

アフェレシスデバイスの開発における臨床現場からの発信

東京医科歯科大学病院血液浄化療法部

大久保 淳, 内藤 省太郎

Atsushi OHKUBO, Shotaro NAITO

1. はじめに

アフェレシス療法が対象となる疾患は、難治性かつ希少疾患が多い。さらに対象疾患は、救急疾患、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、消化器疾患、神経疾患、腎臓疾患、皮膚疾患と多岐にわたり、各疾患にあわせたアフェレシス療法が施行されている¹⁾。本邦におけるアフェレシス療法には、血漿交換法〔plasmapheresis (PP)〕、血漿吸着法〔plasmaadsorption (PA)〕、血液吸着法〔hemoadsorption (HA)〕、腹水濾過濃縮再静注法〔cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART)〕などがあり、中空糸型血液浄化器を用いた治療法や吸着カラムを用いた治療法が特徴である²⁾。

その中でPPは置換液が必要となるため、置換液によるアレルギーや感染などの危険が伴う³⁾。一方、PAやHAは病因関連物質を特異的に除去可能であり、かつ置換液が不要である。さらに、PAにおいてはIgGの低下も少なく、感染などの危険が少ない。そのため臨床現場においては、自己免疫疾患治療に対しては、PAを第一選択と考えているが、吸着可能な病因関連物質が限定される。

また、近年CARTの件数も増加傾向であり、新たな装置や濾過器が開発されてきているが^{4), 5)}、腹水の性状による膜の目詰まりがいまだ問題となっている。

2. 自己免疫疾患治療における現状と問題点

自己免疫疾患におけるアフェレシス療法として、本邦ではPPやPAが主に行われている。PPには単純血漿交換法

〔plasmaexchange (PE)〕や二重濾過血漿交換法〔double filtration plasamapheresis (DFPP)〕があり、各治療とも置換液が必要となっている。PEの主な置換液としては、fresh frozen plasma (FFP) やアルブミン (Alb) 溶液であるが、単純に血漿を入れ替えるとの目的からFFPが多く用いられていた。Rockらは後天性の血栓性血小板減少性紫斑病においてはFFPを用いたPEの導入により、かつて90%以上であった死亡率が3分の1まで低下したことを報告している⁶⁾。さらに、急性肝障害 (acute liver failure, ALF) においても、血行動態の改善や、アンモニア血中濃度の一定の有意な減少効果などから、肝機能が回復するまでの時間が得られる可能性があり、FFPを用いたPEが行われている⁷⁾。しかし、FFPを使用する場合、未知のウイルス感染、アレルギーなどの輸血関連副作用の危険が伴う³⁾。自己免疫疾患治療においては、FFP使用に比べAlb製剤の使用は輸血副作用の危険がほとんどなく、凝固因子の補充は不要であるためAlb溶液の使用が推奨されている⁸⁾。

Albは分子量約66 kDaであり、血漿蛋白の約60%を占め、膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure, COP) を規定する役割を担う。健常人の血漿と5%のAlb溶液のCOPが等しいとされ、一般的には5 w/v% 程度の濃度で実施されることが多い⁹⁾。また、置換液のAlb濃度は患者の膠質浸透圧と一致するように設定することが望ましいとされているため¹⁰⁾、Alb製剤の使用量は多くなる。

PEは、一般に大量の血漿蛋白を使用するため、1980年にAgishiらによって、医療経済的かつ微生物に汚染される可能性を小さくするためにDFPPが開発された¹¹⁾。DFPPとは、血漿分離器により分離された血漿を血漿成分分離器に導き、2段階的に濾過を行う方法である。血漿成分分離器には、膜孔径が異なる4種類のモジュールがあり、それぞれ病因関連物質の分子サイズの違いを利用した分離操作

■ 著者連絡先

東京医科歯科大学病院血液浄化療法部
(〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45)
E-mail. atu-ookubo.nori@tmd.ac.jp

