

## ② 膠原病内科での血漿分画製剤の使用状況

順天堂大学医学部 膠原病内科学 草生 真規雄

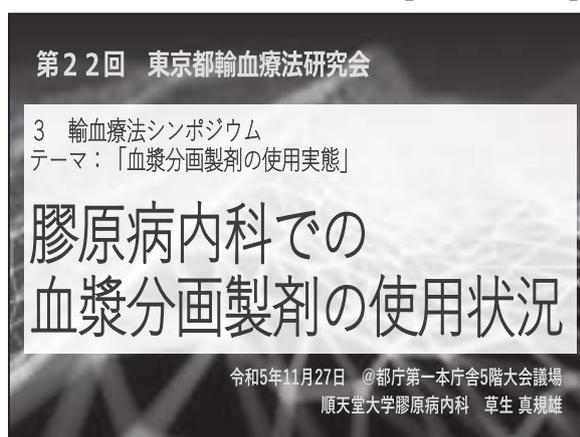
(座長: 藤田先生)

後半の座長を担当します、東京都立墨東病院の藤田です。2番目の演題として「膠原病内科での血漿分画製剤の使用状況」について、順天堂大学医学部膠原病内科学の草生真規雄先生、よろしくお願いいたします。

【スライド1】

ご紹介ありがとうございます。順天堂大学膠原病内科の草生と申します。

私からは膠原病内科領域での血漿分画製剤の話をさせていただきます。ただ、膠原病内科で使用するといっても、実はそこまでメインストーリーではございません。私たちの特徴としては、血漿交換療法に血液製剤を多分に使わせていただく訳ですから、血漿交換についてのお話もさせていただきます。



【スライド2】

COIはご覧のとおりです。



【スライド3】

膠原病内科における血漿分画製剤の使用に関しては、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対して献血ベニロンや、あるいは多発性筋炎の筋症状に対してヴェノグロブリンIHといった製剤が保険適応されているところになります。

膠原病内科領域における  
血漿分画製剤の使用

γグロブリン製剤

免疫γグロブリン製剤の保険適応一覧

製剤名	適応疾患		保険適応
	特異性	非特異性	
ベニロン	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	多発性筋炎	○
ヴェノグロブリンIH	多発性筋炎	多発性筋炎	○

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingou/0196500000167/cv0196520000154hc.pdf>より掲載。2023.11.13現在

【スライド4】

エビデンスに関して歴史は割と古く1980年代にガンマグロブリン大量療法の有効性が報告されております。ただし、正確な機序はいまだ不明です。色々と良いことがある、免疫抑制的な効果もあるという事がいわれていますが、正確なところは不明となっております。

膠原病内科領域における  
血漿分画製剤のエビデンス

γグロブリン大量静注療法の皮膚筋炎に対する有効性は1987年に初めて報告。1993年には多発性筋炎に対する有効性が報告された。正確な有効性機序は不明だが、治療後に平均筋繊維径の増加、筋内膜の炎症性浸潤の減少、および筋線維あたりの毛細血管数の増加が確認されている。

Immunoglobulin for Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Randomized Controlled Trial

Novak E, Wang J, Gonsky R, et al. *Ann Intern Med*. 2013;159:100-107.

Clin Rheumatol. 2023 Aug 29;43(8):1109-1114.

【スライド5】

こちらはANCA関連血管炎に対する、ガンマグロブリンの有効性を示したものです。確かにBVASという血管炎の活動性を示す数値が下がることもいわれており、保険適応されています。

膠原病内科領域における  
血漿分画製剤のエビデンス

Original papers

QJM

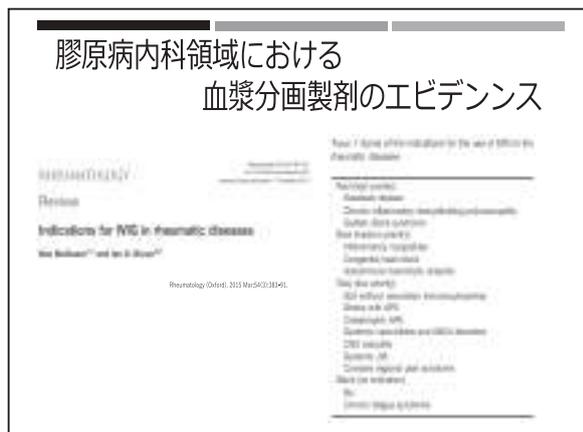
Immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity

DEW, RYAN, WILSON, S. *QJM*. 2022;115(11):1000-1007.

