

「日本アフェレシス学会診療ガイドライン 2021」 の発刊経緯について

阿部貴弥

日本アフェレシス学会/岩手医科大学泌尿器科学講座

key words: アフェレシス, ガイドライン

要 旨

診療ガイドラインの作成においてエビデンスの提示は重要である。しかし希少疾患など、エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成に対しては「病気と闘っている患者・家族のためにも、限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示する」ことが望まれる。

アフェレシス療法の対象疾患は、希少疾患が多いため大規模なランダム化比較試験が行いにくい。そのため、質の高いエビデンスの確保が困難な状況である。

このような状況下であるが American Society for Apheresis (ASFA) よりガイドラインが発刊され、その後改訂が繰り返され 2019 年に最新版が発刊されている。

米国とわが国では治療方法や対象疾患が異なっており、ASFA のガイドラインをわが国に持ち込むことは多くの問題点が生じる。そのため、日本アフェレシス学会から 2021 年夏に「日本アフェレシス学会診療ガイドライン 2021」が発刊された。

本ガイドラインでは、救急疾患、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、消化器疾患、神経疾患、腎臓疾患、皮膚疾患の 9 領域、86 疾患が網羅されている。

日本発のアフェレシス療法を世界に発信して行くためには、より安全で、より質の高い臨床評価の集積が必要である。その一環として日本アフェレシス学会は、デバイス開発、安全に治療を行うための教育体制、レ

ジストリ、ガイドラインを 4 本柱として重点的に取り組んでいる。

1 アフェレシスの歴史

1914 年に Abel らの論文¹⁾に、初めて“plasmapheresis”という用語が記載され、そこからアフェレシス療法の歴史が始まった。

1952 年に米国において遠心式血漿交換の報告²⁾が、1978 年にわが国において膜式血漿交換の臨床応用が報告³⁾された。以後米国では遠心式、わが国では膜式および吸着式を中心としたアフェレシス療法が発達してきた (図 1)。2021 年には約 20 年ぶりに、「潰瘍を有する、血行再建術不適応または不応答な閉塞性動脈硬化症」に対する吸着式血液浄化用浄化器と、「潰瘍性大腸炎」に対する血球細胞除去用浄化器が市販された。

2 わが国のアフェレシス療法の特徴

先述したように、わが国では膜型血漿分離器など中空糸型血液浄化器や、エンドトキシン吸着カラムなどの吸着型血液浄化器を用いたアフェレシス療法が発達してきた (図 1)。

わが国独自の膜式および吸着式アフェレシス療法を世界に発信するためには、わが国のアフェレシス療法の成績を取りまとめる必要があり、そのため「診療ガイドライン」の作成に至った。

