

消化器疾患領域

クローン病

アフェレシスの方法	GMA			
アフェレシスの目的	異常に活性化した顆粒球や単球を吸着除去する			
推奨レベル	2B			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	4	9	20	12

疾患概念

クローン病は若年に発症する炎症性疾患であり、遺伝的素因、環境因子、腸内細菌の刺激により腸管粘膜の免疫の過剰を来すことにより発症するとされているが、未だ原因は明らかでない。消化管の口腔から肛門までのいずれにも炎症を来しうるが、特に回盲部が好発部位である。潰瘍性大腸炎と異なり、全層性の炎症を来し、狭窄・瘻孔・腹腔内膿瘍などの消化器合併症を来すのが特徴である。主症状としては腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状で、ときに虫垂炎に類似の症状、腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。

最新の治療状況

寛解導入療法として、栄養療法（経腸栄養療法）または薬物療法を行う。薬物療法は5-aminosalicylic acid (5-ASA) 製薬、副腎皮質ステロイド薬や抗TNF α 受容体拮抗薬が使用される。近年若年中等症の回盲部を中心とした炎症を有する症例には体内での代謝が早いステロイドであるブデソニドが使用可能となった。また抗TNF α 受容体拮抗薬抵抗例を中心にIL-12/23受容体拮抗薬であるウステクヌマブの使用も可能となっている。血球成分除去療法は薬物治療に抵抗する大腸に炎症の主座のある症例に保険承認されている。

アフェレシスの根拠

既存の薬物療法や栄養療法で改善しない大腸病変を有する活動期症例に対してGMAの有効性が証明され、2010年に保険適用となった。また施行方法についてはYoshimuraらが週2回法による早期寛解導入の有効性を報告した。一方でSandsらは、GMA群とShamカラム群間で有効性に差はないことを報告し、現時点ではクローン病に対して有効性を示した根拠のある研究はほとんどないのが現状である。寛解維持効果については、症例報告があるのみである。

施行上のポイント

栄養療法及び既存の薬物療法が無効または適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者に対して寛解導入目的で行う。クローン病に対する本治療法の単独での有用性、瘻孔や狭窄病変を有する症例での有用性、再発時の再導入療法としての有用性は確立されていないので注意が必要である。また治療効果がみられない場合に急速に悪化する可能性もあることに注意して使用すべきである。無効例では、ステロイド、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステクヌマブへの治療変更、あるいは外科手術を考慮する。寛解導入された後は5-ASA製剤や免疫調節薬、栄養療法で寛解維持を図る。

施行回数・終了のめやす

GMAは免疫吸着ビーズを充填したカラムにより主に顆粒球・単球を除去する。原則として、GMAは30 mL/分の流速で循環を行い、60分の治療時間で吸着除去を行う。また実施回数は、一連につき10回を限度として施

行するが、各治療の間隔に関する制限はない。

保険適用* 有

血球成分除去療法（吸着式及び遠心分離式を含む）は、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ（吸着式のみ）、クローン病、膿疱性乾癬または関節症性乾癬患者に対して次のアからエまでのとおり実施した場合に算定できる。

ア（潰瘍性大腸炎に関して、略）

イ（関節リウマチに関して、略）

ウ 栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者に対しては、緩解導入を目的として行った場合に限り算定できる。

エ（膿疱性乾癬に関して、略）

なお、当該療法の実施回数は、一連の治療につき10回を限度として算定する。

文 献

- 1) Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, et al: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. J Gastroenterol 2004; **39**(12): 1158-64
- 2) Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, et al: An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease. BMC Gastroenterol 2015; **15**: 163
- 3) Sands BE, Katz S, Wolfet DC, et al: A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. Gut 2013; **62**(9): 1288-94

消化器疾患領域

潰瘍性大腸炎

アフェレシスの方法	GMA, LCAP			
アフェレシスの目的	異常に活性化した顆粒球や単球などの白血球を吸着除去する			
推奨レベル	IB			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	13	110	38	30

疾患概念

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、糜爛や潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。その経過中に再燃と寛解を繰り返すことが多い。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理的要因の関与が考えられている。主症状は、血便や下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。他の症状としては腹痛、発熱などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睇炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）などの腸管外合併症を伴うことも少なくない。

