

アフエレシスのモダリティと進歩

東京医科歯科大学病院MEセンター

大久保 淳

Atsushi OHKUBO



1. はじめに

アフエレシス治療は、もともと血球成分と血漿成分の分離である血漿分離が主体であったが、体外循環による血液処理法を包括してアフエレシスと呼ぶことが、1986年の「第1回世界アフエレシス連合世界会議」で決定された。

本邦におけるアフエレシス療法には、plasmapheresis (PP), plasmaadsorption (PA), hemoadsorption (HA), 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¹⁾。本稿では、モダリティからみたアフエレシスの進歩について、本学の治験を交えて紹介する。

2. Plasmapheresis (PP)

PPの中で最も基本となる治療が血漿交換法(PE)であり、世界中で行われている治療の1つである。本邦では膜分離血漿交換法(mTPE)が主流であるが、旭化成メディカル社製の膜型血漿分離器プラズマフローOPの中空糸孔径は $0.3\ \mu\text{m}$ であり、過度な陰圧をかけると漏血しやすくなる。そのため、血漿濾過流量(Q_F)は、血液流量(Q_B)の30%以下での使用が推奨されていることから、高流量の確保が可能なバスキュラーアクセス(自己血管内シャントやブラッドアクセスカテーテル)が必要になる。一方、遠心分離血漿交換法(cTPE)は、血漿除去効率(PRE)が84~92.5%であり^{2),3)}、 Q_B の60%程度の血漿を除去できるた

め、末梢静脈での治療が可能となる。mTPEとcTPEにおいて、処理量が同程度の場合に物質の除去率が同等のため⁴⁾、PEを施行する場合は、使用するバスキュラーアクセスによる選択も可能となっている。しかし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、二重濾過血漿交換法(DFPP)が開発された⁵⁾。

DFPPでは、血漿分離器によって分離された血漿を、より小さな細孔径の血漿成分分離器で濾過することにより高分子量成分を除去し、アルブミン(Alb)などの低分子量成分を補充液とともに体内に戻す方法である。この分画分離によって、Alb製剤の使用量を減らせるという利点がある⁶⁾。一方、凝固因子に関しては、膜型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(SC)が0.2であるのに対してフィブリノゲン(Fib)のSCが0であるため、IgG除去に比べてFibは多く除去されてしまう。そのため、PEとDFPPでIgG除去率を同程度にする場合は、PEに比べてFibの除去量が多くなってしまう⁷⁾。特に、Fibや血液凝固第XIII因子(FXIII)は産生速度が遅いため⁸⁾、頻回の治療により凝固因子が減少して周術期の出血リスクを高めることが知られている^{9),10)}。そのため、血漿分離にSBカワスミ社製の膜型血漿分離器エバキュアープラスEC-4A10(EC-4A)を用いて行うPEの一方法である、選択的血漿交換法(SePE)が新たなモダリティとして施行されてきている^{11),12)}。

SePEに主に使用されるEC-4Aの膜孔径は、一般的な膜型血漿分離器と比べて $0.03\ \mu\text{m}$ と10分の1程度に小さくなっており、IgGは50%程度分離できるものの、高分子領域のFXIIIやFibは各々17%、0%程度しか分離できない¹³⁾。SePEでは、IgMや免疫複合体などの高分子領域を除去できないものの、半減期が長くいったん除去すると回

■ 著者連絡先

東京医科歯科大学病院MEセンター
(〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45)
E-mail. atu-ookubo.nori@tmd.ac.jp

復に時間を要するFXⅢやFibを体内に保ちながら、IgG領域以下の病因関連物質を除去することが可能である¹⁴⁾。ただし、大量に処理してもIgG除去率は大幅に上がらないため、循環血漿量の1.1倍程度の処理量で施行することが多く、IgG除去率53%程度に対して、Fibは約20%の低下に抑えられている¹⁵⁾。さらにエバキューアープラス EC-2A10 (EC-2A) を用いたcontinuous plasma exchange with dialysis (cPED) も行われている。cPEDはEC-2A (孔径は0.01 mm) を用いたSePEのフィルタの外側に透析液を還流させる方法であり、従来の血漿交換と比較して、クエン酸反応、費用対効果、血行動態の不安定性など、高用量の新鮮凍結血漿 (FFP) によって引き起こされる有害事象の減少を可能としている¹⁶⁾。しかし現在は、血漿分離器の濾液側の接続はDポートになっているため、cPEDに使用可能な回路がないのが現状であり、今後の発展に期待される。

