

腎移植患者の血漿交換における有害事象とその対策

煤賀 新、吉田陽平、加藤美沙枝、伊藤由乃、小林浩悦、

齋藤 満、成田伸太郎、羽渕友則、佐藤 滋*

秋田大学医学部附属病院 血液浄化療法部、同 臨床工学センター*

Prophylactic therapies for adverse events of plasma exchange as the desensitization in kidney transplant recipients: its clinical significance

Arata Susuga, Yohei Yoshida, Misaki Kato, Yukino Ito, Kouetsu Kobayashi,

Mitsuru Saito, Shintaro Narita, Tomonori Habuchi, Shigeru Satoh*

Division of blood purification, Clinical engineering section*

Akita University Hospital

<緒言>

ABO血液型不適合や抗HLA抗体陽性などの免疫学的にリスクの高い腎移植では、腎移植後の拒絶反応の発症を抑えるため、免疫抑制薬を併用しながら術前に二重膜濾過血漿分離交換療法(DFPP) や血漿交換療法(PE)などの抗体除去療法を行う。我々は先行研究において腎移植施行前のPEでは痺れ、搔痒感、膨隆疹などの有害事象(AE)が高頻度に発生することを報告¹⁾している。それ以降、当院では2015年から搔痒感、膨隆疹の予防目的にジフェンヒドラミン塩酸塩40mgを透析室入室30分前に投与、痺れの予防目的に血液透析(HD)の併用またはHD非併用例でグルコン酸カルシウム8.5% 30mLの持続静注など、AEの予防・軽減のため予防治療や対処法を統一化して対応している(表1)。今回、AE対策としての予防治療の効果を検証した。

表1 有害事象発生時の対応

・痺れ

- ①カルチコール8.5%® 10 mL × 2A + 生食50 mL点滴静注(15分かけて)。
②15分経過しても改善がない場合、再度カルチコール8.5%® 10 mL × 1A + 生食50 mL点滴静注(15分かけて)。

・搔痒感・膨隆疹

- ①ソル・コーテフ®200 mg + 生食20 mL静注。
②15分経過しても改善がない場合、再度ソル・コーテフ®200 mg + 生食20 mL静注。
③15分経過しても改善がない場合、ソル・メドロール®80 mg + 生食100 mL点滴静注(30分かけて)。

・呼吸困難時、全身紅潮時、ショック時

- ソル・コーテフ®500 mg + 生食20 mL静注し、主治医または透析当番医へ連絡。

・血圧低下時: 血液浄化療法時と同様に対応。

・嘔気・嘔吐時: メトクロラミド®1A静注。

<対象と方法>

対象は2010年1月から2019年11月の期間において腎移植前に新鮮凍結血漿（FFP）を用いたPEを施行した免疫学的にリスクの高い腎移植患者58例（のべ施行回数99回）（表2）。予防治療群（29例、62回）と無治療群（29例、37回）とでAE発生頻度、重症度等を比較・検討した。AE発生頻度はカイ二乗検定を用いて評価した。

表2 患者背景

	無治療群（29人）	予防治療群（29人）	p 値
平均年齢（歳）	52.4（20～70）	54.1（35～71）	0.922
性別（男性：女性）	18：11	13：16	0.189
維持透析患者数	23	15	0.311
先行的腎移植患者数	6	14	0.121
平均透析期間（月）	50±41	61±64	0.540

血液浄化装置はKM-9000®（川澄化学工業株式会社）、血漿分離器はプラズマフローOP-08W®（旭化成メディカル）を使用した。置換用血漿はFFP480mL×8本を使用した。抗凝固剤はヘパリンもしくは低分子ヘパリンを使用し、腎移植前日はナファモスタッフメシリ酸塩を使用した。腎移植前日はHDとPEを並列で施行し、血流量は180–200mL/min（PE単独時は120mL/min）で、処理速度は30mL/minで施行した。