最新の治療状況

原則として軽症及び中等症例では5-aminosalicylic acid (5-ASA) 製剤を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイドにて寛解導入を行う。免疫調節薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド抵抗や依存例ではタクロリムス、抗TNF α 受容体拮抗薬（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ）あるいは血球成分除去療法が行われる。寛解維持には5-ASA製剤が使用されるが、ステロイド依存例では免疫調節薬の使用も考慮する。また抗TNF α 受容体拮抗薬で寛解導入された場合は同じ薬剤で維持を図る場合が多い。血球成分除去療法の維持療法の有用性については、現在医師主導の臨床試験が行われている。

アフェレシスの根拠

日本では、中等症～重症の潰瘍性大腸炎に対して保険治療として用いられる。欧米で行われた sham カラムを用いた blinded RCT で、GMA の有効性は証明されなかった。一方、中等症～重症潰瘍性大腸炎に対する寛解導入効果についてメタアナリシスがあり、Zhu らはアフェレシス療法が安全性、ステロイド減量効果に優れていたと報告している。本邦からの報告では Yoshino らはアフェレシス療法がコルチコステロイドと比較して、臨床的寛解に有効であること（オッズ比 2.23；95% 信頼区間 1.38～3.60）、またアフェレシス療法はコルチコステロイドより有害事象の割合も低く安全であること（オッズ比、0.24；95% 信頼区間：0.15～0.37）を報告した。施行回数では、日本で行われた RCT（オープン試験）において、週2回法による早期寛解導入効果と寛解率の向上（54% vs 71%）が示された。保険適用外であるが、アフェレシス療法による UC に対する寛解維持効果の報告は少なく、現在本邦における多施設共同研究にてアフェレシス療法を月に2回施行する群と従来治療継続群に割り付け1年間の累積非再燃率を比較する試験が行われている。

施行上のポイント

通常週1回で行うが、症状の強い症例などは週2回で行った方が効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は他の治療へ変更する。重症例に行う場合は比較的早い時期から併用すべきであり、有効性の判定も早期に行うべきである。なお本治療は専門施設で行うのが望ましいとされている。原則として、GMA は 30

mL/分の流速で、LCAPは30～50 mL/分の流速で循環を行い、60分の治療時間で吸着除去を行う。

施行回数・終了のめやす

一連につき10回を限度とするが、劇症患者については、11回を限度として施行する。各治療の間隔に関する制限はない。一方で重症例・劇症例においては、治療初期において治療効果が認められなかった場合は、本治療に執着せず、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブへの変更、あるいは外科手術を考慮する。寛解導入された後は5-ASA製剤や免疫調節薬で寛解維持を図る。

保険適用*

有

血球成分除去療法（吸着式及び遠心分離式を含む）は、潰瘍性大腸炎の場合、次のとおり実施した場合に算定できる。潰瘍性大腸炎の重症・劇症患者及び難治性患者（厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の診断基準）に対しては、活動期の病態の改善及び緩解導入を目的として行った場合に限り算定できる。なお、当該療法の実施回数は、一連につき10回を限度として算定する。ただし、劇症患者については、11回を限度として算定できる。

文 献

- 1) Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al: A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; **135**(2): 400-9
- 2) Zhu M, Xu X, Nie F, et al: The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; **26**(8): 999-1007
- 3) Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al: Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014; **46**(3): 219-26
- 4) Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, et al: An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**(12): 2990
- 5) Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamikozuru K, et al: Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Gut Liver* 2012; **6**: 427-33
- 6) Sakuraba A, Sato T, Morohoshi Y, et al: Intermittent granulocyte and monocyte apheresis versus mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* 2012; **16**(3): 213-8

消化器疾患領域

急性肝不全

アフェレシスの方法	PE, on-line HDF, CHDF			
アフェレシスの目的	欠乏する血漿因子の補充 昏睡惹起物質の除去による昏睡からの覚醒			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	0	18	1

疾患概念

急性肝不全は広範な肝細胞壊死による、肝性昏睡、出血傾向を主症状とする症候群である。血液浄化を中心とした集中治療で肝臓が再生しない場合は、肝移植が最後の救命手段となる。本邦の診断基準では肝予備能が正常の肝臓が障害され、初発から8週以内に、プロトロンビン時間40%以下かINR値1.5以上を「急性肝不全」とし、肝性脳症I度以下を「非昏睡型」II度以上を「昏睡型」とし、初発症状から脳症II度以上出現まで10日以内を急性型、それ以降を「亜急性型」としており、急性型の救命率は43.7%で亜急性型は27.2%である。

