

腎疾患領域

抗 GBM 型 RPGN (CAP)

アフェレシスの方法	CAP			
アフェレシスの目的	抗体の除去など			
推奨レベル	なし			
カテゴリー	なし			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	0

疾患概念

抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane:GBM) 病は、腎 (急速進行性糸球体腎炎, rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) と肺 (肺胞出血) に急速かつ重篤な臓器障害を起こす予後不良疾患である (腎と肺の両方を障害する型が Goodpasture 症候群)。腎と肺の基底膜を構成する共通抗原である IV 型コラーゲンの α 鎖 (ほぼ $\alpha 3$ 鎖) C 末端の非コラーゲン領域が何らかの原因で免疫系に露出し、この抗原に対して産生された自己抗体 (抗 GBM 抗体) が引き起こす自己免疫疾患である。

最新の治療状況

PE + 副腎皮質ステロイド薬 + 免疫抑制薬 (主にシクロフォスファミド) の併用。

アフェレシスの根拠

病態の進行が急速かつ重篤であるため、早期の抗 GBM 抗体の除去が重要である。

施行上のポイント

非透析依存での腎障害及び肺胞出血においては、PE を極力早期に開始する。

施行回数・終了のめやす

本邦では保険適用外。抗 GBM 型 RPGN の病態に対して行った報告はない。

保険適用 * 無

腎疾患領域

抗 GBM 型 RPGN (DFPP) (透析非依存/透析依存/肺胞出血有)

アフェレシスの方法	DFPP			
アフェレシスの目的	抗体の除去など			
推奨レベル	①透析非依存 (腎予後) : 2C ②透析依存 (腎予後) : 2C ③肺胞出血有り (生命予後) : 2C 透析依存の目安 : 血清 Cr > 6 mg/dL + 乏～無尿			
カテゴリー	① : I ② : I ③ : III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	1	0	4

疾患概念

抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 病は、腎 (急速進行性糸球体腎炎, rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) と肺 (肺胞出血) に急速かつ重篤な臓器障害を起こす予後不良疾患である (腎と肺の両方を障害する型が Goodpasture 症候群)。腎と肺の基底膜を構成する共通抗原である IV 型コラーゲンの α 鎖 (ほぼ $\alpha 3$ 鎖) C 末端の非コラーゲン領域 (NC1 ドメイン) が何らかの原因で免疫系に露出し、この抗原に対して産生された自己抗体 (抗 GBM 抗体) が同部位と結合することで炎症を惹起し、糸球体や肺の基底膜を断裂させ、急速進行性の糸球体腎炎や肺胞出血を引き起こす自己免疫疾患である。

最新の治療状況

PE + 副腎皮質ステロイド薬 + 免疫抑制薬 (シクロフォスファミド) の併用。

アフェレシスの根拠

直接的な病因物質である抗 GBM 抗体は IgG 分画であるため、DFPP による除去が期待できる。ただし、生命予後及び腎予後を改善するかどうかについては現時点では十分なエビデンスがない。

施行上のポイント

非透析依存では、治療開始時の腎機能、半月体形成率が予後に影響するため、極力早期に治療を開始する。透析依存状態に至ると、治療しても腎機能が回復する可能性が著しく低くなる。肺胞出血を伴う場合には、生命の危険を伴い早期に治療を開始する。DFPP 施行に伴う副作用として、血圧低下、発熱 (感染かアレルギー反応)、出血イベント (フィブリノーゲンの減少に伴うもの)、アレルギー反応、筋痙攣、アクセスカテーテル関連合併症 (外傷や感染)、溶血などがある。

施行回数・終了のめやす

本邦の保険適用は 14 日間で 7 回、2 クールまでである。極力頻回 (連日～隔日) に行い、抗 GBM 抗体の陰性化を目標とする。頻回の施行でフィブリノーゲンなど凝固因子の喪失が問題になる。

保険適用 * 有

当該療法の対象となる抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) 型急速進行性糸球体腎炎は、急速進行性糸球体腎

炎 (RPGN) と診断された患者のうち, 抗 GBM 抗体が陽性であった患者について, 一連につき 2 クールを限度として行い, 1 クール (2 週間に限る) につき 7 回を限度として算定する.

文 献

- 1) Zhang YY, Tang Z, Chen DM, et al : Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. BMC Nephrol 2014 ; **15** : 128
- 2) Iwamoto I : Case of anti-glomerular basement membrane antibody nephritis in a patient who was able to withdraw from dialysis and gave birth twice but underwent living renal transplantation due to progression to end-stage renal failure 15 years after onset. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2009 ; **51** (8) : 1080-5 (in Japanese)
- 3) Nagasu H : A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. Ther Apher Dial 2009 ; **13** (4) : 373-7
- 4) Takeda T : An experience of treatment of double positive myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) and anti-glomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome onset of crescentic glomerulonephritis. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1998 ; **40** (8) : 591-6 (in Japanese)
- 5) Kumazaki S : Double filtration plasmapheresis in case of Goodpasture's syndrome. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1990 ; **28** (4) : 628-33 (in Japanese)

腎疾患領域

抗 GBM 型 RPGN (IAPP) (透析非依存/透析依存/肺胞出血有)

アフェレシスの方法	IAPP			
アフェレシスの目的	抗体の除去など			
推奨レベル	①透析非依存 (腎予後) : 2C ②透析依存 (腎予後) : 2C ③肺胞出血有り (生命予後) : 2C 透析依存の目安 : 血清 Cr > 6 mg/dL + 乏 ~ 無尿			
カテゴリー	① : I ② : I ③ : III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	1	1	5

疾患概念

抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 病は、腎 (急速進行性糸球体腎炎, rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) と肺 (肺胞出血) に急速かつ重篤な臓器障害を起こす予後不良疾患である (腎と肺の両方を障害する型が Goodpasture 症候群). 腎と肺の基底膜を構成する共通抗原である IV 型コラーゲンの α 鎖 (ほぼ $\alpha 3$ 鎖) C 末端の非コラーゲン領域 (NC1 ドメイン) が何らかの原因で免疫系に露出し、この抗原に対して産生された自己抗体 (抗 GBM 抗体) が同部位と結合することで炎症を惹起し、糸球体や肺の基底膜を断裂させ、急速進行性の糸球体腎炎や肺胞出血を引き起こす自己免疫疾患である。

最新の治療状況

PE + 副腎皮質ステロイド薬 + 免疫抑制薬 (主にシクロフォスファミド) の併用。

アフェレシスの根拠

直接的な病因物質である抗 GBM 抗体は IgG 分画であるため、免疫吸着による除去が期待できる (保険適用外). 生命予後及び腎予後を改善するかどうかについては現時点では十分なエビデンスがない。

