
血漿交換療法での有害事象の発生と腎機能との関連についての研究

伊藤由乃

秋田大学医学部附属病院 血液浄化療法部

Association between renal function and adverse events during therapeutic plasma exchange

Yukino Ito

Division of Blood Purification, Akita University Hospital

＜諸言＞

ABO血液型不適合やドナー特異的抗HLA抗体陽性などの免疫学的ハイリスク腎移植を行う際、抗体除去療法として血漿交換療法（以下P.EX）を行うが、その際、様々な有害事象（以下AE）が発生しやすい。一方で、自己免疫疾患患者や他疾患患者などに対してP.EXを施行した際にはAEの発現率が低い¹⁾⁻⁴⁾ ことから、P.EX施行時のAEの発現率やAEの重症度には腎機能が関与している可能性があるのではないかと考え、本検討を行った。

＜対象と方法＞

2005年4月以降に当院で腎移植療法を施行した腎移植患者のうち、免疫学的ハイリスク腎移植患者52例に対し、術前に施行した、のべ61回のP.EXを対象とした。61回のうち、血液透析と併用が12回含まれていた。また、2005年から2014年に当院でP.EXを行った、透析療法を施行していない自己免疫疾患患者や他疾患患者5例（表1）に対して施行した、のべ31回のP.EXを対象とし、併用免疫抑制薬、ステロイドの使用量、AEについて前者と比較・評価した。AEの評価には、Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下CTCAE）Version 4.0を使用した。

表1

患者	原疾患	併用療法など
A	全身性アミロイドーシス	
B	骨髄異形成症候群 骨髄移植後	
C	全身性エリテマトーデス	一時的CHDF
D	ANCA関連型血管炎	一時的CHDF・HD
E	劇症肝炎	

2005年から2014年の間に当院で血漿交換療法を施行した自己免疫疾患・他疾患患者5例の背景。

CHDF：持続血液濾過透析、HD：血液透析、ANCA：抗好中球細胞質抗体

血液浄化装置はカワスミ社製、血漿分離機器はプラズマフローOP-08Wを使用した。免疫学的ハイリスク腎移植患者に対するP.EXでは、当科では新鮮凍結血漿（以下FFP）を40単位使用し、抗凝固剤はナファモスタッフメチル酸塩を使用している。自己免疫疾患患者・他疾患患者は他科主治医の指示でP.EXを施行したため、FFPの投与量や抗凝固剤が少し異なっていたが概ね同様の方針であった（表2）。

表2

患者	施行回数	処理量	抗凝固剤	血液流量	処理速度
A	2	FFP 40単位	ヘパリン	100 ml/min	30 ml/min
B	1	FFP 35単位	ヘパリン	110～120 ml/min	30 ml/min
C	4	FFP 30単位	ナファモスタッフ	120 ml/min	30 ml/min
D	21	FFP 45単位	ナファモスタッフ	90～120 ml/min	30 ml/min
E	3	FFP 40単位	ナファモスタッフ ヘパリン	80～120 ml/min	9～30 ml/min

自己免疫疾患・他疾患患者のP.EX施行条件。FFP：新鮮凍結血漿。

＜結果・考察＞

当院における免疫学的ハイリスク腎移植時の免疫抑制療法は、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン、バリキシマブ、リツキシマブの5剤併用療法を採用している（図1）。自己免疫疾患患者・他疾患患者で使用されていた免疫抑制薬とステロイドの使用量（表3）