最新の治療状況

世界的に最も信頼性の高い治療は肝移植で本邦ではドナー不足が深刻のため、移植の大半を生体肝移植が占める。成人では内科集中治療が中心となる。内科集中治療の主体はPEとHDF, CHDF, on-line HDFなどの血液浄化療法に加えステロイドパルス療法とその漸減である。

アフェレシスの根拠

PEは欠乏する凝固因子等の血漿成分の補充に安全で簡便な方法であるが、覚醒効果の限界は1980年代より指摘された。本邦ではOpolonのPAN膜透析以来、high performance membraneを用いた血液浄化法としてHDF, high flow CHDF, on-line HDFなどの方法が用いられており、高率の昏睡覚醒率を達成している。

施行上のポイント

血液浄化療法を施行可能な全身状態であるか確認し、十分な血流量がとれる位置にバスキュラーアクセスを挿入する。PEでは置換液としてFFPが用いられるため、FFP内のクエン酸により、低カルシウム血症を起こすので適宜カルシウムの補充を行う。電解質異常や代謝性アルカローシスを合併することもあり、HDなどの血液浄化法を併用することは有効な対策となる。血液浄化療法は透析液・置換液ともに腎不全用であるため、カリウム、リンの補充が必要である。

施行回数・終了のめやす

PEは施行翌日に出血の認められない程度のプロトロンビン時間を維持できるよう施行する。肝臓再生により漸減、離脱は可能である。移植にbridgeする場合は10回の制限回数を意識して、FFP投与を行いながら間隔をあけて施行する。HDFは意識が覚醒するまで連日施行し、その後状態が改善すれば漸減中止する。

保険適用* 有

劇症肝炎（急性肝不全昏睡型に該当）：当該療法の対象となる劇症肝炎については、ビリルビン及び胆汁酸の除去を目的に行われる場合であり、当該療法の実施回数は、一連につき概ね10回を限度として算定する。

急性肝不全：当該療法の対象となる急性肝不全については、プロトロンビン時間、昏睡の程度、総ビリルビン及びヘパプラスチンテスト等の所見から劇症肝炎または術後肝不全と同程度の重症度を呈するものと判断できる場合に限り、当該療法の実施回数は、一連につき概ね7回を限度として算定する。

文 献

- 1) 与芝真, 三條健昌, 井上昇, 他: 急性肝不全に対する血漿交換療法の効果と限界. 日本消化器病学会雑誌 1980; **77**: 1397-402
- 2) Yoshiba M, Yamada H, Yoshikawa Y, et al: Hemodiafiltration treatment of deep hepatic coma by protein passing membrane: case report. *Artif Organs* 1986; **10**: 417-9
- 3) Yoshiba M, Inoue K, Sekiyama K, et al: Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 1996; **20**: 1169-72
- 4) De Silvestro G, Marson P, Brandolese R, et al: A single institution's experience (1982-1999) with plasma-exchange therapy in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 2000; **23**: 454-61
- 5) Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al: Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1386-92
- 6) 荒田慎寿, 岩下眞之, 石川淳哉, 他: 急性肝不全に対する血液浄化療法 On-line HDF の臨床経験. 日本腹部救急医学会雑誌 2003; **23**: 865-73
- 7) Akdogan M, Camci C, Gurakar A, et al: The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher* 2006; **21**: 96-9
- 8) Hirasawa H, Oda S, Matsuda K: Continuous hemodiafiltration with cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Contrib Nephrol* 2007; **156**: 365-70
- 9) Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al: Artificial liver support system using large buffer volumes removes significant glutamine and is an ideal bridge to liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; **41**: 259-61
- 10) 井上和明, 与芝真彰: 治療の前提としての強力な人工肝補助療法. 日本腹部救急医学会雑誌 2009; **29**: 603-8
- 11) Inoue K, Watanabe T, Maruoka N, et al: Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; **42**: 4109-12
- 12) O'Grady J: Liver transplantation for acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; **26**: 27-33
- 13) Sugawara K, Nakayama N, Mochida S: Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; **47**: 849-61
- 14) 藤原慶一, 横須賀收, 織田成人, 他: 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価: 急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告. 肝臓 2012; **53**: 530-3
- 15) Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2525-34
- 16) 藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 他: 急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言: high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性. 肝臓 2014; **55**: 79-81
- 17) 市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治: 我が国における脳死肝移植医療の現状と問題点. 肝臓 2015; **56**: 79-87
- 18) Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al: High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016; **64**: 69-78
- 19) Yue-Meng W, Yang L-H, Yang J-H, et al: The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic de-compensation and acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int* 2016; **10**: 462-9
- 20) 持田智: 我が国における急性肝不全の実態. 日本内科学会雑誌 2016; **105**: 1463-71