施行上のポイント

非透析依存では、治療開始時の腎機能、半月体形成率が予後に影響するため、極力早期に治療を開始する。透析依存状態に至ると、治療しても腎機能が回復する可能性が著しく低くなる。肺胞出血を伴う場合には、生命の危険を伴い早期に治療を開始する。頻回な施行はフィブリノーゲンの喪失に注意する。

施行回数・終了のめやす

本邦では保険適用外。欧州よりプロテイン A または抗 IgG 抗体をリガンドとする吸着カラム (吸着性 : IgG1, 2, 4 > 3) を使用した大量の処理量 (2~3 循環血漿量) で、抗体除去量は PE 以上との症例及び症例集積報告がある。本邦で市販されているトリプトファン/フェニルアラニンをリガンドとした吸着カラムでは報告が極めて少ない。吸着特性 (吸着性 : IgG3, 1 > 2, 4) の違いや、高処理量の設定ができないが、除去率、腎予後、生命予後が DFPP と差がないとの報告がある。

文 献

- 1) Stegmayr BG: Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999; **22**(2): 81-7
- 2) Laczika K: Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**(2): 392-5
- 3) Moreso F: Therapeutic immunoadsorption in Goodpasture disease. *Med Clin (Barc)* 1995; **105**(2): 59-61
- 4) Esnault VL: Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1993; **65**(2): 180-4
- 5) Bygren P: Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet* 1985; **2**(8467): 1295-6
- 6) Biesenbach P: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One* 2014; **9**(7): e103568

腎疾患領域

抗 GBM 型 RPGN (PE) (透析非依存/透析依存/肺胞出血有)

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	抗体の除去など			
推奨レベル	①透析非依存 (腎予後) : 1B ②透析依存 (腎予後) : 2B ③肺胞出血有り (生命予後) : 1C 透析依存の目安 : 血清 Cr > 6 mg/dL + 乏 ~ 無尿			
カテゴリー	① : I ② : III ③ : I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	1	4	190

疾患概念

抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 病は、腎 (急速進行性糸球体腎炎, rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) と肺 (肺胞出血) に急速かつ重篤な臓器障害を起こす予後不良疾患である (腎と肺の両方を障害する型が Goodpasture 症候群)。腎と肺の基底膜を構成する共通抗原である IV 型コラーゲンの α 鎖 (ほぼ $\alpha 3$ 鎖) C 末端の非コラーゲン領域 (NC1 ドメイン) が何らかの原因で免疫系に露出し、この抗原に対して産生された自己抗体 (抗 GBM 抗体) が同部位と結合することで炎症を惹起し、糸球体や肺の基底膜を断裂させ、急速進行性の糸球体腎炎や肺胞出血を引き起こす自己免疫疾患である。

最新の治療状況

PE + 副腎皮質ステロイド薬 + 免疫抑制薬 (シクロフォスファミド) の併用。

アフェレシスの根拠

抗 GBM 抗体が直接的な病因物質であるため、PE による除去が有効であり、生命予後改善、腎予後改善の両面から、PE は推奨される。

施行上のポイント

非透析依存では、治療開始時の腎機能、半月体形成率が腎予後に影響するため、極力早期に治療を開始する。透析依存状態に至ると、治療しても腎機能が回復する可能性が著しく低くなる。Goodpasture 症候群においても、PE は生命予後及び腎予後の改善に有用である。肺胞出血を伴う場合には、生命の危険を伴い早期に治療を開始する。

施行回数・終了のめやす

施行回数 : 本邦の保険適用は 14 日間で 7 回、2 クールまでである。

極力頻回 : 連日 ~ 隔日行い、抗 GBM 抗体の陰性化を目標とする。

血漿処理量 : 60 mL/kg あるいは 1.0 ~ 1.5 循環血漿量。

置換液 : 5% アルブミン溶液あるいは FFP (肺胞出血など重篤な出血を伴う場合には FFP 使用を考慮する)。

保険適用* 有

当該療法の対象となる抗糸球体基底膜抗体（抗 GBM 抗体）型急速進行性糸球体腎炎は，RPGN と診断された患者のうち，抗 GBM 抗体が陽性であった患者について，一連につき 2 クールを限度として行い，1 クール（2 週間に限る）につき 7 回を限度として算定する。

文 献

- 1) Huart A: Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun* 2016; **73**: 24-9
- 2) Cui Z: Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011; **90**(5): 303-11
- 3) Cui Z: Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005; **99**(2): c49-55; Epub 2004 Dec 30
- 4) Johnson JP: Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; **64**(4): 219-27
- 5) Walker RG: Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis. *Q J Med* 1985; **54**(213): 75-89

腎疾患領域

ANCA 関連腎炎 (CAP)

アフェレシスの方法	CAP			
アフェレシスの目的	活性化白血球の除去			
推奨レベル	2B			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	1	1	

疾患概念

免疫複合体が関与せず、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) という共通の疾患標識抗体に基づいて発症する小型血管炎を ANCA 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis : AAV) と総称する。AAV は腎血管炎を合併する頻度が高く、その際の腎症は ANCA 関連腎炎と総称される。

最新の治療状況

副腎皮質ステロイド薬, シクロホスファミド, アザチオプリン, リツキシマブ。

アフェレシスの根拠

CAP により炎症性サイトカインが低下する可能性がある。

施行上のポイント

現状では保険適用ではない。血球成分除去療法の併用は腎機能予後に対してメチルプレドニンパルス療法と同等の効果を持つ可能性がある。さらにステロイド減量効果により感染症併発を減少させる可能性がある。

施行回数・終了のめやす

LCAP (Cellsorba 使用, 4~10 回実施), GMA (Adacolumn 使用, 5~10 回実施)。

保険適用* 無

文 献

- 1) Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, et al: Treatment with cytapheeresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. Ther Apher Dial 2005 ; **9** : 297-302
- 2) Hasegawa M, Kawamura N, Kasugai M, et al: Cytapheresis for the treatment of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : report of five cases. Ther Apher 2002 ; **6** : 443-9
- 3) Furuta T, Hotta O, Yusa N, et al: Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis : a randomised comparison with steroid-pulse treatment. Lancet 1998 ; **352** : 203-4

腎疾患領域

ANCA 関連腎炎 (DFPP)

アフェレシスの方法	DFPP			
アフェレシスの目的	抗体の除去など			
推奨レベル	2C (重篤な腎障害を合併した ANCA 関連腎炎に対して)			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
			1	3