<結果>

全AEの発現率を比較すると、無治療群で91.9%、予防治療群で88.7%と有意差は見られなかった。しかしAEを個別に見ていくと、搔痒感・膨隆疹の発生率は無治療群で83.8%、予防治療群で59.7%と、後者で有意にAE発現率が低下していた（オッズ比3.6、 $p < 0.05$ ）。痺れ、血圧低下、悪寒、嘔気・嘔吐、咳嗽、呼吸苦、その他のAE発現率は両群間で有意差は見られなかった（図1）。

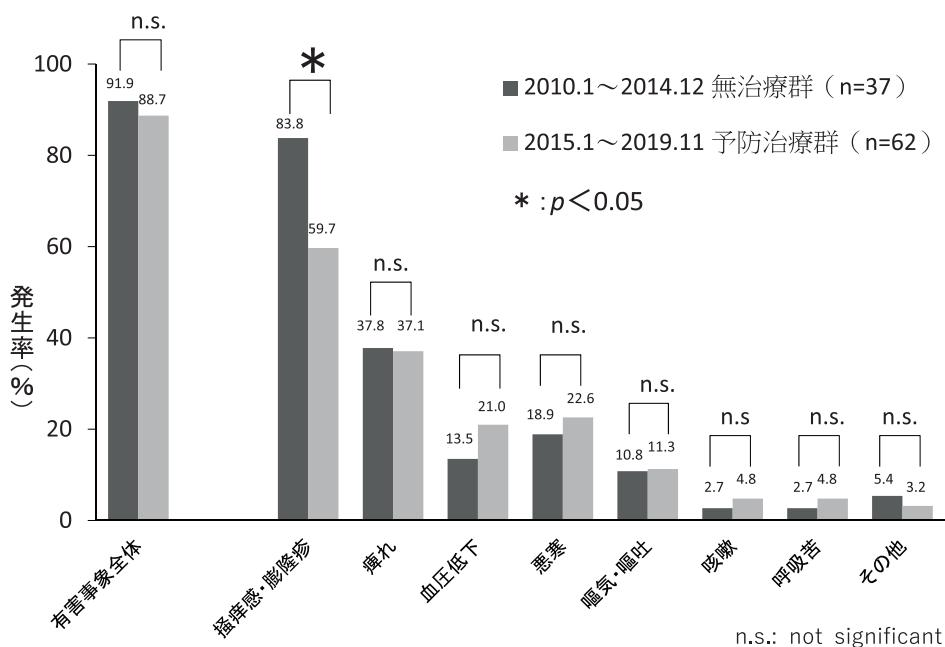


図1 予防治療の有無による有害事象の発生率

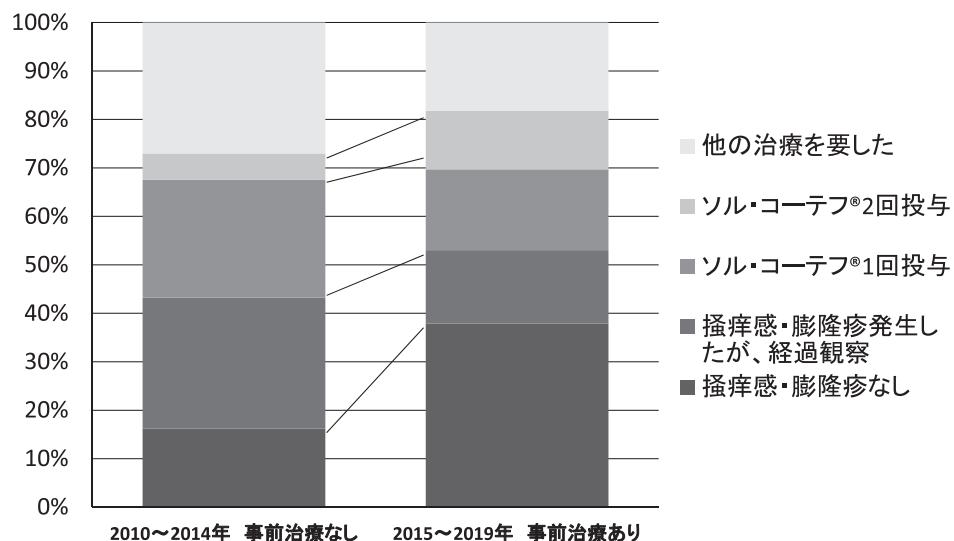


図2 ジフェンヒドラミン塩酸塩の予防治療効果

ジフェンヒドラミン塩酸塩内服による摺痒感・膨隆疹の予防治療効果については、予防治療群の方が軽い治療で済む傾向にあった（図2）。

