

血液浄化療法(アフェレシス)

CQ 2-1

血漿浄化療法は再発寛解型多発性硬化症の治療に有効か

推奨

血漿交換療法(plasma exchange ; PE)は、再発寛解型の多発性硬化症(multiple sclerosis ; MS)の急性増悪期の有用な治療法である。再発寛解型 MS(relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS)の急性増悪期ではステロイド治療(ステロイドパルス療法)が行われるが、治療にもかかわらず十分な治療効果が得られなかった症例では PE は有効な治療法である。しかし、PE は MS の長期的な予後には影響しない(**グレード B**)。

血漿浄化療法(plasmapheresis ; PP)には PE と血漿吸着療法(immunoadsorption plasmapheresis ; IAPP)があるが、ランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)で有効性を認めたのは単純血漿交換療法(simple plasma exchange ; SPE)のみである。一方、再発寛解型 MS に対して IAPP の有効性を示した症例報告は数多くあるが、RCT は行われていない(**グレード C1**)。

背景・目的

PP には PE と IAPP があり、さらに、PE は SPE と二重膜ろ過療法(double filtration plasmapheresis ; DFPP)に分けられる。

PP の作用機序として、① 病因物質の除去、② 体外免疫調節機能がある。MS では、自己抗体(抗 AQP4-IgG1 抗体など)、各種炎症性サイトカイン、補体、免疫複合体の除去、さらに、血清サイトカインを除去することにより生体内でのサイトカイン産生を調節し、Th1/Th2 バランスを改善することが知られているが、治療メカニズムはまだ十分に解明されていない。

解説・エビデンス

再発寛解型 MS に対する PE の主な治療報告をまとめた(表 1)。

Weiner らは 2 年間にわたる多施設二重盲検 RCT を行い、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone ; ACTH)・シクロホスファミド(cyclophosphamide ; CPA)併用下に PE 群 39 例と sham PE 群 37 例を比較検討した。PE 施行後 4 週では sham 群に比べて有意な改善を認め、その後 2 年間では有意差はなかった。PE は MS 増悪期の病態鎮静

表1 再発寛解型多発性硬化症に対する血漿交換療法(PE)の主な治療報告

年代	報告者	研究	症例数	評価	治療	有効例	エビデンスレベル
1979	Schauf ら	症例報告	3例	有効	2例で有効	2/3例	IV
1980	Dau ら	症例報告	8例	有効	7例で神経症候の改善, PE・AZT・PSLの併用	7/8例	IV
1980	Weiner ら	症例報告	8例	有効	4例で改善, 2例で進行停止, PSL・免疫抑制薬に抵抗性のMS	6/8例	IV
1981	佐藤ら	症例報告	1例	有効	1例の急性増悪期に有効	1/1例	IV
1983	山村ら	症例報告	1例	有効	1例の急性増悪期に有効, 経口PSLと併用	1/1例	IV
1984	Fuchs ら	症例報告	8例	無効	PE後の1, 2, 3日後に神経症候の改善をみない	0/8例	IV
1984	Hocker ら	症例報告	96例	有効	急性増悪期に改善, 277回のうち176回はLP		III
1988	Neretin ら	症例報告	17例	有効	急性増悪期にPSLと併用	16/17例	IV
1989	Weiner ら	二重盲検 RCT	116例	有効	ACTH・CPA併用, 8週間に11回のPE(39例), sham PE(37例) PE治療群ではsham群に比較しEDSSの軽度改善傾向 2~4週では有意な改善		II
1993	Rodriguez ら	症例報告	6例	有効	パルス療法が無効な急性劇症型にPEが有効	5/6例	IV
1999	Weinshenker ら	二重盲検 RCT	22例	有効	パルス療法が無効な重症, PEでは8/11例, shamでは1/11例で有効 短期で42%(8/19例)に中等度以上の改善, shamは6%改善 6か月の追跡では, 改善した8例中4例に再発		II
2002	Keegan ら	後向きCT	59例	有効	MS 22例, NMO 10例にPEを施行44%に有効	26/59例	IV
2004	Ruprecht ら	症例報告	10例	有効	ステロイド治療抵抗性: 重症視神経炎10例にPE, 7例有効	7/10例	IV
2006	Schilling ら	症例報告	16例	有効	ステロイド治療抵抗性: 視神経炎9例, CIS 5例, Devic 2例		IV

