

# 保険医療におけるアフェレシス療法の 現況と今後の展望

篠田俊雄

社会保険中央総合病院 腎臓内科

key words : アフェレシス療法, 保険医療, 診断群分類別包括評価, evidence-based medicine

## はじめに

アフェレシス療法はかつて血漿交換療法と呼ばれたが、その後の医療技術の進歩により体外循環を利用する様々な治療法が開発、臨床応用されるようになったため、今日ではこの総称が用いられている。日本アフェレシス学会の定義によれば、慢性透析療法を除くあらゆる血液浄化法がアフェレシス療法に含まれ、単純血漿交換法（遠心分離式と膜分離式）、二重膜濾過血漿交換法、血漿冷却濾過法、血漿吸着法、血液吸着法、血球成分除去法（吸着式と遠心式）のほか、急性血液浄化法として多用される持続血液濾過法、持続血液透析濾過法などの治療法がある。

本稿ではアフェレシス療法（急性血液浄化法を除く）の保険医療の現状、診断群分類別包括評価（diagnosis procedure combination; DPC）におけるアフェレシス療法の現状と問題点、アフェレシス療法の今後の展望を概説する。

## 1 アフェレシス療法と保険医療

わが国でアフェレシス療法が初めて保険医療に取り入れられたのは、1981年の薬物中毒と劇症肝炎に対する血漿交換療法の保険適応である。以後、1983年には多発性骨髄腫によるMたんぱく血症とマクログロブリン血症、1984年には重症筋無力症と家族性高コレステロール血症、1986年には悪性関節リウマチと全身性エリテマトーデスと適応が拡大され、アフェ

レシス療法は種々の分野で多くの難治性疾患患者に福音をもたらしている。

アフェレシス療法はほとんどの適応疾患において、薬物療法に抵抗性の場合に追加併用される、あるいは薬物療法単独では効果が不十分と判断される重症の場合に初期から併用される。一方、Guillain-Barré症候群のように薬物療法の有効性に関するエビデンスがなく、血漿交換療法の有効性が証明されている疾患も存在する。

アフェレシス治療の保険適応（表1）<sup>1,2)</sup>においては、疾患ごとに厳格な適応基準および標準的な治療回数が見られ、これを基準に治療を行う必要がある。たとえば全身性ループス（SLE）では、中枢神経症状を伴う場合や急速進行性腎炎を伴う場合に限って保険適応があり、薬剤治療抵抗性のSLEすべてに適応があるわけではない。劇症肝炎に対する血漿交換療法は1カ月あたり13回が標準的な治療の上限である。

しかし、臨床の現場では重篤な患者の治療に際して、アフェレシス治療の有効性が期待される場合には保険診療の制約を逸脱せざるを得ない状況もあり、この場合は診療報酬支払い明細書に症状詳記を付して診療報酬支払い側の理解を求める、あるいは所謂保険査定を覚悟で治療を行う必要が生じる。このような疾患に関しては、今後、アフェレシス治療の有効性に関するエビデンスを示し、保険医療に取り入れていく努力が必要である（後述）。

平成16年から遠心分離器を用いた血球成分除去療

表1 保険医療におけるアフェレシス療法の適応

適応疾患	適応治療法	一連の施行回数限度
中毒 薬物中毒	PE, PA, HA	概ね8回
消化器疾患 劇症肝炎	PE, PA <sup>†2</sup>	概ね10回
術後肝不全	PE, DFPP, PA <sup>†2</sup>	概ね7回
急性肝不全	PE, DFPP	概ね7回
肝性昏睡	HA	
潰瘍性大腸炎 <sup>†1</sup>	LA, CFLA	週1回5回を2クール <sup>†1</sup>
血液疾患 多発性骨髄腫 <sup>†3</sup>	PE, DFPP	週1回, 3カ月
マクログロブリン血症 <sup>†3</sup>	PE, DFPP	週1回, 3カ月
血栓性血小板減少性紫斑病 <sup>†3</sup>	PE, DFPP	週3回, 3カ月
溶血性尿毒症症候群	PE, DFPP	
重度血液型不適合妊娠	PE, DFPP	
インヒビターを有する血友病	PE	
膠原病・自己免疫疾患 悪性関節リウマチ <sup>†3</sup>	PE, DFPP, PA	週1回
関節リウマチ <sup>†4</sup>	LA <sup>†4</sup>	週1回5週
全身性エリテマトーデス <sup>†3, †5</sup>	PE, DFPP, PA	月4回
代謝・循環器疾患 家族性高コレステロール血症	PE, DFPP, PA	週1回
閉塞性動脈硬化症 <sup>†3</sup>	PE, DFPP, PA	10回, 3カ月
免疫性神経疾患 重症筋無力症 <sup>†3</sup>	PE, DFPP, PA	月7回, 3カ月
ギラン・バレー症候群 <sup>†3</sup>	PE, DFPP, PA	月7回, 3カ月
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	PE, DFPP, PA	月7回, 3カ月
多発性硬化症 <sup>†3</sup>	PE, DFPP, PA	月7回, 3カ月
腎疾患 巣状糸球体硬化症	PE, DFPP, PA	12回, 3カ月
同種腎移植 <sup>†3</sup>	DFPP	術前4回, 術後2回
自己免疫性皮膚疾患 天疱瘡, 類天疱瘡	PE, DFPP	週2回, 3カ月 <sup>†6</sup>
敗血症 エンドトキシン血症またはグラム陰性菌感染症 <sup>†7</sup>	HA	吸着式血液浄化器2個

