

I. 免疫性神経疾患に対する血液浄化療法

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 教授
野村 恭一

血液浄化療法（アフェレシス apheresis）は、血漿浄化療法 plasma pheresis: PP と血球除去療法 cytapheresis に分けられる。さらに、血漿浄化療法 PP は血漿交換療法 plasma exchange: PE と血漿吸着療法 plasma adsorption（免疫吸着療法 immunoadsorption plasma pheresis: IAPP）に分けられる。今日、免疫性神経疾患に対する血液浄化療法は主に血漿浄化療法 PP が行われている。

従来、血漿浄化療法は患者血漿中に存在する自己抗体を除去する目的で行われ、重症筋無力症 MG をはじめとした液性免疫疾患の治療法であった。しかし、近年では MG のみならず、Guillain-Barre 症候群 GBS、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー CIDP、多発性硬化症 MS などの免疫性神経疾患においてもその適応が広がっている。

講演では、1) 血液浄化療法、主に免疫吸着療法の治療効果、副作用などについて概説、2) 各種神経疾患に対するアフェレシスとして、主に MG, GBS, MS での適応とその実際を示し、さらに、3) IAPP の治療メカニズムについて最近の知見を含め紹介する。

IAPP の治療メカニズムとして、①原因物質の除去作用、②体外免疫調節作用がある。

①原因物質の除去作用として、自己抗体の除去、MG でのアセチルコリン受容体抗体 (IgG3)、MuSK 抗体 (IgG4) など IgG サブクラスと吸着率、血漿処理量と抗体との関係を紹介する。さらに、最近注目されている視神経脊髄炎 NMO、ステロイド治療抵抗性で脊髄内に 3 椎体以上の病変 (long spinal cord lesion: LSCL) を有する NMO に対する IAPP の治療効果、アクアポリン-4 抗体 AQP4 (IgG1) の除去、NMO の最新の治療を紹介する。

②体外免疫調節作用として、IAPP による血清 IgG, IgM, C3, C4 の吸着能、末梢血リンパ球サブセットの検討では活性化 T 細胞の減少、helper-inducer 細胞の減少、NK 細胞の増加、さらに、血清サイトカインの検討では Th1 サイトカイン (INF- γ , TNF- α) の減少と Th2 サイトカイン (IL-10) の増加、Th1/Th2 バランスの改善作用を有し、免疫性神経疾患での体外免疫調節作用を有することを解説する。

16：20～16：50

II. 消化器疾患(炎症性腸疾患, C型肝炎)における血液浄化療法

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)教室 教授

日比 紀文

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)教室 講師

海老沼浩利

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)教室 助教

松岡 克善

慶應義塾大学医学部内科学(消化器)教室 助教

山岸 由幸

消化器領域における血液浄化療法としては、炎症性腸疾患に対する血球成分除去療法と、C型慢性肝炎に対するウイルス除去療法 (Virus Removal and ErAdication by DFPP; VRAD) が挙げられる。

潰瘍性大腸炎とクローン病に代表される炎症性腸疾患は未だ根本原因が不明であり、根治療法がない。そのため、治療には5-アミノサリチル酸、ステロイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体など非特異的に免疫反応や炎症を抑える薬剤が用いられているが、それらの治療に抵抗する症例も少なからず存在する。そういった症例に対して、血球成分除去療法が積極的に行われている。血球成分除去療法には主に白血球除去療法 (leucocytapheresis; LCAP) と顆粒球吸着除去療法 (granulocytapheresis; GCAP) がある。いずれの血球成分除去療法も主に日本で発達した治療法であることは特筆すべきことである。潰瘍性大腸炎に対しては60-70%、クローン病に対しては50%程度の有効率が得られる。他の治療法と比較し副作用が軽微である点は、本治療法の大きな利点である。また、従来潰瘍性大腸炎に対して承認されていたのは週1回、5週間を1クールとして2クールまでであったが、週1回の治療頻度では効果発現までに時間を要し、特に重症例では有効性が不十分であった。そこで、われわれの施設が中心になって、集中治療 (週2回治療) 群と従来治療 (週1回治療) 群の比較試験を行った。その結果、従来治療群に比して集中治療群で有意に寛解導入率が高く (69.5% vs 54.4%)、寛解導入期間も短かった (14.9日 vs 28.1日) ことより、2010年4月から潰瘍性大腸炎においては週1回の治療間隔の制限が撤廃された。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の治療成績は、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法によって格段に向上したが、日本人に多い genotype 1b, 高ウイルス量患者にとってはせいぜい50%に過ぎない。そこでこの治療成績を向上させるため我が国で考案されたのがVRADで、C型肝炎ウイルスを二重濾過血漿交換によって除去する。これを従来の抗ウイルス療法と併用することで治療成績が向上する。2008年4月より保険適応となり、難治性や肝移植後のC型慢性肝炎患者に利用されている。

このように血液浄化療法は、消化器病領域でも欠くことのできない治療法となっている。さらに重症型アルコール性肝炎に対するGCAP療法など、その適応も広がっていくと考えられ、今後の発展が期待される。