ACTH: adrenocorticotrophic hormone

CPA: cyclophosphamide

PE: plasma exchange

AZT: azathioprine

EDSS: expanded disability status scale

PSL: prednisolone

CIS: clinical isolated syndrome

LP: lymphocytapheresis

RCT: randomized controlled trial

化と寛解を促進するが、長期的な改善を証明できなかったと結論した(エビデンスレベルII)¹⁾。

Weinshenker らはステロイドパルス療法が無効であったMSを含む中枢神経脱髄疾患にPEを施行し, PE群8/11例, sham PE群1/11例で有効性が認められた。また無効例に対してcross-over trialを施行した。PE群では短期で8/19例で改善したことから, PEは急性増悪期の治療として, パルス療法の効果が不十分な症例において積極的に用いるべき治療であると結論した(エビデンスレベルII)²⁾。さらに, Keegan, Weinshenker らは症例を追加し59例の中枢神経脱髄疾患に対してPEを施行, 44%に有効性を認め, なかでも視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO), Marburg型MSにおいて治療効果が高く, PE治療反応性は早期治療が治療効果に相関すると述べている(エビデンスレベルIV)³⁾。

以上より、PE は再発寛解型 MS に対して急性増悪時の治療として用いられ、ステロイド治療の効果が不十分な症例において、早期に積極的に用いるべき治療法と結論した。

再発寛解型 MS に対する IAPP の治療効果に関する RCT はない。長郷らは IAPP 療法を施行し、その有効性を報告した⁴⁾。その後、現在まで多くの有効性を示す症例報告がある。Schmitt らは IAPP と PE を比較し、IAPP は PE とほぼ同等の治療効果が得られ、IAPP には副作用が少ないことから MS 増悪期の治療として推奨している(エビデンスレベル III)⁵⁾。

また、ステロイド治療抵抗性の再発寛解型 MS に対して定期的に PP を施行し、再発予防効果を認めた報告もあるが、いずれも症例報告でありエビデンスレベルは低い。

最近、重症の視神経炎症例に PE を施行し有効性を認めた報告(エビデンスレベル IVb)⁶⁾、NMO に対し PE の治療効果を認めた報告(エビデンスレベル IVb)⁷⁾、さらに、ステロイド治療抵抗性 NMO の 6 例に対して PE を施行し、3 例において著明な治療効果を認めたとの報告(エビデンスレベル IVb)⁸⁾があるが、いずれも症例報告でありエビデンスレベルは低い。

文献

- 1) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1989 ; 39(9) : 1143-1149.
- 2) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 ; 46(6) : 878-886.
- 3) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination : predictors of response. *Neurology*. 2002 ; 58(1) : 143-146.
- 4) 長郷国彦, 渋谷統寿, 調 漸, 他. 免疫吸着カラムによる plasmapheresis が著効を示した多発性硬化症. *神経内科*. 1985 ; 23 : 77-79.
- 5) Schmitt E, von Appen K, Behm E, et al. Immunoabsorption with phenylalanine-immobilized polyvinyl alcohol versus plasma exchange— A controlled pilot study in multiple sclerosis. *Ther Plasmapheresis*. 1993 ; 12 : 239-242.
- 6) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis, treatment of 10 patients. *Neurology*. 2004 ; 63(6) : 1081-1083.
- 7) Schilling S, Linker RA, König FB, et al. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses : clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt*. 2006 ; 77(4) : 430-438.
- 8) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007 ; 13(1) : 128-132.
- 9) Schauf CL, Stefoski DA, Davis FA, et al. Concerning the application of plasmapheresis to multiple sclerosis. *Plasma Ther*. 1979 ; 1 : 33-42.
- 10) Dau PC, Petajan JH, Johnson KP, et al. Plasmapheresis in multiple sclerosis, preliminary findings. *Neurology*. 1980 ; 30(10) : 1023-1028.
- 11) Weiner HL, Dawson DM. Plasmapheresis in multiple sclerosis : preliminary study. *Neurology*. 1980 ; 30(10) : 1029-1033.
- 12) 佐藤 猛, 西 克典, 鈴木健夫, 他. 多発性硬化症の血漿交換療法(予報). *神経内科*. 1981 ; 15 : 189-191.
- 13) 山村昌弘, 小野哲也, 岡田哲成. 血漿交換療法を行った多発性硬化症の 1 例. 第 3 回関西血漿交換治療研究会抄録集. 1983 ; 65-70.
- 14) Fuchs S, Poggliitsch H, Ladurner G, et al. Plasmapheresis in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr*.

