日腎会誌 2009；**51**(7)：875-877.

特集：血液浄化法

アフェレシス療法の現状と今後の可能性
―種類と適応疾患について―

秋葉　隆

はじめに

腎臓疾患に初めてアフェレシスが適応されたのは Goodpasture 症候群が最初である[1)]。1975 年 British Medical Journal 誌に掲載された論文は，免疫抑制療法とアフェレシスを併用することで腎機能の回復を報告したもので，腎死を防ぐ効果を示した画期的なものであった。その後，多くの腎臓病に用いられ[2)]，最近では ABO 不適合腎移植に免疫抑制療法と併用して常用され，ABO 適合移植に迫る生着率をあげるようになった。本稿では，いろいろな腎疾患に用いられるアフェレシス療法を紹介する。

腎疾患に用いられるアフェレシスの種類

腎疾患一般に広く用いられるアフェレシス療法は血漿交換療法である。しかしながら，凍結血漿を大量に用いなければならず，感染症を含む輸血関連副作用が避け難い。二重膜濾過血漿交換療法や，選択的・非選択的吸着材を用いた吸着療法が用いられている(**表**)。

表　腎疾患に用いられるアフェレシス療法の種類

アフェレシス手技	適応腎疾患
血漿交換療法	ABO 不適合移植
二重膜血漿交換療法	Goodpasture 症候群
	ループス腎炎
	抗好中球細胞質抗体関連腎炎
	血栓性血小板減少性紫斑病性腎炎
血漿吸着療法	
LDL アフェレシス	難治性・再発性巣状分節性糸球体硬化症
全血吸着法	
トレミキシン	敗血症性ショック
リクセル	透析アミロイドーシス
白血球除去療法	
アダカラム・セルソーバ EX	ネフローゼ症候群 半月体形成性腎炎

1．単純血漿交換法

血漿中に病因物質の存在が想定されているものの，同定されていない場合，大量の血漿補充を必要とするときに必須の治療法である。また，二重膜血漿濾過法を選択した場合でも，反応不良のときに単純血漿交換をレスキュー的に施行することがある。最大の問題点は，大量の凍結血漿を補充せざるをえず，1）血漿輸血に伴うアレルギーや感染などの副作用，2）低蛋白血症，3）大量の血液凝固阻止剤クエン酸により出血傾向や低カルシウム血症を誘発する，などである。低カルシウム血症はカルシウム製剤を静脈側に持続注入するか，病態によっては血液透析を併用することで避けうる。

2．二重膜血漿濾過法(二重濾過血漿交換療法)

体外循環回路に血漿分離膜(一次膜)を設置して血液を濾過し，血球成分は体に返し，血漿成分を二次膜で，病因成分とそれ以外(分子量のより小さいもの)に分離して，病因成分を廃棄したうえでそれ以外を体に返す。すなわち，適切な効果を得るためには，病因成分の分子量を熟知したうえで，これを効率良く分離して除去できる二次膜を選択しなければならない。しかしながら，実際の臨床では病因物質が明確になっていないことも多く，体に返すべき非病因成分としてはアルブミンが最も重要なので，アルブミンより大きい物質が効率良く分離できる，言い換えれば，アルブミンを効率良く回収できる二次膜が選択される。アルブミン分子量に近い病因物質が想定され，アルブミン回収の不良な二次膜を選択するときは，アルブミン製剤による補

Present status of apheresis for kidney disease
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター　血液浄化療法科

充を併用する。また頻回に施行する場合は，ガンマグロブリンを補充することもある。

3．血漿吸着療法

二重膜血漿濾過法と同様に，血漿分離膜で血液を濾過し，得られた血漿を吸着材で処理して体に返す治療法である。特異的吸着材が入手できれば最も副作用も少なく，血液製剤補充も不要で効率的である。ABO 不適合移植に用いられる抗 A，抗 B 血液型抗体を除去する「Biosynsorb（Chemobiomed）」，血小板減少性紫斑病に用いられれるプロテイン A 固定化カラム「Prosorb（Cyopress Bioscience）」などがこれにあたるが，国内では使用できない。わが国で腎疾患に頻用されるのは LDL アフェレシスである。

4．全血吸着法

体外循環回路に吸着材を直接設置して血液を吸着処理する方法である。腎疾患関連では，敗血症性ショックに用いられるポリミキシン B をリガンドしたエンドトキシン吸着カラム「トレミキシン（東レ）」，透析アミロイドーシスに適応を持つヘキサデシル基を固定化したカラム「リクセル（カネカ）」などがこれにあたる。

5．血球成分吸着療法

全血吸着と同じように，吸着材を血液に直接接触させる点は同じであるが，血球成分を吸着除去する方法である。顆粒球や単球を吸着除去する酢酸セルロースビーズを用いた「アダカラム（日本抗体研究所）」，リンパ球，顆粒球，単球を嗅覚するポリエチレンフタレート不織布を用いた「セルソーバ EX（旭メディカル）」が，潰瘍性大腸炎や治療抵抗性関節リウマチに用いられている。最近は，ネフローゼ症候群や半月体形成性腎炎に対する有効性が報告されている。