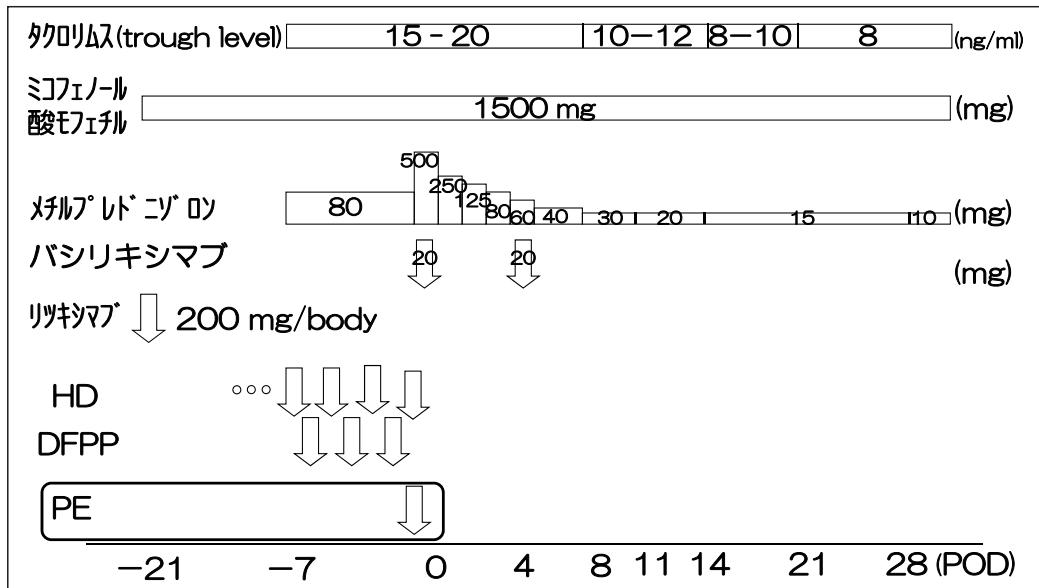


図1

当院での免疫学的ハイリスク腎移植時の免疫抑制法。

HD：血液透析、DFPP：二重膜濾過血漿分離交換法、PE：血漿交換療法、POD：移植後経過日数。

表 3

患者	使用薬
A	デカドロン
B	プレドニゾロン、シクロスボリン
C	プレドニゾロン
D	プレドニゾロン、シクロスボリン、エンドキサン
E	プレドニゾロン

自己免疫疾患・他疾患患者で使用されていた免疫抑制薬。

を比較すると、免疫学的ハイリスク腎移植患者の方が使用している免疫抑制薬の種類が多いことが分かる。また、自己免疫疾患患者・他疾患患者のステロイド使用量は多くても40mg/day程度であるのに対し、免疫学的ハイリスク腎移植患者ではP.EXの6日前から連日メチルプレドニゾロンを80mg/dayを投与されており、ステロイドの投与量は後者の方が多い。

免疫学的ハイリスク腎移植患者の術前P.EXでは、AEの発現率が91.8% (56/61) であり、そのうち、治療を要したGrade IIの割合は35例 (57.3%) という結果であった。免疫学的ハイリスク腎移植患者でのAEのうち最も頻度が高いのが、全体の31.8%を占めている搔痒感であり、次いで、しびれ23.4%、膨疹20.1%となっていた(図2)。一方、自己免疫疾患患者・他疾患患者でのAE発現率は22.5% (7/31) と免疫学的ハイリスク腎移植患者よりも有意に低い結果となった。治療を要したGrade IIの割合は6例 (19.3%) であった。自己免疫疾患患者・他疾患患者では、免疫学的ハイリスク腎移植患者で上位を占めていた搔痒感、しびれ、膨疹は少なかった(図3)。自己免疫