- 1984 ; 96 : 67-69.
- 15) Höcker P, Stellamor V, Summer K, et al. Plasma exchange (PE) and lymphocytapheresis (LCA) in multiple sclerosis (MS). *Int J Artif Organs*. 1984 ; 7(1) : 39-42.
 - 16) Neretin VIa, Kir'iakova VA, Sapfirova VA, et al. Use of therapeutic plasmapheresis in the exacerbation period of multiple sclerosis. *Sov Med*. 1988 ; (2) : 86-89.
 - 17) Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, et al. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology*. 1993 ; 43(6) : 1100-1104.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Blood Component Removal or Plasmapheresis or Plasma Exchange) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 112 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (血液浄化 or 免疫吸着 or プラズマフェレーシス or 血漿交換 or 血液濾過 or 血液透析濾過) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 80 件

CQ 2-2

血漿浄化療法は慢性進行型多発性硬化症の障害進行防止に有効か

推奨

慢性進行型の多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) では血漿交換療法 (plasma exchange ; PE) の有効性は認められていない(グレード D)。

背景・目的

慢性進行型 MS に対する PE の有効性を検討した試験は、そのほとんどが難治性症例を対象としているためステロイド薬や免疫抑制薬が併用されているが、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) の結果では PE は無効とする報告が多い。

解説・エビデンス

慢性進行型 MS に対する PE の主な比較試験の結果を表 1 にまとめた。

Khartri らは慢性進行型 MS に対して二重盲検試験を施行し、PE 群は sham 群に比較し有意な改善を認めたと報告したが¹⁾、ほかの多くの RCT では PE の有効性を認めていない^{2~5)}。

Weiner らは多施設間共同研究により、慢性進行型 MS に対し 2 年間にわたる二重盲検 RCT を行い、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone ; ACTH) の筋注とシクロホスファミド (cyclophosphamide ; CPA) 経口投与を併用し、PE 群 (20 例) と sham PE 群 (20 例) を比較検討したが、Kurtzke の総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) スコアに差はなく無効であると結論した (エビデンスレベル II)⁶⁾。

Canadian Cooperative MS Study Group が行った MS 168 例に対する大規模 RCT では、CPA 静注と経口ステロイド (55 例)、PE 単独 (57 例)、プラセボと sham PE (56 例) の 3 群を 30 か月にわたって検討し、その結果、Kurtzke の EDSS スコアに差は認めていない (エビデンスレベル II)⁷⁾。

これらの比較試験の結果から、PE は慢性進行型 MS に対して治療効果を認めないものと結論した。

文献

- 1) Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, et al. Chronic progressive multiple sclerosis : double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology*. 1985 ; 35 (3) : 312-319.
- 2) Tindall RS, Walker JE, Ehle AL, et al. Plasmapheresis in multiple sclerosis : prospective trial of pheresis and immunosuppression versus immunosuppression alone. *Neurology*. 1982 ; 32 (7) : 739-743.

