長年行われてきた。このように、適正な治療条件について、まだまだ明らかになっていない点も多い。筆者は、こうした末期腎不全に対するレジストリと、アフェレシス療法のレジストリとの比較を行った (表2)。実際に、末期腎不全は、レジストリへの親和性は高く、数多くの国・地域で末期腎不全のレジストリが立ち上がっている⁵⁾。

■ 著者連絡先

東京女子医科大学血液浄化療法科

(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

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

PADMANABHAN ET AL.

Journal of
Clinical Apheresis

ASA

WILEY

229

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS)

Incidence: 7/1,000,000

Indication

Procedure

Recommendation

Category

適応による区分

治療モダリティによる
区分

transplant

transplant/ Steroid
resistant in native kidney

Steroid resistant in native kidney

RCT

CT

CS

CR

reported patients: >300

Recurrent in transplanted kidney

IA

0

4(68)

50(628)

NA

Recurrent in transplanted kidney/ Steroid
resistant in native kidney

LA

0

1(23)

6(112)

NA

Steroid resistant in native kidney

TPE

0

0

3(26)

4(4)

RCT:
ランダム化比較試験

CT: 比較試験

CS: ケースシリーズ研
究 (症例集積研究)

CR: 症例報告

図1 米国アフェリシス学会のガイドラインのワークシート³⁾

表1 ASFAガイドラインが準拠する臨床報告の患者数

種類	報告当たり患者数〔人, 中央値 (IQR)〕
RCT (ランダム化比較試験)	42 (20 ~ 79)
CT (比較試験)	35 (20 ~ 54)
CS (ケースシリーズ研究)	11 (6 ~ 20)
CR (症例報告)	1.1 (1.0 ~ 1.3)

CR, case report; CS, case series; CT, controlled trial; IQR, interquartile range; RCT, randomized controlled trial.

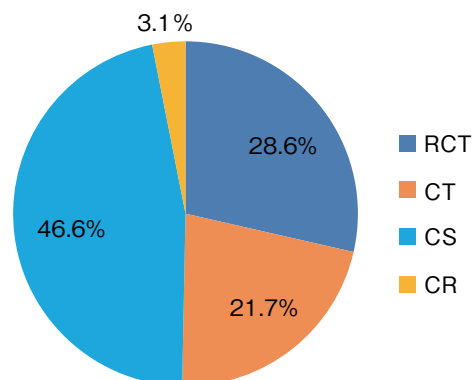


図2 ASFAガイドラインの各病態で最も質の高い論文のデザイン

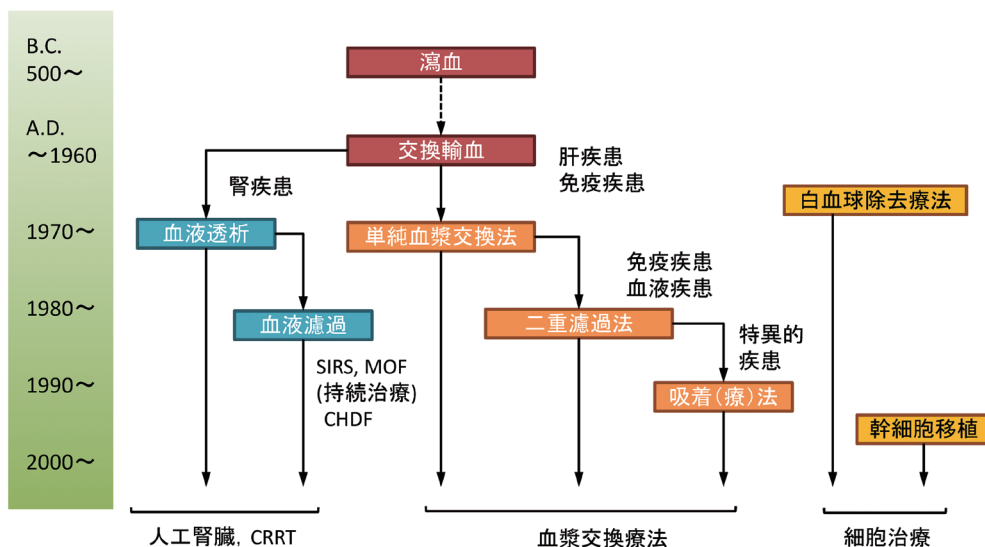


図3 アフェリシス療法の歴史⁴⁾

いかに選択的に物質を「除去するか」という点が追求されてきた。技術の進歩により、様々な治療法が開花している。CHDF, continuous hemodiafiltration; CRRT, continuous renal replacement therapy; MOF, multiple organ failure; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

