

血液疾患領域

インヒビターを有する血友病

アフェレシスの方法	IAPP, PE, DFPP			
アフェレシスの目的	抗体除去			
推奨レベル	血友病インヒビター：2C 後天性血友病：2B			
カテゴリー	血友病インヒビター：III 後天性血友病：II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	16	84

疾患概念

第 VIII 因子に対する抗体産生が最も多い。血友病 A インヒビターは、輸注した第 VIII 因子に対する同種抗体産生が生じ、輸注不応、出血傾向を生じる。後天性血友病 A は、後天的に自己の第 VIII 因子に対する抗体が産生され、通常著明な出血傾向を生じる。

最新の治療状況

血友病 A インヒビター症例には、バイスペシフィック抗体であるエミシズマブが使用されるが、出血傾向に対しては、活性型第 VII 因子 (VIIa)、活性化プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrate: aPCC)、PE と第 VIII 因子製剤の併用が行われる。また免疫寛容療法によって抗体価の減弱を図る。後天性血友病 A に対しては、免疫抑制療法とともに、出血傾向に対しては、VIIa, aPCC, もしくは PE と第 VIII 因子製剤の併用が考慮される。

アフェレシスの根拠

血友病 A インヒビター症例、後天性血友病 A 症例ともに、抗第 VIII 因子抗体を除去することで、輸注する第 VIII 因子の活性が上昇し止血効果が発揮される。ただし、最終的なインヒビター消失に対する効果は確認されていない。欧米では IgG に対する IAPP が行われるが日本では未承認。日本では DFPP が有効であった報告が散見される。

施行上のポイント

エミシズマブ (血友病 A の場合)、VIIa, aPCC を用いても十分出血傾向がコントロールできない場合に行う。抗体価が 5 BU/mL 以上の重症例に保険適応がある。我が国では PE (置換液は FFP) もしくは DFPP の報告がある。処理血漿量は 1~1.5 循環血漿量。

施行回数・終了のめやす

連日から週 2~3 回まで経過を見ながら、出血傾向がコントロールできるまで行う。

保険適用* 有

当該療法の対象となるインヒビターを有する血友病は、インヒビター力価が 5 BU/mL 単位以上の場合に限り算定する。

文 献

- 1) Imafuku A, Sawa N, Ubara Y, Takaichi K: Acquired hemophilia A that developed during the induction of hemodialysis: the use of double-filtration plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2017; **87**: 147-51
- 2) Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al: Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; **377**: 809-18
- 3) Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al: Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2044-53
- 4) Leissinger CA: The literature on inhibitors: Articles that influence my management of patients with hemophilia A and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2012; **87**: S23-6
- 5) Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al: Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005; **105**: 2287-93
- 6) Freedman J, Garvey MB: Immunoabsorption of factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 2004; **11**: 327-33
- 7) Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A: Acquired hemophilia A: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Brit J Haematol* 2003; **121**: 21-35
- 8) Guillet B, Kriaa F, HuysseMG, et al: Protein A sepharose immunoabsorption: immunological and haemostatic effects in two cases of acquired haemophilia. *Brit J Haematol* 2001; **114**: 837-44
- 9) Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al: Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999; **5**: 32-9
- 10) Sunagawa T, Uezu Y, Kadena K, et al: Successful treatment of a non-haemophilic patient with inhibitor to factor VIII by double-filtration plasmapheresis. *Brit J Haematol* 1999; **104**: 465-7

血液疾患領域

白血球増多症

アフェレシスの方法	CFLA			
アフェレシスの目的	白血球増多に伴う諸症状の改善			
推奨レベル	症候性：1B 予防：2C			
カテゴリー	症候性：II 予防：III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	18	23	27