消化器疾患領域

急性膵炎

アフェレシスの方法	CHDF, その他 (PDF 等)			
アフェレシスの目的	体液管理, 病因物質除去			
推奨レベル	2B			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	8	19	12	90

疾患概念

急性膵炎は、膵機能の破綻による膵臓の急性炎症である。成因はアルコール、胆石、高トリグリセライド血症（別記）などである。重症急性膵炎では他の隣接臓器に影響を与え、腹部コンパートメント症候群（abdominal compartment syndrome: ACS）を来す。さらに炎症性サイトカイン等の液性因子過剰産生により、血管透過性亢進、遠隔臓器障害を併発し、ICUにおける全身管理を必要とし死亡率、合併症率も高い。壊死部はしばしば被包化膵壊死（walled-off pancreatic necrosis: WON）を形成し、続発性膵感染が生命予後を左右する。

最新の治療状況

重症例ではICU管理下に十分な輸液と、人工呼吸器管理や血液浄化などの各種臓器不全、ACSの対策を行う。早期経腸栄養（48時間以内開始）の有用性が証明されている。予防的抗菌薬やタンパク分解酵素阻害薬投与、及び動注療法（保険適用外）のエビデンスは低い。胆石性膵炎では内視鏡的乳頭処置を考慮する。続発性膵感染は内視鏡や鏡視下での低侵襲手技による治療が主流になった。

アフェレシスの根拠

我が国ではCHDFが、腎補助やメディエーター除去を目的として施行され、ACSに対する有用性が示唆されているがRCTはない。より重症例でPDFも試みられている。

施行上のポイント

CHDFでは、サイトカイン吸着能を有するヘモフィルタであるPMMA膜が選択されることが多いが、今後はAN69ST膜が選択される可能性もある。施行条件の推奨は一定しないが、保険上、透析・置換液使用量は15~16L/日に制限されるため、他の輸液製剤を補充液として使用する等の工夫がなされる。PDFは急性膵炎そのものへの保険適用がないので注意が必要である。

施行回数・終了のめやす

保険上「急性腎不全」の有無にかかわらず、「重症急性膵炎」の病名で一連の治療につき8回までが認められている。通常、炎症性メディエーターの低下（IL-6値を参考にする施設もある）、血管透過性の改善が得られ、循環動態が安定し、腎障害などの臓器障害が改善すれば離脱する。

保険適用*

有

一連につき8回を限度とする。

文 献

- 1) Hu Y, Xiong W, Li C, Cui Y : Continuous blood purification for severe acute pancreatitis : A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; **98** : e14873
- 2) Wang G, Liu H, Xu L, et al : Effect of laparoscopic peritoneal lavage and drainage and continuous venovenous diahemofiltration on severe acute pancreatitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017 ; **27** : 1145-50
- 3) Guo H, Suo DW, Zhu HP, et al : Early blood purification therapy of severe acute pancreatitis complicated by acute lung injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016 ; **20** : 873-8
- 4) Chu LP, Zhou JJ, Yu YF, et al : Clinical effects of pulse high-volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. *Ther Apher Dial* 2013 ; **17** : 78-83
- 5) Zhang J, Yuan C, Hua G, et al : Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis : attenuated by continuous blood purification treatment. *Int J Artif Organs* 2010 ; **33** : 706-15
- 6) Yang C, Guanghua F, Wei Z, et al : Combination of hemofiltration and peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010 ; **39** : 16-9 ; PubMed PMID : 19752769
- 7) Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, et al : Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005 ; **11** : 4815-21
- 8) Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD : Effects of time interval for hemofiltration on the prognosis of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003 ; **9** : 373-6
- 9) Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, et al : Early continuous veno-venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension : retrospective review of 10 years' experience. *Ann Intensive Care* 2012 ; **2**(Suppl 1) : S21
- 10) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al : Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter. *Ther Apher Dial* 2005 ; **9** : 355-61
- 11) Xu J, Tian X, Zhang C, et al : Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration. *Hepatogastroenterology* 2013 ; **60** : 1749-52
- 12) 森口武史, 平澤博之, 織田成人, 他 : 重症急性膵炎に対する持続的血液濾過透析. *救急医学* 2002 ; **26** : 803-8
- 13) 五月女隆男, 江口豊 : 重症急性膵炎に対する新しい血液浄化法 plasma dia-filtration の有用性. *胆と膵* 2006 ; **27** : 45-50
- 14) 古屋智規 : 急性膵炎と plasma filtration with dialysis (PDF). *日アフエレス学会誌* 2017 ; **36** : 171-4