表2 レジストリからみた透析療法とアフェレシス療法との違い

	対象疾患	治療内容	治療の継続性	施行施設
透析療法	慢性期治療 単一疾患 (ESRD)	血液透析 (HD, HDF), 腹膜透析	継続的	施設が限定 (透析施設)
多くのアフェレシス療法	急性期治療 様々な希少疾患	様々な治療方法・ 治療条件	一時的	様々な施設 (主に急性期病院)

SRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; HDF, hemodiafiltration.

2. アフェレシス領域における既存の患者調査

1) 海外の調査

こうしたアフェレシス療法であるが、以前からいくつかの国と地域、あるいは国際学会のレジストリが構築されて、その結果が報告されてきている。

国別レジストリとしては、カナダ、スウェーデン、フランスが有名である。カナダは1982年から調査を開始し、2003年の報告では42施設、年間8,500回の治療が行われていたとされている⁶⁾。スウェーデンは1993年から調査開始され、2001年中に治療アフェレシス (therapeutic apheresis) は3,500回施行されたとしている⁷⁾。フランスは1995年から調査開始、2001年末で総数1.7万人、15.4万回の治療が集積、年間9,500回の血漿交換が行われたとしている⁸⁾。その他、米国⁹⁾、トルコ¹⁰⁾、イタリア¹¹⁾、韓国¹²⁾、フィリピン¹³⁾でデータが収集されてきている。

国際的レジストリとしては、国際アフェレシス学会 (ISFA) と、世界アフェレシス連合 (WAA) がそれぞれレジストリを構築していて、特にWAAのレジストリは、数多くの登録がなされてきている。ISFAは1991年の米国アフェレシス学会の調査をもとにして、2000年から2007年まで4回調査を行っており、その結果が2001年から2009年に公表された^{14~17)}。一方、WAAでは2003年にカナダ、スウェーデン、フランスのレジストリをもとにしてWebベースの調査が開始され、その結果が長年にわたって公表されてきた^{18~25)}。2021年時点で、15,651人に104,000回の治療が登録されているとしている²⁶⁾。こうしたWAAのレジストリも、収集項目としては、患者背景因子 (年齢、性別、診断名)、治療に関する項目 (治療モード、抗凝固薬、補充液)、副作用 (4段階評価: 軽度、中等度、重症、死亡) が挙げられる²⁶⁾。ただし、いずれのレジストリにおいても、回収率の問題が存在した。

2) わが国の調査

わが国では、日本アフェレシス学会の前身である「プラズマフェレシス治療研究会」のアンケート調査班が1982年

に結成され、前年度の実施状況を1983年²⁷⁾、1984年²⁸⁾、1985年²⁹⁾、1987年³⁰⁾、1989年³¹⁾の5回にわたり調査・報告してきた。1995年にもフォローアップスタディが施行されている。そうして得られた結果は、1993年に「プラズマフェレシスマニュアル'93」で報告された³¹⁾。これらの調査においても、回収率・継続性が問題であった。

一方、日本アフェレシス学会は、2010年にアンケート調査を学術委員会主導で行った。この中では、2009年1月から12月までの治療状況について、186施設に調査票を送付し、うち116施設から返信が得られたとしている。対象疾患、治療方法が調査され、13,931件 (2,794人) の治療が99疾患に対して行われたとしている。厚生労働省が公開しているNDBオープンデータ³²⁾によると、血漿交換療法の施行回数は年間約5万件であることから、比較的捕捉率が高い調査であった。しかし、この調査では、治療条件、予後調査、合併症調査は行われていない。