疾患概念

一般的に、白血球数 100,000/ μ L 以上の状態が、白血球増多症 (hyperleukocytosis: HL) と定義される。急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) では約 5~20% に合併するとされ、急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) では 10~30% に合併し、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病においても HL を呈することがある。HL による問題点として、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) のリスク増加、白血球うっ滞 (leukostasis) に伴う症状があげられ、特に leukostasis が臨床的に大きな問題となる。なお、leukostasis を呈する白血球数は疾患によって異なり、AML では 100,000/ μ L、ALL で 400,000/ μ L 以上でその頻度は高まるとされるが、AML M4、M5 などは 50,000/ μ L 程度でも起こりうることが知られている。

最新の治療状況

HL をきたした症例に対して、すみやかに原疾患に応じた寛解導入療法を行い、積極的に TLS、DIC に対する加療を行う。leukostasis の症状を呈している場合 (特に肺、中枢神経症状) は、白血球アフェレシスの併用も検討する。HL のみを呈し、leukostasis の症状を有さない場合における予防的な白血球アフェレシスは積極的に推奨されない。

アフェレシスの根拠

HL を呈する症例に対して、白血球アフェレシスを初期治療として行った場合、早期死亡率の低下に寄与するとの報告もあるが、その成績は一定したものではない。また、寛解率、長期的な全生存率の改善にはつながらないとの報告もある。leukostasis の症状改善に対する有効性の報告はあり、leukostasis の症状を呈している場合、寛解導入療法と白血球アフェレシス併用を考慮してもよい。

施行上のポイント

白血球アフェレシスによる白血球低下は一時的であり、leukostasis の症状を呈している場合は、すみやかに原疾患に応じた寛解導入療法を行う。その際、心血管リスク、循環動態、出血傾向、バスキュラーアクセスの容易さなど、アフェレシスの合併症リスクも考慮し、施行の是非を判断する。また、アフェレシス後の血小板低下にも十分留意する。処理血液量は 1.5~2.0 循環血漿量を目標とし、連日もしくは 1 日 2 回行う。除去する細胞浮遊液の量が多い時は、細胞外液もしくはアルブミン製剤で補充する。

施行回数・終了のめやす

leukostasis の症状が軽快し白血球数が 50,000~100,000/ μ L 程度に低下するまで継続する。

保険適用*

無

文 献

- 1) Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al : Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis : a systematic review and metaanalysis. *Leuk Res* 2014 ; **38** : 460-8
- 2) Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, et al : Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 200 ; **42** : 67-73
- 3) Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al : Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007 ; **47** : 1843-50
- 4) Porcu P, Farag S, Marcucci G, et al : Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002 ; **6** : 15-23
- 5) Choi MH, Choe YH, Park Y, et al : The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patients with acute leukemia and hyperleukocytosis : a propensity score-matched study. *Transfusion* 2018 ; **58** : 208-16
- 6) Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, et al : The role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016 ; **63** : 1546-51
- 7) Creutzig U, Rössig C, Dworzak M, et al : Exchange transfusion and leukapheresis in pediatric patients with AML with high risk of early death by bleeding and leukostasis. *Pediatr Blood Cancer* 2016 ; **63** : 640-5
- 8) Kuo KH, Callum JL, Panzarella T, et al : A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukaemia presenting with hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015 ; **168** : 384-94

血液疾患領域

過粘稠症候群

アフェレシスの方法	PE, DFPP			
アフェレシスの目的	過剰な免疫グロブリンの除去			
推奨レベル	1B			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	3	19	NA

疾患概念

免疫グロブリンの主に単クローン性増加によって、血漿の粘度上昇と赤血球の凝集が生じ血液粘度が上昇し、出血傾向、眼底の静脈怒張、眼底出血、頭痛、めまい、聴力障害など様々な症状を呈する病態で、マクログロブリン血症で IgM > 3~4 g/dL, 多発性骨髄腫で重合した IgA > 6~7 g/dL, IgG3 > 4~5 g/dL で生じる可能性がある。1950年代にアフェレシスの有効性が報告された病態である。