疾患概念

免疫複合体が関与せず、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) という共通の疾患標識抗体に基づいて発症する小型血管炎を ANCA 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis: AAV) と総称する。AAV は腎血管炎を合併する頻度が高く、その際の腎症は ANCA 関連腎炎と総称される。

最新の治療状況

副腎皮質ステロイド薬, シクロホスファミド, アザチオプリン, リツキシマブ。

アフェレシスの根拠

ANCA 自体の病原性が示唆されており, DFPP により ANCA の除去が期待される。

施行上のポイント

2018 年 4 月から保険適用となっている。急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) と診断された患者のうち, ANCA が陽性であった患者について, 一連につき 2 クールを限度として, 1 クール (2 週間に限る) につき 7 回を限度として DFPP を施行することが可能である。特に診断時に重篤な腎障害 (血清 Cr > 5.8 mg/dL) の合併や透析療法が必要な ANCA 関連腎炎では, 腎機能予後を改善する可能性があるため, DFPP の併用を考慮する。

施行回数・終了のめやす

施行回数: 14 日間で 7 回, 処理量: 60 mL/kg, 置換液: 5% アルブミン液。

保険適用*

有

当該療法の対象となる ANCA 型急速進行性糸球体腎炎は, RPGN と診断された患者のうち, ANCA が陽性であった患者について, 一連につき 2 クールを限度として行い, 1 クール (2 週間に限る) につき 7 回を限度として算定する。

文 献

- 1) Chen Y, Yang L, Li K, et al: Double filtration plasmapheresis in the treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis with severe renal failure: A preliminary study of 15 patients. Ther Apher Dial 2016; 20: 183-8
- 2) Iwatani H, Uzu T, Kakihara M, et al: A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP). Clin Exp Nephrol 2004; 8: 369-74

- 3) Yorioka N, Taniguchi Y, Amimoto D, et al: Plasmapheresis for removal of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies : a case report. *Ther Apher* 1998 ; **2** : 314-6
- 4) Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al: Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Intern Med* 1997 ; **36** : 508-13

腎疾患領域

ANCA 関連腎炎 (PE)

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	抗体の除去など			
推奨レベル	1B (重篤な腎障害を合併した ANCA 関連腎炎に対して)			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	7	8	54	73

疾患概念

免疫複合体が関与せず、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) という共通の疾患標識抗体に基づいて発症する小型血管炎を ANCA 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis: AAV) と総称する。AAV は腎血管炎を合併する頻度が高く、その際の腎症は ANCA 関連腎炎と総称される。

最新の治療状況

副腎皮質ステロイド薬, シクロホスファミド, アザチオプリン, リツキシマブ。

アフェレシスの根拠

ANCA 自体の病原性が示唆されており, PE により ANCA の除去が期待される。

施行上のポイント

2018 年 4 月から保険適用となっている。急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) と診断された患者のうち, ANCA が陽性であった患者について, 一連につき 2 クールを限度として, 1 クール (2 週間に限る) につき 7 回を限度として PE を施行することが可能である。特に診断時に重篤な腎障害 (血清 Cr > 5.8 mg/dL) の合併や透析療法が必要な ANCA 関連腎炎では, 腎機能予後を改善 (透析離脱, 短期的な腎予後) する可能性があるため, PE の併用を考慮する。

施行回数・終了のめやす

施行回数: 14 日間で 7 回, 処理量: 60 mL/kg, 置換液: 5% アルブミン液, FFP。

保険適用* 有

当該療法の対象となる ANCA 型急速進行性糸球体腎炎は, RPGN と診断された患者のうち, ANCA が陽性であった患者について, 一連につき 2 クールを限度として行い, 1 クール (2 週間に限る) につき 7 回を限度として算定する。

文 献

- 1) Walters G, Willis NS, Craig JC: Interventions for renal vasculitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; **24**: CD003232
- 2) Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al: Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2011; **57**: 566-74
- 3) Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al, European Vasculitis Study Group (EUVAS): Long-term follow-up of

patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013 ; **84** : 397-402

- 4) Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J : Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; **26** : 206-13
- 5) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al, European Vasculitis Study Group : Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; **18** : 2180-8
- 6) Cole E, Cattran D, Magil A, et al, The Canadian Apheresis Study Group : A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1992 ; **20** : 261-9
- 7) Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al : Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991 ; **40** : 757-63
- 8) Glöckner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, et al : Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis : a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol* 1988 ; **29** : 1-8
- 9) Rifle G, Chalopin JM, Zech P, et al : Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981 ; **18** : 493-502

腎疾患領域

透析関連アミロイドーシス

アフェレシスの方法	DHP			
アフェレシスの目的	$\beta 2$ ミクログロブリン等の除去			
推奨レベル	B			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	3	10	10

疾患概念

$\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ -microglobulin: $\beta 2$ MG) の透析による除去効率は低く、長期透析によって、体内の様々な臓器に沈着をきたし、様々な症状・所見をもたらす。手根管への沈着は正中神経の圧迫により手根管症候群を、椎体への沈着は破壊性脊椎関節症、骨への沈着は骨嚢胞の形成を来す。その他、軟部組織への沈着も認められる。

最新の治療状況

High flux ダイアライザによる血液透析や、透析液の清浄化、大量液置換のオンライン HDF が治療として行われている。

アフェレシスの根拠

$\beta 2$ MG が組織中に証明されており、 $\beta 2$ MG を吸着することによって、症状の軽減が図られる。また、4~20 kDa の分子量をもつペプチド~小分子タンパクも Lixelle[®] が吸着することが示されており、炎症性サイトカインの除去も症状の改善に寄与している可能性がある。RCT を含む複数の報告で、HD あるいはオンライン HDF への上乘せが検討されている。特に HD との併用によって、疼痛などの関節症状の改善、ピンチ力の改善、疼痛の緩和、QOL、ADL の改善、骨嚢胞の進展抑制効果が認められている。オンライン HDF への上乘せは症状改善を認めないとする報告もある。

施行上のポイント

保険適用として、①手術または生検により、 $\beta 2$ MG によるアミロイド沈着が確認されている、②透析歴が10年以上であり、以前に手根管開放手術を受けている、③画像診断により骨嚢胞像が認められる、の①~③のいずれも満たしていることが要件となっている。実際の使用にあたっては、ダイアライザ前に吸着カラムを接続する。オンライン HDF との同時施行は保険適用上は認められていない。溶血性貧血を生じたとする報告がある。

施行回数・終了のめやす

週3回、血液透析と同時に施行する。施行期間は1年間で、再度、疼痛等の症状の出現を認めた場合には、上記②、③を満たすことを確認した場合に限り、さらに1年を限度として使用可能である。3度目以降においても同様の扱いである。