3. 日本アフェレシスレジストリ

1) 目的と内容

日本アフェレシスレジストリ (Japan Apheresis Registry, JAR) は、わが国のアフェレシス療法専門施設で行われているアフェレシス療法について、その現状を調査する目的で設立された。このレジストリで明らかにされる現状には、有効性データと安全性データが含まれ、有効性データからは、アフェレシス療法の標準的な治療法を設定することが可能となり、安全性データからは、より安全なアフェレシス療法の施行方法についての基礎データを得ることが可能となる。こうした情報が、診療報酬改訂における基礎資料となることも期待されている。

アフェレシス学会認定施設および希望施設が対象施設となり、疾患としては、保険適用疾患を基礎としながら、それ以外の疾患も入力可能とした。回収率を考慮し、Web入力による随時データ入力とした。システムは、大阪市立大学が行っているREDCap-SaaS³³⁾を用いたEDC (Electronic Data Capture) システムを構築し、入力に供している。

表3 レジストリワーキンググループメンバー 35)

委員長

花房 規男

委員

石森 勇, 伊藤 孝史, 岩本 ひとみ, 大久保 淳, 王子 聡,
太田 秀一, 草生 真規雄, 佐藤 元美, 斯波 真理子,
清島 真理子, 中永 土師明, 平川 晋也, 松尾 秀徳,
山路 健, 横山 陽子, 和田 篤志

収集データは階層構造をとっており、患者単位の情報、一連の治療の情報(治療コースの情報)、治療ごとの情報に分けられていて、それぞれ上位の情報は、毎回の入力に流用することで、作業にかかる負担を減らすように構成されている。

治療内容については、治療条件のほか、安全性情報として、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)³⁴⁾の約800項目のうち、アフエレス治療における有害事象を調査した既存の報告で示されている項目29項目を抽出するとともに、CTCAEに含まれない機器に関連する有害事象について4項目を選定し、調査を行うこととなった。

2) タイムスケジュール

日本アフエレス学会では表3³⁵⁾に示すレジストリワーキンググループメンバーを選定し、2019年7月から活動を開始、当初から2020年4月の開始を目指し、スケジュールを逆算して体制づくりを行った。2019年の日本アフエレス学会学術集会では、パンフレット、ポスターを作成し、周知を行うとともに、学会ホームページにおいて、レジストリのページを作成し、登録を呼びかけた。2022年3月現在113施設の登録が得られており、データ自体も収集されている。2022年3月末で、2020年度中のデータを固定し、今後収集結果を公表する予定としている。

3) 日本アフエレスレジストリの課題

2020年4月から開始されたJARでは、コロナ禍が大きく影響している可能性があるが、回収率は従来の調査でも問題となっていた。今後、登録施設・登録件数を伸ばす努力が必要とされる。

透析療法では、アウトカムデータとして生命予後、心血管アウトカムが集計されていて、比較的定型的なアウトカムとなっている。一方、JARのアウトカムは、疾患が多岐にわたるため、そのアウトカムも疾患によってアウトカムの指標が大きく異なる。アフエレス療法の有効性・有用性を評価するためには、いかに収集の労力を減らし、標準化したアウトカムを収集できるかが課題として考えられ

る。

JARは、そもそも対象施設が認定施設および希望施設に限られているため、わが国の全体像を明らかにできるものではない。対象施設以外でのアフエレス療法に対する外的妥当性の課題が存在する。NDBデータベースは、レセプトデータ、特定健康診査(「特定健診」)、特定保健指導データが蓄積されている。このうち、平成26年度(2014年度)から外来レセプト、入院レセプト別に、各診療報酬データについては、NDBオープンデータとして、厚生労働省のホームページで集計結果が公開されている³²⁾。この集計結果では、診療報酬の各項目、保険医療材料について、月別、性別ごとの5歳年齢階級データ、都道府県ごとの請求件数の集計結果がエクセルファイルで公開されている。アフエレス療法に関連する項目としては、処置(持続緩徐式血液濾過、血漿交換療法、吸着式血液浄化法、血球成分除去療法)、手術(胸水・腹水濾過再静注法)の手技料の算定回数が集計対象となっている。この回数を基準とすることによって、JARの収集データの捕捉率、さらには5歳階級ごとの年齢・性別による調整までは行うことが可能となる。こうした調整結果から、ごく簡単ではあるが、日本全国のデータの推測が可能となる。NDB(オープン)データ、JAR双方に優位性・特徴が存在する。NDBデータベースの優位性として、ほぼ全てのレセプトデータが収集されているため、^{細かい}悉皆性が非常に高いデータであり、わが国における保険診療の全体像の把握に有効であることが挙げられる。このことから、JARの母集団推定値の根拠として活用が可能である。