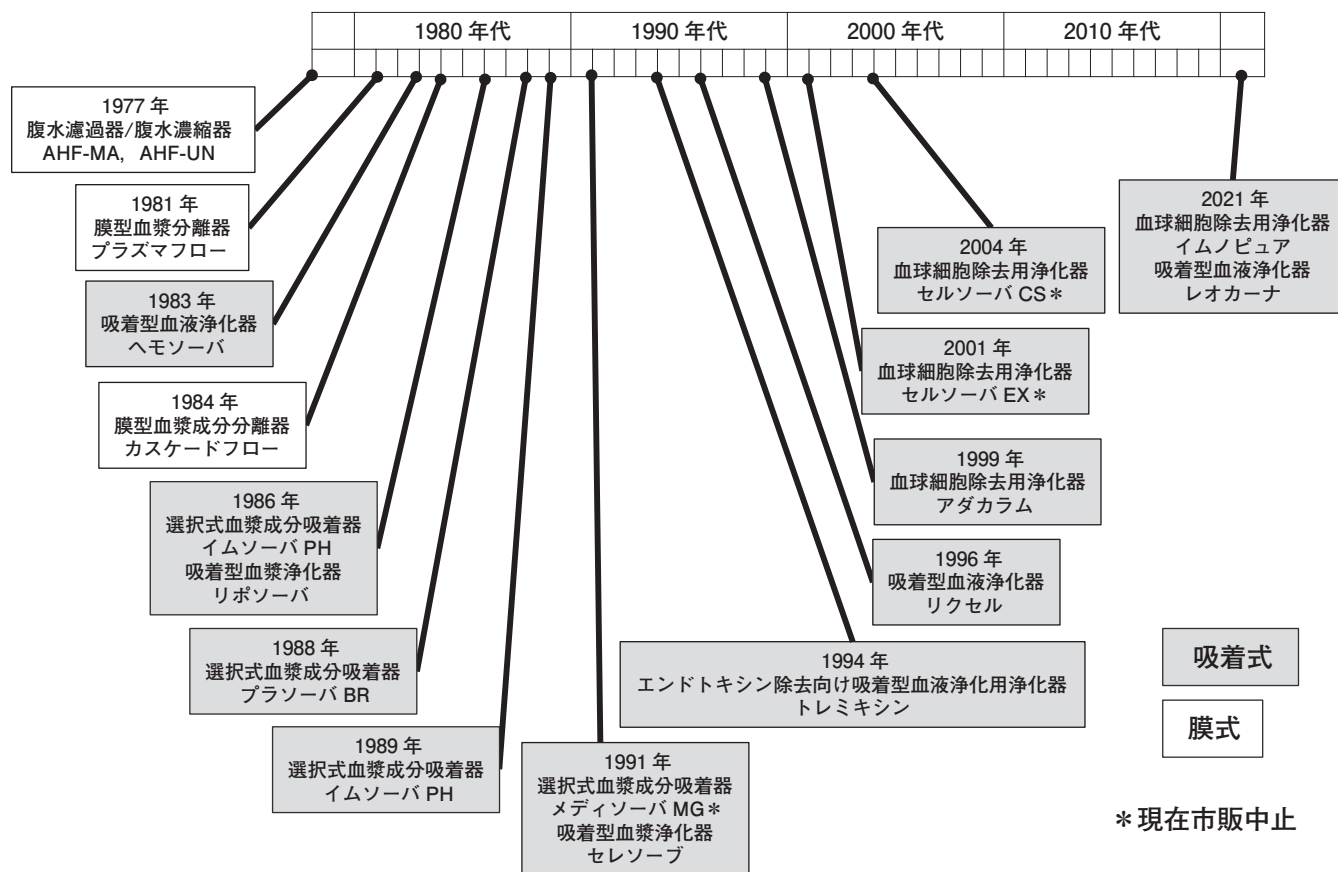


図1 日本発のアフェレシスデバイスの変遷

(阿部貴弥：アフェレシス療法におけるガイドライン，人工臓器 51 2022：42-8 より引用)

3 「診療ガイドライン」の作成

1990年代後半からわが国においても，根拠に基づく医療（evidence-based medicine; EBM）の手法に基づいた「診療ガイドライン」の作成が活発化し，各学会を中心に様々な「診療ガイドライン」が報告されている．また医療の進歩に伴い，これらのガイドラインは適宜改訂されている．

わが国における「診療ガイドライン」作成において，日本医療評価機構の Minds（Medical Information Distribution Service）が中心的な役割を果たしている．Minds では「診療ガイドライン」は，「健康に関する重要な課題について，医療利用者と提供者の意思決定を支援するために，システムティックレビューによりエビデンス総体を評価し，益と害のバランスを勘案して，最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義⁴⁾される．

また Minds からは希少疾患など，エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成に対して「希少疾患など，エビデンスが少ない領域での診療ガイドライ

ン作成」が提言⁵⁾されている．その中で，「信頼できるエビデンスが乏しいため科学的根拠に基づいて推奨を提示できないことが多い．疾患定義，診断基準が明確になっていない場合には，診療ガイドラインの作成は困難であるが，病氣と闘っている患者・家族のためにも，限られたエビデンスを集約し，最善の方針を提示することが望まれる」とされている．また作成時の留意点として，「検索の結果，症例報告，症例集積のような論文しか入手できない場合には，バイアスリスクの評価などに努力を傾けるよりも，全体として，どこまでのエビデンスが得られているかについて，定性的なシステムティックレビューを行う方法が考えられる」，「推奨作成では，システムティックレビューの結果に加えて，益と害のバランス，患者の価値観・希望を考慮し，コスト・資源についても評価することが望ましい」，「エビデンスが極めて乏しく，ガイドライン作成グループによる合意形成プロセスでも合意に達しない CQ では，推奨を作成せずに，「future research question」として，臨床研究推進の提言（「研究提言」）に留めることも考慮する」とされている．