最新の治療状況

過粘稠症候群に対しては、血漿交換療法が第一選択となるが、背景となる疾患の治療を同時に行う。単クローン性 IgM を産生する原発性マクログロブリン血症は、進行の緩徐な非ホジキンリンパ腫として、IgA, IgG3 を産生する場合には、多発性骨髄腫に対する治療を行う。

アフェレシスの根拠

直接過粘稠症候群の原因となっている、過剰な単クローン性免疫グロブリンを除去する。特に IgM は 80% が血管内にあり除去効率にすぐれているとともに、少量の除去で粘度の低下を認め、速やかに症状は改善するとされる。症例報告は多数存在する。

施行上のポイント

過粘稠症候群は、過粘稠による出血傾向を呈するので、眼底所見等で速やかに診断し、アルブミンを置換液とする血漿交換を行う。1~1.5 循環血漿量の置換を行う。血液粘度の低下は速やかである。DFPP は、除去効率の悪化と、膜の目詰まりに注意する必要がある。

施行回数・終了のめやす

症状が改善するまで連日施行する。同時に原疾患をコントロールするための化学療法が併用される。化学療法で十分に症状がコントロールできない場合には、免疫グロブリン値を見ながら、維持療法として、一定間隔で実施する場合もある。

保険適用* 有

当該療法の対象となる多発性骨髄腫、マクログロブリン血症の実施回数は、一連につき週 1 回を限度として 3 月間に限って算定する。

文 献

- 1) Kwaan HC : Hyperviscosity in plasma cell dyscrassias. Clin Hemorheol Microcirc 2013 ; **55** : 75-83
- 2) Stone MJ, Bogen SA : Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. Blood 2012 ; **119** : 2205-8
- 3) Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB : Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia : Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. Mayo Clin Proc 2010 ; **85** : 824-33
- 4) Hoffkes HG, Heemann UW, Tschendorf C, et al : Hyperviscosity syndrome : efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Wardenstrom's type. Clin Nephrol 1995 ; **43** : 335-8
- 5) Adams WS, Bland WH, Bassett SH : A method of human plasmapheresis. Proc Soc Exp Biol Med 1952 ; **80** : 377-9

血液疾患領域

血栓性血小板減少性紫斑病

アフェレシスの方法	PE (置換液に FFP 使用)			
アフェレシスの目的	抗 ADAMTS13 抗体の除去, ADAMTS13 の補充			
推奨レベル	1A			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	7	5	38	N/A

疾患概念

血管内皮から分泌された unusually large von Willebrand factor multimer (ULVWFM) は, a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, 13 (ADAMTS13) によって適当な大きさに切断され, 血小板と結合して適切な止血機能を発揮する. しかし ADAMTS13 に対する抗体が産生され, ADAMTS13 活性が 10% 未満に低下すると, 微小血管内で進展した ULVWFM に血小板が結合して VWF 血小板血栓を生じ, 消費性血小板減少と阻血による, 脳を含む諸臓器の障害を生じる.

最新の治療状況

副腎皮質ホルモン薬使用下に抗体を除去し, 特に欠乏した ADAMTS13 を補充するために, FFP を置換液とした PE を行う. ADAMTS13 抗体が十分低下しない場合には, 免疫抑制を強化する. 抗 CD20 抗体であるリツキシマブが我が国でも使用可能となった.

アフェレシスの根拠

ADAMTS13 の作用が明確となる以前に, RCT で PE が血漿輸注に比して有効であることが示されている. FFP を用いた PE により, 速やかな抗 ADAMTS13 抗体の除去と ADAMTS13 の補充によって VWF 血小板血栓を解消させることが期待できる. PE が行われる以前には 10% 程度であった生存率が, 80% 以上に改善された. 同時に抗 ADAMTS13 抗体産生細胞に対しては, FFP を用いた PE により, inhibitor boosting と呼ばれる抗体産生刺激が生じる可能性があるため, 免疫抑制療法は必須である.

施行上のポイント

副腎皮質ホルモン薬を用いた免疫抑制療法の併用を行う. inhibitor boosting が生じれば, リツキシマブを中心とする免疫抑制の強化を図る. 血小板輸血は原則禁忌である. 再燃例が多いことに注意する. 症例報告は非常に多い.