一方、アフエレス療法の調査を目的とした場合の問題点として、個人データではないこと、また、アフエレス療法に特化したデータ(置換液の種類・量、抗凝固薬、アクセスの種類、合併症の有無など)がないため、いわゆる粒度が低く、さらには集計データであるため、別の切り口での解析を行うことができないことが挙げられる。さらに、アフエレス療法の治療法自体も診療報酬の区分であり、5種類に集約されているという問題点が存在する。さらに、非公開のNDBデータ(個別データ)においても、検査値、臨床所見との突合が不可であり、こうした点において、アフエレス療法に特化した情報を収集しているJARの優位性が存在する。

4. エビデンス創出の重要性

日本アフエレス学会では、診療ガイドライン2021を公表した。アフエレス療法において、米国とわが国とを比較した場合、膜型血漿分離器を使用した血漿交換が行わ

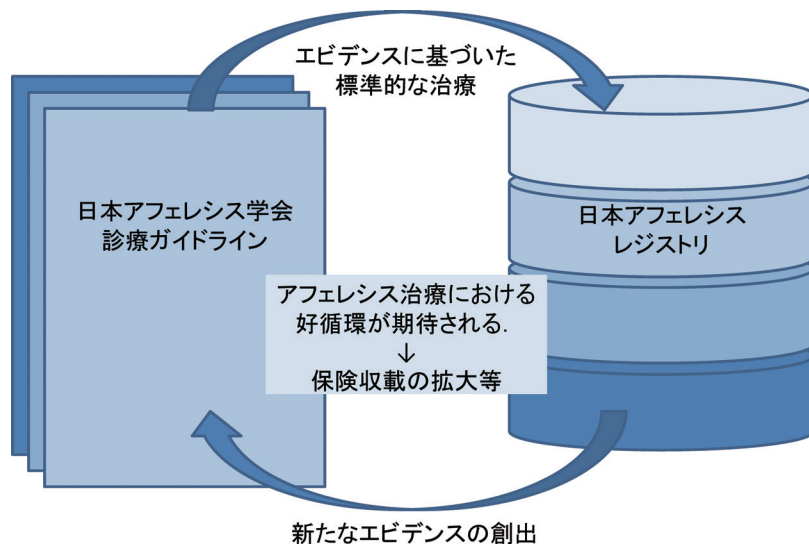


図4 ガイドラインとレジストリが作る好循環

れていること、また腹水濾過濃縮再静注法は我が国独自の治療法であること、さらに、独自の職種として、臨床工学技士が存在することなど、我が国の特殊性が存在する。こうした点から、先行する米国アフェレシス学会 (ASFA) ガイドラインとは異なる視点から作成されたガイドラインとなることが期待される。アフェレシス領域におけるガイドラインとレジストリとは、図4に示すように、互いに好循環を形成することが期待され、本レジストリが新たなエビデンスを提供することに期待が持たれる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について (令和4年3月4日付) 保医発0304第1号. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000907838.pdf> Accessed 25 Apr 2022
- 2) 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**: i-397, 2021
- 3) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino 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
- 4) 日本アフェレシス学会：アフェレシスマニュアル 改訂第3版. 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010
- 5) Hole B, Evans K, Pyart R, et al: Establishing Registries for Kidney Health Advocacy. <https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2020/08/Poster-A.pdf> Accessed 25 Apr 2022
- 6) Rock G, Clark B, Sutton D: The Canadian apheresis registry. Transfus Apher Sci **29**: 167-77, 2003
- 7) Norda R, Stegmayr BG; Swedish Apheresis Group: Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. Transfus Apher Sci **29**: 159-66, 2003
- 8) Korach JM, Petitpas D, Paris B, et al; French Registry Study Group: Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. Transfus Apher Sci **29**: 153-7, 2003
- 9) Malchesky PS, Skibinski CI: Summary of results of 1991 ASFA apheresis survey. American Society for Apheresis. J Clin Apher **8**: 96-101, 1993
- 10) Ilhan O, Uskent N, Arslan O, et al: National survey of hemapheresis practice in Turkey (1998). Transfus Sci **22**: 195-201, 2000
- 11) De Silvestro G, Marson P, Russo GE, et al: National survey of apheresis activity in Italy (2000). Transfus Apher Sci **30**: 61-71, 2004
- 12) Song EY, Yoon JH, Lee JW, et al: Establishment of a national on-line registry for apheresis in Korea. Transfus Apher Sci **38**: 93-100, 2008
- 13) Narciso CT: Therapeutic apheresis in the Philippines. Transfus Apher Sci **33**: 3-9, 2005
- 14) Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, et al: Apheresis technologies and clinical applications: the 2002 international apheresis registry. Ther Apher Dial **8**: 124-43, 2004