表1 慢性進行型多発性硬化症に対する血漿交換療法(PE)の主な比較試験

年代	報告者	研究	症例数	評価	治療	有効例	エビデンスレベル
1982	Tindall ら	比較試験	20 例	有意差なし	AZT 単独治療群(10 例) AZT・PP の併用群(10 例)	2/7 例 1/7 例	III
1983	Hauser ら	比較試験	58 例	有意差なし	ACTH 単独投与群(20 例) ACTH・大量 CPA の併用群(20 例) ACTH・少量 CPA・PE の併用群(18 例)	4/20 例 16/20 例 9/18 例	III
1985	Khartri ら	比較試験	54 例	有効	少量 CPA・PSL・PE の併用群(26 例) 少量 CPA・PSL・sham PE の併用群(29 例)	14/26 例 8/29 例	III
1985	Gordon ら	比較試験	20 例	有意差なし	PSL・AZT・PE の併用群(10 例) PSL・AZT・sham PE の併用群(10 例)	7/10 例 3/10 例	III
1989	Trouillas ら	比較試験	30 例	有意差なし	CPA・PSL の併用群(10 例) CPA・PSL・PE の併用群(10 例) 対照群(10 例)	6/10 例 9/10 例 0/10 例	III
1989	Weiner ら	二重盲検 RCT	40 例	有意差なし	ACTH・少量 CPA・PE の併用群(20 例) ACTH・少量 CPA・sham PE の併用群(20 例)		II
1991	Canadian Cooperative MS Study Group	二重盲検 RCT	168 例	有意差なし	CPA 静注・経口 PSL の併用群(55 例) PE 単独治療群(57 例) placebo・sham PE 群(56 例)		II
1995	Vamvakas ら	メタ解析		検討を要す	過去の RCT のメタ解析		
1996	Sørensen ら	ランダム化単純盲検	11 例	有意差なし	AZT 併用の二次性進行型 MS(11 例) MRI で有効性を検討 最初 6 か月是对症療法, 3 か月経過観察, 3 か月 PE 治療 最初 3 か月 は PE 治療, 3 か月経過観察, 6 か月対症療法		II

ACTH : adrenocorticotrophic hormone(副腎皮質刺激ホルモン)

AZT : azathioprine(アザチオプリン)

CPA : cyclophosphamide(シクロホスファミド)

MS : multiple sclerosis(多発性硬化症)

PE : plasma exchange(血漿交換療法)

PP : plasmapheresis(血漿浄化療法)

PSL : prednisolone(プレドニゾロン)

RCT : randomized controlled trial(ランダム化比較試験)

- 3) Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Immunosuppression and plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Design of a clinical trial. Arch Neurol. 1983 ; 40(11) : 687-690.
- 4) Gordon PA, Carroll DJ, Etches WS, et al. A double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1985 ; 12(1) : 39-44.
- 5) Trouillas P, Neuschwander P, Nighoghossian N, et al. [Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. An open study comparing 3 groups : cyclophosphamide, cyclophosphamide-plasmapheresis and control subjects. Results after 3 years]. Rev Neurol (Paris). 1989 ; 145(5) : 369-377.
- 6) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. Neurology. 1989 ; 39(9) : 1143-1149.
- 7) Canadian Cooperative MS Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. Lancet. 1991 ; 337(8739) : 441-446.
- 8) Khatri BO, McQuillen MP, Hoffmann RG, et al. Plasma exchange in chronic progressive multiple

- sclerosis : a long-term study. *Neurology*. 1991 ; 41(3) : 409-414.
- 9) Vamvakas EC, Pineda AA, Weinschenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apher*. 1995 ; 10(4) : 163-170.
- 10) Sørensen PS, Wanscher B, Szpirt W, et al. Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity : a randomized single-masked cross-over pilot study. *Neurology*. 1996 ; 46(6) : 1620-1625.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Blood Component Removal or Plasmapheresis or Plasma Exchange) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 112 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (血液浄化 or 免疫吸着 or プラズマフェレーシス or 血漿交換 or 血液濾過 or 血液透析濾過) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 80 件