一方、グルコン酸カルシウムの持続静注投与による痺れの予防治療効果については、予防治療群におけるグルコン酸カルシウムの追加投与の頻度はむしろ増加しているように見受けられ、明らかな予防治療の効果は見られなかった（図3）。

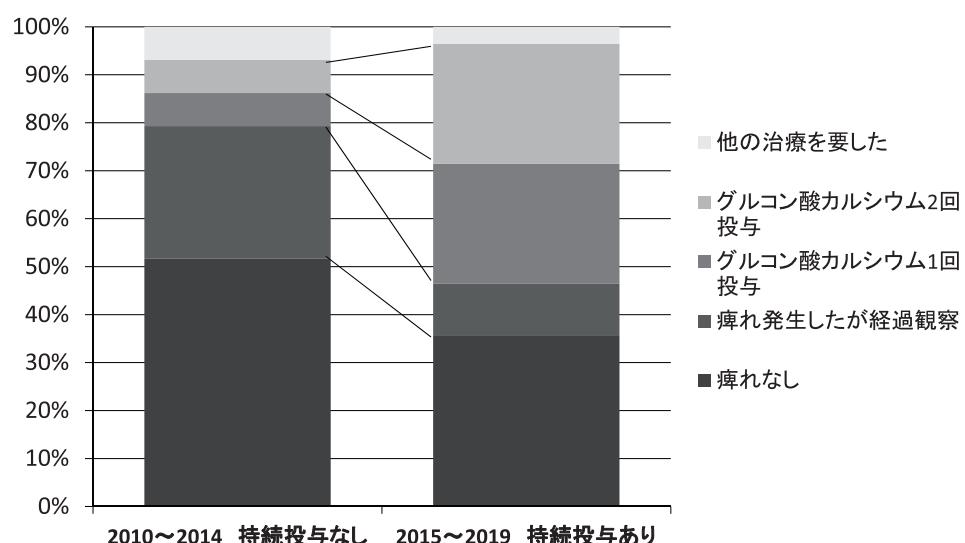


図3 グルコン酸カルシウム持続投与効果
血液透析併用例は除外している

PE単独例とHD併用例とでAE発現率を比較すると、痺れの発生率はPE単独例で56.1%であったのに対しHD併用例で11.9%と有意に減少していた（オッズ比9.5、 $p < 0.001$ ）。一方、血圧低下の発生率はPE単独例で5.3%であったのに対しHD併用例で35.7%と有意に増加していた（オッズ比0.1、 $p < 0.001$ ）（図4）。