消化器疾患領域

高トリグリセライド血症に伴う急性膵炎

アフェレシスの方法	PE, CHDF			
アフェレシスの目的	血中トリグリセライドの除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	2	5	29	98

疾患概念

高トリグリセライド (triglyceride: TG) 血症は、TG の産生増加や代謝低下によって起こる病態であり、一次性的原因 (家族性高 TG 血症, 家族性複合型高脂血症, 家族性高 β リポタンパク血症) と、二次性的原因 (糖尿病, 慢性腎臓病, ネフローゼ, 甲状腺機能低下症, 妊娠, inactivity, 高炭水化物食, アルコール過剰摂取, 薬剤 (ステロイド, 胆汁酸吸着薬, 降圧薬, エストロゲン, レチノイド, 利尿薬, レトロウイルス薬)) が挙げられる。著しい TG 高値は、TG 代謝に関する先天異常のある患者に二次性的原因が加わったときに起こりやすい。急性膵炎は、TG が 500~1,000 mg/dL を超えた場合に発症する可能性がある。

最新の治療状況

高 TG 血症による急性膵炎では、完全静脈栄養、絶飲食、カロリー制限が行われている。インスリンはリポタンパクリパーゼ (LpL) を活性化するため、糖尿病患者に対しては使用される。ヘパリンは LpL 分泌を促進し TG 分解を促進するが、膵炎に関連した出血を助長するため、その適応には異論がある。

アフェレシスの根拠

PE によって血中 TG 値を低下させ、不足する LpL やアポリポタンパクを補充することができる。

複数の症例報告と case series, さらに 1 つの non-randomized CT が、高 TG 血症による急性膵炎の治療効果を検討しており、PE 1 回による TG の低下率は 49~80% と報告されている。PE によって血中 TG 値は迅速に低下する一方、その効果は一時的であるため、適切な高脂血症治療が必要である。

PE に関する唯一の CT では、PE は死亡率、合併症発生率に関係しなかったが、症例数が少なく 2 群の比較が妥当か否かを確認するための情報が十分でない。その他の case series では、PE は保存的治療に比し TG を低下させたが、重症度や死亡率には関係がなかった。

また、CHDF (AN69HF 膜, 濾過量 50 mL/kg/h) によって血中 TG 濃度を低下させられることが示唆されているが、症例数が少なく、また対象群が設定されておらず、今後の検討が必要である。

なお、高トリグリセライド血症、及び高トリグリセライド血症に伴う急性膵炎に対する PE, CHDF は、ともに保険適用となっていない。

施行上のポイント

PE には遠心分離法と膜型血漿分離法とがあるが、TG は膜の孔に詰まりやすいため、遠心分離法の方が除去効率がよい。抗凝固薬としてのみならず、LpL 分泌を促進し TG 低下に寄与する効果もあるため、ヘパリンを使用する。

