

アフエレスシス

湘南工科大学工学部人間環境学科

宮坂 武寛

Takehiro MIYASAKA



1. はじめに

「アフエレスシス」とはギリシャ語で「分離」を意味する言葉であり、現在のアフエレスシス療法は言葉通り、血液から病因となる血漿成分や細胞成分を分離・除去する治療法を指す。血液から病因（関連）物質を除去することから、急性血液浄化療法と重なる部分も多い。2021年に日本アフエレスシス学会から診療ガイドライン¹⁾が発行され、2022年には日本血液浄化学会から標準マニュアル（改訂第2版）が発行された²⁾。また、日本アフエレスシスレジストリも設立された³⁾。さらに、十数年ぶりとなる吸着型血液浄化器の発売や血液浄化装置、腹水濾過濃縮再静注法専用装置の発売など、アフエレスシス療法が大きく進展する状況を迎えている。日本人工臓器学会誌でも、アフエレスシス（血液浄化）療法の現状に関する特集が組まれている⁴⁾。本稿ではこのようなアフエレスシス療法の現状について紹介する。

2. 日本アフエレスシス学会 診療ガイドライン2021¹⁾

2021年に、日本アフエレスシス学会より初めて診療ガイドラインが発行された。アフエレスシス療法対象疾患は難治性かつ希少疾患が多く、また、患者背景や治療経過が個々の症例により異なること、対象疾患が多岐にわたること、さらに多くの他職種が関与することから、このガイドラインは標準的手技および適切な適応を示すことにより日常診療の質の向上を図ることを目的としている。また、米国では遠心分離を用いたアフエレスシスが中心であるのに対し、日本では膜型や吸着型の血液浄化器を用いたアフエレスシスが

発達している⁵⁾ことから、独自の診療ガイドラインの作成が必要とされた。

本ガイドラインでは、救急、血液、膠原病・リウマチ性、呼吸器、循環器、消化器、神経、腎臓、皮膚の9領域86疾患と新しい治療法である plasma filtration with dialysis (PDF) を取り上げ、各疾患に対するアフエレスシス療法について6段階の推奨レベルと4段階の推奨カテゴリーが示されている。また、「アフエレスシスデバイス使用マニュアル（簡易版）」も記載されている。

3. 日本アフエレスシスレジストリ

アフエレスシス療法は難治性病態や希少疾患が多いことから、レベルの高いエビデンスを得ることは難しい。このため、日本アフエレスシス学会では、日本におけるアフエレスシス療法の現状を明らかにし、副作用データからより安全なアフエレスシス治療の施行方法について基礎データを得ることを目的に、2020年4月より日本アフエレスシスレジストリを開始した⁶⁾。前述の診療ガイドラインとこのレジストリとの相乗効果が期待されている。

4. 日本急性血液浄化学会 標準マニュアル（改訂第2版）²⁾

この標準マニュアルは、急性血液浄化療法を安全かつ効果的に施行し、多くの重症患者の救命に役立ててもらうことを目的に、2013年に初版が発刊された⁷⁾。その後、2019年にこの標準マニュアルの全面改訂を行うことになった。当初は1年ほどでの発刊予定であったが、コロナ禍の影響もあり、2022年5月の発刊となった。新規に38項目が追加される一方、実情に合わない項目は削除され、さらに小児分野を新たに独立した章としている。その結果、初版の

■ 著者連絡先

湘南工科大学工学部人間環境学科
〒251-8511 神奈川県藤沢市辻堂西海岸1-1-25)
E-mail. miyasaki@mate.shonan-it.ac.jp

261ページから改訂第2版では479ページに拡充している。適応病態別施行法として、急性腎不全や敗血性ショックなど17項目が挙げられ、小児に対しては7項目が挙げられている。

5. 吸着型血液浄化器

吸着型血液浄化器は、物理化学的相互作用または生物学的親和力を利用して、病因(関連)物質を血液あるいは血漿から吸着除去する。ターゲットとなる物質に合わせて吸着剤が選択される。血液を直接吸着カラムに灌流して病因(関連)物質を除去する血液吸着法と、血漿分離器で血液から血漿を分離しその血漿を吸着カラムに灌流して病因(関連)物質を除去する血漿吸着法がある。吸着型血液浄化器は1980年代～2000年代前半に発売されたものが多く、2021年になってやっとイムノピュア(日機装株式会社)とレオカーナ(株式会社カネカ)の2種類が新たに発売となった。