CQ 2-3

血漿浄化療法はどのような場合に使用するか

推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の急性増悪期の治療としてのステロイドパルス療法の効果が不十分な症例において、血漿浄化療法 (plasmapheresis ; PP) は早期より積極的に用いるべき治療法である。一般に、MS の急性増悪期にステロイドパルス療法が行われるが、治療にもかかわらずステロイド治療に抵抗性を示し、急性増悪期からの脱却が困難なことがある。このような症例では PP の適応を考慮する。また、合併症や副作用のためにステロイド治療が施行できない症例で PP を施行する。

PP, なかでも血漿交換療法 (plasma exchange ; PE) は急性増悪期にステロイド療法の効果が不十分な症例に対して適応がある (グレード B)。

背景・目的

PP は、① 再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) の急性増悪期の症例、② ステロイド治療を施行したが十分な効果が得られない症例、③ 合併症や副作用のためにステロイド治療が施行できない症例が対象となる。

解説・エビデンス

Weinshenker らはステロイドパルス療法が無効であった MS を含む中枢性脱髄疾患に PE を施行し、PE 群 8/11 例、sham PE 群 1/11 例で有効であった。無効例に対して cross-over trial を施行したところ、PE 群では短期で 8/19 例に改善がみられたことから、PE は急性増悪期の治療として、パルス療法の効果が不十分な症例において積極的に用いるべき治療であると結論した (エビデンスレベル II)¹⁾。

再発寛解型 MS に対する免疫吸着療法 (immunoabsorption plasmapheresis ; IAPP) の治療効果に関するランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) はない。Schmitt らは IAPP と PE とを比較し、IAPP は PE とほぼ同等の治療効果が得られるものと報告し、IAPP は PE に比較し副作用が少ないことから MS 増悪期の治療として推奨している²⁾。しかし、多くの IAPP の症例報告ではその有効性を認めているが、いずれもエビデンスレベルは低い。

文献

- 1) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999 ; 46(6) : 878-886.
- 2) Schmitt E, von Appen K, Behm E, et al. Immunoabsorption with phenylalanine-immobilized polyvinyl

alcohol versus plasma exchange-A controlled pilot study in multiple sclerosis. Ther Plasmapheresis. 1993 ; 12 : 239-242.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Blood Component Removal or Plasmapheresis or Plasma Exchange) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 112 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (血液浄化 or 免疫吸着 or プラズマフェレーシス or 血漿交換 or 血液濾過 or 血液透析濾過) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 80 件

CQ 2-4

血漿浄化療法はどのように実施するか

推奨

血漿浄化療法(plasmapheresis; PP)は、再発寛解型の多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の急性増悪期、ステロイド治療抵抗性の症例に対して保険適用を受けている。血漿交換療法(plasma exchange; PE)あるいは免疫吸着療法(immunoabsorption plasmapheresis; IAPP)は、隔日2~3回/週、7回/月まで施行可能であり、一連の病態に対して3か月間に限りその適用が認められている。

以下に、現在までの臨床的治療結果ならびに日本アフェレシス学会の推奨を紹介する。

[保険適用]PEあるいはIAPPの回数は7回/月まで(一連の病態に対して3か月間に限り適用)、隔日2~3回/週(2週間まで)(**グレードC1**)。

背景・目的

MSに対するPPの実際に関して十分な検討が行われていないのが現実である。MS急性増悪期にPPを何回行うかに関して一定の意見はない。PPの療法別の治療効果に関して、PEはランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)が行われ、その有効性について確認されているが、長期的な予防効果はない(エビデンスレベルⅡ)^{1,2)}。IAPPのRCTは行われていないが、SchmittらはPEとIAPPを比較し、IAPPはPEとほぼ同等の治療効果を認めている(エビデンスレベルⅢ)³⁾。一方、慢性進行型MSに対して血漿浄化療法は無効であると結論している(エビデンスレベルⅡ)⁴⁾。