施行回数・終了のめやす

血中 TG 値<500~1,000 mg/dL が目標である。

保険適用* 無

文 献

- 1) Basar R, Uzum AK, Canbaz B, et al: Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2013; **287**: 839-43
- 2) Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS: Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. World J Gastroenterol 2004; **10**: 2272-4
- 3) Costantini N, Mameli A, Marongiu F: Plasmapheresis for preventing complication of hypertriglyceridemia: a case report and review of literature. Am J Ther 2016; **23**: e288-91
- 4) Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Marn-Pernat A, et al: Treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis with plasma exchange: a single-center experience. Ther Apher Dial 2009; **13**: 314-7
- 5) Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R: Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. PLoS One 2014; **9**: e102748
- 6) Markota A, Knehtl M, Sinkovic A, et al: Plasma exchange treatment for acute hyperlipidemic pancreatitis with falsely low levels of serum triglycerides-a case report. Transfus Apher Sci 2014; **51**: 178-80
- 7) Ramirez-Bueno A, Salazar-Ramirez C, Cota-Delgado F, et al: Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis. Eur J Intern Med 2014; **25**: 160-3
- 8) Seth A, Rajpal S, Saigal T, et al: Diabetic ketoacidosis-induced hypertriglyceridemic acute pancreatitis treated with plasmapheresis-recipe for biochemical disaster management. Clin Med Insights Gastroenterol 2014; **7**: 51-3
- 9) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivencio A, et al: Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. Artif Organs 2009; **33**: 1096-102
- 10) Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C: Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. Ther Apher Dial 2013; **17**: 130-7
- 11) Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N: Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med 2014; **25**: 689-94
- 12) Yeh JH, Chen JH, Chiu H: Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Apher 2003; **18**: 181-5
- 13) Yeh JH, Lee MF, Chiu HC: Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma exchange and double-filtration variants. J Clin Apher 2003; **18**: 32-6
- 14) Zeitler H, Balta Z, Klein B, Strassburg CP: Extracorporeal treatment in severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. Ther Apher Dial 2015; **19**: 405-10
- 15) He WH, Yu M, Zhu Y, et al: Emergent triglyceride-lowering therapy with early high-volume hemofiltration against low-molecular-weight heparin combined with insulin in hypertriglyceridemic pancreatitis: A prospective randomized controlled trial. J Clin Gastroenterol 2016; **50**: 772-8

消化器疾患領域

腹水

アフェレシスの方法	CART			
アフェレシスの目的	腹満感・症状の改善, 利尿剤抵抗性の改善			
推奨レベル	IC			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	19	1

疾患概念

腹水の原因として様々の疾患があるが、なかでも肝硬変は主要な原因である。特に難治性腹水は希釈性低 Na 血症, 肝腎症候群, 特発性細菌性腹膜炎などの合併症が多く, 予後も不良で症状緩和のために有効な治療が望まれる。初めに開発された治療法は large volume paracentesis (LVP) であるが, paracentesis induced circulatory dysfunction (PICD) による急速な腹水の再貯留, 低ナトリウム血症, 腎障害の危険があり volume expander としてアルブミン投与が有効と考えられているが, 現実に十分な効果を得ることは難しく, CART が開発されている。

最新の治療状況

難治性腹水の治療法には LVP+アルブミン補充, 腹腔静脈シャント (Denver shunt), 経頸静脈肝内門脈大循環短絡路 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS), に加えて CART がある。

アフェレシスの根拠

大量の腹水穿刺によりタンパクが失われるとアルブミン補充が必要となる。CART は大量の腹水を採取して, これを2つのフィルターに通す。濾過フィルターで細胞, 血球などを除去し, 次の濃縮フィルターで約10倍に濃縮して, 患者自身のアルブミン (分子量 6.8 万) やグロブリン (分子量 16 万) を含んだ腹水を再静注して症状緩和に加えタンパクの喪失を防ぐことができる。

施行上のポイント

腹腔穿刺の際は腹直筋のなかを走行する上・下腹壁動脈と腹壁の怒張した血管を避ける必要がある。穿刺には 8Fr. アーガイルトロッカーアスピレーションキットを用意しエコー下で血管を避け, 腹水の漏出を避ける目的で 45 度の角度か Z-tracking 法を用いて穿刺し, 可能な限り腹水を回収する。腹水回収速度はバイタルサインに注意しながら 1,000~2,000 mL/h で行い, 腹水濾過濃縮処理速度は 3,000 mL/h 以下で, 再静注速度は 100~150 mL/h が適切である。排液時には軽度血圧低下, 再静注時には体温上昇がみられることがあり, 必要に応じて輸液・解熱薬の投与を行う。

施行上のポイント

CART は診療報酬上は2週に1度施行が可能である。全身状態が改善して薬物療法など通常の治療で腹水のコントロールがコントロールできる場合は終了可能である。総ビリルビン 5 mg/dL 以上の場合, 出血傾向のある場合, 細菌性腹膜炎のある場合, また全身状態の悪化により腹水のドレナージができない場合は中止となる。

保険適用* 有

一連の治療過程中、第1回目の実施日に、1回に限り算定する。なお、一連の治療期間は2週間を目安とし、治療上の必要があって初回実施後2週間を経過して実施した場合は改めて所定点数を算定する。