1) イムノピュア

潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性腸疾患であり、原因は不明の指定難病である。この病気は若年層から高齢者まで発症するが、20歳代に発症のピークがあることも特徴的である。令和3年度「潰瘍性大腸炎治療指針(内科)」⁸⁾によると、難治例におけるステロイド抵抗例やステロイド依存例に対して、治療法の選択肢の1つとして血球成分除去療法が挙げられている。この療法には吸着型血液浄化器のアダカラムとイムノピュアが用いられるが、イムノピュアは中等症の難治例に対して使用可能とされている。

イムノピュアはドイツで先行して臨床治験が行われ、治療開始30分後に単球はデバイス入口で87.3%、出口で37.3%、好中球は入口で93.8%、出口で53.2%、治療開始15分後に好酸球は入口で88.4%、出口で51.5%、血小板は入口で98.9%、出口で20.3%にそれぞれ減少すること、またリンパ球はほとんど変化しないことが報告されている⁹⁾。

日本でも2015年2月から2019年10月にかけて7施設で、中等症難治例潰瘍性大腸炎患者70人を対象とした臨床試験が計画されたが、患者の募集が困難なため13例の治療のみで終了となった¹⁰⁾。この日本での臨床試験と欧州での臨床試験の結果から、既存の吸着性血液浄化器と比較して評価が行われ、中等症難治例における臨床効果が既存製品と同等であることが証明され¹¹⁾、保険適用となった。このイムノピュアは、日本では2020年より販売されている。

2) レオカーナ

潰瘍・壊死を合併した重症下肢虚血では、創傷ケア以外

に血管内治療などによる血流改善のための治療が行われる。しかし、血行再建すればすぐに治癒するわけではなく、疼痛管理や創部管理といった補助療法を組み合わせる必要がある。創部管理の1つとしてLDL(low density lipoprotein)-アフェレシスが有用であり、血漿吸着型血液浄化器であるリポソーパーが臨床で使用されてきた。

レオカーナは、2021年3月から臨床使用が可能となった吸着型血液浄化器である。レオカーナは血行再建術不適応の閉塞性動脈硬化症に適用となり、また、リポソーパーとは異なり高コレステロール血症の制限はない。リポソーパーには吸着体としてデキストラン硫酸が使用され、LDLの吸着が主目的であったが、レオカーナにはデキストラン硫酸とL-トリプトファンを固定したセルロースビーズが使用されており、LDLのみではなくフィブリノーゲンの吸着除去が可能である。さらに、リポソーパーは血漿吸着法であるが、レオカーナは血液吸着法であり、血漿分離する必要がないため体外循環血液量を大幅に削減でき、回路・操作が簡便となった。

レオカーナの検証的治験は、下肢潰瘍を有する血行再建術不適応または不応答な重症下肢虚血患者61例を対象として、日本国内で14施設が参加して行われた¹²⁾。治療成績は治療開始6ヶ月後の潰瘍治癒(完全閉鎖：滲出液がなく皮膚欠損がない状態)率が46%、12ヶ月後では52%であった¹³⁾。また、治癒症例、非治癒症例ともに潰瘍の縮小が認められ、治療期間終了後も継続的に潰瘍が縮小した。このように、レオカーナの臨床的有用性が示されている。レオカーナの適正使用指針が日本フットケア・足病医学会により策定されている¹³⁾。

6. 血液浄化装置

アフェレシス療法・急性血液浄化療法では、多岐にわたる疾患の病因(関連)物質の除去や体液管理を行う。それぞれの物質に合わせて透析、濾過、透析濾過、血漿交換、血液吸着、血漿吸着などの除去法が利用されるが、それぞれに専用装置を用意することは難しい。このため、一般名で「多用途血液処理用装置」と呼ばれる、複数の除去法を1台で行える血液浄化装置が以前から使用されている。血液浄化装置は、状態の不安定な患者の治療に用いられることから、ポンプ流量の精度は重要であり、流量を重量で測定し流量調節する重量制御方式か、計量器に流入あるいは流出する時間から流量を測定し流量調節する容量制御方式のどちらかが採用され、流量は設定通りとなるように調節される。