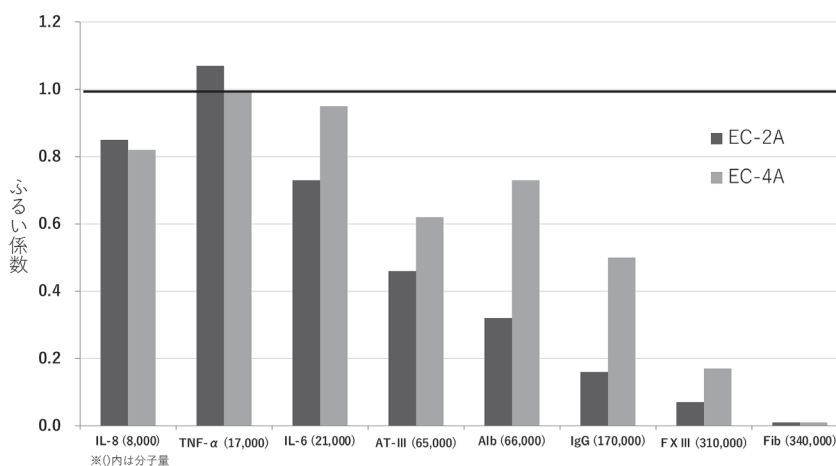


図1 エバキュアのふるい係数²²⁾

により対象物質を除去する¹²⁾。血漿成分分離器では、病因関連物質を含む分画(免疫グロブリンや脂質分画など)を濃縮破棄し、濾過されたAlbを含む血漿を体内に回収する。そのため、PEに比べAlb製剤の使用量を削減することが可能となっている¹³⁾。一方、凝固因子に関して言えば、血漿成分分離器カスケードフローEC-20WのIgGのふるい係数(sieving coefficient, SC)は0.2であるのに対して、fibrinogen (Fib)のSCは0であるため、IgG除去に比べてFibはさらに多く除去されてしまう。さらに、PEとDFPPでIgG除去率を同一にする場合は、PEに比べFib除去が多くなってしまう¹⁴⁾。

Levyらは抗GBM陽性の肺胞出血や腎生検後には、5% Albを用いたPEにおいて、置換液の最後の150~300 mlにFFPを使用することを推奨している¹⁵⁾。しかしDFPPの後半は2次膜内での濃縮濾過が進み廃液Alb濃度が濃くなるため、置換液としてのFFP使用は推奨されない。

他方、免疫吸着法(immunoadsorption plasmapheresis, IAPP)は、トリプトファンまたはフェニルアラニンを含む高親和性吸着剤を介して分離した血漿から体液性因子を選択的に除去できるため、置換液を必要としない。IAPPの治療効果の根底にあるメカニズムは完全に解明されていないが、疾患特異的の自己抗体、補体、および炎症性サイトカインなど、循環血液からの病原性体液性因子の除去に基づいている¹⁶⁾。IAPPに用いられる旭化成メディカル株式会社製の選択式血漿成分吸着器イムソーバTR-350(IM-TR)は、疎水結合を主としているため、IgGのサブクラスにより異なる吸着特性を持っている¹⁷⁾。またIM-TRを用いたIAPP(処理量2l)により、Fibは平均67.7%減少する¹⁸⁾。OjiらはFibの低下は重篤な出血を引き起こす可能性があるため、IAPPを連日実施するべきでないと報告している¹⁶⁾。

3. 自己免疫疾患治療における新規モダリティ

日本アフェレシス学会から発刊されている『実践アフェレシス技術マニュアル2016』より、選択的血漿交換法(selective plasma exchange, SePE)が新たなモダリティとして掲載された¹⁹⁾。SePEはPEの変法であり、自己免疫疾患治療では主にSBカワスミ株式会社のエバキュアープラスEC-4A10(EC-4A)を用いて行う。全血から凝固因子を体内に保持しながら病因関連物質を含む血漿成分を分離廃棄し、それと同量の置換液を血球成分とともに体内へ返還する。凝固因子の除去が少ないため²⁰⁾、置換液にAlb溶液を用いて施行することが多い²¹⁾。また、図1に示すようにFibのSCは0であるが²²⁾、実際には1回の治療で約2割程度低下しうするため¹⁸⁾、開始前のFibが120 mg/dl以下の場合には注意が必要である。Fibの低下予防として、置換液のAlb溶液の量を減らし、最後にFFP 480 mlで置換することで回避可能となる²³⁾。しかし、IgGの低下による感染や置換液による輸血副作用のリスクは否めない。