PPにおいても、すべての血漿を破棄する時代から、ターゲットとなる領域を選択的に除去する時代へと進歩してきている。

3. PEにおける置換液

PEの主な置換液はFFPやAlb溶液であるが、単純に血漿を入れ替えるとの見解からFFPが多く用いられていた。特に、後天性の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 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10~20%へと低下している¹⁷⁾。

FFPの特徴として、PEで廃棄される凝固因子や免疫グロブリンといった重要な血漿成分をすべて補充することが可能であるため、補充の観点からは理想的な置換液といえる。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ため¹⁸⁾、TTP/溶血性尿毒症候群 (HUS) の治療や出血のリスクが高い場合を除き、使用を避けるべきとされている¹⁹⁾。

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 (COP) を規定する役割を担う。健常人の血漿と等張 (5%) Alb製剤の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²⁰⁾。実際、等張 (5%) Alb製剤は、そのまま置換液として使用可能であるが、カルシウム (Ca) やカリウム (K) が添加されていないため、治療中の低Caや低Kに注意する必要がある¹⁹⁾。そのため、高張 (20~25%) Alb製剤を、希釈液 (リンゲル液など) を用いて希釈混合し使用することが望ましい²¹⁾。一方、手術日前日に施行する場合や、抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体陽性の肺胞出血や腎生検後には、等張 (5%)

Alb製剤を用いたPEにおいて置換液の最後にFFP置換を併用している^{10), 22)}。

そのため、PEにおける置換液は、現在はADAMTS13などの補充目的以外での第一選択はAlb溶液とし、不足分のFFPを追加する併用療法へと変化してきている。

4. Plasmaadsorption (PA)

PAの1つである免疫吸着法 (IAPP) では、分離した血漿から体液性因子を選択的に吸着除去できるため、置換液を必要としない。旭化成メディカル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もっている²³⁾。さらに、IM-TRを用いたIAPP (処理量2 l) により、Fibが平均67.7%減少する¹⁵⁾。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、IAを連日実施するべきではないと報告している²⁴⁾。本学では、IAPPにおける凝固因子低下の抑制を目的に、血漿分離器にEC-4Aを用いて行う選択的免疫吸着法 (SeIA) を施行している。SeIAの平均除去率は、抗アセチルコリンレセプター結合抗体 (AchRAb) は45.2%、IgGは18.5%、Fibは3.5%であり²⁵⁾、IgGやFibが温存可能なため、連日または頻回の治療も可能となる。

膜分離デキストラン硫酸LDL吸着法 (mDSAL) は、血漿中のアポリポ蛋白B含有リポ蛋白を除去するため、家族性高コレステロール血症 (FH) や閉塞性動脈硬化症 (ASO)、巣状糸球体硬化症 (FSGS) に使用されてきたが、難治性抗コレステロール血症に伴う重度尿蛋白を呈する糖尿病性腎症が新たに追加された。しかし、FSGSなどの疾患にmDSALを施行する場合、末梢静脈を使用することが多く、治療に難渋 (Qbが50 ml/min以下となり治療時間が延長) するケースも見受けられる。本学では治療時間の短縮目的に、遠心分離を用いたDSAL (cDSAL) を施行している²⁶⁾。cDSALは吸着器にリポソーバ-LA-40 system (カネカ社製) を用いるため、処理量は3,000 ml以下に制限されるが、LA-15 system (カネカ社製) と処理量が等しい場合に、除去率は同等となっている²⁶⁾。

PAは、エバキューアープラスや遠心分離装置と血漿吸着器を組み合わせることで、新規モダリティとして進歩してきている。

5. Hemoadsorption (HA)

潰瘍性大腸炎 (UC) の治療としては、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、血球成分除去療法 [アダカラム (JIMRO), イムノピュア (日機装)] が