4 アフェレシス療法におけるガイドライン

アフェレシス療法の対象疾患は、希少疾患が多いため大規模なランダム化比較試験が行いにくい。そのため、質の高いエビデンスの確保が困難な状況である。

このような状況であるが1986年に American Society for Apheresis (ASFA) よりガイドライン (ASFA ガイドライン) が発刊され、2019年に最新版が発刊された⁵⁾。ASFA ガイドラインには84疾患が対象疾患として記載されており、非常に優れたガイドラインである。しかし、治療方法や対象疾患が異なるなど、わが国のアフェレシスの現状と合わない面がある。そのため日本アフェレシス学会 (Japanese Society for Apheresis; JSFA) では、2021年夏に「日本アフェレシス学会診療ガイドライン 2021」(JSFA ガイドライン) の発刊⁶⁾

に至った。また日本の優れたアフェレシス療法を世界に発信すべく“The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis”⁷⁾ も発刊した。

5 日本アフェレシス学会診療ガイドライン 2021

アフェレシス療法では、希少疾患が対象となることが多く、大規模なランダム化比較試験が行いにくい。そのため、質の高いエビデンスの確保が困難である。本ガイドライン作成時には、エビデンスがない場合は症例報告 (Case report)、症例集積 (Case series) など可能な限りのエビデンスに関する情報を収集し、エビデンス推奨レベルおよび推奨カテゴリーを示した。なおエビデンス推奨レベル (表1) および推奨カテゴリー (表2) は、ASFA ガイドライン第8版⁵⁾に準じた。

表1 推奨レベル

推奨レベル	説明	エビデンスを指示する研究法の質	意義
Grade 1A	強い推奨 /質の高いエビデンス	重大な制限のない RCT あるいは観察研究からの圧倒的なエビデンス	強力な推奨事項、保留なしでほとんどの状況でほとんどの患者に適用できる。
Grade 1B	強い推奨 /「中等度」の質のエビデンス	重大な制限 (一貫性のない結果、方法論の欠損、間接的、不正確) のある RCT あるいは観察研究からの非常に強いエビデンス	強力な推奨事項、保留なしでほとんどの状況でほとんどの患者に適用できる。
Grade 1C	強い推奨 /「低い」あるいは「大変低い」の質のエビデンス	観察研究またはケースシリーズ	強力な推奨しかしより質の高いエビデンスが出現時には変化する可能性がある。
Grade 2A	弱い推奨 /質の高いエビデンス	重大な制限のない RCT あるいは観察研究からの圧倒的なエビデンス	弱い推奨、最善の治療は状況や患者あるいは社会的価値観により異なることがある。
Grade 2B	弱い推奨 /「中等度」の質のエビデンス	重大な制限 (一貫性のない結果、方法論の欠損、間接的、不正確) のある RCT あるいは観察研究からの非常に強いエビデンス	弱い推奨、最善の治療は状況や患者あるいは社会的価値観により異なることがある。
Grade 2C	弱い推奨 /「低い」あるいは「大変低い」の質のエビデンス	観察研究またはケースシリーズ	非常に弱い推奨：他の代替療法も同様に妥当と考えられる。

(文献6より引用)

表2 推奨カテゴリー

- I：アフェレシスが一次治療として、または他の治療法と組み合わせて、一次選択として受け入れられている疾患
- II：アフェレシスが二次治療として、または他の治療法と組み合わせて、二次選択として受け入れられている疾患
- III：十分なエビデンスがなく、今後さらなる検討が必要なもの
- IV：アフェレシスが無効または有害であることが明らかである疾患。アフェレシス治療を行う場合は、IRB の承認を受けることが望ましい。

(文献6より引用)