施行回数・終了のめやす

FFP を用いた 1 回処理量 1~1.5 循環血漿量の PE を, 血小板数が 15 万/ μ L 以上となって 2 日後まで, 1 日 1 回連日継続する. 必ず, 副腎皮質ホルモン薬を併用する. 実施中に, 一旦改善していた血小板数, LDH 等が反転増悪する場合には, inhibitor boosting の可能性を考慮し対応する.

保険適用* 有

当該療法の対象となる血栓性血小板減少性紫斑病の患者に実施する場合は, 当該療法の開始後 1 月を上限として, 原則として血小板数が 15 万/ μ L 以上となった日の 2 日後まで算定できる. ただし, 血小板数が 15 万/ μ L 以

上となった後1月以内に血栓性血小板減少性紫斑病が再燃した場合等，医学的な必要性により別途実施する場合には，診療録及び診療報酬明細書の摘要欄にその理由及び医学的な必要性を記載する。

文 献

- 1) Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017; **106**: 3-15
- 2) Scully M, Cataland S, Coppo P, and International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017; **15**: 312-22
- 3) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, et al: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* 2016; **104**: 228-35
- 4) Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, et al: Poor responder to plasma exchange therapy in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: visualization of an ADAMTS13 inhibitor complex and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion* 2015; **55**: 2321-30
- 5) Scully M, Hunt B S, Liesner R, et al: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; **158**: 323-35
- 6) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; **118**: 1746-53
- 7) Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; **347**: 589-600
- 8) Soejima K, Mimura N, Hirashima M, et al: A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem* 2001; **130**: 475-80
- 9) Furlan M, Robles R, Galubusera M, et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1578-84
- 10) 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* 1991; **325**: 393-7

血液疾患領域

血液型不適合妊娠

アフェレシスの方法	PE, IAPP, DFPP			
アフェレシスの目的	抗赤血球抗体除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	13	27

疾患概念

母児間で血液型不適合がある場合に、何らかの理由で母体の血液中に児の赤血球に対する IgG 性の抗体が生じ、胎盤を通じて児の赤血球に溶血を生じ、胎児貧血による心不全、胎児水腫を生じる病態である。

最新の治療状況

胎児の貧血による胎児水腫が問題となるため、貧血の改善が重要である。18~20 週以降は子宮内胎児輸血が行われる。18~20 週まで、もしくは手技的に困難な場合は、アフェレシスによる母体の抗体の除去、免疫グロブリン製剤大量投与による抗体移行の低減が図られる。貧血の進行は、超音波ドップラーによる中大脳動脈の peak systolic velocities などをモニターし判断する。

アフェレシスの根拠

胎児赤血球に対する IgG 性抗体が、母体血より胎盤を通じて流入することによって溶血性貧血が生じる。母体側の IgG を各種のアフェレシスで除去することで、胎児側に流入する抗体量を減少させることを目的とする治療。胎児死亡の既往のある妊娠を、PE のみで管理し得た報告が散見される。

施行上のポイント

PE の置換液はアルブミン製剤で問題ない。1 回量は 1~1.5 循環血漿量。治療開始時期は、前回までの既往歴を参考に決定する。DFPP も除去効率は落ちるが、抗体価を見ながら実施可能である。過去に対応赤血球を吸着材とする免疫吸着の報告があるが、現在は実施されていない。

施行回数・終了のめやす

通常は、在胎 18~20 週になり子宮内胎児輸血が可能になるまで行う。週 2~3 回、抗体価の動きを見ながら実施する。我が国では保険適用はないが、十分抗体価を下げたのちに、免疫グロブリン製剤の大量使用で抗体の胎児への移行を抑制する方法も併用されることがある。