行われている²⁷⁾。アダカラムは2000年にUCに対する治療法として保険収載されて以降、2009年にクローン病、2012年に膿疱性乾癬、2019年には関節症性乾癬が保険適用となった。さらに、寛解導入療法で寛解または有効性が確認され、既存の薬物治療が無効、効果不十分または適用できない難治例に対して、寛解維持療法として、原則2週間に1回の頻度で48週間の治療が可能となった²⁸⁾。一方、イムノピュアは、2020年からUCの中等症難治例の患者への使用が認められている。しかし、従来の血球細胞除去用浄化器と吸着特性が異なる(血小板が69%低下など)ことから²⁹⁾、今後適切な使い分けなどの検討が必要である。

透析患者の末梢動脈疾患(PAD)罹患率は一般人口と比較して高く³⁰⁾、生命予後およびQOLの規定因子として大きな影響を及ぼす。そのため、2021年に、高コレステロール血症の制限なく、低比重リポタンパク(LDL)およびFibの吸着による血液レオロジーの改善を目的としたレオカーナ(カネカ社製)の製造販売が承認された。Fontaine分類Ⅳ度のPAD患者を対象とした61症例(透析患者50例を含む)において45.9%が改善し、高い有用性と安全性が確認された³¹⁾。しかし、施行条件においては、Q_Bは段階的に上昇させて最大で200 ml/min、治療時間は約2時間と記載されているのみである。一方、レオカーナ施行時において、処理量を6 l以上に増加してもLDLとFibの除去率に差はなかったが、治療効果に必要な処理量については今後さらなる検討が必要となっている³²⁾。

HAは回路が簡便であり、かつ専用装置を用いなくても治療が可能となるため、さらなる吸着器の開発が望まれる。

6. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART)

1977年に腹水濾過器(濾過器)と腹水濃縮器(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は従来、主として肝硬変患者に対して施行されていたが、近年、癌性胸腹膜炎を伴う進行癌患者に対しても積極的に行われている。2017年にHanafusaらのCARTに関する市販後調査において、途中で処理を中断した症例が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³³⁾。一方、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、高い処理能力を特徴とした腹水濾過/濃縮フィルタが2020年に発売された。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³⁴⁾⁻³⁶⁾。

専用装置を用いることで、濾過器の中空糸膜に基準圧ま

で空気加圧し、その後の圧の推移から正確かつ簡単にリークの有無を判定することが可能となっている。さらに、濾過器の圧力上昇時には、圧力をモニタリングしながら自動膜洗浄が行われることで、処理中断のリスクが回避可能となっている。また、濃縮器の目詰まりにより入口圧が設定値に達すると濃縮倍率が設定範囲内に自動調整される機能を用いて、不要な水分を可能な限り除去し、かつ入口圧を規定することで、処理後腹水のAlb濃度が調整可能となっている³⁷⁾。濾過濃縮工程においては、蛋白回収率をできるだけ高くすることはいうまでもなく、さらに処理後の蛋白濃度を調整することが再静注時の心過負荷などの軽減につながる。このように高効率かつ安全なCART施行へと進歩してきている。