疾患名					
アフェレシスの方法					
アフェレシスの目的					
推奨レベル					
カテゴリー					
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR	RCT : Randomized controlled trials 無作為化比較臨床試験 CT : Controlled trials 症例対照研究 CS : Case series 症例集積 CR : Case report 症例報告
疾患概念					
最新の治療状況					
アフェレシスの根拠					
施行上のポイント					
施行回数・終了のめやす					
保険適用					
文献					

最新の一般的な治療方法について
 アフェレシス療法を行う上で注意すべきこと
 アフェレシス療法を行う上で注意すべきこと
 令和2年度診療報酬改定での保険適用の有無
 令和2年度診療報酬において適用がある場合、その通知内容

図2 ワークシートの概要
(文献6より引用)

ガイドライン作成委員として、救急疾患、血液疾患、膠原病・リウマチ性疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、消化器疾患、神経疾患、腎臓疾患、皮膚疾患の各領域で薬物療法のみならずアフェレシス療法を積極的に行っている専門家および臨床工学の専門家79名に参加してもらった。また多彩な診療科が関与するため文献検索のばらつきをなくすため、日本医学図書館協会にキーワードを提出し、文献検索を行った。なお文献検索は、疾患ごとの日本語および英語のキーワードを設定し、医学中央雑誌ならびにPubMedを中心に、2018年12月31日までに発刊された論文を対象とした。

JSFAガイドラインでは、救急疾患2疾患、血液疾患8疾患、膠原病・リウマチ性疾患3疾患、呼吸器疾患3疾患、循環器疾患7疾患、消化器疾患7疾患、神経疾患39疾患、腎臓疾患9疾患、皮膚疾患8疾患の9領域、計86疾患が掲載されている。ASFAガイドラ

インとの重複は39疾患であり、JSFAガイドライン独自に取り上げた疾患は47疾患である。

JSFAガイドラインは、実臨床において引用しやすいようにワークシート形式(図2)を用い、見開き2頁以内に収まるように工夫されている。また臨床の現場で対応できるように、アフェレシスデバイス使用マニュアル(簡易版)も掲載した。

「日本アフェレシス学会診療ガイドライン2021」の内容については、日本アフェレシス学会のホームページ(<https://www.apheresis-jp.org/136492.html>)を参照してもらいたい。

本ガイドラインでは膜技術を用いた新しい治療法として、plasma filtration with dialysis (PDF)を取り上げた。今後、選択的血漿交換(selective plasma exchange; SePE)、レオカーナ、イムノピュアなどの新しいアフェレシスデバイスの臨床成績を含め、改訂を

行っていく予定である。

まとめ

2021 年夏に「日本アフェレシス学会診療ガイドライン 2021」が発刊された。

日本発のアフェレシス療法を世界に発信して行くためには、より安全で、より質の高い臨床評価の集積が必要である。その一環として日本アフェレシス学会は、デバイス開発、安全に治療を行うための教育体制、レジストリ、ガイドラインを 4 本柱として重点的に取り組んでいる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Abel JJ, Rowntree LG, Yurner BB : Plasma removal with return of corpuscles (Plasmapheresis). J Pharmacol Exp Ther 1914; 5 : 625-641.
- 2) Adams WS, Blahd WH, Bassett SH : A method of human plasmapheresis. Proc Soc Exp Bio Med 1952; 80 : 377-379.
- 3) 井上 昇, 山崎善弥, 藤森義蔵, 他. セルロースアセテート中空糸を血漿分離器として利用した血漿交換法の臨床応用. 人工臓器 1978; 7 : 1095-1098.
- 4) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会 : Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021.
- 5) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. : Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis : The Eighth Special Issue. J Clin Apher 2019; 34 : 171-354.
- 6) 日本アフェレシス学会ガイドライン作成委員会 : 日本アフェレシス学会診療ガイドライン 2021. 日本アフェレシス学会雑誌 2021; 40 : 105-397.
- 7) Abe T, Matsuo H, Abe R, et al. : The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. Ther Apher Dial 2021; 25 : 728-876.

参考 URL

- ‡ 1) EBM 普及推進事業 (Minds) 「Minds からの提言 希少疾患など、エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」 <https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/Proposal2.pdf> (2022/5/5)