保険適用* 有

当該療法の対象となる重度血液型不適合妊娠とは、Rh 式血液型不適合妊娠による胎内胎児仮死または新生児黄疸の既往があり、かつ、間接クームス試験が妊娠 20 週未満にあっては 64 倍以上、妊娠 20 週以上にあっては 128 倍以上であるものをいう。

文 献

- 1) Ruma MS, Moise KJ, Kim E, et al: Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 138. e1-e6
- 2) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 2000; **342**: 9-14
- 3) 長町典夫, 武本幹彦, 橋本公, 他: 重要 RhD 感作妊婦の血漿交換療法 (二重濾過血漿交換 DFPP). *周産期医学* 1989; **19**: 405-9
- 4) 浮田昌彦, 矢切良穂, 上田恭典: 母児免疫疾患に対する血漿交換療法 (抗体除去療法). *周産期医学* 1989; **19**: 59-66
- 5) Angela E, Robinson E, Tovey LA: Intensive plasma exchange in the management of severe Rh disease. *Br J Haematol* 1980; **45**: 621-31
- 6) Graham-Pole J, Barr W, Willoughby ML: Continuous-flow plasmapheresis in management of severe rhesus disease. *Br Med J* 1977; **1**: 1185-8
- 7) Fraser ID, Bothamley JE, Bennet MO, et al: Intensive antenatal plasmapheresis in severe rhesus isoimmunization. *Lancet* 1976; **1**: 6-8

血液疾患領域

真性多血症

アフェレシスの方法	RBCX			
アフェレシスの目的	赤血球除去, 生理食塩水での置換			
推奨レベル	1B			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	3	6	NA

疾患概念

赤血球数及び総血液量の著しい絶対的な増加を来し, 通常は白血球及び血小板増加, 脾腫を特徴とする骨髄増殖性腫瘍である。ヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 2 V617F 変異を 95% 以上の症例で認める。

最新の治療状況

瀉血によって Ht 45% 未満に保ち, バイアスピリン内服によって血栓症を予防することが基本的な治療方針である。瀉血にて Ht をコントロール出来ない場合は, ヒドロキシカルバミド (hydroxycarbamide : HU) 内服を行う。近年, HU などの既存治療が効果不十分な場合は, JAK2 阻害薬であるルキソリチニブ使用が保険適用となっている。

アフェレシスの根拠

赤血球アフェレシスは, 赤血球を除去し, 同時に同等量の生理食塩水で置換することにより, 循環動態への影響を少なくしながら, 目標の赤血球除去を 1 回で行うことが可能である。バック法による瀉血に比べて効率の面での有効性が複数報告されており, 治療回数・通院回数減少による患者負担軽減も期待される。

施行上のポイント

バック法の瀉血より循環動態への影響は少なく, 心機能低下などを認める患者でも実施可能ではあるが, 施行中はモニター管理として, バイタル変動には注意が必要である。抗凝固剤として ACD-A 液を 13 : 1 の割合で使用する。Ht 55~60% から 45% を目指す赤血球アフェレシスにおいて低 Ca 血症による症状を来すことは通常経験せず, 予防的な Ca 補充は必要としない。ただし, 2020 年 8 月時点では, 本邦において赤血球アフェレシスに用いる資材は保険償還されていない。

施行回数・終了のめやす

目標 Ht 45% 未満を目標として赤血球アフェレシスを行う。基本的には 1 回で目標達成が可能で, その後は Ht が再上昇するまで経過観察を行う。

保険適用* 無

文献

- 1) Tefferi A : Polycythemia vera and essential thrombocythemia : 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2012 ; 87 : 284-93