7. さいごに

アフエレシスは各モダリティで様々な進歩を遂げている。しかし、希少疾患や難治性疾患に立ち向かうためには、新たなデバイスの開発やさらなる技術の進歩が期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本アフエレシス学会：実践アフエレシス技術マニュアル2021. 日アフエレシス会誌 **40**: 399-631, 2021
- 2) Kim DK, Kim S, Jeong SH, et al: Therapeutic plasma exchange using the Spectra Optia cell separator compared with the COBE Spectra. *Ann Lab Med* **35**: 506-9, 2015
- 3) Tormey CA, Peddinghaus ME, Erickson M, et al: Improved plasma removal efficiency for therapeutic plasma exchange using a new apheresis platform. *Transfusion* **50**: 471-7, 2010
- 4) 大久保 淳, 桜沢貴俊, 星 美沙希, 他: 膜分離と遠心分離における血漿交換の比較. 日アフエレシス会誌 **41**: 137-41, 2022
- 5) Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **26**: 406-11, 1980
- 6) 徳井好恵: 二重濾過血漿分離交換法. 日アフエレシス会誌 **40**: 480-7, 2021
- 7) 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(DFPF)の溶質除去について. 日急性血浄化会誌 **5**: 45-50, 2014
- 8) Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M, et al: Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. *Ther Apher Dial* **11**: 165-70, 2007
- 9) Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, et al: Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **393**: 2059-72, 2019
- 10) 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
- 11) 大久保 淳: 選択的血漿交換法 (selective plasmaexchange: SePE). *日アフエレスシス会誌* **35**: 234-9, 2016
 - 12) Ohkubo A, Okado T: Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci* **56**: 657-60, 2017
 - 13) Ohkubo A, Kurashima N, Nakamura A, et al: Solute removal capacity of high cut-off membrane plasma separators. *Ther Apher Dial* **17**: 484-9, 2013
 - 14) Hanaoka A, Naganuma T, Kabata D, et al: Selective plasma exchange in ABO-incompatible kidney transplantation: comparison of substitution with albumin and partial substitution with fresh frozen plasma. *Sci Rep* **10**: 1434, 2020
 - 15) 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
 - 16) Satoh K, Okuyama M, Irie Y, et al: Continuous plasma exchange with dialysis for thrombotic microangiopathy in intensive care unit: Retrospective observational study. *Ther Apher Dial* **25**: 377-83, 2021
 - 17) 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
 - 18) 大久保 淳: アフエレスシスにおける置換液. *日アフエレスシス会誌* **40**: 423-31, 2021
 - 19) Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher* **28**: 3-10, 2013
 - 20) 清水幹夫, 村上 淳: 単純血漿交換法. *日アフエレスシス会誌* **35**: 227-33, 2016
 - 21) 安村 敏, 松本雅則, 牧野茂義, 他: 科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン (第2版). *日輸血細胞治療会誌* **64**: 700-17, 2018
 - 22) 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
 - 23) 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)
 - 24) Oji S, Nomura K: Immunoabsorption in neurological disorders. *Transfus Apher Sci* **56**: 671-6, 2017
 - 25) Ohkubo A, Okado T, Sakurasawa T, et al: Removal Characteristics of Immunoabsorption with the Tryptophan-Immobilized Column Using Conventional and Selective Plasma Separators in the Treatment of Myasthenia Gravis. *Ther Apher Dial* **23**: 271-8, 2019
 - 26) Ohkubo A, Sakurasawa T, Naito S: Low-Density Lipoprotein Adsorption by Centrifugal Plasma Separation Can Shorten Treatment Time. *Case Rep Nephrol Dial* **13**: 51-6, 2023
 - 27) 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
 - 28) Naganuma M, Yokoyama Y, Motoya S, et al; CAPTAIN study Group: Efficacy of apheresis as maintenance therapy for patients with ulcerative colitis in an open-label prospective multicenter randomised controlled trial. *J Gastroenterol* **55**: 390-400, 2020
 - 29) Ramlow W, Waitz G, Sparmann G, et al: First human application of a novel adsorptive-type cytoapheresis module in patients with active ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* **17**: 339-47, 2013
 - 30) O'Hare A, Johansen K: Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **12**: 2838-47, 2001
 - 31) Kobayashi S, Furukawa M, Ichioka S, et al: A novel low-density lipoprotein/fibrinogen apheresis method for chronic limb-threatening ischemia in patients with poor options for revascularization: A multicenter, single-arm clinical trial. *Ther Apher Dial*; 361-9, 2023
 - 32) Ohkubo A, Sakurasawa T, Hoshikawa Y, et al: Evaluation of the treatment volume and removal rate of Rheocarna: A novel adsorption-type blood purification device for patients with chronic limb-threatening ischemia. *Ther Apher Dial* **17**, 2023 (online ahead of print)
 - 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) 岡久稔也, 立木弥生: 胸腹水濾過濃縮専用装置. *日アフエレスシス会誌* **40**: 617-25, 2021
 - 35) 西嶋敏夫: 血液浄化装置ACH-Σ Plus/プラソートμ. *日アフエレスシス会誌* **40**: 587-96, 2021
 - 36) 福原正史, 青野宏樹: 腹水濾過濃縮用装置e-CARTの開発. *日臨工技士会誌* **77**: 113-6, 2023
 - 37) 山中勢也, 桜沢貴俊, 大久保 淳, 他: M-CARTを用いた腹水濾過濃縮工程における施行条件の検討. *日血浄化技会誌* **30**: 49-51, 2022