QJM. 2022;115(11):1000-1007.

【スライド6】

リウマチ性疾患に対するガンマグロブリン製剤の使用については、川崎病やCIDPといったものに対して、ガンマグロブリン製剤が有効だといわれております。他にも、筋炎や先天性心ブロックなどにも有効だといわれております。私たち膠原病領域においては、リウマチやSLEなどに関しては少し優先度が低くなると思います。



【スライド7】

こちらは当院の輸血療法委員会が東京都に報告している資料です。私どもの特徴として、血漿交換療法に対してアルブミン製剤を多分に使わせていただいております。当院で使用している血漿分画製剤の殆どがアフエレスिसによるものとなっております。

(当院の) 膠原病内科 (血漿交換療法室) における血漿分画製剤使用状況

調査機関  
 当院 膠原病内科、血液科  
 調査期間  
 2019年1月～2019年12月  
 調査対象  
 当院 膠原病内科、血液科  
 調査項目  
 ① 治療目的  
 ② 使用する製剤  
 ③ 使用量  
 ④ 製剤の種類  
 ⑤ 製剤の供給元

治療目的	使用する製剤	使用量	製剤の種類	製剤の供給元
血漿交換療法	アルブミン製剤	100%	アルブミン製剤	34.0%
血漿交換療法	免疫グロブリン製剤	0%	免疫グロブリン製剤	0%
免疫グロブリン療法	免疫グロブリン製剤	100%	免疫グロブリン製剤	66.0%

➡ 当科で使用する血漿分画製剤は大部分がアフエレスिसによる

【スライド8】

アフエレスिसについて説明させていただきます。



【スライド9】

アフェレシスを大まかに説明すると、血液の中の余計なものを取り除く治療になります。日本が世界に誇る医療技術の一つです。対象疾患は肝炎、重症筋無力症、膠原病の他、皮膚疾患などに使います。およそ30の難治性病態や急性期病態、従来の治療がうまくいかないようなものに対して血漿交換療法をおこなうと、違った角度から病態を改善する可能性があるため、我々も多用している治療になります。

血漿交換療法（アフェレシス）とは：

難治性病態において病因因子を直接血中から除去することで病態の改善を図るという点で特異な治療であり、歴史的に本邦が世界をリードしてきた医療技術の一つ。

以下に示す疾患に対し、保険収載がなされている処置である。

【対象疾患】

劇症肝炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、血栓性血小板減少性紫斑病、抗糸球体基底膜抗体（抗GBM抗体）型急速進行性糸球体腎炎、天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群など

およそ30の難治性病態や急性期病態

【スライド10】

血液の中の余計なものを取り除くと効果があるのではないかという発想自体は、ヒポクラテスの時代からありました。瀉血というのを皆さんも聞いたことがあると思います。中世では瀉血をやり過ぎて亡くなってしまった方もいるという話ですが、そういった時代を経て、戦争の時代に、腹水の濃縮濾過や血漿交換療法、透析療法といった医療技術が進歩した歴史的経緯がございます。