一方、IAPPにおいては置換液が必要なく、かつ処理量2lによる抗アセチルコリン受容体抗体(acetylcholine receptor antibody, AChRab)の平均除去は、58.8%であるのに対してIgGは26.5%と抑えられているため²⁴⁾、自己免疫疾患治療の第一選択と考えている。しかし、前述したようにFibの低下が著しく¹⁸⁾、連日または頻回な治療は注意が必要になる。本学では、IAPPの凝固因子低下抑制を目的に、血漿分離器にEC-4Aを用いて行う選択的免疫吸着法(selective immunoadsorption plasmapheresis, SeIA)を施行している。SeIAの平均除去率は、AChRabは45.2%、IgGは18.5%、Fibは3.5%であり(図2a)²⁴⁾、IAPPに比べ、AChRab抗体除去はやや劣るが、Fibが温存可能なため、連日または頻回

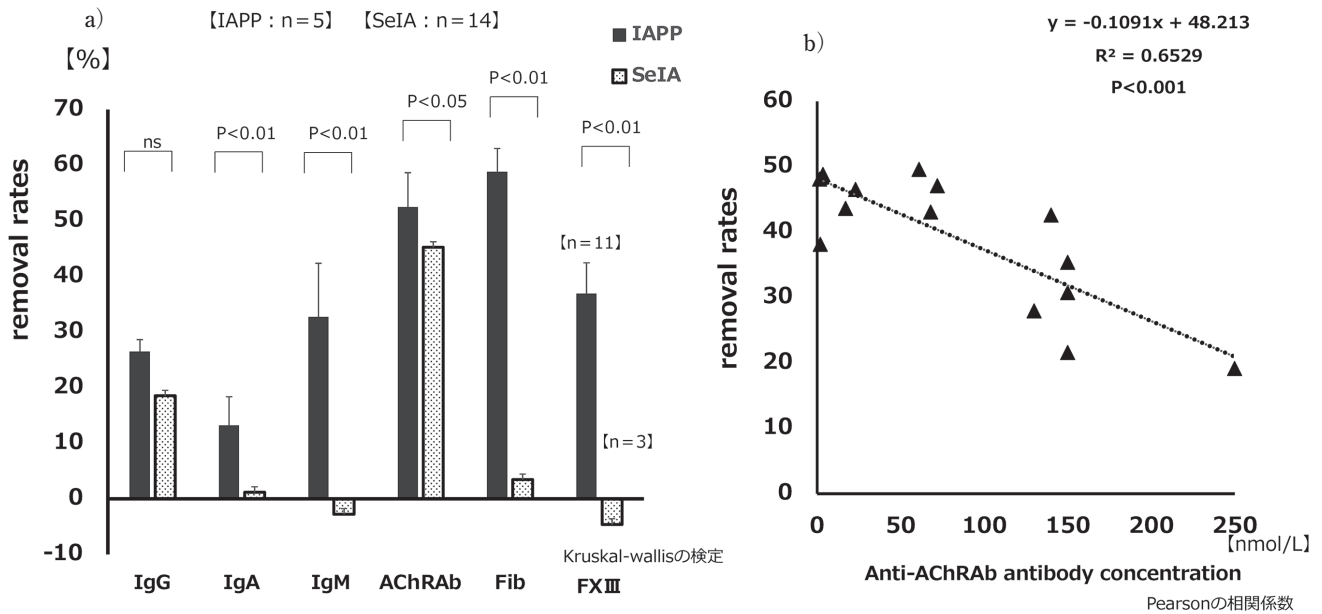


図2 異なる血漿分離器におけるIM-TRの吸着動態
 a) IAPP/SeIAの各種除去率, b) 抗AChRab抗体濃度と除去率 (SeIA)²⁴⁾

の治療も可能となる。しかしSeIAはAChRab抗体が高値の場合は、除去率がやや悪くなる傾向があるため(図2b)²⁴⁾、治療1回目はIAPPで除去し、以降の治療は凝固因子の低下を観察しながらSeIAを短期間高頻度に行うことで、早期に治療効果を狙う併用法が有用な選択肢となりうる。ここ数十年、自己免疫疾患治療に対する新規デバイスは開発されていないため、現状使用可能なデバイスの組み合わせによる新規モダリティとなっている。

