

解 説

小児疾患とアフェレシスを企画するにあたって

伊丹 儀 友^{*1}・植 村 進^{*2}^{*1} 日鋼記念病院腎センター, ^{*2} 同臨床工学室

Overview of Therapeutic Apheresis in Children : Opening Remarks

Noritomo Itami^{*1} and Susumu Uemura^{*2}^{*1} *Kidney Center and* ^{*2} *Department of Clinical Engineering, Nikko Memorial Hospital*

Summary Therapeutic apheresis, which presents a number of technical challenges in children, has become more popular over the past thirty years. Our increasing understanding of the molecular pathogenesis of difficult to treat diseases provides adequate reasoning for the use of apheresis in treating these conditions. These reviews will present an introduction discussing various currently accepted indications for therapeutic apheresis in children and address the technical considerations necessary to provide safe and effective apheresis.

Key words: therapeutic apheresis, children, dilated cardiomyopathy, focal segmental glomerulosclerosis, Kawasaki disease, acute liver failure, sepsis

1. はじめに

近年、アフェレシス療法は装置や使用物品の確立により多種類の治療が普及してきている。江口¹⁾は肝不全症例に対し PDF (plasma filtration with dialysis) を施行し、MELD スコア 30~39 の重症例に対して有効であったことを報告している。PDF はアルブミン篩係数 0.3 のエバキュアー EC-2A (川澄化学) を用いて血漿交換を行いながら、中空糸外側に CHDF と同様に補充液を灌流させ、補液回路から側管を使用し新鮮凍結血漿 (FFP) を投与するアフェレシス治療である。このようにアフェレシス治療では新しい施行方法や試みが常に行われている。新しい試みによる適応疾患も増加してきており、1985 年のアフェレシス治療保険適応疾患はわずか 6 疾患であった²⁾。現在 (2014 年) では、約 30 種の疾患 (血漿交換療法 : 25 疾患, 吸着式血液浄化法 : 3 疾患, 血球成分除去療法 : 4 疾患) が診療報酬請求できるようになった (表 1)。このことは、施行方法の進歩や製品の新規開発とつながっている。

経験と研鑽によるアフェレシス治療の安全性と質を高める目的で創設された日本アフェレシス学会認定施設は 73 施設 (2014 年 1 月 1 日) となり、2002 年の 47 施設よりも増加している²⁾。

2. 小児におけるアフェレシス

アフェレシス治療では一般名称「多用途血液処理用装置」と呼ばれる血液ポンプと各種治療ごとに使用される複数のポンプ、抗凝固剤を投与するシリンジポンプ、圧力監視やバランス制御などの安全機構からなる装置を使用する。近年 1 mL/min から設定が可能な血液ポンプや 0.01 L/h から設定可能なポンプなどの装置を各メーカーが開発し、日本各地の病院で使われるようになってきた。表 2 に小児のアフェレシスに対応可能な血液浄化装置を示す。各種血液浄化器や血液回路の低容量化 (表 3), flexible double lumen catheter の性能向上などにより、小児においてもアフェレシス治療は成人と同様に比較的 safely に施行可能となった^{3~5)}。しかしながら、施設単位では一般にアフェレシス治療を受ける症例数は他の治療法に比べ少ない。小児領域に限定した場合はさらに症例数が少なくなる。そのため小児におけるアフェレシス治療は成人の施行に模して、適応および開始時期、方法、施行条件などについては担当医や各施設の経験に基づいて行われることが多い。

さらに小児においては、①体外循環量が循環血液量に比較して相対的に大きくなり、患児への循環動態に与える影響は成人に比べ大きい。体外循環量が循環血

表1 アフェレシスの保険適応疾患（医科点数表より改変）

血漿交換療法の適応		
多発性骨髄腫	術後肝不全	家族性高コレステロール血症
マクログリブリン血症	急性肝不全	閉塞性動脈硬化症
劇症肝炎	多発性硬化症	中毒性表皮壊死症
薬物中毒	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	スティーブンス・ジョンソン症候群
重症筋無力症	ギラン・バレー症候群	インヒビターを有する血友病
悪性関節リウマチ	天疱瘡・類天疱瘡	同種腎移植・同種肝移植
全身性エリテマトーデス	巣状糸球体硬化症	慢性C型ウイルス肝炎
血栓性血小板減少性紫斑病	溶血性尿毒症症候群	川崎病
重度血液型不適合妊娠		
吸着式血液浄化法の適応		血球成分除去療法の適応
エンドトキシン血症であるもの又はグラム陰性菌感染症が疑われるもの		潰瘍性大腸炎
肝性昏睡		関節リウマチ
薬物中毒		クローン病
		膿疱性乾癬