アフェレシスの歴史的経緯

古くは瀉血。中世では医師、理容師が瀉血していた。

20世紀の戦争を経て血液透析技術が開発。

派生的に血漿交換療法、腹水濃縮濾過が発展。



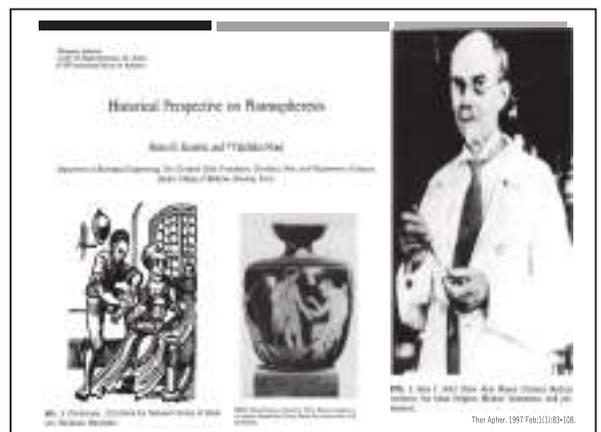
Hippocrates BC460?-370?

Photo by Shafiq - Change of view2018 / CC BY 3.0 DEED

Public Domain - British Library, London. Scanned from Muggie Back's "The medicalia volucra". Swedish translation of "The Medical Cookbook" ISBN 91-7112-854-4.

【スライド11】

これは血漿交換の祖と言われているAbel先生です。血漿交換療法がされるようになってから110年が経ちました。この110年で何が進歩したのかというと、結構、ざっくりした進歩しかしていません。



Abel, J. (1884). "The Apher". Stockholm: Almqvist & Wiksell.

Abel, J. (1884). "The Apher". Stockholm: Almqvist & Wiksell.

Photo: J. Abel. Photo: Almqvist & Wiksell. Medical literature: The Apher. Medical literature: The Apher. ISBN 91-7112-854-4.

【スライド12】

アフェレシスにどのような種類があるか  
ということの説明いたします。

### アフェレシスの種類

- (単純) 血漿交換療法
- 二重濾過血漿交換
- 血漿吸着療法
- 血球成分除去療法

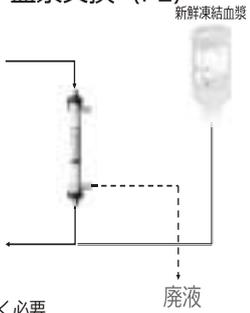


【スライド13】

まずはFFPを使わせていただく単純血漿交換療法です。これは全て取り除いて全て入れ替えるという治療になります。一次膜と私たちは呼んでいます。血液を血漿と血球により分けます。これは300ナノメートルの穴が開いており、血漿成分を病的なものを含めて全て捨ててしまっってFFPを補充するという治療になります。良い点は、何でもかんでも取れることです。薬物も含めて全部取れます。悪いところは、補充物質が多く必要となることです。

### アフェレシス：(単純) 血漿交換 (PE)

すべてのアフェレシスの基本ともいえる治療。分離した血漿中には病因物質、自己抗体の他、アルブミン、凝固因子など体内に必須の蛋白を含む。



新鮮凍結血漿

利点 血漿内物質を広範に除去可能

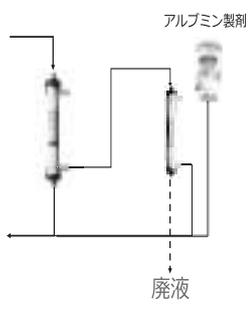
欠点 血液製剤などの補充物質を多く必要

これを解消した方法が二重濾過血漿交換、二重膜濾過法とも呼ばれます。DFPPと呼ばれる治療です。これは、より分けた血漿をさらに次の膜に入れます。そこには30ナノメートルの穴が開いており、30ナノメートルを通り抜ける、ものすごい小さな凝固因子を含めて体内に戻して、真ん中ぐらいのコンポーネント、免疫グロブリンですとか免疫複合体とか、そういったものが入っているところを捨ててしまうという治療になります。アルブミンも、大体数は戻しますが、少しは捨ててしまうため、補充するためにアルブミン製剤を使用します。こちらが先程報告した、アルブミン製剤を沢山使用している理由になります。