保険適用* 有

以下のア)~ウ) にあてはまる透析患者がリクセル療法の保険適用となる。

ア) 手術または生検により、 $\beta 2$ MG によるアミロイド沈着が確認されている。

イ) 透析歴が10年以上であり、以前に手根管開放術を受けている。

ウ) 画像診断により骨嚢胞像が認められる。

ただし、リクセル療法は血液透析と併用しなければならず、また初回使用日を起算として1年間を上限とする。1クール1年の治療終了後は透析アミロイドーシスの病態に応じて、さらに1年を限度とした治療が可能となる。3度目以降も同様の取り扱いとなる。また、再度の治療導入の際には、イ) 及びウ) の要件を満たしていることを確認する必要がある。

文 献

- 1) Gejyo F, Amano I, Ando T, et al: Survey of the effects of a column for adsorption of b2-microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial* 2013; **17**(1): 40-7
- 2) Yamamoto Y, Hirawa N, Yamaguchi S, et al: Long-term efficacy and safety of the small-sized b2-microglobulin adsorption column for dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial* 2011; **15**(5): 466-74
- 3) Kuragano T, Inoue T, Yoh K, et al: Effectiveness of $\beta(2)$ -microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis: a multicenter study. *Blood Purif* 2011; **32**(4): 317-22
- 4) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al: Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; **28**(4): 371-80
- 5) Abe T, Uchita K, Orita H, et al: Effect of beta(2)-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 2003; **64**(4): 1522-8
- 6) 倉賀野隆裕, 宮本孝, 重松武史, 他: オンライン HDF 施行中の透析アミロイド症患者における β 2-ミクログロブリン吸着器リクセル併用の影響に関する検討. *腎と透析* 2014; **76**(2): 287-90

腎疾患領域

糖尿病性腎症

アフェレシスの方法	LDL-A			
アフェレシスの目的	尿蛋白減少, 腎機能保持			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	2	1	1

疾患概念

糖尿病を基礎疾患とした代謝障害や血行障害により腎糸球体の細小血管障害を主体とした腎障害を呈する疾患である。典型例では多量尿タンパクを伴い進行性に腎機能障害を来し末期腎不全に至る。我が国では現在、透析導入原疾患第1位である。

最新の治療状況

血糖管理, 塩分やカロリー管理, レニンアンギオテンシン系阻害薬, SGLT2 阻害薬などを用いた保存的治療が行われている。

アフェレシスの根拠

多量尿タンパクを呈し薬物治療抵抗性の糖尿病性腎症に対する LDL-A の症例報告が 1998 年になされて以降, 4 編の論文報告がある。これらの報告は観察研究であるが, 糖尿病性腎症患者における尿タンパク減少, 腎機能保持 (悪化速度の軽減あるいは改善), 腎イベント (血清クレアチニン倍化, 透析導入, 腎移植) 回避率において LDL-A の有用性を示唆するものである。さらに, 40 名の多量尿タンパクを呈する糖尿病性腎症患者に対する多施設前向き介入試験 (LICENSE 研究) において, 総死亡ならびに腎イベントと死亡を含む複合エンドポイントにおける LDL-A の有用性が示された。

施行上のポイント

血漿分離後の LDL 吸着カラムにはデキストラン硫酸を ligand として固着したりポソバ® LA15 を用いて LDL-A を行う。アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬はブラジキニンの代謝分解を抑制し, 本アフェレシス治療中に血圧低下・ショックを呈する可能性があるため禁忌である。

施行回数・終了のめやす

現状では保険適用はない。週 1~2 回で 1 クール合計 10~12 回, 1 回あたりの血漿処理量 50~60 mL/kg 体重。

保険適用* 無

文 献

- 1) Kobayashi S: LDL-apheresis for diabetic nephropathy: a possible new tool. Nephron 1998; **79**:505-6
- 2) Nakao T, Yoshino M, Matsumoto H, et al: Low-density lipoprotein apheresis retards the progression of hyperlipidemic overt diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 1999; **71**: S206-9

- 3) Nakamura T, Kawagoe Y, Ogawa H, et al : Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy. *Am J Kidney Disease* 2005 ; **45** : 48-53
- 4) Sato E, Amaha M, Nomura M, et al : LDL-apheresis contributes to survival extension and renal function maintenance of severe diabetic nephropathy patients : a retrospective analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; **106** : 241-6
- 5) Wada T, Muso E, Maruyama S, et al : Effects of LDL apheresis on proteinuria in patients with diabetes mellitus, severe proteinuria, and dyslipidemia. *Clin Exp Nephrol* 2020

腎疾患領域

コレステロール塞栓症

アフェレシスの方法	LDL-A			
アフェレシスの目的	腎機能改善効果を期待			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II, III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
			3	

疾患概念

大血管の血管壁に存在するプラークからのコレステリン結晶の飛散により、全身の小血管が閉塞することで生じる疾患である。皮膚、腎臓、眼底等比較的限局した臓器障害を呈するタイプと、脳や消化管を含む腹腔内臓器、肺、四肢に至る広範な臓器障害を呈するタイプとがある。血管内侵襲的操作の後に生じることが多いが、先行要因のない特発性の場合もある。発症様式は急性から亜急性、慢性まであり、臓器障害の程度によっては生命予後に影響を及ぼす。

最新の治療状況

抗炎症効果を目的とした少量の副腎皮質ステロイド薬 (0.3~0.4 mg/kg 以下) の内服や、プラーク安定化のために HMG-CoA 還元酵素阻害薬などが用いられる。

アフェレシスの根拠

日本国内で行われた後ろ向き研究の結果で、LDL-A により月当たりの eGFR 低下速度が 7.2 ± 2.5 mL/min/1.73 m² から 0.3 ± 0.7 mL/min/1.73 m² と低下し、腎機能が安定したという報告がある。また、LDL-A 施行群と非施行群で透析導入率と死亡率を検討した研究でも、非施行群に比し LDL-A 施行群において透析導入率は有意に低く (8% : 33%, p=0.037), 24 週での死亡率も LDL-A 施行群で低い傾向を認めた (8% : 29%, p=0.074)。

さらには、副腎皮質ステロイド薬単独群と LDL-A 併用群で eGFR の変化量を検討した研究では、LDL-A 施行 1 年後の eGFR の変化量が LDL-A 群で 7.5 mL/min/1.73 m² (5.4~8.7), 副腎皮質ステロイド薬単独群で 2.2 mL/min/1.73 m² (-3.8~5.1), (p=0.019) であり、副腎皮質ステロイド薬と LDL-A の併用は、副腎皮質ステロイド薬単独群に比し腎障害の改善に有用であると報告している。