表2 小児アフェレシスに対応可能な血液浄化装置の例

型式	ACH-S	TR55X/JUN55X	KM-9000
メーカー	旭化成メディカル	東レ・メディカル JUNKEN MEDICAL	川澄化学工業
用途	CHDF, PE, PA, DFPP, LCAP, CART	CHDF, PE, PA, DHP, 個別運転	CHDF, PE, PP, DFPP, DF-Thermo, DHP, CART
ポンプ 血液	1~250 mL/min	1~250 mL/min	1~250 mL/min
濾過（血漿分離）	0.01~6.00 L/h	0.01~6.00 L/h	0.06~15.00 L/h
透析液（ドレージ）	0.01~6.00 L/h	0.01~4.00 L/h	0.01~10.00 L/h
補充液	0.01~6.00 L/h	0.01~3.00 L/h	0.01~5.00 L/h
シリンジ	0.1~15.0 mL/h	0.1~15.0 mL/h	0.5~15.0 mL/h
加温器	35~40℃	30~38℃	36~45℃
プライミング方式	オート	マニュアル	オート
制御機構	全重量方式	容量方式	分割重量方式

表3 小児アフェレシスで使用されるモジュールの血液容量

用途	名称	血液容量 (mL)	メーカー
膜型血漿分離器	プラズマフロー® OP-02W	25	旭化成メディカル株式会社
	プラズマキュア® PE-02	25	川澄化学工業株式会社
	サルフラックス® FP-02	25	株式会社カネカメディックス
吸着型血液浄化用浄化器	トレミキシン® PMX-01R	8	東レ・メディカル株式会社
	トレミキシン® PMX-05R	40	東レ・メディカル株式会社
血球細胞除去用浄化器	セルソーバー® EI	90	旭化成メディカル株式会社
	アダカラム®	130	株式会社 JIMRO

液量の10%を超える場合には血液やアルブミン製剤を使用して施行することが必要となり、低血圧を呈している病態ではアフェレシス治療開始・施行にあたっては細心に注意が必要となる。②効率の良いアフェレシス治療には安定した血流量の確保が不可欠である。しかし、小児では血管が細く、その確保が困難なことが多い。脱血不良による回路内凝固などによる頻回なアフェレシス治療の中断は、時として期待した効果が得られない原因となる。③小児では低体温になりやす

く、保温に十分注意する。④低リン血症や低カリウム血症など電解質異常の発症およびFFPを使用した血漿交換療法の場合、低Ca血症の発症などにも注意するなどの配慮が必要となる^{4,5)}。

3. 小児アフェレシスの現況

今回年少児にも罹患することが比較的多く、重篤となりアフェレシス療法が試みられている疾患を選び、エキスパートに現状を概説していただいた。病因が解

明されるとともにより特異的な治療方法へと変わっていくと思われるが、小児各疾患におけるアフェレシス療法の最新の現況である。本特集を参考に成人のアフェレシス療法に長けているが、小児の経験が無くとしり込みをされていた医療関係者も是非小児科の専門医と協力して身近に発生した重篤な小児を救命していただきたいと思う。執筆者の先生にはできるだけ実地面についても詳しく述べていただいた。

救急領域では、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) に対するアフェレシス治療として、膜分離や吸着技術と CRRT (continuous renal replacement therapy) を組み合わせた多種多様な施行方法の検討がなされている。松田ら⁶⁾はいち早く PMMA 膜の吸着特性に着目し、PMMA-CHDF における humoral mediator 除去効果および CRRT における膜素材の重要性を報告している。北山浩嗣先生 (静岡県立こども病院腎臓内科) に新生児・小児の敗血症に対するポリミシン B を使用したエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) について概説していただいた。敗血症の治療中で、カテコラミン不応性となりショックとなった症例に体外循環を取り、エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) を施行する判断には勇気がある。効能・効果について様々な側面から述べていただいた。

芦田明先生 (大阪医科大学医学部泌尿生殖・発達医学講座小児科) に「aHUS とアフェレシス」について概説していただいた。溶血性尿毒症症候群 (HUS) のほとんどは志賀毒素産生性腸管出血性大腸菌によるものである。HUS ではアフェレシス療法は腎障害憎悪を阻止するうえで有効でないとされている。しかし、生後 6 か月未満、家族発生例、再発例などに認められる非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) では、治療効果のある症例もあり、アフェレシス療法が行われてきた。最近 aHUS における補体制御因子の異常が報告され、ヒト抗 C5 モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブの使用も認められてきた。aHUS の診断とアフェレシス治療とエクリズマブの使用についても述べていただいた。

近本裕子先生 (東京女子医科大学腎臓小児科) には「巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の腎移植—血漿交換療法 (PE) と薬物治療とのコンビネーション—」について概説していただいた。FSGS は小児において様々な治療に抵抗する難治性ネフローゼ症候群の原因の多くを占め、末期腎不全に進行する。また、腎移植