【スライド14】

### アフェレシス：二重濾過血漿交換 (DFPP)

(単純) 血漿交換療法の発展型。分離した血漿中をさらに血漿分画器に通すことにより、病因物質が含まれる中分子のみを廃棄し、凝固因子などは体内に戻す。



アルブミン製剤

利点 必要補充物質が比較的小さい

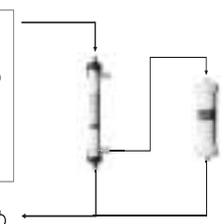
欠点 それでも血液製剤が必要

【スライド 15】

血液中の悪いところや余計なところが分かっているならば、それだけ狙って取ってしまえばいいのではないかと、という発想で作られたのが免疫吸着療法、血漿吸着療法になります。これは狙った自己抗体だけを取り除きます。例えばここに表示している膜は、フェニルアラニンをリガンドとして作っているわけですが、これはリウマトイド因子を免疫吸着療法で100%吸着します。他にも、この吸着膜を替えると、例えばSLEではDNA抗体を100%吸着する膜やカルジオリピン抗体だけを100%吸着する膜などがあります。アルブミンなどは吸着しないため血液製剤の補充の必要はありません。問題点は、コストが高くなることです。あとは狙い所が狭すぎて、未知の病因物質を除去できていない可能性があるというところはデメリットとして挙げられるかと思えます。

**アフエレス：血漿吸着療法 (IAPP)**

(単純) 血漿交換療法の発展型。  
分離した血漿中をさらに各種物質の吸着膜に通すことにより、標的の病因物質のみを選択的に吸着する。



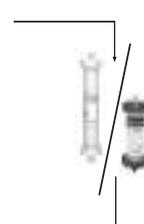
利点 病因物質のみを吸着するため補充物質が必要ない  
欠点 標的物質の吸着選択性が高く設計されているため、未知の病因物質を除去できていない可能性

【スライド 16】

他にアフエレスの種類として、血球成分除去療法があります。これはGCAPと呼ばれているもので、クローン病や潰瘍性大腸炎などの時に使うものです。活性化した血球だけを取り除くという治療になります。血液製剤というか、これも取り除くだけで補充は要らないです。こうすると潰瘍性大腸炎とかは良くなるという、ステロイドとは違った機序で、面白い治療だと思っております。

**アフエレス：吸着式血球成分除去療法**

白血球除去療法、顆粒球除去療法が含まれる。  
活性化した白血球、顆粒球、血小板が除去される。



細胞除去率	好中球	リンパ球	単球	血小板
白血球除去療法 Leukocytapheresis: LCAP	100%	60%	100%	100%
顆粒球除去療法 Granulocytapheresis: GCAP	60%	ほぼ0%	60%	20%

【スライド 17】

このようにさまざまな疾患に対して血漿交換療法をおこなっているわけですが、当科においては膠原病内科だけでなく、色々な科から依頼を受けて、治療を行っております。

**【対象疾患】**  
劇症肝炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、血栓性血小板減少性紫斑病、抗糸球体基底膜抗体 (抗GBM抗体) 型急速進行性糸球体腎炎、天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群など

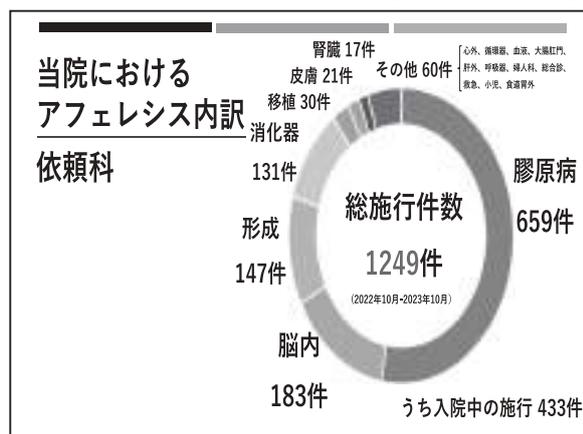
**おおよそ30の難治性病態や急性期病態**

→当科では  
消化器内科、脳神経内科、皮膚科、腎臓内科、血液内科、泌尿器科 (移植)、形成外科、救急科など  
様々な診療科から依頼を受け加療を行っています。

【スライド18】

こちらの資料は、昨年のアフェレシスの件数です。

件数は2017年と比べて減っています。全体的には、他にも良い治療が沢山出てきているものですから、アフェレシスの出番はシュリンクしているところがあります。それでも必要な患者さんがおられます。膠原病内科でおこなっているのは大体半分ぐら