2019年1月に製造承認された血液浄化装置TR-2020(日機

装株式会社)では、持続的血液透析法(CHD)、持続的血液濾過法(CHF)、持続的血液濾過透析法(CHDF)、slow continuous ultrafiltration法(SCUF)、単純血漿交換法(PE)、血漿吸着法(PA)、血液吸着法(HA)、二重膜濾過血漿交換法(DFPP)で使用可能である。TR-2020の特徴は、CHDFにおける希釈法(濾過によって失われる水分を補液する方法)を前希釈法、後希釈法、前後同時希釈法から選択可能な点である。

2020年より販売されている血液浄化装置ACH-Σ® Plus(株式会社メテク)は、それまで販売されていたACH-Σで行えたCHD、CHF、CHDF、SCFU、DHPにPEが追加されている[type C(CRRT+PEタイプ)]。Type M(マルチタイプ)では、CHD、CHF、CHDF、SCFU、DHP、PEに加えPA、DFPP、白血球除去療法(LCAP)も行うことが可能である。また、バーコードリーダが搭載され、血液浄化器の取り違い防止対策がなされている。さらに、PE、PA、DFPPモードでの安全性向上を目的に溶血検知器が搭載された¹⁴⁾。

2021年より販売されているAcuFil Multi55X-III(株式会社ジェイ・エム・エス)では、CHD、CHF、CHDF、SCFU、PE、PA、DHPで使用可能である。2022年10月現在販売されている血液浄化装置の中で唯一、マニュアルプライミングができるという特徴がある。

一方、血液浄化装置プラソートμ(株式会社メテク)は、多用途血液処理用装置ではあるが、CAPにCARTの機能が2019年より追加され、さらに2020年11月に改良も加えられ、CART専用機となっている。プライミングや治療工程が自動化され、処理量の向上を目的としてフィルタの自動洗浄機能が搭載されている¹⁴⁾。

同様に、2020年より販売されている血液浄化装置PureADJUST(日機装株式会社)も多用途血液処理用装置ではあるが、DHPに特化した装置となっている。汎用的な機器では4台装着されているポンプ(血液、濾液、透析液、補液の各ポンプ)が、DHPに特化したことで血液ポンプ1台となり、装置が大幅に小型化されている。

7. 腹水濾過濃縮再静注法(CART)専用装置

CARTは、当初は肝硬変による肝性腹水の患者を対象に実施されていたが、現在ではがん性胸腹膜炎を伴う進行がん患者にも積極的に行われている。CARTでは、穿刺排液した胸腹水から濾過によりがん細胞や細菌を除去し、濃縮して点滴することで、胸腹水中の蛋白質を自己再利用させる。

CART装置として2018年12月に発売されたのが腹水濾

過濃縮用装置M-CART(株式会社タカトリ)である。高度な処理を全自動化することにより、大量の腹水を安全かつ簡便に処理できる小型・軽量の自動腹水処理専用装置である¹⁵⁾。第57回日本人工臓器学会大会では技術賞を受賞している¹⁶⁾。

M-CARTでは濾過用と濃縮用に2台のポンプが搭載されているが、それを1台のポンプで行うのが2021年に販売されたカネカ腹水濾過濃縮用装置e-CART(株式会社タカトリ)である。e-CARTはポンプを1台にしたことでさらに装置が小型化され、片手で持ち運べるサイズとなっている。小型ではあるが、フルオートで定圧循環濾過が行え、濃縮率調整も可能である。

また、前述の通り、プラソートμも血液浄化装置ではあるが、CART専用装置といえる。

8. 持続緩徐式血液濾過器

急性腎不全や敗血症などに対して行われるCHD、CHF、CHDFにおいては、中空糸膜型血液濾過器が使用される。中空糸の素材として、拡散や濾過により病因(関連)物質を除去するポリスルホン膜、ポリエーテルスルホン膜、セルローストリアセテート膜と、拡散・濾過に加えて吸着によっても病因(関連)物質を除去できるポリメチルメタクリレート膜やポリアクリロニトリル膜が使用されている。