解説・エビデンス

再発寛解型MSに対する血液浄化療法(主にPE)の治療効果は認められているが(エビデンスレベルⅡ)^{1,2)}、PEならびにIAPPの回数、血漿処理量、抗凝固薬などに関する具体的な治療法についての検討は十分に行われていない。以下に、日本アフェレシス学会の推奨する治療法を紹介する。

1. 血漿浄化療法(PP)の処理回数

患者の状態に応じて1か月間に7回まで施行可能(保険適用)であるが、通常は1週間に2~3回、隔日に施行し、状況により翌週に2~3回さらに施行する。IAPPの連日施行は血中フィブリノゲンを著明に低下させるため、連日3日以上以上の施行は避けるべきである。

2. 治療法別の血漿処理量

1) 単純血漿交換療法(simple plasma exchange; SPE)

主に膜型血漿分離器を使用することが多い。1回の血漿処理量は、2,000~4,000 mL(40~50 mL/kg)で、多くは3,000 mL前後を目標に行われる。通常、置換液として乳酸加リンゲルに5%ヒトアルブミン製剤あるいは新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma; FFP)を用いる。

2) 二重膜ろ過療法(double filtration plasmapheresis ; DFPP)

一次膜に血漿分離器，二次膜に血漿分画器を設置する．1回の血漿処理量は血清 IgG の約 70% 除去を目標とする．例えば，体重 40 kg では 1,500~2,500 mL，体重 50 kg では 2,000~3,000 mL，体重 60 kg では 2,500~3,500 mL が目標となる．通常，置換液としてヒトアルブミン製剤を使用する．

3) 免疫吸着療法(immunoabsorption plasmapheresis ; IAPP)

血漿分離器，吸着カラム〔MS ではイムソバ TR350, PH350(旭化成クラレメディカル)〕を使用する．1回の血漿処理量は，1,500~2,000 mL(40 mL/kg)，多くは 2,000 mL 前後を目標とする．血液流量は最大で 100 mL/分，血漿処理流量は最大で 20 mL/分で行う．IAPP では置換液としてヒトアルブミン製剤あるいは FFP を使用することがないのが利点である．

3. 抗凝固薬

PP の施行にあたり血液凝固を阻止する抗凝固薬の使用が不可欠である．凝固は血漿分離される以前の血液凝固と血漿分離後の血漿の凝固に分けられる．体外循環路の凝固は凝固薬の活性化，血小板活性化が重要な働きをする．

膜分離用抗凝固薬としてはヘパリン(heparin ; HP)，低分子ヘパリン(low molecular weight heparin ; LMWH)，メシル酸ナファモスタット(nafamostat mesilate ; NM)などが用いられる．遠心分離用抗凝固薬としてはクエン酸ナトリウムを主とするクエン酸ブドウ糖(acid citrate dextrose ; ACD)液が用いられる．

4. 血漿浄化療法の禁忌

PP の絶対的禁忌はないが，体外循環を使用するため，以下の場合には相対的禁忌となる．

- ① 出血症状：脳出血，肺出血，消化管出血，止血困難な部位の出血など
- ② 循環不全状態：心不全，致死的な不整脈の合併など
- ③ 感染症：重篤な感染症など
- ④ 低体重：小児，高齢者などで体重 20 kg 以下など

しかし，最近では高性能の血液分離器が開発され，低体重児でも対応可能となっている．

文献

- 1) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1989 ; 3 (9) : 1143-1149.
- 2) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 ; 46(6) : 878-886.
- 3) Schmitt E, von Appen K, Behm E, et al. Immunoabsorption with phenylalanine-immobilized polyvinyl alcohol versus plasma exchange-A controlled pilot study in multiple sclerosis. *Ther Plasmapheresis*. 1993 ; 12 : 239-242.
- 4) The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative MS Study Group. *Lancet*. 1991 ; 337(8739) : 441-446.
- 5) 日本アフェレシス学会編. アフェレシスマニュアル 血漿浄化による難治疾患の治療(クリニカルエンジニアリング別冊). 秀潤社. 1999.
- 6) 塩川優一. 日本におけるプラズマフェレシス(この 10 年の歩み). 日本アフェレシス学会編. プラズマ

フェレシスマニュアル '93. 中外医学社. 1993. p.1-12.