施行上のポイント

コレステロール塞栓症に対する LDL-A は、現在のところ保険適用となっていない。現在進行中の先進医療においては文書同意に加え、(i) 同意取得時から遡り、24 週以内に血管内操作、血管外科的手術の既往がある、(ii) 急速な腎機能障害の進行、皮膚病変、好酸球増多のいずれも認める症例あるいは生検 (皮膚生検、腎生検) にて診断されている症例、(iii) 20 歳以上、85 歳以下をすべて満たす症例が対象患者となっている。また、血液浄化療法施行期間は薬物治療、すなわち副腎皮質ステロイド薬や HMG-CoA 還元酵素阻害薬などを用いた薬物治療を併用する。注意点として、LDL-A 中は、キニン・カリクレイン系の代謝が亢進するためブラジキニンが産生される。アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬はブラジキニンの代謝を抑制することで、アフェレシス施行中に過度の血圧低下を誘発するため、ACE 阻害薬の投与は禁忌となっている。

施行回数・終了のめやす

LDL-A は、血漿吸着法、すなわち血漿分離膜による血漿分離後、吸着器としてリポソーパー LA-15 を用いて施行する。これまでの報告において施行回数は一定していない。現在進行中の先進医療において、治療回数は治療開始後 4 週間以内に 6 回となっている。また血漿処理量は約 3,000 mL、抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットを用いることとなっている。

保険適用* 無

文 献

- 1) Ishiyama K, Sato T, Yamaguchi T, et al: Efficacy of low-density-lipoprotein apheresis combined with corticosteroids for cholesterol crystal embolism. Clin Exp Nephrol 2017; **21**: 228-35
- 2) Ishiyama K, Sato T, Taguma Y, et al: Low-density lipoprotein apheresis ameliorates renal prognosis of cholesterol crystal embolism. Ther Apher Dial 2015; **19**: 355-60
- 3) Hirai K, Ookawara S, Miyazawa H, et al: Low-density lipoprotein apheresis ameliorates monthly estimated glomerular filtration rate decline in patients with renal cholesterol crystal embolism. J Artif Organs 2015; **18**: 72-8

腎疾患領域

難治性ネフローゼ症候群

アフェレシスの方法	PE, DFPP, LDL-A			
アフェレシスの目的	ネフローゼ症候群の寛解導入・寛解維持			
推奨レベル	PE・DFPP : なし LDL-A : 2C			
カテゴリー	PE・DFPP : III LDL-A : III			
文献的報告数 (PE・DFPP) (LDL-A)	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1	5
	0	1	9	20

疾患概念

ネフローゼ症候群とは、腎糸球体障害によるタンパク透過性亢進に基づく多量の尿タンパクとそれに伴う低アルブミン血症を特徴とする症候群である。副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を含む種々の治療を一定期間（6月または4月以上）行っても、完全寛解（尿タンパク<0.3 g/日）または不完全寛解I型（0.3 g/日≤尿タンパク<1.0 g/日）に至らないものを難治性とする。

最新の治療状況

初期治療として副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が使用されている。これらの標準治療にて完全寛解または不完全寛解I型へ至らない症例に対して、タンパク尿減少効果を期待してPEまたはDFPP・LDL-Aが行われている。近年では、アフェレシス療法以外に、リツキシマブ（保険適用）やミコフェノール酸モフェチル（保険適用外）も考慮される。

アフェレシスの根拠

PEは、ネフローゼ症候群を惹起する液性因子（permeability factor）を除去することを目的としている。LDL-Aは、脂質異常症の改善以外にも、液性因子の吸着薬、サイトカイン・バランスの改善、細胞内の薬物輸送機構の改善が報告されている。副腎皮質ステロイド薬及び免疫抑制薬による既存の治療に反応しなかった症例でアフェレシスにより完全寛解または不完全寛解I型となり腎予後が改善した報告がされている。

施行上のポイント

血漿交換療法では免疫グロブリンや凝固因子も非選択的に除去されるため、置換液（アルブミンあるいは新鮮凍結血漿）を選択する必要がある。LDL-Aでは、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme : ACE）阻害薬の併用により、過剰にブラジキニンが産生されてショックとなることがあるため、併用禁忌である。

施行回数・終了のめやす

PEでは、諸外国のガイドラインがすでに示しているように、必要性及び有効性については、個々の症例に応じた判断が求められる。ネフローゼ症候群の原因が巣状分節性糸球体硬化症の場合、LDL-Aは、従来の薬物療法では効果が得られず、ネフローゼ状態を持続し、血清コレステロール値が250 mg/dL以下に下がらない場合に、一連につき3月間に限って12回を限度として保険適用となっている。これまで報告されている case series では、

最初の3週間に週2回、その後は6週間で週1回行うプロトコールが散見される。

保険適用* 有

当該療法の対象となる巣状糸球体硬化症は、従来の薬物療法では効果が得られず、ネフローゼ状態を持続し、血清コレステロール値が250 mg/dL以下に下がらない場合であり、当該療法の実施回数は、一連につき3月間に限って12回を限度として算定する。

文 献

- 1) 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告：難治性ネフローゼ症候群（成人例）の診療指針—平成13年度までの調査研究より—。日腎会誌 2002; **44**(8):751-61
- 2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班：難治性ネフローゼ症候群分科会ネフローゼ症候群診療指針。日腎会誌 2001; **53**(2):78-122
- 3) エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017, 東京医学社, 東京, 2017
- 4) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; **2**: 139-274

腎疾患領域

ABO 不適合腎移植

アフェレシスの方法	PE, DFPP, IAPP			
アフェレシスの目的	抗血液型抗体の除去			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	21	1

疾患概念

ABO 不適合腎移植は、ドナーとレシピエントの血液型が異なり、かつ、血液型糖鎖抗原に対する抗血液型抗体（抗 A 抗体、抗 B 抗体）をもつレシピエントに、ドナーから血液型糖鎖抗原が持ち込まれる組み合わせで行われる腎移植である。献腎ドナーが少ない本邦の背景もあり ABO 不適合腎移植の施行件数は増加傾向で、近年の本邦統計では生体腎移植の約 30% を占めている。腎生着率や生存率は、ABO 適合腎移植と比較し遜色ない。

最新の治療状況

腎移植前の脱感作療法として、アフェレシスによる抗体除去、抗体産生抑制を目的としたリツキシマブ投与、腎移植前からの免疫抑制薬開始を含むプロトコールで行われることが多い。以前は脾臓摘出が行われていたが、2000 年代以後はリツキシマブ投与が主流となり、現在選択されることは稀である。その他の免疫抑制薬については ABO 適合腎移植と同様であり、メチルプレドニゾロン、カルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチル、バシリキシマブ等が使用される。