後にもよく再発しその率は 30~40% と高く、再発例は早晚移植脱落に至る。腎移植後早期に蛋白尿の出現を認めることから、液性因子の存在が疑われ、アフェレシス療法が試みられ、積極的に施行することで蛋白尿の減少が認められている。現在ではその効果は米国アフェレシス学会 (ASFSA) の評価でも再発 FSGS ではまず第一に選択すべき治療方法と推奨されている。最近移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) を合併した FSGS 再発例に対してリツキシマブを投与し寛解を得た症例より、リツキシマブの難治性ネフローゼ症候群への投与が試みられ、有効性ととも最近本邦でも保険適応が認められた。アフェレシス療法とリツキシマブ投与についても述べていただいた。本邦で FSGS ばかりではなく膜性腎症や微小変化型の難治性ネフローゼ症候群を呈する脂質異常症を認めるものに対し、アフェレシス治療としてデキストラン硫酸セルロースカラムによる LDL 吸着療法も効果があると報告されている⁷⁾。

0~4 歳の子どもの多く、特に 1 歳前後の赤ちゃんがかかりやすい原因不明の病気である川崎病は 2012 年診療報酬ではアフェレシス療法の保険適応となり、2013 年に改訂された「川崎病急性期の治療ガイドライン」においても、大量ガンマグロブリン静注療法不応例の治療手段としての血漿交換療法施行はコンセンサスを得ている。川崎病では大量ガンマグロブリン静注療法に不応で冠動脈病変を形成する患者が 10% 前後存在する。その原因としてサイトカインストームが大きな役割をしていると判断し、サイトカイン除去を目的としたアフェレシス療法を積極的に行ってきた森雅亮先生 (横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター) に「重症川崎病におけるアフェレシス~血漿交換療法の有用性~」として経験を述べていただき、最近話題となってきたインフリキシマブ (infliximab: IFX) 治療についても触れていただいた。

森口武史先生 (山梨大学医学部救急集中治療医学講座) には「小児拡張型心筋症とアフェレシス」について概説していただいた。重篤なうっ血性心不全や治療抵抗性の不整脈を呈する予後不良の疾患である小児拡張型心筋症は進行すると心移植しか治療法がなくなる。本症の発症進展に抗心筋自己抗体の存在が関与しているという報告に基づき成人ではアフェレシス療法が施行されていたが、小児ではほとんどなかった。心機能が低下した心不全において体外循環を行い、成果を上げている現状について述べていただいた。

服部憲幸先生（千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学，人工腎臓部）には「急性肝不全対する人工肝補助療法」について概説していただいた。肝不全となり，自然回復を待つか，肝移植を施行するまでの間，脳浮腫による死亡を避けて，肝性脳症から覚醒させ，出血や感染性合併症による死亡リスクを減少させるために，アフェレシス治療と持続的血液ろ過透析をどのようなタイミングでどう調節していくかについても述べていただいた。

4. おわりに

このように本特集では小児領域におけるアフェレシス治療の経験が豊富な先生方に治療指針および施行時の問題点や対策にも具体的に執筆していただいた。本特集で掲載されていない疾患においてもすでに小児領域で施行されているアフェレシスは多く存在すると思われる。今後別な機会に取り上げてみたい。本特集が日本小児科学会，日本肝臓学会，日本腎臓病学会，日本消化器学会，日本救急医学会などの関連学会と日本アフェレシス学会が密な連携のもと，安全で効果的な

そして必要な小児にタイミング良くにアフェレシス治療が提供される一助となることを期待したい。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 著者 (伊丹儀友) は中外製薬株式会社，大塚製薬株式会社より講演料を得ている。それ以外の開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 江口 豊: Plasma Dia-Filtration (PDF)—Plasma Filtraion with Dialysis—の効果と適応. ICU と CCU 2010 ; **34** : 125-9
- 2) 渋谷統寿: 序編 I-2. アフェレシス治療の誕生とその歴史, アフェレシスマニュアル第3版, 日本アフェレシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, pp.19-28
- 3) 志賀英敏: 小児領域における医工学治療の進歩. 腎と透析 2011 ; **70** : 401-5
- 4) 服部元史: 小児急性血液浄化療法の歩みとその実際. Clinical Engineering 2006 ; **17** : 964-73
- 5) 相馬 泉, 服部元史: 序編 II-5—IV. 小児に対する体外循環, アフェレシスマニュアル第3版, 日本アフェレシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, pp.184-91
- 6) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 他: 多臓器不全と血液浄化法. ICU と CCU 2001 ; **25** : 573-83
- 7) 保元裕一郎, 柚木 修, 春田隆秀, 他: 難治性ネフローゼ症候群に対するデキストラン硫酸アフェレシスの選択指標. 薬理と臨床 1996 ; **6** : 1373-6