4. 自己免疫疾患治療における新規デバイス開発に関する発信

IAPPは置換液が不要であり、かつSeIAを併用することで、凝固因子の低下も抑制可能となる。しかし、IM-TRにおいては、IgG2とIgG4は1,000 ml、IgG1は2,000 mlで脱着が起きる。そのため、IgG4に存在する重症筋無力症の抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体や水疱性類天疱瘡の抗BP180抗体、尋常性天疱瘡の抗デスマogleイン1 (Dsg1) 抗体、抗デスマogleイン3 (Dsg3) 抗体などは使用できないことが多い。一方、渡邊はIgG4に存在するVGKC複合体抗体においてIAPPが有効であったこと報告しているが²⁵⁾、処理量を減量するといった工夫が必要としている。そのためIgG4領域では吸着が不十分と考えられ、今後の選択性の高い吸着器の開発に期待したい。

5. 腹水濾過濃縮における現状と問題点

腹水に対する標準的治療は、ナトリウム摂取の制限と利

尿薬の使用であり、さらに難治性腹水に対しては患者の症状を緩和するために、1980年代以降、腹水ドレナージが主に施行されていた²⁶⁾。しかし腹水ドレナージは、一度に大量の腹水を抜くことでショックや急性腎不全を起こすおそれがある。そのため、排液量は3l程度に留める必要があるが、症状改善は軽度に留まり、徐々に患者は衰弱していく²⁷⁾。さらに、腹水中の蛋白をそのまま捨てていたため血中の蛋白濃度が低下し、ますます全身状態が悪化し、腹水の再貯留が生じていた²⁸⁾。

1977年に腹水濾過器(濾過器)、腹水濃縮器(濃縮器)が承認され、1981年にCARTが難治性腹水治療として保険認可された。CARTは、腹水および胸水(以下、腹水)の除去による圧迫症状の改善のみならず、腹水に含まれるAlbをはじめとする自己蛋白を回収し、再静注することで蛋白喪失を最小限に留めることができる。槍澤らはCART施行後に、血清総蛋白1.1 g/dl、Alb 0.7 g/dlと有意な上昇を示し、Alb製剤の使用量削減に貢献可能なことを報告している²⁸⁾。CARTは従来、主として肝硬変患者に対して施行されていたが²⁹⁾、近年がん性胸腹膜炎を伴う進行がん患者に対しても積極的に行われている^{30), 31)}。2017年、HanafusaらのCARTに関する市販後調査において、22施設で142例の患者に対して行われた350回のCARTでは、ポンプ式が78.2%、内圧法が89.3%であり、原疾患の85.9%が悪性腫瘍であった。また、途中で処理を中断した症例(中断群)が9%あり、中断群では原腹水の蛋白濃度やフィブリン塊の形成が有意に多かった³²⁾。さらになんがん性腹水は細胞や粘

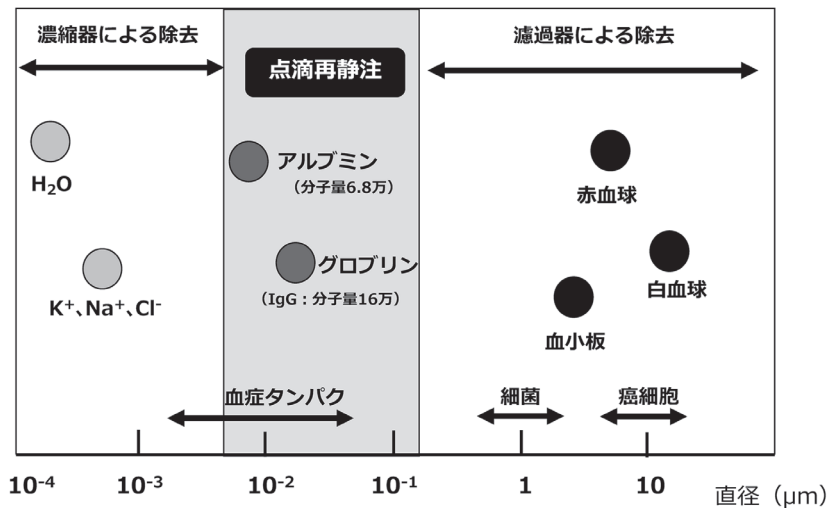


図3 胸腹水の濾過濃縮による除去物質³⁵⁾

液成分を多く含むため、採取した腹水の全量を処理することに難渋しているのが現状である³³⁾。そのため、2018年末まではCARTに使用できるフィルタは1種類のみであったが、2020年1月にマスキュア腹水濾過/濃縮フィルタ(製造元:川澄化学工業株式会社,販売元:株式会社カネカメディックス)が新たに発売された。膜面積は濾過器で1.3 m²,濃縮器で3.0 m²であり、濾過器の濾過性能については、牛血由来の模擬腹水〔総蛋白(TP):6.0 g/dl,赤血球数:6×10⁴/μl,白血球数:10×10²/μl〕を用いた*in vitro*試験において、内圧濾過法で10.2 l,外圧濾過法で9.7 lと高い処理能力が示されている⁴⁾。