- 2) Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T : Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; **8** (1) : 3
- 3) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al, CYTO-PV Collaborative Group : Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; **368** : 22-33
- 4) Marchioli R, Vannucchi AM, Barbui T : Treatment target in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; **368** : 1556
- 5) Liu H, Liu H, Shen J, et al : A clinical analysis of erythrocytapheresis for the treatment of polycythemia. *Transfus Apher Sci* 2013; **48** : 229-33
- 6) Evers D, Kerkhoffs JL, Van Egmond L, et al : The efficiency of therapeutic erythrocytapheresis compared to phlebotomy : a mathematical tool for predicting response in hereditary hemochromatosis, polycythemia vera, and secondary erythrocytosis. *J Clin Apher* 2013; **29**(3) : 133-8
- 7) Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, et al : A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus* 2007; **5** : 20-3
- 8) Kaboth U, Rumpf KW, Liersch T, et al : Advantages of isovolemic large-volume erythrocytapheresis as a rapidly effective and long-lasting treatment modality for red blood cell depletion in patients with polycythemia vera. *Ther Apher* 1997; **1** : 131-4

血液疾患領域

溶血性尿毒症症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	溶血性尿毒症症候群の治療			
推奨レベル	中枢神経症状合併あり：2C 中枢神経症状合併なし：1C			
カテゴリー	中枢神経症状合併あり：III 中枢神経症状合併なし：IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	1	2	24

疾患概念

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は血管内溶血, 血小板減少, 急性腎不全を呈する微小血管障害症であり, 大きく志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC) に続発する STEC-HUS, 補体調節因子異常に伴う補体活性化制御不全による非典型 HUS (atypical HUS: aHUS), 併存病態に合併する二次性 HUS に分類される。

最新の治療状況

STEC-HUS では, HUS 発症前の輸液が HUS を軽症化するとの報告から, HUS 発症前には積極的な輸液を考慮する。しかし HUS 発症後は透析療法を含めた水分出納や電解質の管理, 貧血に対する輸血, 降圧療法など支持療法が中心となる。PE の有効性は認められず, 原則として推奨されないが, 2011 年のドイツや我が国での集団発生事例では, 一部の重症例において有効とされる報告があり, 脳症合併例などの重症例では施行が考慮される。

アフェレシスの根拠

STEC-HUS では, 志賀毒素やサイトカインの除去が期待されるが, その有効性は確立しておらず, 原則として PE は推奨されない。重症の中枢神経合併症を伴う症例では一部に有効性が報告されていることから, 患者の安全性を考慮の上, 施行してもよいと考えられる。

施行上のポイント

血小板減少に伴う出血傾向などから, バスキュラーアクセスの確保などに際して十分に配慮する必要がある。特に乳幼児に行う際には, 十分な施行経験をもつ施設において施行することが望ましい。肺炎球菌感染症に続発する HUS では血漿成分の輸注は病状を悪化させるため施行する場合には, 洗浄赤血球やアルブミン製剤などを使用し, 血漿成分の混入を避ける。

施行回数・終了のめやす

施行期間, 施行回数, 中止時期については, 確立したプロトコールはなく, 患者の状態や治療反応性をみて決定する。

保険適用* 無

STEC-HUS は, 原則として血漿交換療法は推奨されない。当該療法の対象となる [非典型] 溶血性尿毒症症候群の実施回数は一連につき 21 回を限度として算定する。

文 献

- 1) Grisaru S, Xie J, Samuel S, et al : Association between hydration status, intravenous fluid administration, and outcomes of patients infected with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017 ; **171** : 68-76
- 2) Igarashi T, Ito S, Sako M, et al : Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; **18** : 525-57
- 3) Menne J, Nitschke M, Stinglele R, et al : Validation of treatment and strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104 : H4 induced haemolytic uraemic syndrome : case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2012 ; **345** : e4565
- 4) Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, et al : Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104 : H4 induced haemolytic-uraemic syndrome : an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; **27** : 3807-15
- 5) Balestracci A, Martin SM, Toledol I, et al ; Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol* 2012 ; **27** : 1407-10
- 6) Hicky CA, Beattie TJ, Cowieson J, et al : Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc* 2011 ; **165** : 884-9
- 7) Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al : Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark : an observational study. *Lancet* 2011 ; **378** : 1089-93
- 8) Michael M, Elliot EJ, Craig JC, et al : Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura : A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009 ; **53** : 259-72
- 9) Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al : Editorial Group : Cochrane Kidney and Transplant Group. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2009, Issue 1, Art. No. : CD003595
- 10) Ake JA, Jalacic S, Ciol MA, et al : Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157 : H7 infections : Association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005 ; **115** : e673-80

