

7 アフェレシス療法に伴う有害事象と、その対処法の実態調査

J A長野厚生連佐久医療センター 臨床工学科<sup>1)</sup> 腎臓内科<sup>2)</sup> 消化器内科<sup>3)</sup> 血液内科<sup>4)</sup>

柳澤 一樹<sup>1)</sup> 近藤 佑哉<sup>1)</sup> 森川 優子<sup>1)</sup> 宮坂 広志<sup>1)</sup> 三石 哲也<sup>1)</sup>

村上 穰<sup>2)</sup> 降旗 俊一<sup>2)</sup> 池添 正哉<sup>2)</sup> 友利 彰寿<sup>3)</sup> 中澤 剛士<sup>4)</sup> 田中 順子<sup>4)</sup> 森 勇一<sup>4)</sup>

【背景】

アフェレシス治療において有害事象の発現頻度と重症度、またそれに対する対処法の実施率と有効性に関しては十分に検討されていない。

【目的】

アフェレシス治療の有害事象と対処法の実態調査を実施し、その発現率と重症度、また対処法の実施率と有効性について検討した。

【対象】

2013年4月から2019年6月までの6年2ヵ月を対象期間とし、JA長野厚生連佐久総合病院グループの3施設で期間内に実施したアフェレシス治療全536件(115症例、26疾患)を対象集団とした。治療法ごとに、単純血漿交換：PE (SePE含む)、二重濾過血漿分離交換：DFPP (DF thermo、Cryo含む)、血漿吸着：PA (IAPP、LDL-A)、血液吸着：HA (GMA、LCAP、PMX)、末梢血幹細胞採取：PBSCH、の5つの治療群に分けて検証した。

【方法】

研究のデザインは治療法別に有害事象と対処法について後方視的に検証した。

有害事象の定義はアフェレシス治療中、治療後に生じた好ましくない、又は意図しない疾病、またはその兆候とした。

重症度に関しては有害事象判定基準のCTCAEバージョン5.0-JCOGを元に評価した。

有害事象判定基準としての重症度グレードは1から5までとして、グレード1は軽症、2は中等症、3は重症であるが直ちに生命を脅かさない、4は生命を脅かす、緊急処置を要する、5が有害事象による死亡としている。全ての症状に対して客観的な評価を行い、グレード分類を実施した。

研究における倫理的配慮は、当院倫理委員会による承認を受けた。

治療はアフェレシスマニュアルや疾患別ガイドラインに沿って全例実施した。治療時の患者状態変化に迅速、的確に対応できるように、患者モニタリングは全例において、心電図モニター、自動血圧計管理、SpO2モニターを装着し実施している。

【結果】

全症例での検討結果は治療法別平均年齢、性差、治療法別の施行件数割合を図1に示す。

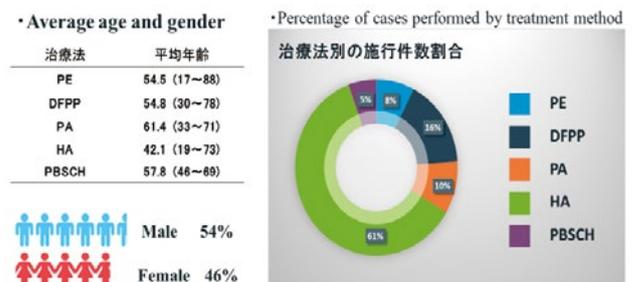


図1. 全症例での検討結果

問合せ先：柳澤一樹 〒385-0051 長野県佐久市中込3400-28

診療協力部 臨床工学科 (TEL 0267-62-8181)

治療法別の平均年齢は全体的に50歳台に多く、HA治療群で有意に低値であった。男女比は男性が54%、女性が46%という結果となった。

右のドーナツグラフは治療法別の施行件数割合を示し、HAが全体の61%を占める件数だった。

・全有害事象件数

併発を含む全有害事象件数を図2に示す。様々な種類の有害事象が発現していた。内容としては血圧低下の発現頻度が一番高く、次いで悪心、嘔気、腹痛、頭痛、止血不良が順に多い結果であった。