さらに、操作者の負担を軽減し、かつ安全、簡単、確実に多量の胸腹水を濾過濃縮できるCART専用装置も発売されてきている^{5),34)}。しかし、高い濾過能力の濾過器を用いても、完全な膜の目詰まりの回避は不可能であり、さらに専用装置を用いて膜の目詰まりを濾過器の逆洗浄により回避したとしても、蛋白損失は否めないのが現状である。また、腹水の処理速度(腹水濾過および濃縮の速度)が速すぎると発熱をきたす危険性があるため、腹水処理は3,000 ml/hr以下で行うこと(1,000~2,000 ml/hrが望ましい)とされている²⁹⁾。これは、濾過時に中空糸膜に付着した細胞成分に、過度の剪断応力(shear stress)が加わって発熱原因物質が産生されることを防ぐためとされている³⁵⁾。

6. 腹水濾過濃縮における新規デバイス開発に関する発信

近年、アフェレシス療法の最も基本療法であるPEにおいて、本邦でも遠心分離を用いたPEが施行されてきてい

る。遠心分離の原理は、各細胞の持つ比重の差を利用し、特定の遠心力をかけることにより血液を各成分に分離する。遠心型血液成分分離装置はすべての成分の除去・採取が可能であり、膜分離より低流量でも行える³⁶⁾。CARTは図3に示すように、分子量によるふるい分けで濾過再濃縮を行っている³⁷⁾。特に濾過器で除去される分子量の大きい物質が多いことが、膜の目詰まりの原因といえる。仮に腹水濾過濃縮を遠心法で施行できれば、膜の目詰まりやshear stressによる発熱も起こらなると考えられる。さらに定流量でも施行可能なため、患者の腹水を直接遠心分離で処理し、そのまま静脈へ返すことで、腹水採取中の血圧低下予防や、腹水の取り間違い事故なども回避可能となり、安全かつ効率的な治療が提供できると思われる。

7. おわりに

アフェレシスデバイスの開発における臨床現場からの発信として、現場で起きている問題点を提示しながら、筆者の思いを記載した。今後のデバイス開発の一助になれば幸いである。

本稿のすべて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.日アフェレシス会誌 **40**: 105-6, 2021
- 2) 日本アフェレシス学会:実践アフェレシス技術マニュアル2021.日アフェレシス会誌 **40**: 399-400, 2021
- 3) 大久保 淳:アフェレシスにおける置換液.日アフェレシス学会誌 **40**: 423-31, 2021
- 4) 桜沢貴俊, 大久保 淳, 内藤省太郎:腹水濾過器, 腹水