- 7) 山家敏彦, 樋口直仁. 置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法. 日アフェレシス会誌. 1995 ; 14 (3) : 342-347.
- 8) Henze TH, Prange HW, Talartschik J, et al. Complications of plasma exchange in patients with neurological diseases. Klin Wochenschr. 1990 ; 68(23) : 1183-1188.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Blood Component Removal or Plasmapheresis or Plasma Exchange) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Validation Studies[ptyp] OR systematic[sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 112 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (血液浄化 or 免疫吸着 or プラズマフェレーシス or 血漿交換 or 血液濾過 or 血液透析濾過) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 80 件

CQ 2-5

血漿浄化療法にはどのような副作用があるか

回答

血漿浄化療法(plasmapheresis ; PP)に伴う副作用は、①体外循環に起因する副作用(血漿分離器装置など、あるいは操作する手技的な問題)、②補充液・置換液に起因する副作用、③その他に起因する副作用に分けられる¹⁾。

頻度の高い副作用としては①低血圧、②低蛋白血症、③発熱・悪寒・戦慄、④溶血、⑤低Ca血症、⑥血小板減少、⑦悪心・嘔吐、⑧蕁麻疹・アレルギーなどがある²⁾。

解説・エビデンス

主に血漿交換療法(plasma exchange ; PE)に伴う副作用を表1に示す。

1. 体外循環に起因する副作用

1) ブラッドアクセス

血液流量は50~100 mL/分程度を目標とするため、血管確保は正中静脈、大腿静脈への穿刺法が用いられるが、長期治療の必要性のある場合では鎖骨下静脈、内頸静脈にカテーテルを留置する方法が選択される。副作用としては、穿刺部位の血腫、カテーテル血栓、気胸、凝固、接続部位の漏れ・外れなどがある。

2) 抗凝固薬

抗凝固薬の過剰使用により出血傾向、過少使用では回路や膜が凝固し、血漿分離効果の低下、クエン酸ブドウ糖(acid citrate dextrose ; ACD)液の使用では低Ca血症、代謝性アルカローシスをきたすことがある。

3) 血漿分離膜・回路などの機材

血漿分離膜の素材によって補体は活性化し、インターロイキン(interleukin ; IL)-1を産生して発熱、血管拡張、血圧低下をきたすことがある。

4) 有効循環血漿量の低下

体外循環回路に血液が引き込まれ、回路内の生理食塩液が血管内に入り血中アルブミン濃度が低下し、浸透圧が低下して血管内の水分が血管外に移動、血管内濃縮が起こり有効循環血漿量が低下する。

5) その他

空気塞栓、低体温、溶血などがある。

2. 補充液・置換液に起因する副作用

1) 感染症

臨床に供給される血液製剤はスクリーニング検査を通過したものであるが、稀にB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus ; HBV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus ; HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus ; HIV)に感染する場合もあり、ヒトT細

表1 血漿交換療法に伴う副作用

体外循環に起因する副作用 ブラッドアクセス 抗凝固薬 血漿分離膜・回路 有効循環血漿量の低下 その他	穿刺部位の血腫，カテーテル血栓，気胸，接続部の外れなど 出血傾向，回路の凝固など IL-1産生(発熱，血管拡張)，ブラジキニン(血圧低下) 浸透圧低下，アルブミン低下など 空気塞栓，低体温，溶血など
補充液・置換液に起因する副作用 感染症 クエン酸反応 アナフィラキシー反応	血液製剤による感染症(HBV，HCV，HIV，HTLV-1など) 低Ca血症，代謝性アルカローシスなど ショック，蕁麻疹，発熱，悪心，嘔吐など
その他に起因する副作用	ホルモン，ビタミンの喪失など

胞白血病ウイルス(human T-cell leukemia virus；HTLV)-I，EBウイルス(Epstein-Barr virus；EBV)，ヒトパルボウイルスB19などに感染する危険性は完全には否定できない。