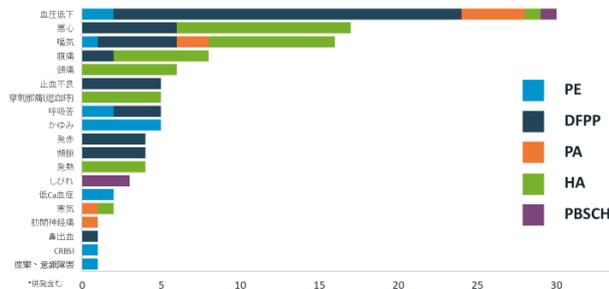


図2. 併発を含む全有害事象件数

・全対処件数

併用を含む全対処法件数を図3に示す。有害事象で一番発現率が高かった血圧低下に対して補液や下肢拳上が対処法として多く実施されていた。また、アレルギー症状に対する抗ヒスタミン剤や、ステロイド、抗凝固剤の変更なども実施率は高めであった。

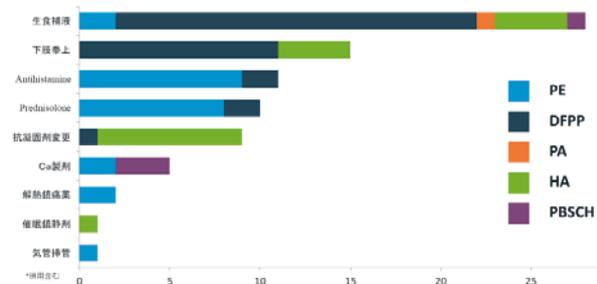


図3. 併用を含む全対処法件数

・治療法別算出結果

治療件数と有害事象件数、有害事象の種類、疾患割合を治療法別に算出した。

単純血漿交換における算出結果を図4に示す。左に示す棒グラフは治療件数と有害事象件数を示しており、約32%の症例で有害事象の発現が見られた。また、下の表は併発を含む有害事象の種類とその件数を示し、かゆみや蕁麻疹といったアレルギー起因性の有害事象が多数であった。

右の円グラフはPEを施行した疾患割合を示しており、TTPが半数以上を占める結果となった。

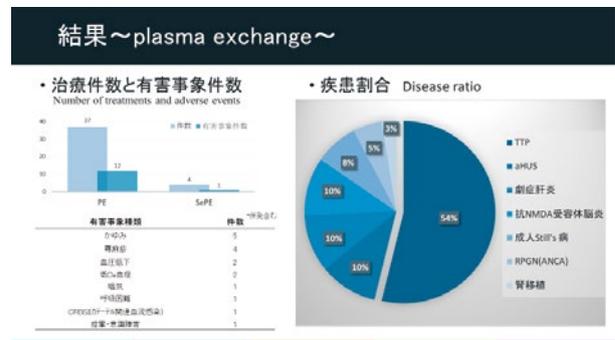


図4. 単純血漿交換の算出結果

二重濾過血漿分離交換の結果を図5に示す。DFPPとクライオフィルトレーションは半数近くの有害事象発現率だったが、DFサーモ法では有害事象の発現は見られなかった。また、血圧低下の発現頻度が高い結果となった。疾患割合は腎移植関連、SLE、天疱瘡関連が同程度であった。

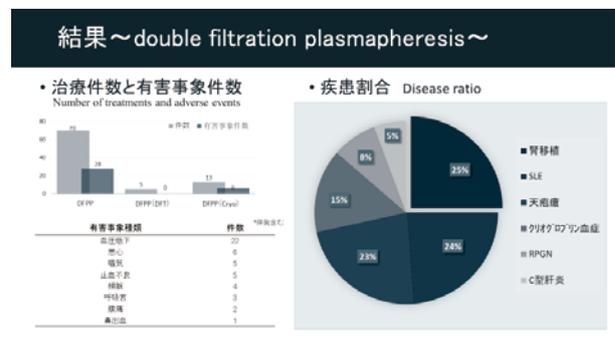


図5. 二重濾過血漿分離交換の算出結果

血漿吸着の結果を図6に示す。血漿吸着の施行法内容としてはIAPPとLDL-Aが約半数ずつという結果となり、疾患割合も適応に合わせた結果であった。有害事象は血圧低下の発現頻度が多い結果となった。

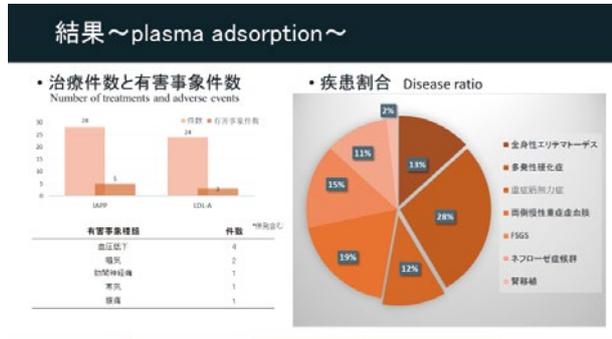


図6. 血漿吸着の算出結果

血液吸着の結果を図7に示す。治療件数はGMAが高値だったが有害事象ではLCAP19%であり、GMAの4.7%と比べ有意に高値だった。その種類では悪心・嘔気が高値であった。また疾患割合の94%を潰瘍性大腸炎が占める結果となった。