文 献

- 1) Japanese CSG, Matsusaki K, Ohta K, et al : Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites associated with cancerous peritonitis : its effect and future perspectives. *Int J Clin Oncol* 2011 ; **16** : 395-400
- 2) Orimi S, Mizuno K, Narahara M, et al : A study of appropriate flow rate settings for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy and change of cytokine concentrations in ascites. *Ther Apher Dial* 2011 ; **15** : 411-4
- 3) Maeda A, Takeda K, Tsuruya K, et al : A case of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy effective for refractory ascites in spontaneous bacterial peritonitis in a renal transplant patient. *Case Rep Nephrol Urol* 2012 ; **2** : 138-44
- 4) Ueda T, Maehara M, Takahashi Y, et al : Clinical significance of cell-free and concentrated ascites re-infusion therapy for advanced and recurrent gynecological cancer. *Anticancer Res* 2012 ; **32** : 2353-7
- 5) Takahashi H, Sakai R, Fujita A, et al : Concentrated ascites reinfusion therapy for sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Artif Organs* 2013 ; **37** : 932-6
- 6) Ito T, Hanafusa N, Fukui M, et al : Single center experience of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy in malignancy related ascites. *Ther Apher Dial* 2014 ; **18** : 87-92
- 7) Maeda O, Ando T, Ishiguro K, et al : Safety of repeated cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for malignant ascites from gastrointestinal cancer. *Mol Clin Oncol* 2014 ; **2** : 1103-6
- 8) Togami S, Hori S, Kamio M, et al : Clinical usefulness of concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for gynecological cancer patients with refractory massive ascites due to cancerous peritonitis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014 ; **35** : 301-3
- 9) Ito T, Hanafusa N, Iwase S, et al : Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *Int J Clin Oncol* 2015 ; **20** : 623-8
- 10) Maeda S, Yabuuchi J, Nobuta H, et al : Characteristics of patients and their ascites who underwent repeated cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy. *Ther Apher Dial* 2015 ; **19** : 342-8
- 11) Wang L, Okubo T, Shinsaka M, et al : Efficacy and safety of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in gynecologic cancer patients with a large volume of ascites. *J Obstet Gynaecol Res* 2015 ; **41** : 1614-20
- 12) Yamaguchi H, Kitayama J, Emoto S, et al : Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S-1. *Eur J Surg Oncol* 2015 ; **41** : 875-80
- 13) Kozaki K, Inuma M, Takagi T, et al : Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for decompensated liver Cirrhosis. *Ther Apher Dial* 2016 ; **20** : 376-82
- 14) Matsusaki K : A new treatment strategy-novel cell-free and concentrated ascites reinfusion system (KM-CART) for massive malignant ascites. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016 ; **43** : 2490-7
- 15) Hanafusa N, Isoai A, Ishihara T, et al : Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites : Post-marketing surveillance results. *PLoS One* 2017 ; **12** : e0177303
- 16) Hisakane K, Ohmatsu H, Umemura S, et al : Efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for palliative care in a patient with malignant pleural mesothelioma : A case report. *J Nippon Med Sch* 2017 ; **84** : 231-6
- 17) Ito T, Hanafusa N : CART : Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy against malignancy-related ascites. *Transfus Apher Sci* 2017 ; **56** : 703-7
- 18) Ogasawara M, Miyashita M, Iida M, et al : Immunological analysis and generation of dendritic cells from lavage fluid obtained by cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy. *Ther Apher Dial* 2017 ; **21** : 255-62
- 19) Yamada Y, Yamaguchi A, Harada M, et al : Protein concentration of refractory ascites in cancer patients is reflected by the presence and severity of peritoneal and liver metastasis. *Ther Apher Dial* 2017 ; **21** : 263-9
- 20) Hanada R, Yokomichi N, Kato C, et al : Efficacy and safety of reinfusion of concentrated ascitic fluid for malignant ascites : a concept-proof study. *Support Care Cancer* 2018 ; **26** : 1489-97

消化器疾患領域

慢性 C 型ウイルス肝炎

アフェレシスの方法	DFPP			
アフェレシスの目的	C 型肝炎ウイルス除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	8	2

疾患概念

C 型肝炎ウイルスに感染すると高い確率で肝炎を発症する。慢性肝炎そして肝硬変へと進展し、一部では肝がんを発症する。現在、本邦において、各がんによる死因の第 4 位となっている。C 型肝炎ウイルスに感染しても症状はなく、慢性肝炎、肝硬変へと進展している場合が多く、一方、感染した場合、C 型肝炎ウイルスの排除が最も効果的な治療法であり、その排除が強く叫ばれている。