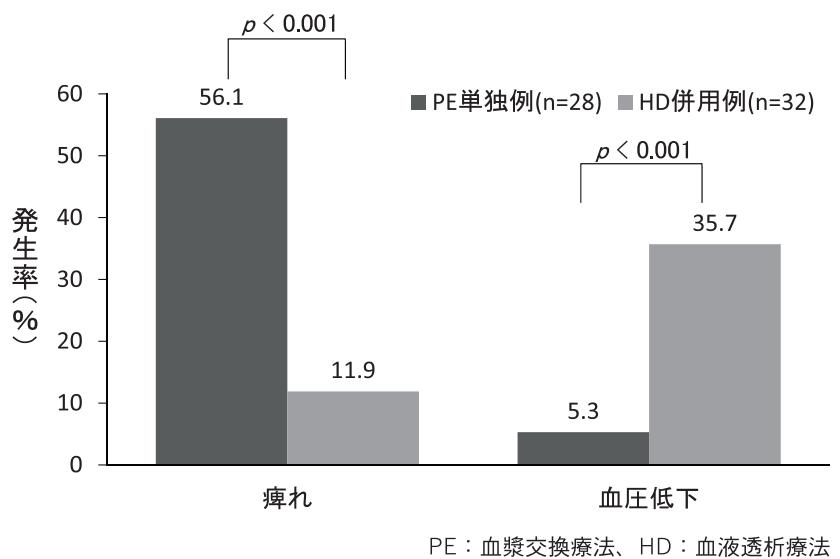


図4 PE単独例、HD併用例における有害事象発生率の比較

<考察>

これまでに腎移植患者における、周術期でのPE施行時のAEの発生頻度やプロファイルについて検討した報告はほとんどない。Sheminらは様々な病態に対して施行した、のべ1,727回のPE施行時のAEについて報告している²⁾が、その中で、拒絶反応を起こした腎移植患者9例に対して施行した、のべ66回のPE施行時のAEの発生頻度は24.2%で、治療を要したのは17%と報告している。AEのプロファイルについては、頻度順に、しづれなどの低Ca血症に起因する症状(9.6%)、搔痒感(4.5%)、膨疹(3.0%)、血圧低下(1.5%)、発熱(1.5%)などで、当科のデータよりもAEの出現頻度が低いのは、置換液としてAlbのみを使用した患者も含まれているためと推察される。

PE施行時のAEの原因物質のうち、明らかなものとしてはFFP中に含まれるクエン酸（による低Ca血症）であり、これはCa製剤の投与やHDの併用などである程度は対応可能である。膨疹、搔痒感、恶心・嘔吐などの原因は明らかではない。FFP中に含まれる白血球³⁾や微小凝集塊（マイクロアグリゲート）などはPE施行時にHDを併用したとしても完全には除去できないため、膨疹、搔痒感や恶心・嘔吐症などのAEと関連したのかもしれない。

今回の検討では、ジフェンヒドラミン塩酸塩投与による予防治療は、PE施行中の搔痒感・膨隆疹の発症抑制には一定の効果を認め、重症化抑制にも効果がある可能性が示唆された。また、PE施行時におけるHDの併用に関しては、HDを併用することで低Caが補正されHD非併用例と比較して痺れが有意に減少したと考えられた一方で、血圧低下の発生は有意に増加していた。HDによる溶質除去が血圧低下に影響を及ぼした可能性がある。今後は前投薬の投与時間や投与量、HD併用時における血圧低下抑制のための緩徐な透析条件、前投薬としてアメジニウムメチル硫酸塩などの追加投与等、更なる検討が必要と考えられる。痺れの予防目的での、PE開始時からのグルコン酸カルシウムの持続静注投与は効果が乏しいように見受けられたことから、全例HDとの併用を考慮すべきかもしれない。しかし「痺れ」は客観的評価が困難であることから、今後はPE施行中の血中Ca濃度を経時的に測定し、痺れ症状との相関性も併せて検討していくべき。

<結語>

腎移植施行前のPE施行時のAEに対する予防治療は、一定の効果を認めたものの十分ではない。免疫学的にリスクの高い腎移植の術前のPE施行における、AEの発症および重症化予防には更なる工夫が必要と考えられる。

<文献>

- 1) 斎藤 満、佐藤 滋、羽渕友則、他：腎移植患者における血漿交換療法の有害事象、腎移植・血管外科 26 : 14-21、2014.
- 2) Shemin D, Briggs D, Greenan M.: Complications of Therapeutic Plasma Exchange: A Prospective Study of 1,727 Procedures. Journal of Clinical Apheresis 22: 270-276, 2007.
- 3) 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.