血液疾患領域

(非典型, 補体介在性) 溶血性尿毒症症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	溶血性尿毒症症候群の治療			
推奨レベル	補体制御因子異常 : 2C 抗 H 因子抗体による後天性 aHUS : 2C			
カテゴリー	補体制御因子異常 : III 抗 H 因子抗体による後天性 aHUS : I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	8	17	103

疾患概念

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS) は血管内溶血, 血小板減少, 急性腎不全を呈する微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) であり, 大きく志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌感染症 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli* : STEC) に続発する典型的 HUS, 補体調節因子異常に伴う補体活性化制御不全による非典型 HUS (atypical HUS : aHUS), 併存病態に合併する二次性 HUS に分類される。

最新の治療状況

従来第一選択の治療として, PE の速やかな実施が推奨されてきた。検査で血栓性血小板減少性紫斑病や STEC 感染, 二次性 HUS の原疾患を除外し, 補体介在性 aHUS と確定した場合にはヒト C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブによる補体制御治療が中心となる。抗 H 因子抗体による後天性 aHUS では, PE に加えての免疫抑制療法の併用が有効であり, エクリズマブも急性期には有効との報告がある。

アフェレシスの根拠

患者血漿中に存在する抗 H 因子抗体や変異液性補体調節因子を除去し, 正常液性補体制御因子へと置換することによる効果が考えられる。特に抗 H 因子抗体による aHUS では免疫抑制薬との併用にて抗体価を減少させ効果が期待される。実際, PE に対する検証では血液学的寛解例が 83% に至るものの, 80.3% で腎後遺症が残存するとの報告がある。また, 疾患遺伝子の種類による効果の差異も報告されている。一方, 細胞膜上に存在する補体調節因子である MCP 異常症では正常因子への置換ができないため, PE の効果はないとも考えられている。

施行上のポイント

PE では, 効果発現機序のひとつに異常補体制御因子から正常補体制御因子への置換が考えられており, 置換液として新鮮凍結血漿を用いる。置換量は循環血漿量の 1~1.5 倍とし, 連日で施行開始する。血小板減少など出血傾向がありバスキュラーアクセスの確保には十分な配慮が必要である。

施行回数・終了のめやす

施行期間, 施行回数, 中止時期については, 確立したプロトコールはなく, 患者の状態や治療反応性をみて決定する。TMA の初期治療として PE が導入された場合には, 各種検査により確定診断に努め, 以後の治療方針を決定する。

保険適用* 有

当該療法の対象となる溶血性尿毒症症候群の実施回数は一連につき 21 回を限度として算定する。

文 献

- 1) Schaefer F, Ardisino G, Ariceta G, et al: Clinical and genetic prediction of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018; **94**: 408-18
- 2) Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, et al: Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int* 2017; **92**: 1261-71
- 3) Greenbaum LA, Fila M, Ardisino G, et al: Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; **89**: 701-11
- 4) Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al: An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; **31**: 15-39
- 5) Hans R, Sharma RR, Marwaha N, et al: Efficacy and safety of therapeutic plasma exchange by using apheresis devices in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients. *J Clin Apher* 2016; **31**: 381-7
- 6) Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al: Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Pediatrics Int* 2016; **58**: 549-55
- 7) Fakhouri F, Houmant M, Campistol JM, et al: Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, Open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; **68**: 84-93
- 8) Khandelwai P, Gupta A, Sinha A, et al: Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; **30**: 451-7
- 9) Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al: Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; **87**: 1061-73
- 10) Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al: An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; **29**: 1967-78
- 11) Legendre CM, Licht C, Muus P, et al: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2169-81
- 12) Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al: Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; **148**: 37-47
- 13) Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al: Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 687-96