- 濃縮器マスキュア. 日アフェレシス学会誌 **40**: 549-57, 2021
- 5) 岡久稔也, 立木弥生: 胸腹水濾過濃縮専用装置 M-CART. 日アフェレシス学会誌 **40**: 617-25, 2021
 - 6) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* **325**: 393-7, 1991
 - 7) Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al: High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* **64**: 69-78, 2016
 - 8) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* **22**: 753-61, 1987
 - 9) 清水幹夫, 村上 淳: 単純血漿交換法. 日アフェレシス学会誌 **35**: 227-33, 2016
 - 10) 江口 圭: 置換液の使用法と至適濃度設定法. 日アフェレシス学会誌 **35**: 184-93, 2016
 - 11) Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **26**: 406-11, 1980
 - 12) 徳井好恵: 二重濾過血漿分離交換法. 日アフェレシス学会誌 **40**: 480-87, 2021
 - 13) 江口 圭: 置換液の使用法と至適濃度設定法. 日アフェレシス学会誌 **35**: 184-93, 2016
 - 14) 大久保 淳, 倉島直樹, 前田卓馬, 他: アルブミン溶液を用いた血漿交換療法 (PE) と二重濾過膜血漿交換療法 (DFPP) の溶質除去について. 日急性血浄化会誌 **5**: 45-50, 2014
 - 15) Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* **134**: 1033-42, 2001
 - 16) Oji S, Nomura K: Immunoadsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci* **56**: 671-6, 2017
 - 17) 野村恭一, 王子 聡, 久保田昭洋, 他: 免疫性神経疾患に関する調査研究 多発性硬化症・病態解析の基礎 免疫吸着 (TR-350) 療法は自己抗体の IgG サブクラスにより除去能が異なる. 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成20年度 総括・分担研究報告書 (厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業)
 - 18) Ohkubo A, Okado T, Kurashima N, et al: Removal kinetics of antibodies against glutamic acid decarboxylase by various plasmapheresis modalities in the treatment of neurological disorders. *Ther Apher Dial* **18**: 231-7, 2014
 - 19) 大久保 淳: 選択的血漿交換法 (selective plasma exchange: SePE). 日アフェレシス学会誌 **35**: 234-9, 2016
 - 20) Ohkubo A, Okado T, Miyamoto S, et al: Fibrinogen Reduction During Selective Plasma Exchange due to Membrane Fouling. *Ther Apher Dial* **21**: 232-7, 2017
 - 21) Ohkubo A, Okado T: Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci* **56**: 657-60, 2017
 - 22) Ohkubo A, Kurashima N, Nakamura A, et al: Solute removal capacity of high cut-off membrane plasma separator. *Ther Apher Dial* **17**: 484-9, 2013
 - 23) 大久保 淳: 自己免疫疾患における選択的血漿交換療法. 中元秀友 (監), 小川智也, 小林威仁, 他 (編), これまでがわかる. これからがわかる. 透析療法最前線. 東京医学社, 東京, p.211-8, 2018
 - 24) Ohkubo A, Okado T, Sakurasawa T, et al: Removal Characteristics of Immunoadsorption with the Tryptophan-Immobilized Column Using Conventional and Selective Plasma Separators in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Ther Apher Dial* **23**: 271-8, 2019
 - 25) 渡邊 修: VGKC 複合体関連疾患とアフェレシス. 日アフェレシス学会誌 **32**: 185-90, 2013
 - 26) 松崎圭祐: 患者の苦痛軽減! がん性腹水の最新治療と看護のコツ. 消化器肝胆膵ケア **16**: p4-13, 2011
 - 27) 田洋輔, 橋本幸始, 上條祐司: 難治性腹水症治療における CART (Cell-free and Concentrated ascites reinfusion Therapy) の現状. 信州医誌 **64**: 159-60, 2016
 - 28) 檜澤大樹, 小林良輔, 磯合綾子 他: 自己アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有効性. 日輪細治会誌 **64**: 631-40, 2018
 - 29) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過再静注法 (CART) の現況—特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. 肝胆膵 **46**: 663-9, 2003
 - 30) 石神浩徳, 北山丈二, 山口博紀, 他: 癌性腹膜炎を伴う胃癌に対する集学的治療—CART と腹腔内化学療法を併用した積極的治療戦略—. 日アフェレシス学会誌 **33**: 162-6, 2014
 - 31) 寺尾泰久: 腹水濾過再静注法の婦人科適応疾患と婦人科癌患者における有効性と安全性について. 日アフェレシス学会誌 **33**: 167-71, 2014
 - 32) Matsusaki K, Ohta K, Yoshizawa A. et al; Japanese CART Study Group: Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis: its effect and future perspectives. *Int J Clin Oncol* **16**: 395-400, 2011
 - 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.
 - 34) 西嶋敏夫: 血液浄化装置 ACH-Σ Plus/プラソート μ. 日アフェレシス学会誌 **40**: 587-96, 2021
 - 35) Kao WJ: Evaluation of leukocyte adhesion on polyurethanes: the effects of shear stress and blood proteins. *Biomaterials* **21**: 2295-303, 2000
 - 36) 岡久稔也, 曾我部正弘, 西條敦郎: 腹水濾過濃縮再静注法の現状と今後—医工連携による医療機器開発—. 四国医学雑誌 **73**: 257-68, 2017
 - 37) 村田真由美: 遠心分離 (単純血漿交換法および末梢血幹細胞採取): 遠心型血液成分分離装置スペクトラオプティア. 日アフェレシス学会誌 **40**: 558-66, 2021