この血液濾過器も近年、各社から新製品の投入が行われている。2018年10月に承認されたヘモフィールSNV(東レ株式会社)はすでに維持透析で用いられていた技術を応用したもので、ポリスルホン膜の表面を東レ独自のNVポリマにて処理し、親水性を高めることで血液成分付着抑制効果を高めている。2019年2月に発売となったUTフィルターA「AUT-ecoシリーズ」(ニプロ株式会社)も維持透析ですでに用いられていた技術を応用したもので、セルローストリアセテート膜の膜表面平滑化により抗血栓性を高めている¹⁷⁾。また、本年(2022年)10月よりポリスルホン膜を用いたキュアフローA(旭化成メディカル株式会社)も販売が開始された。こちらは、既存製品に比して中空糸内径を小さくして線速度を高め、ヘッダ部の形状変更により各中空糸の血液流速を均一化し、血液の流れの良さを追求した設計となっている。

9. おわりに

本稿では、最近発刊された診療ガイドライン2021と標準マニュアル(改訂第2版)について取り上げた。また、新たに開始されたアフレスリスレジストリについても紹介したほか、アフレスリス療法において近年発売された製品を

中心に取り上げた。アフェレシス療法は、希少疾患が多く、治療法も多岐にわたるため、治療法の確立や機器の開発は困難なことも予想されるが、今回取り上げたように診療ガイドラインや治療法の標準マニュアルが策定され、また、多くの製品が投入されていることはアフェレシス療法の発展に寄与するものと考えられる。今後も、希少疾患や難治性疾患の治療に貢献する治療法の確立や機器の開発が期待される。

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. 日アフェレシス会誌 **40**: 105-397, 2021
- 2) 日本急性血液浄化学会：日本急性血液浄化学会標準マニュアル(改訂第2版). 医学図書出版, 東京, 2022
- 3) 花房規男：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一. 人工臓器 **51**: 49-54, 2022
- 4) 阿部貴弥監：アフェレシス(血液浄化)療法の現状. 人工臓器 **51**: 41-74, 2022
- 5) 阿部貴弥, 山路 健：日本アフェレシス学会 診療ガイドライン2021. 日急性血浄化会誌 **13**: 3-10, 2022
- 6) 日本アフェレシス学会：レジストリーの目的と意義, <https://www.apheresis-jp.org/115981.html> Accessed 21 July 2022
- 7) 日本急性血液浄化学会：日本急性血液浄化学会標準マニュアル. 医学図書出版, 東京, 2013

- 8) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)：令和3年度分担研究報告書. 令和3年度改訂版 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針, 2022
- 9) Ramlow W, Waitz G, Sparmann G, et al: First human application of a novel adsorptive-type cytopheresis module in patients with active ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* **17**: 339-47, 2013
- 10) 小川智也, 清水泰輔, 佐々木裕介, 他：潰瘍性大腸炎に対する新しいアフェレシスデバイス(イムノピュア). 人工臓器 **51**: 62-5, 2022
- 11) Endo Y, Yonekawa M, Kukita K, et al: Novel adsorptive type apheresis device Immunopure for ulcerative colitis from clinical perspectives based on clinical trials: Japan and Europe. *Ther Apher Dial* **25**: 432-36, 2021
- 12) 日高寿美, 小林修三：透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症に対する新しいアフェレシスデバイス(レオカーナ). 人工臓器 **51**: 55-61, 2022
- 13) 日本フットケア・足病医学会：閉塞性動脈硬化症の潰瘍治療における吸着型血液浄化器に関する適正使用指針 第1版. 2021
- 14) 西嶋敏夫：アフェレシス療法の装置 血液浄化装置ACH-Σ Plus/プラソートμ. 日アフェレシス会誌 **40**: 587-96, 2021
- 15) Okahisa T, Sogabe M, Nakagawa T, et al: Development of a novel automatic ascites filtration and concentration equipment with multi-ring-type roller pump units for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy. *Artif Organs* **44**: 856-72, 2020
- 16) 岡久稔也, 曾我部正弘, 高山哲治, 他：胸腹水濾過濃縮用装置 Mobility-CART system (M-CART). 人工臓器 **49**: 19-20, 2020
- 17) 中村公彦：ニプロ社製持続緩徐式血液濾過器の開発コンセプト. 日急性血浄化会誌 **10**: 56-60, 2019