- 15) Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, et al: Apheresis technologies and clinical applications: the 2005 International Apheresis Registry. Ther Apher Dial **11**: 341-62, 2007
- 16) Malchesky PS, Koo AP, Rybicki LA: Apheresis technologies and clinical applications: the 2000 International Apheresis Registry. Ther Apher **5**: 193-206, 2001
- 17) Malchesky PS, Koo AP, Skibinski CI, et al: Apheresis technologies and clinical applications: the 2007 International Apheresis Registry. Ther Apher Dial **14**: 52-73, 2010
- 18) Rock G: World Apheresis Association Registry Update. Transfus Apher Sci **56**: 493-4, 2017
- 19) Stegmayr B: THE WORLD APHERESIS ASSOCIATION REGISTRY. Transfus Apher Sci **56**: 69-70, 2017
- 20) Stegmayr B, Klingstedt J, Grahn BE, et al: The new WAA apheresis registry. Transfus Apher Sci **34**: 259-62, 2006

- 21) Stegmayr B, Korach JM, Norda R, et al: Is there a need for a national or a global apheresis registry?. *Transfus Apher Sci* **29**: 179-85, 2003
- 22) Stegmayr B, Ptak J, Wikström B: World apheresis registry report. *Transfus Apher Sci* **36**: 13-6, 2007
- 23) Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, et al: World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfus Apher Sci* **39**: 247-54, 2008
- 24) Stegmayr BG, Ivanovich P, Korach JM, et al: World apheresis registry. *J Clin Apher* **20**: 126-7, 2005
- 25) Stegmayr BG, Ivanovich P, Korach JM, et al: World apheresis association-world apheresis registry. *Transfus Apher Sci* **32**: 205-7, 2005
- 26) Stegmayr B, Newman E, Witt V, et al: Using the World Apheresis Association Registry Helps to Improve the Treatment Quality of Therapeutic Apheresis. *Transfus Med Hemother* **48**: 234-9, 2021
- 27) 塩川優一, 山形寿太郎, 湯浅晋治: プlasmaフェレーシスの実施現況と臨床的評価. *日本医事新報*: 30-4, 1983
- 28) 第二回Plasmaフェレーシス治療研究会アンケート委員会: Plasmaフェレーシスの実施現況と臨床的評価 第二回アンケート結果より. *日本医事新報*: 31-4, 1984
- 29) 第三回Plasmaフェレーシス治療研究会アンケート委員会: Plasmaフェレーシスの実施現況と臨床的評価 第三回アンケート結果より. *日本医事新報*: 26-9, 1985
- 30) Plasmaフェレーシス治療研究会アンケート調査班: Plasmaフェレーシスの現況 1987年アンケート調査を行って. *日本医事新報*: 43-5, 1989
- 31) 塩川優一: 日本におけるPlasmaフェレーシス(この10年の歩み). *日本アフェレシス学会(編). Plasmaフェレーシスマニュアル'93*. 中外医学社, 東京, 1993
- 32) 厚生労働省: NDBオープンデータ. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html> Accessed 10 May 2022
- 33) REDCap®. <https://www.redcap.jp/redcap/> Accessed 25 Apr 2022
- 34) Institute NC. CTEP Cancer Therapy Evaluation Program. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm Accessed 25 Apr 2022
- 35) 日本アフェレシス学会: 委員会一覧, <https://www.apheresis-jp.org/110743.html> Accessed 25 Apr 2022