Ⅲ. 救急医学と血液浄化療法

慶應義塾大学医学部救急医学医学教室 教授
堀 進悟

本邦の救急搬送件数は年間に約500万件、walk-in（歩行受診など非搬入の救急患者）を含めると年間に約2,500万人の救急患者が存在する。この救急医療需要に適切に対処するには、救急隊による病院前医療、ER（スクリーニングと安定化の機能）、そして病院内救急医療体制（外傷チーム、カテーテルチーム、内視鏡チーム、ICU、CCU、手術室、その他）の総合的な整備が必要である。すなわち、救急患者の病態は重症度も罹患臓器も多彩であり、ハイリスクな集団であることから、医療の質を保証する体制の整備が強く求められる。「急性血液浄化」は、医療の質を担保する手段の一つであるが、その実施頻度は稀と考えられてきた。

急性血液浄化は、急性疾患あるいは慢性疾患の急性増悪に適応ある血液浄化法と定義される。ICU、CCU、あるいは救命救急センターを中心に、急性腎不全、心不全、劇症肝炎、急性膵炎、呼吸不全、多臓器不全、敗血症などを対象に実施されている。

【目的】 救命センターではないが東京消防庁から三次施設扱いとして重症～軽症患者を診療する慶應義塾大学病院における急性血液浄化の実施状況を調査する。

【方法】 2008年8月から2010年7月までの2年間に、救急搬入された患者12,733人を対象に、血液透析（HD）、血液濾過透析（HDF）、持続血液濾過透析（CHDF）が行われた頻度を調査した。

【結果】 救急車で来院し、緊急入院した患者2,192人（男性1,281人、年齢中央値66歳）のなかで、HD、HDFを施行した患者は85人（3.9%、男性60人、年齢中央値74歳）、CHDFを施行した患者は47人（2.1%、男性30人、年齢中央値58歳）であった。以上を合計すると、急性血液浄化の対象となった患者は132人（6.0%、男性90人、年齢中央値68.5歳）であった。

【結語】 急性血液浄化は救急搬入した入院患者の6%に実施され、救急医療の質の確保に必須の処置であることが示された。

IV. ナノテクノロジーを用いた透析膜の開発

慶應義塾大学理工学部機械工学科

専任講師

三木 則尚

慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 専任講師

菅野 義彦

1960年代に臨床応用された人工透析療法により腎不全による死亡は事実上回避できるようになった。なかでも血液透析療法はわが国で大いに発展し、医療分野のなかでは世界をリードする数少ない領域である。そのため腎代替療法を必要とする約30万人の患者のうち血液透析療法を行っている患者が95%以上を占める。臨床応用初期には透析導入による死亡回避は数カ月であったが、現在では技術の進展や合併症に対する予防法の浸透により30年以上も透析生活を送る例がまれではない。その意味では現在の血液透析療法はほぼ完成の域に達しているともいえるが、実際には週3回、1回約4時間の治療を受ける必要があり、大きな生活制限がかかる。また本来48時間かけて排泄する2日分の水・老廃物を4時間で除去するために血液透析療法自体が患者の身体に負担となるほか、毎回の血管穿刺・床上安静も強いストレスとなる。長期生存が可能になったことでこれまでは想定できなかった合併症が出現してきたが、これらはいずれも老廃物の除去が不十分であることに起因している。こうした問題は現在の機器・システムで血液透析を行う以上は避けられないものであり、人工透析療法は臨床応用から約40年を経て完成の域には達しているが、逆に行き詰っているとも考えられ、今後も透析医療に従事するものとして画期的なブレイクスルーが必要だと考えている。

一つの解決策は腎臓移植であるがその症例数は増加していない。現在では血液型不適合者からの提供臓器も大きな問題なく移植されているが、こうした環境が整っているにもかかわらず症例が増えないのにはわが民族に固有といわれている臓器移植に対する消極的な考え方が原因と考えられている。このため少なくともわが国においては、腎臓移植が今後血液透析にとって代わる治療法となる可能性は極めて低い。また透析療法の進歩の一つに透析膜面積を下げて時間当たりの除去量を落とす代わりに透析時間を延長して必要な除去量を確保するという持続血液透析 (Continuous hemodialysis-CHD) という方法がある。これは通常の血液透析に耐えられない重症患者に対して開発された方法である。通常は2日に4時間しか行わない透析を48時間行うため、身体への負担は少なく合併症も少ない。血液浄化法としては固有腎の働きに近い理想的な方法であるが現時点ではさまざまな制約から重症患者のみに行われている。

近年のナノテクノロジーの進歩には目を見張るものがあるが、これまで透析療法の領域では十分な連携がなされていない。われわれはナノテクノロジーを用いることで、血液透析のシステムをCHDよりも更に小型化することを目標として共同研究を開始した。すでに三木は血液透析療法の基盤であるダイアライザーを小型化したマイクロダイアライザーを開発した (Gu and Miki J Micromech Microeng 2007)。これは透析膜となるポリエーテルスルホン (PES) 薄膜と、200 μm 幅のマイクロ流路を積層することで、効率よく低分子を透析液側に拡散することができ、尿素水溶液の尿素を除去する十分な機能を持っているため (Gu and Miki J Micromech Microeng 2009)、慢性腎不全患者の高窒素血症を治療することが可能であると考えている。これを主体として全体で本来の腎臓程度の大きさに血液透析システムをまとめ上げれば、いわば人工の移植腎として体内に埋め込むことが可能ではないかと考えている。