アフェレシスの根拠

ABO 不適合腎移植では、移植腎血管内皮細胞に発現する血液型糖鎖抗原にレシピエントの抗血液型抗体が反応し抗体関連拒絶を生じる。アフェレシスは抗血液型抗体を除去し、移植後早期の拒絶を予防する目的で行う。除去法として、PE, DFPP, PA がある。海外では PA が選択されることも多いが、本邦では血液型抗原の吸着カラムが市販されておらず、PE または DFPP が一般的である。アフェレシスの方法や回数と治療成績に関して検討した無作為化比較試験はない。

施行上のポイント

PE や DFPP では、アルブミン溶液もしくは FFP を用いて循環血漿量の 1~1.5 倍を置換する。腎移植時の出血合併症を回避するため、血液凝固能のモニタリングを行い、術直前には FFP での置換が望ましい。FFP を使用する際は、ドナー血液型に対する抗体の侵入を防ぐため AB 型の製剤が選択される。

施行回数・終了のめやす

本邦では術前 4 回まで、術後 2 回までが保険適用となっている。腎移植前の抗 A/B 血液型 IgG 抗体の目標抗体価は、4 倍以下~32 倍以下と報告により幅があるが、測定値は施設や測定法によるばらつきが生じ得ることに注意が必要である。目標抗体価に達するまでのアフェレシス施行回数は、アフェレシス前の抗体価に相関するとされる。

保険適用* 有

当該療法の対象となる同種腎移植は、DFPPにより、ABO血液型不適合間の同種腎移植を実施する場合に限り、当該療法の実施回数は一連につき術前は4回を限度とし、術後は2回を限度として算定する。

文 献

- 1) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al, IDEC-C2B8 ABO-I KTx Study Group: Results of a multicenter prospective clinical study in Japan for evaluating efficacy and safety of desensitization protocol based on rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2017; **21**(4): 705-13
- 2) Chow KV, Flint SM, Shen A, et al: Histological and extended clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy or rituximab. *Transplantation* 2017; **101**(6): 1433-40
- 3) Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, et al, Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) investigators: Histological analysis in ABO-compatible and ABO-incompatible kidney transplantation by performance of 3- and 12-month protocol biopsies. *Transplantation* 2017; **101**(6): 1416-22
- 4) Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, et al: Outcome after desensitization in HLA or ABO-incompatible kidney transplant recipients: A single center experience. *PLoS One* 2016; **11**(1): e0146075
- 5) Gelpi R, Cid J, Lozano M, et al: Desensitization in ABO-incompatible kidney transplantation with Low ABO iso-agglutinin titers. *Transplant Proc* 2015; **47**(8): 2340-3
- 6) Won DI, Ham JY, Kim CD, et al: Benefits of fresh-frozen plasma as a replacement fluid to neutralize ABO antibodies. *J Clin Apher* 2015; **30**(5): 288-96
- 7) de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, et al: ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int* 2015; **28**(1): 25-33
- 8) Opelz G, Morath C, Susal C, et al: Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* 2015; **99**(2): 400-4
- 9) Shishido S, Hyodo YY, Aoki Y, et al: Outcomes of pediatric ABO-incompatible kidney transplantations are equivalent to ABO-compatible controls. *Transplant Proc* 2012; **44**(1): 214-6
- 10) Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK, et al: Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* 2011; **92**(10): 1129-33
- 11) Tyden G, Kumlien G, Berg UB: ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2011; **15**(5): 502-4
- 12) Chung BH, Lee JY, Kang SH, et al: Comparison of clinical outcome between high and low baseline anti-ABO antibody titers in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail* 2011; **33**(2): 150-8
- 13) Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al: The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation* 2011; **91**(8): 853-7
- 14) Wilpert J, Fischer KG, Pisarski P, et al: Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**(11): 3778-86
- 15) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al: ABO antibody titer and risk of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible renal transplantation. *Am J Transplant* 2010; **10**(5): 1247-53
- 16) Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, et al: Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. *J Clin Apher* 2009; **24**(4): 155-60
- 17) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al: Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2009; **49**(6): 1248-54
- 18) Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al: ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; **85**(12): 1745-54
- 19) Tyden G, Donauer J, Wadstrom J, et al: Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation—a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation* 2007; **83**(9): 1153-5
- 20) Tanabe K: Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 2007; **84**(12 Suppl): S30-2
- 21) Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al: ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant* 2005; **5**(10): 2570-5
- 22) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al: ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; **5**(1): 145-8

腎疾患領域

DSA 陽性腎移植

アフェレシスの方法	PE, DFPP			
アフェレシスの目的	抗 DSA 抗体の除去			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	2	18	0

疾患概念

ドナー特異的同種抗体 (donor specific alloantibody : DSA) は妊娠, 輸血, 過去の移植などで感作される抗ヒト白血球抗原 HLA (human leukocyte antigen) 抗体であり, ドナー HLA に対する抗体であった場合には, 腎移植後に高率に抗体関連拒絶反応を惹起し, 移植腎機能予後に多大な影響を及ぼす。このため献腎提供が世界と比し少なく, ドナーソースを生体腎移植に依存している本邦では, DSA 陽性腎移植は移植医療が発展した現在でもなお喫緊の課題である。移植前からの脱感作療法が行われているが, その効果は一定の見解を得られていない。

最新の治療状況

脱感作療法は移植前に, 免疫抑制薬の先行的内服, DSA 除去目的のアフェレシスとして PE もしくは DFPP, 抗体中和のための IVIG, 抗体産生抑制のためのリツキシマブを, DSA の力価に応じて組み合わせる行うことが多いがプロトコルは施設により様々である。移植時にリンパ球クロスマッチを陰性化させることが肝要である。以前は抗体産生抑制として脾摘が行われていたが, 現在では RIT 投与が主流である。免疫抑制薬としては, 本邦ではメチルプレドニゾロン, カルシニューリン阻害剤, ミコフェノール酸モフェチル, バシリキシマブ等が使用されるが, 海外では抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin : ATG) やボルテゾミブなどが用いられることがある。

アフェレシスの根拠

DSA 陽性腎移植では, アフェレシス単独での減感作療法の成績についての報告はなく, DSA の力価に応じて IVIG やリツキシマブと組み合わせアフェレシスを施行した減感作療法においても, 無作為化比較試験はない。しかし様々な減感作療法を腎移植前に施行することで, 移植時のリンパ球クロスマッチの陰性化や移植後の抗体関連拒絶反応の減少, 減感作療法を施行しなかった群と比較して移植腎生着率の改善を認めたという報告が複数存在する。リツキシマブ及び IVIG のみではリンパ球クロスマッチが陰性化しなかったという報告もあり, アフェレシスは有効と考えられる。