2) クエン酸反応

新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma；FFP)中には抗凝固薬であるクエン酸リン酸ブドウ糖(citrate phosphate dextrose；CPD)液あるいはACD液が含まれるため，多量に投与すると血中Caイオンがキレートされ低Ca血症に陥ることがある。またクエン酸は代謝されて重炭酸となり代謝性アルカローシスを生ずることがある。クエン酸中毒では，初期に口・四肢末梢のしびれ，こわばり，悪心，嘔吐，さらに重症化すると痙攣，意識障害をも生ずる。

3) ショック・過敏症

稀にショック症状や呼吸困難，胸内苦悶，皮膚紅潮，血管浮腫，喘鳴などのアナフィラキシー反応を生ずる。

4) 濃度的不均衡

循環血漿量の増加・低下などのバランス破綻が生じた場合，置換液蛋白濃度と患者血漿蛋白濃度との差異が生じた場合では，膠質浸透圧の変動が顕著となり，循環血漿量の急激な増加・減少により血圧上昇，低下，肺水腫，心不全を生ずることがある。

5) その他

FFPの蛋白変性，輸血に関連した急性肺障害，輸血後紫斑病などがある。

3. その他に起因する副作用

頻回のPEでは，ホルモン，ビタミン(B₁₂，B₆，A，C，E)，服薬中の薬剤などが喪失する。

4. PPによる頻度の高い副作用

①低血圧，②低蛋白血症，③発熱・悪寒・戦慄，④溶血，⑤低Ca血症，⑥血小板減少，⑦悪心・嘔吐，⑧蕁麻疹・アレルギーなどがある²⁾。

その他の副作用として，頭痛，貧血，気分不快，顔色不良，ほてり，胸痛，腹痛，下痢，血圧上昇，咳，呼吸困難，眼瞼浮腫，心悸亢進，頻脈，徐脈，不整脈，めまい，異常発汗，

知覚異常，振戦，耳鳴り，発疹，痒みなどを認めるが，これらはいずれも一時的で軽微なものが多い²⁾。

5. 治療法別の副作用

中枢性脱髄性疾患に対する PE の副作用では，ブラッドアクセスに伴うもの，悪心，低血圧，貧血，しびれなどがある⁵⁻⁷⁾。一方，血漿吸着療法 (immunoabsorption plasma pheresis ; IAPP) では置換補充液を使用しないため PE に比較して副作用の出現は少ない。MS に対する IAPP の副作用は主に体外循環に起因するもので，血圧低下，ブラッドアクセス関連などがある。

文献

- 1) 平山浩一，小山哲夫. 血漿交換療法に伴う副作用；血液浄化療法 上巻-基礎理論と最新臨床応用. 日臨. 2004 ; Suppl : 319-322.
- 2) 塩川優一. 日本におけるプラズマフェレシス(この 10 年の歩み). 日本アフェレシス学会編. プラズマフェレシスマニュアル '93. 中外医学社. 1993. p.1-12.
- 3) 山家敏彦，樋口直仁. 置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法. 日アフェレシス会誌. 1995 ; 14 (3) : 342-347.
- 4) 関口定美，池淵研二. 副作用. 日本アフェレシス学会編. アフェレシスマニュアル 血漿浄化による難治疾患の治療(クリニカルエンジニアリング別冊). 秀潤社. 1999. p.139-142.
- 5) Henze TH, Prange HW, Talartschik J, et al. Complications of plasma exchange in patients with neurological diseases. *Klin Wochenschr.* 1990 ; 68(23) : 1183-1188.
- 6) The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative MS Study Group. *Lancet.* 1991 ; 337 : 441-446.
- 7) Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999 ; 46(6) : 878-886.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Blood Component Removal or Plasmapheresis or Plasma Exchange) AND (complications or "adverse effects" or "side effects") AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 69 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(血液浄化 or 免疫吸着 or プラズマフェレーシス or 血漿交換 or 血液濾過 or 血液透析濾過) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) AND (PT = 会議録除く) = 80 件