腎移植におけるアフェレシスの役割

アフェレシスは，腎移植の現場で次のような場合に頻用されている。

(1) 腎移植前後の抗体除去
　①ABO 不適合移植
　②抗ドナー抗体陽性レシピエント
(2) 腎移植前後の拒絶反応の予防と治療
(3) 再発性腎炎の予防と治療
(4) 移植後血栓性微小血管症の治療

ここでは，死体腎の極端に不足しているわが国で発展した ABO 不適合移植のアフェレシスについて紹介する[3]。生体腎の提供者が親兄弟から配偶者に拡がり，現在，ABO 不適合腎移植は生体腎移植の 20 %を占めるようになった。ABO 不適合腎移植の実際では，移植 2〜4 週から，抗体産生を抑制するため代謝拮抗薬とカルシニューリン阻害薬を投与し，移植直前に血漿交換療法か二重膜血漿交換療法を行い抗体除去を行う。補充液に凍結血漿を投与する場合は，すべての患者で血液型 AB 型の凍結血漿を投与する。移植直前の抗体価は 16 倍以下，できれば 8 倍以下を目標に施行頻度を予定する（1 回の治療でほぼ 1 管分低下すると期待できる）。移植後も抗体測定を反復して，上昇がみられれば血漿交換療法か二重膜血漿交換療法を適宜加える。このようなプロトコールで治療を行うと，ほとんどの症例で急性拒絶なしに腎生着が得られる。

腎疾患に対するアフェレシスの治療効果に対するエビデンス

アフェレシスの有効性に関する systemic reviews を紹介する。

ループス腎炎に対する，①血漿交換と免疫抑制薬併用，②免疫抑制薬単独投与の生命予後への影響は，Clark と Lewis の成績があるが，両者に差がなく，さらに末期腎不全をアウトカムにとっても Cr 2 倍化をとっても差がなかった[4]。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対して新鮮凍結血漿を用いた血漿交換とそれ以外の治療を比較した成績では，2 週目の寛解を指標にとると，血漿交換が優れているが，1 カ月目の寛解や生命予後については差がないとの成績だった[5]。

溶血性尿毒症症候群（HUS）に対しては，新鮮凍結血漿補給，抗凝固療法（dipyridamole と heparin），methylpredonine の保存的治療への追加は，いずれにおいても生命予後，蛋白尿，透析必要性などの改善は得られなかった[5]。

腎臓の血管炎，臨床的には急速進行性腎炎の形をとるが，13 研究，702 例の systemic reviews では，血漿交換を加えた治療とそれ以外を比較すると，生命予後は変わらないものの，透析導入をアウトカムにとると，血漿交換を加えることで有意に透析導入が減少した（risk ratio 0.47, 95 %confidence 0.30〜0.75）[6]。

これらの systemic reviews に共通してみられる問題点を以下にあげる。

1）これらの研究では，「診断名」が同じであれば，同一のカテゴリーにはいる同一の病態として括ることができるとしている点である。同一疾患名であっても，その病期，

病態に大きな違いがあり，括ることはできないのではないだろうか。

2）多数の異なる研究をまとめるうえでは避け難いことであるが，投与量の違い，施行頻度の違い，血漿処理量・血液処理量の違いなどを一切無視して，薬剤とアフェレシスなどのようにカテゴリー分けをして結論を引き出そうとしている。同じカテゴリーでも，これらの違いにより治療成績が異なっている可能性がある。

3）高血圧や高脂血症，糖尿病薬などに関する systemic reviews と比べ，圧倒的に症例数・研究数が少ない。

このような批判を臨床に生かして，アフェレシスの治療効果の評価を行っていくことが大切である。

すなわち，

1．症例が蓄積したとき，十分解析ができるように，観察項目，観察頻度など共通のプロトコールを作成し配布しておく。

2．症例ごとに，どのような病態のときにアフェレシスによる改善が顕著で，どのような病態では不応であるか，病態の評価を積み重ねること。

3．アフェレシスの頻度，血漿処理量などで決まる用量効果関係を明らかにするようなプロトコールを組むこと。

このような検討に基づき，有効性の高い症例にアファレシスを行うことで，医療経済上も納得のできるアフェレシス適応が明らかになっていくものと期待する。

文　献

1. 日本アフェレシス学会．アフェレシスマニュアル．クリニカルエンジニアリング別冊，東京：秀潤社，1999.
2. Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. Br Med J 1975；2：252-254.
3. Ishida H, Tanabe K, Toma H, Akiba T. Therapeutic apheresis therapy for ABO-incompatible renal transplantation. Therap Aphere Dialy 2003；7：520-528.
4. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis (Review). Cochrane Database of systematic Reviews Issue 3, 2009DOI：10,1002/14651858, CD002922. Pub2
5. Michel M, Elliot DJ, Ridley GF, et al. Intervention for haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Chochrane Database of Systematic Review Issue 3, 2009 DOI：10,1002/14651858. CD003595, pub2.
6. Walters G, Willis NS, Crig JC, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. Cochrane Database of Systemic Reviews 2008, Issue 3. Art No.：CD003232 DOI：10. 1002/14641858. CD003232. pub2.