施行上のポイント

PE や DFPP では, アルブミン溶液もしくは FFP を用いて循環血漿量の 1~1.5 倍を置換する。腎移植時の出血合併症を回避するため, 血液凝固能のモニタリングを行い, 術直前には FFP での置換が望ましいが, アレルギー反応に留意する。また, アフェレシス単独の注意点ではないものの, 複合的な減感作療法を施行した場合には, BK ウイルスなどの移植後の感染症に留意すべきである。

施行回数・終了のめやす

本邦では PE, DFPP のいずれにおいても, 術前 4 回まで, 術後 2 回までが保険適用となっているが, アフェレシスは腎移植時にリンパ球クロスマッチの陰性化を達成するまで必要とされている。連日もしくは隔日の施行が一般的である。

保険適用* 有

当該療法の対象となる同種腎移植は、DFPPにより、リンパ球抗体陽性の同種腎移植を実施する場合に限り、当該療法の実施回数は一連につき術前は4回を限度とし、術後は2回を限度として算定する。

文 献

- 1) Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R, et al: Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**(4): 1160-7; doi: 10.2215/CJN.05321107. Epub 2008 Mar 12
- 2) Gabardi S, Townsend K, Martin ST, et al: Evaluating the impact of pre-transplant desensitization utilizing a plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin protocol on BK viremia in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2013; **15**(4): 361-8; doi: 10.1111/tid.12087. Epub 2013 May 6
- 3) Haas M, Montgomery RA, Segev DL, et al: Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive cross-match renal allografts. *Am J Transplant* 2007; **7**(3): 576-85; Epub 2007 Jan 4
- 4) Hirai T, Ishida H, Toki D, et al: Comparison of the acute rejection incidence rate in spousal donor transplantation before and after anti-CD20 antibody (rituximab) protocol as desensitization therapy. *Ther Apher Dial* 2011; **15**(1): 89-97; doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00856.x
- 5) Hirai T, Kohei N, Omoto K, et al: Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection. *Transpl Int* 2012; **25**(9): 925-34; doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01518.x. Epub 2012 Jul 6
- 6) Kauke T, Klimaschewski S, Schoenermarck U, et al: Outcome after desensitization in HLA or ABO-incompatible kidney transplant recipients: A single center experience. *PLoS One* 2016; **11**(1): e0146075; doi: 10.1371/journal.pone.0146075. eCollection 2016
- 7) Kozłowski T, Andreoni K: Limitations of rituximab/IVIg desensitization protocol in kidney transplantation; is this better than a tincture of time? *Ann Transplant* 2011; **16**(2): 19-25
- 8) Lee KW, Park JB, Cho CW, et al: The impact of donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibody rebound on the risk of antibody mediated rejection in sensitized kidney transplant recipients. *Ann Transplant* 2017; **22**: 166-76
- 9) Magee CC, Felgueiras J, Tinckam K, et al: Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center's experience. *Transplantation* 2008; **86**(1): 96-103; doi: 10.1097/TP.0b013e318176ae2c
- 10) Maillard N, Absi L, Claisse G, et al: Protein A-based immunoabsorption is more efficient than conventional plasma exchange to remove circulating anti-HLA antibodies. *Blood Purif* 2015; **40**(2): 167-72
- 11) Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al: Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; **365**(4): 318-26; doi: 10.1056/NEJMoa1012376
- 12) Higgins R, Lowe D, Hathaway M, et al: Human leukocyte antigen antibody-incompatible renal transplantation: excellent medium-term outcomes with negative cytotoxic crossmatch. *Transplantation*; **92**(8): 900-6; doi: 10.1097/TP.0b013e31822dc38d
- 13) Riella LV, Safa K, Yagan J, et al: Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. *Transplantation* 2014; **97**(12): 1247-52; doi: 10.1097/01.TP.0000442782.98131.7c
- 14) Santos C, Costa R, Malheiro J, et al: Kidney transplantation across a positive crossmatch: a single-center experience. *Transplant Proc* 2014; **46**(6): 1705-9; doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.012
- 15) Sharma A, King A, Kumar D, et al: Perioperative desensitization improves outcomes among crossmatch positive recipients of deceased donor renal transplants. *Prog Transplant* 2016; **26**(2): 157-61; doi: 10.1177/1526924816640678
- 16) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al: A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006; **6**(2): 346-51
- 17) Terasaka S, Kitada H, Okabe Y, et al: Living-donor kidney transplant in T-cell and B-cell flow cytometry crossmatch-positive patients. *Exp Clin Transplant* 2014; **12**(3): 227-32
- 18) Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, et al: Living donor kidney transplantation across positive crossmatch: the University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation* 2009; **87**(2): 268-73; doi: 10.1097/TP.0b013e3181919a16
- 19) Tipjajaiue P, Ingsathit A, Kantachuvesiri P, et al: Outcome of pretransplantation therapeutic plasma exchange in highly sensitized deceased-donor kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2017; **49**(6): 1249-55; doi: 10.1016/j.transproceed.2017.02.059
- 20) Turza KC, Shafique M, Lobo PI, et al: Infectious complications in living-donor kidney transplant recipients undergoing multi-modal desensitization. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; **15**(3): 182-6; doi: 10.1089/sur.2012.231. Epub 2014 Apr 28

腎疾患領域

移植後巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 再発・治療

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	移植後再発 FSGS の治療			
推奨レベル	1B			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	9	17	0

疾患概念

巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) は、難治性ネフローゼ症候群を呈し末期腎不全に進行する腎疾患であり、移植後にも高率に再発して移植腎機能廃絶に至る。移植後再発の原因として血中を循環するタンパク尿惹起液性因子の存在が推定されているが、現時点では同定されていない。

最新の治療状況

移植後再発 FSGS の治療として、再発前の免疫抑制薬 (副腎皮質ステロイド薬、カルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチル) に加えて、PE やステロイドパルス療法、リツキシマブ、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) の投与が、単独もしくは併用して行われることが多い。

アフェレシスの根拠

患者血漿中タンパク尿惹起液性因子の除去による効果が考えられている。依然として液性因子は証明されていないが、PE をせずに寛解を達成した再発例の報告はない。PE (前項の併用治療下) の奏効率 (完全寛解もしくは部分寛解) は、対象文献上 50~100% であり、報告により差があるが、PE 終了後の再発例やタンパク尿増加例に、PE を定期的に行いタンパク尿が減少効果が得られることも液性因子の関与を示唆している。