最新の治療状況

1992 年から C 型肝炎に対してインターフェロン治療が行われ、その後、様々な工夫がなされ 2004 年には約 50% 程度までウイルス除去が可能となった。2011 年以降、治療法は大きな進展を示した。直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals: DAAs) が用いられることになり、これまで発売された DAAs により、ウイルス除去率は現在、概ね 95~98% となった。

アフェレシスの根拠

C 型肝炎のインターフェロン治療に難治症例を対象に、DFPP が 2008 年 4 月に保険適用となった。本治療法は DFPP によりウイルス量を減少させ、インターフェロン治療の有効性を高めることを目的として開発された。一部に、ウイルス除去率の向上が報告され、除去率向上の一方法の可能性が示されたが、現在まで明らかな有効性は示されていない。

施行上のポイント

DFPP による有害事象としては、気分不快、血圧低下、発熱・悪寒、嘔気・嘔吐などが報告されているが、これまでの報告では、注意すべきポイントとしては明らかになっていない。しかしながら、これまでの報告はどれも症例数の少ない報告が多く、ポイントが明らかになるような臨床試験は行われていない。

施行回数・終了のめやす

DFPP の施行回数は 5 回を保険適用の上限としている。しかしながら、実際の施行に関して、血漿処理量や回数、時間、間隔、終了の目安などに関する十分なエビデンスは得られていない。

保険適用* 有

当該療法の対象となる慢性 C 型肝炎は、セログループ 1 (ジェノタイプ II (Ib)) 型であり、直近のインターフェロン療法を施行した後、血液中の HCV RNA 量が 100 KIU/mL 以上のものとする。なお、当該療法の実施回数は、直近のインターフェロン療法より、5 回を限度として算定する (ただしインターフェロン療法に先行して当該療法を行った場合に限る)。

文 献

- 1) Ishikawa T, Abe S, Kojima Y, et al : Prediction of a sustained viral response in chronic hepatitis C patients who undergo induction therapy with double filtration plasmapheresis plus interferon- β /ribavirin. *Exp Ther Med* 2015 ; **9** : 1646-50
- 2) Morisue A, Fukuoka K, Goto R, et al : Hepatitis C virus-related glomerulonephritis with acute kidney injury requiring hemodialysis that improved with virus removal and eradication using double-filtration plasmapheresis without interferon. *CEN Case Rep* 2015 ; **4** : 38-42
- 3) Zeniya M, Nakano M, Saeki C, et al : Usefulness of combined application of double-filtration plasmapheresis and twice-daily injections of interferon- β in hemodialysis patients with hepatitis C virus genotype 1b infection and a high viral load. *Hepatol Res* 2014 ; **44** : E257-60 ; doi : 10.1111/hepr.12207
- 4) Cao H, Wen P, Ye H, et al : A study of the immunoregulation of double filtration plasmapheresis in maintenance hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *PLoS One* 2013 ; **8** : e82524 ; doi : 10.1371/journal.pone.0082524
- 5) Ohara T, Oteki T, Suzuki T, et al : Efficacy of double filtration plasmapheresis with pegylated interferon/ribavirin therapy for intractable chronic hepatitis C patients and hepatitis C patients with combined liver cirrhosis by HBV, leading to early viral elimination. *Hepatogastroenterology* 2011 ; **58** : 133-6
- 6) Ishikawa T, Higuchi K, Kubota T, et al : Complete early virological response was highly achieved by double filtration plasmapheresis plus IFN-beta induction therapy for HCV-1b patients with relapse or no response after previous IFN therapy. *Ther Apher Dial* 2011 ; **15** : 400-5
- 7) Kim SR, Saito J, Imoto S, et al : Double-filtration plasmapheresis plus Interferon- β for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy. *Digestion* 2011 ; **84** (Suppl 1) : 10-6
- 8) Kim SR, Imoto S, Kudo M, et al : Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy : early viral dynamics. *Intervirolgy* 2010 ; **53** : 44-8
- 9) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, et al, The Virus Reduction Therapy Study Group : Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res* 2007 ; **37** : 701-10
- 10) Yamashita T, Arai K, Sakai A, et al : Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C : A preliminary study. *Hepatol Res* 2006 ; **36** : 167-75