図7. 血漿吸着の算出結果

末梢血幹細胞採取の結果を図8に示す。有害事象件数は4件で治療特性上のしびれの訴えが3件あり、疾患割合は全体の83%がリンパ腫関連、17%が多発性骨髄腫であった。

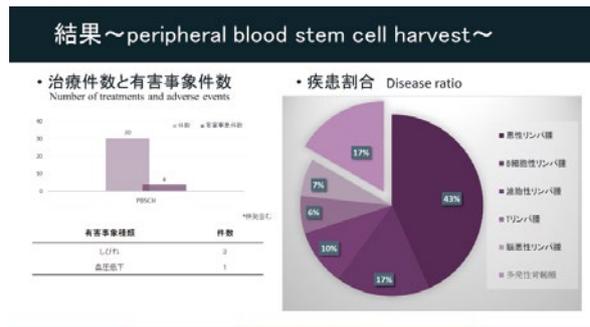


図8. 末梢血幹細胞採取の算出結果

・5治療群の各種比率

治療群別の有害事象発現率を図9に示す。PE、DFPP群で30%を超える有害事象発現率となった。他は10%程度と低い結果であった。



図10. 治療群別の有害事象発現率

・治療法別の有害事象に対して対処法をどれくらいの割合で実施したかを図11に示す。PBSCHで100%の対処法実施率、またPE、DFPP、PAで高い実施率であった。HAのみ52%と有意に低く、対処法を必要としない有害事象が多かった。

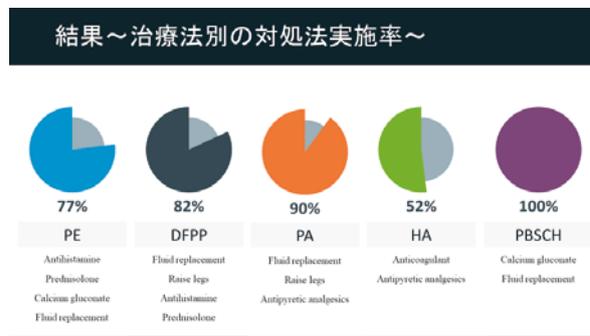


図11. 治療法別の対処法実施率

・有害事象に対して対処法を実施した後に症状の消失、改善が見られた場合に有効と判断した割合を有効率とし、図12に示す。

全治療群において有効率は高値であった。

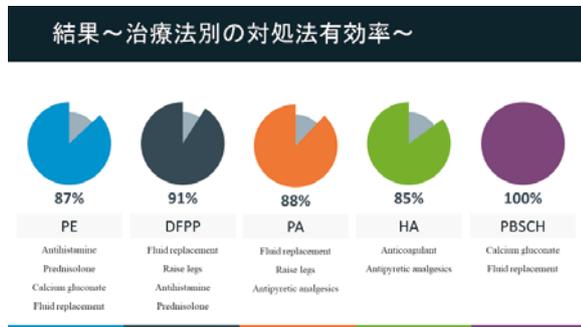


図12. 治療法別の対処法有効率

【考察】

CTCAE バージョン5<sup>1)</sup>に基づき全有害事象例をグレードに分けた(図13)ところ、軽症と中等症が全体の86%を占める結果となった。

グレード3、4の重症例はそれぞれ13%、1%と少数であり、グレード5の有害事象による死亡例は無かった。

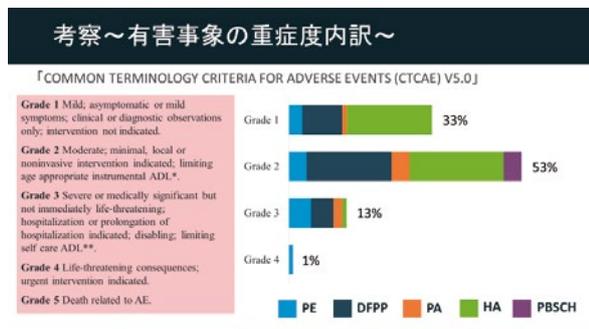


図13. 有害事象の重症度内訳

アフェレシス治療において血圧低下の有害事象は全体の約20%と発現率の最も多い症状の一つと報告されている<sup>2)</sup>。

過去報告と比較し本研究において血圧低下が28%と高い結果となった(図14)。血圧低下が発現した症例割合の、69%をDFPPが占めており、DFPPの血圧低下の原因を考察する。