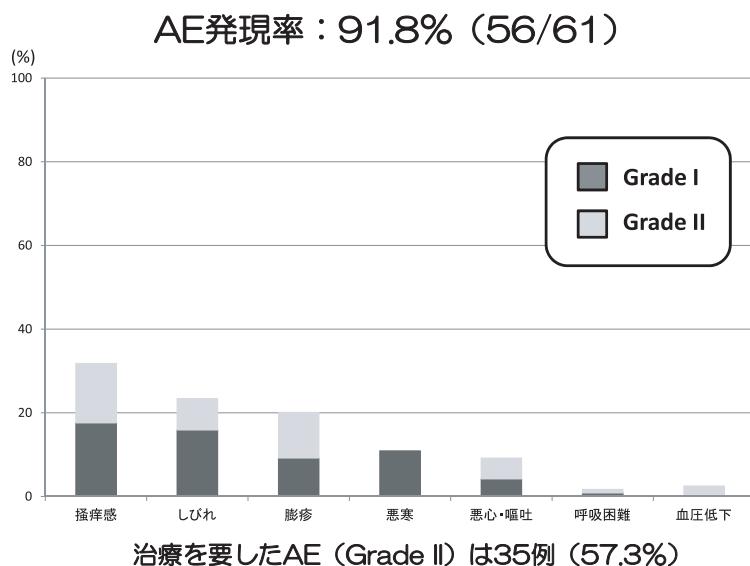


図 2

免疫学的ハイリスク腎移植患者に対する術前P.EX施行時の有害事象プロファイルとその発現率。AE：有害事象。

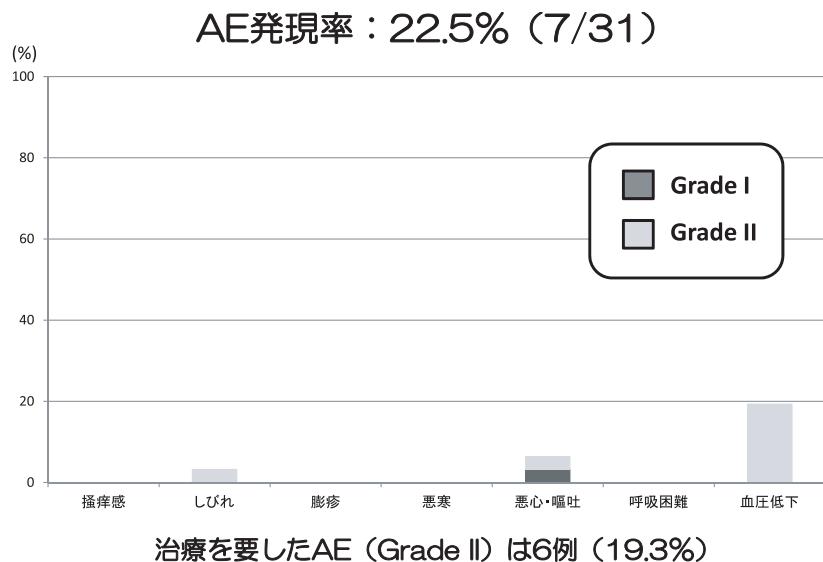


図 3

自己免疫疾患・他疾患患者に対するP.EX施行時の有害事象プロファイルとその発現率。

AE：有害事象。

疾患患者・他疾患患者では、AEの発現率、Grade IIの発現率とも、有意に低い結果となり、AEにプロファイルも異なっていた。また、対象患者すべてにGrade III以上の重篤なAEの発現はみられなかった。

免疫学的ハイリスク腎移植患者と自己免疫疾患・他疾患患者と比較すると、後者の方がAE発現率が低いことから、併用免疫抑制薬、ステロイド使用量はP.EX時のAE発現率とは関連性が低いと考えられた。

FFP使用時の血漿交換における膨疹、搔痒感、恶心・嘔吐などの原因は、FFP中に含まれる白血球や微小凝集塊などにより、体内で炎症性メディエーターの産生が亢進することが原因ではないかと報告されている⁵⁾。また、炎症性サイトカインが亢進したときに、尿中に排泄される炎症性サイトカイン濃度が亢進することという報告もあり⁶⁾、腎機能が低下している患者の場合、尿中にサイトカインが排泄されずに体内に残存し、AEを引き起こす可能性があるのではないかと考えた。

そこで、追加検証として、免疫学的ハイリスク腎移植患者 2 例、のべ 5 回のP.EX前後で、尿中のサイトカイン (TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70) の濃度を測定した。尿中サイトカイン濃度の測定器は、BD FACS-Calibur flow cytometer (BD, Franklin Lakes, NJ) を使用し、Cytometric Bead Array Human Inflammatory Cytokines Kit (BD Biosciences, San Jose, CA) を用いて評価した。結果を表4に示す。免疫学的ハイリスク腎移植患者におけるP.EX後の尿中サイトカイン濃度が上昇していないことから、P.EX施行時に血中にサイトカインが残存し、AEの発現を惹起していた可能性がある。しかし、これらの患者のP.EX前後の血中サイトカイン濃度を測定出来ていないこと、腎機能を有する患者のP.EX前後での尿中あるいは血中サイトカイン濃度を測定出来ていないことなどから、この推論が正しいかどうかは検証できていない。今後、自己免疫疾患患者・他疾患患者などで、腎機能を有する患者のP.EX施行時に評価・検討していきたい。

表4

	P.EX前(n=5)	P.EX後(n=5)
IL-6	78.7 ± 80.1	14.7 ± 7.1
IL-10	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.5
IL-1beta	47.4 ± 85.5	2.7 ± 2.6
TNF	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5
IL-8	339.2 ± 371.9	40.6 ± 29.9
IL12p70	0.7 ± 1.0	0

免疫学的ハイリスク腎移植患者におけるP.EX前後での尿中サイトカイン測定値 (pg/mL)。

P.EX：血漿交換療法、IL：インターロイキン、TNF：腫瘍壞死因子

<結語>

P.EX時のAE発現率には腎機能が関与している可能性があることが示唆された。また腎不全患者ではP.EX時のAEが発現しやすいため、様々な予防措置が必要と考え、実行している。現在の予防措置の例としては、P.EX前に、ジフェンヒドラミン塩酸塩を内服し、搔痒感・膨疹の抑制、P.EX時にカルチコールを持続投与や血液透析を併用し、しづれの軽減を行っている。

<文献>

- 1) Shemin D, Briggs D, Greenan M: Complications of Therapeutic Plasma Exchange: A Prospective Study of 1,727 Procedures. *J Clin Apher* 22: 270–276, 2007.
- 2) Erkurt MA, Kuku I, Kaya E, et al.: Therapeutic plasma-exchange in hematologic disease: Results from a single center in Eastern Anatolia. *Transfus Apher Sci* 48: 335–339, 2013.
- 3) Sharma RR, Saluja K, Jain A, et al.: Scope and application of therapeutic apheresis: Experience from a tertiary care hospital in North India. *Transfus Apher Sci* 45: 239–245, 2011.
- 4) Norda R, Axelsson CG, Axendorph U, et al.: Recognition of Intercenter Differences May Help Develop Best Practice. *Ther Apher Dial* 12: 347–354, 2008.
- 5) Sirchia G, Rebulla P, Parravicini A et al.: Leukocyte depletion of red cell units at the bedside by transfusion through a new filter. *Transfusion* 27: 402–405, 1987.
- 6) Chiang WC, Lin SL, Chen YM, et al.: Urinary kallikrein excretion is related to renal function change and inflammatory status in chronic kidney disease patients receiving angiotensin II receptor blocker treatment. *Nephrology* 13: 198–203, 2008.