いになります。あと脳内、形成外科、形成外科はASO（閉塞性動脈硬化症）に対する吸着療法というものです。血液製剤を使わない、そういう治療が増えています。消化器内科、皮膚科、移植も当院で沢山やっておりますので、そういったところでも治療が増えているという次第になります。

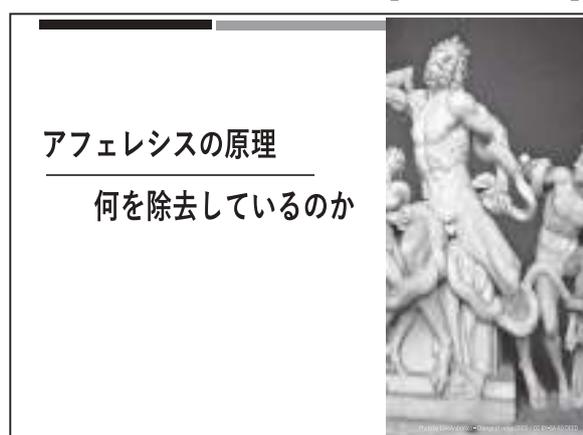
【スライド19】

どんな治療をやっているのか、アフェレシスの中を見てもみると、アルブミン製剤を用います二重濾過血漿交換療法が多くを占めています。血液製剤を使用しない吸着療法がだんだん増えてきていて、単純血漿交換療法ではFFPを使っています。これもある程度重要な治療として実施しているところになります。



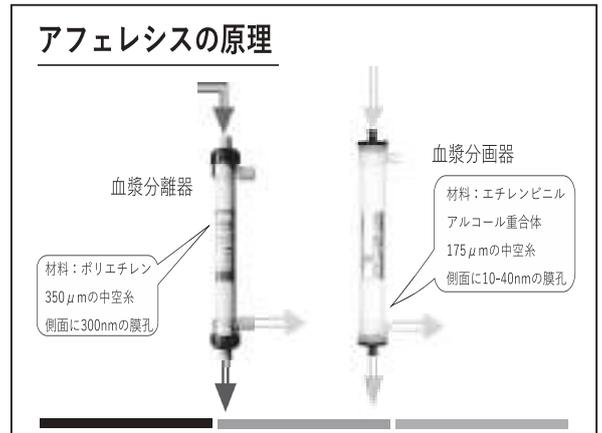
【スライド20】

アフェレシスのことについて話していきます。アフェレシスとは一体、何を除去しているのかというところを皆様はあまりご存じないかと思いますが、説明を加えさせていただきます。



【スライド 21】

原理としては、筒の中に中空糸という糸が沢山入っており、この糸が1本1本ストローになっています。このストローの側面に300ナノメートルの穴が開いている次第です。これでもって血球をより分けて、血漿だけを分離します。分離した血漿はさらに次の膜に入れる血漿分画器というのがあり、これも全部にストローみたいな糸が沢山入っていて、30ナノメートルの穴が沢山開いております。その穴を通るような小さな層を体に返します。



【スライド 22】

これは電子顕微鏡で見たところです。教科書からの資料になります。マカロニや軽石みたいな構図になっています。300ナノメートルの穴とはいっても、ハニカム上に正確に開いているわけでは無く、結構アバウトになります。このアバウトさが、私はいいなと思っています。ざっくりいうとそのようになります。



【スライド 23】

ただ、ざっくりとはいっても、製品として作っている以上、厳密にどれぐらいの穴の大きさが平均で開いているとか、また、製品によってアルブミンがどれぐらい通れるか通れないかというのが決まっております。例えばこれは、旭化成メディカルの仕様書ですが、何をどれぐらい取りたいかによって膜を使い分けて、治療をしているわけです。その際に、取れてしまうアルブミンを補充する目的でアルブミン製剤を使わせていただいております。