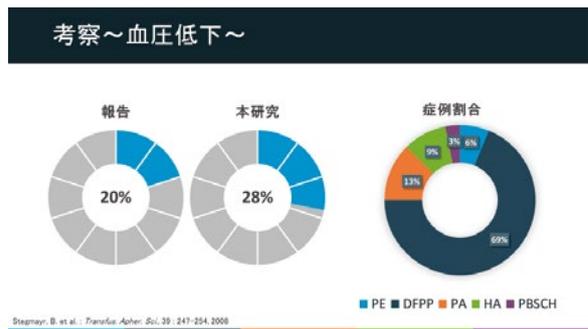


図14. 血圧低下割合

アフェレシス治療関連の血圧低下原因として、一つ目は膠質浸透圧の低下や、出血などによるブラッドボリュームの低下。

二つ目はアナフィラキシーや迷走神経反射による末梢血管抵抗の低下。

三つ目は合併する心疾患や迷走神経反射による心機能の低下が考えられる。

DFPPの主な血圧低下理由として膠質浸透圧の低下が考えられた。(図15)

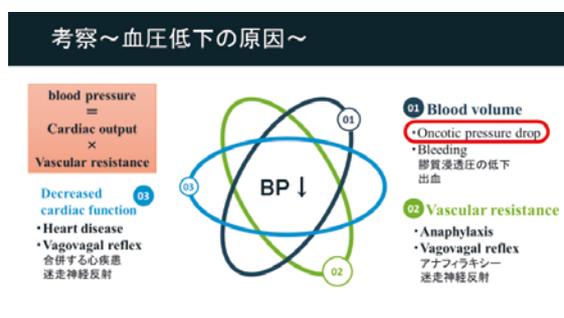


図15. 血圧低下の原因

当院におけるDFPP有害事象において血圧低下が多かった理由として、約75%の症例でアルブミン置換液濃度が低めであったこと、クライオフィルトレーションでは約50%の割合で血圧低下が見られ、対象物質除去による膠質浸透圧の低下が主な原因と考えられた。また、血圧低下の対処法として、補液、下肢拳上の有効率は約96%であった。血液浄化中であればアクセスの確保がされており、

迅速な対応が可能のため高い有効率になったと考えられた。

アレルギー関連の有害事象について、治療法別にアレルギー反応の原因が異なるのは、置換液の FFP やアルブミンに対する生体反応、吸着カラムなど材料に対する異物反応、ヘパリンやナファモスタットメシル酸塩などの薬剤に対するアナフィラキシー症状など多岐に渡る。また、対処の遅れや、無理な治療継続により重篤化する可能性があり、速やかな判断と対応が重要となる。

特に FFP を置換液とした PE でアレルギー症状が多く、重症度グレード 3、4 の 43% は FFP が原因であると考えられた。また、その対処法としては抗ヒスタミン薬やステロイドが有効であり治療中断例は 2% 未満であった。

抗凝固剤によるアレルギーとしては、悪心、嘔気の有害事象の 32% がナファモスタットメシル酸塩によるアレルギー症状と考えられました。

症状出現時にすぐに抗凝固剤の中止が有効であり、またほぼすべての症例で、経過観察で症状が重症化することなく改善した。

#### 【まとめ】

この研究の強みと意義については、有害事象の発現率と重症度について検討し、全症例に対し CTCAE をもとにグレード評価をしたこと、また、対処法の種類と実施率、有効性を治療別に検討したことに新規性があると考えられた。

限界点としては単グループ研究であり、後方視的研究であったことが挙げられる。

これからの課題としては、他施設における介入研究などに発展する場合は CTCAE 等の基準を設け、

客観的に症例を評価することで、ばらつきを抑える必要があると思われる。

さらに、アフェレシス治療における有害事象を重症化させないプロトコルやマニュアル、ガイドラインの作成と、実施件数の少ない施設における教育体制の確立、もしくは症例経験の豊富な専門施設へ速やかなリファーやコンサルテーションが出来る連携体制の構築が求められている。

#### 【結語】

アフェレシス療法別に有害事象発現率・重症度を算出することができた。

有害事象の原因と重症度に合わせた対処法が、治療完遂率向上に有効であることが示された。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI)

開示： 本論文に関連して特に申告なし

#### 【参考文献】

- 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0- JCOG
- 2) Stegmayr, B. et al. World apheresis registry 2003-2007 data: *Transfus. Apher. Sci.*, 39 : 247-254, 2008