施行上のポイント

PE では、3.3~8% (多くは 5%) アルブミン溶液もしくは FFP を用いて循環血漿量の 1~2 倍を置換する。施行のタイミングとしては、再発の診断後速やかに開始することが望ましいとする報告が多い。再発時は、高度タンパク尿に伴い免疫グロブリンが低下することがあり、PE により助長される可能性があるため、低ガンマグロブリン血症に注意が必要である。また合併症として移植腎出血の報告もあり、併せて注意が必要である。

施行回数・終了のめやす

海外での報告も含めると数回~100 回以上と様々であり、施行回数や間隔は定まったものはない。初期治療に反応した例においても、治療中止後に再々発した例や、PE 頻度の低下に伴いタンパク尿が増悪した例の報告があり、至適中止時期については不明である。

保険適用* 有

当該療法の対象となる巣状糸球体硬化症は、従来の薬物療法では効果が得られず、ネフローゼ状態を持続し、血清コレステロール値が 250 mg/dL 以下に下がらない場合であり、当該療法の実施回数は、一連につき 3 月間に限って 12 回を限度として算定する。

文 献

- 1) Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, et al: Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplan-

- tation : 30 years' experience. *J Clin Transplant* 2016 ; **30**(10) : 1324-31
- 2) Staeck O, Slowinski T, Lieker I, et al : Recurrent primary focal segmental glomerulosclerosis managed with intensified plasma exchange and concomitant monitoring of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor-mediated podocyte β 3-integrin activation. *Transplantation* 2015 ; **99**(12) : 2593-7
 - 3) Fencel F, Vondrák K, Rosík T, et al : Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis : early treatment with plasmapheresis and immunoabsorption should be associated with better prognosis. *Minerva Pediatr* 2016 ; **68**(5) : 348-54
 - 4) Park HS, Hong Y, Sun IO, et al : Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2014 ; **29**(4) : 482-8
 - 5) Straatmann C, Kallash M, Killackey M, et al : Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2014 ; **18**(1) : 29-34
 - 6) Kandas A, Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J, et al : Plasmapheresis and immunoabsorption for treatment and prophylaxis of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in adult recipients of deceased donor renal grafts. *Ther Apher Dial* 2013 ; **17**(4) : 438-43
 - 7) Audard V, Kamar N, Sahali D, et al : Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012 ; **25**(5) : e62-6
 - 8) Gungor O, Sen S, Kircelli F, et al : Plasmapheresis therapy in renal transplant patients : five-year experience. *Transplant Proc* 2011 ; **43**(3) : 853-7
 - 9) Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, et al : Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011 ; **15**(5) : 495-501
 - 10) Schachter ME, Monahan M, Radhakrishnan J, et al : Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in the renal allograft : single center experience in the era of modern immunosuppression. *Clin Nephrol* 2010 ; **74**(3) : 173-81
 - 11) Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A : Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011 ; **35**(4) : 420-5
 - 12) Fuentes GM, Meseguer CG, Carrion AP, et al : Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2010 ; **25**(3) : 529-34
 - 13) Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al : Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2010 ; **23**(2) : 208-16
 - 14) Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al : Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis : outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009 ; **87**(8) : 1232-9
 - 15) Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al : Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients : a pilot study. *Am J Transplant* 2009 ; **9**(5) : 1081-6
 - 16) Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, et al : Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis : a single center experience. *Pediatr Transplant* 2008 ; **12**(6) : 682-8
 - 17) Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A, et al : Plasmapheresis for recurrent posttransplant focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2006 ; **38**(6) : 1904-5
 - 18) Pardon A, Audard V, Caillard S, et al : Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; **21**(4) : 1053-9
 - 19) Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al : Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005 ; **5**(12) : 2907-12
 - 20) Pradhan M, Petro J, Palmer J, et al : Early use of plasmapheresis for recurrent post-transplant FSGS. *Pediatr Nephrol* 2003 ; **18**(9) : 934-8
 - 21) Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, et al : Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001 ; **56**(4) : 271-8
 - 22) Greenstein SM, Delrio M, Ong E, et al : Plasmapheresis treatment for recurrent focal sclerosis in pediatric renal allografts. *Pediatr Nephrol* 2000 ; **14**(12) : 1061-5
 - 23) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al : Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001 ; **71**(5) : 628-33
 - 24) Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, et al : Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999 ; **34**(6) : 1048-55
 - 25) Andresdottir MB, Ajubi N, Croockewit S, et al : Recurrent focal glomerulosclerosis : natural course and treatment with plasma exchange. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; **14**(11) : 2650-6

腎疾患領域

移植後巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 再発・予防

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	移植後再発 FSGS の予防			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	4	3	1

疾患概念

巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) は、難治性ネフローゼ症候群を呈し末期腎不全に進行する腎疾患であり、移植後にも高率に再発して移植腎機能廃絶に至る。移植後再発の原因として血中を循環するタンパク尿惹起液性因子の存在が推定されているが、現時点では同定されていない。

最新の治療状況

移植後 FSGS 再発の予防としては、移植術前に PE, リツキシマブ, 両者の併用などの報告がある。

アフェレシスの根拠

患者血漿中タンパク尿惹起液性因子の除去による効果が考えられているが、まだ証明されていない。術前の上記予防治療により、historical control に比べて再発率は低く、再発をしても尿タンパク量は少ないとの報告もあるが、再発率や尿タンパク量に差がないとの報告もある。依然として報告症例が数十例と少なく、その効果については一定の見解が得られていない。

施行上のポイント

PE では、3.3~8% (多くは 5%) アルブミン溶液もしくは FFP を用いて循環血漿量の 1~2 倍を置換する。腎移植時の出血合併症を回避するため、血液凝固能のモニタリングを行い、術直前には FFP での置換が望ましい。

施行回数・終了のめやす

術前の PE は、報告により 3~10 回と様々である。現時点では本邦では保険適用はない。

保険適用* 無

文 献

- 1) Park HS, Hong Y, Sun IO, et al : Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. Korean J Intern Med 2014 ; **29** (4) : 482-8
- 2) Audard V, Kamar N, Sahali D, et al : Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. Transpl Int 2012 ; **25** (5) : e62-6
- 3) Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, et al : Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant 2011 ; **15** (5) : 495-501
- 4) Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al : Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis : outcomes and response to therapy for recurrence. Transplantation 200 ; **87** (8) : 1232-9
- 5) Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, et al : Demographics and response to therapeutic plasma exchange in

pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis : a single center experience. *Pediatr Transplant* 2008 ; **12** (6) : 682-8

- 6) Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, et al : Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005 ; **5** (12) : 2907-12
- 7) Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, et al : Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001 ; **56** (4) : 271-8
- 8) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al : Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001 ; **71** (5) : 628-33