PE：単純血漿交換法 DFPP：二重膜濾過血漿交換法 PA：血漿吸着法 HA：血液吸着法（活性炭吸着器, エンドトキシン吸着器） LA：白血球系細胞除去療法（白血球系細胞吸着器を用いた血液吸着法による血球成分除去療法） CFLA：遠心分離器による白血球系細胞除去療法（血球成分除去療法）

†1 重症, 劇症および難治性の患者, 劇症に対しては第1週目のみ2回まで †2 ビリルビン, 胆汁酸の除去目的 †3 血漿冷却濾過法が有効とされる疾患 †4 薬物療法抵抗性の関節リウマチに対し, セルソーバ（旭化成メディカル社）を用いた白血球系細胞除去療法のみ（病状の規定あり） †5 急速進行性糸球体腎炎または中枢神経性ループスを伴う場合 †6 3カ月後, 重症度が中等度以上の場合にはさらに3カ月 †7 病状の規定あり（文献2より引用, 改変）

法（白血球系細胞除去療法）が保険適応となり、2,000点の処置料（材料費込み）が算定可能となった。しかしこの場合、使用する血液回路（30,000円超）が特定保険医療材料ではないため別途請求できない。このため、治療を行うと人件費や減価償却費、光熱費を別にしても、1回で10,000円超の逆ザヤが発生するこ

とになる。早急な是正措置が望まれる。

## 2 DPCにおけるアフェレシス療法の現状と問題点

2004年度4月の診療報酬改定後の急性期医療における診療報酬包括支払い制度、すなわちDPCでのアフェレシス治療の取り扱いが4種の場合が混在してお

表2 診断群分類別包括評価 (DPC) におけるアフェレシス療法の取り扱い

グループ	疾患 (ICD 10 コード)	診断群の評価	アフェレシス療法	特定保険医療材料費・薬剤費
I	閉塞性動脈硬化症 (I 709) 多発性骨髄腫 (C 900) マクログロブリン血症 (C 880) 重度血液型不適合妊娠 (O 361)	包括評価	算定不能 (処置項目なし)	算定不能
II	ギラン・バレー症候群 (G 610) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (G 618) 潰瘍性大腸炎 (K 519) 全身性エリテマトーデス (M 329) 天疱瘡 (L 109), 類天疱瘡 (L 129) 血栓性血小板減少性紫斑病 (M 311) エンドトキシン血症 (A 419, 415) 薬物中毒 (T 509)		処置2で算定 (器材や薬剤費込み)	算定不能
III	多発性硬化症 (G 35) 重症筋無力症 (G 700) 劇症肝炎 (B 199)・急性肝不全 (K 720)・肝性昏睡 (K 729), 術後肝不全 (K 729) 悪性関節リウマチ (M 9530) 家族性高コレステロール血症 (E 780) 巣状糸球体硬化症 (N 051) 溶血性尿毒症症候群 (D 593)		処置2で算定	別途出来高算定
IV	ABO 血液型不適合間もしくは抗リンパ球抗体陽性の同種腎移植 インヒビターを有する血友病 関節リウマチ (薬剤抵抗性) <sup>†</sup>	出来高評価	出来高評価	出来高評価

† 新規技術のため、暫定的に出来高評価

り (表2)<sup>3, 4)</sup>, 診療者にわかりにくだけでなく、患者が治療を受ける機会の平等性が損なわれる恐れもある。

DPC を施行している医療施設において、グループ II の疾患に対して保険診療適応のアフェレシス治療を実施した場合、要した特定保険医療材料費や薬剤費が診療報酬で補填されず、逆ザヤを生じる事態が生じている。一方、グループ III の疾患においては、アフェレシス治療の施行回数が少ない場合、結果的に過剰な診療報酬が請求される危険性がある。これらは新制度への移行期における一過性の混乱と考えられ、早急な是正が待たれる。天疱瘡や類天疱瘡の取り扱いなどは診療側から評価すると、むしろ改悪された事例となっている。

そもそもアフェレシス治療は高額な医療器材を使用する治療である。また、対象患者は重篤あるいは難治性の病態にあり、必要となるアフェレシス療法の施行回数は標準化できないため、治療の標準化を前提とした包括評価にそぐわない性格の治療法と考えられる。このような治療の算定は、手術や高度技術の検査と同

様に技術に対する評価のみ包括化として、用いる特定保険医療材料や薬剤は出来高評価を行うことが合理的と考えられる。過剰診療の危惧については、アフェレシス治療の保険適応基準で抑制可能である。他方、アフェレシス治療を行う事例は当該の疾患群患者のごく一部である。この観点からは、アフェレシス治療を行なった場合はすべての医療行為を出来高評価することも合理的と考えられる。

### 3 アフェレシス療法の今後の展望

現在の保険適応疾患以外にもこれらの関連疾患の多くにおいてアフェレシス療法の有効性が報告されている。しかし、アフェレシス療法の対象はきわめて重篤ではほかの治療法で十分な治療効果が得がたい疾患や、罹患率が低い疾患であるため、今日の evidenced based medicine (EBM) で標準的な治療に求められるランダム化比較試験 (randomized controlled study; RCT) による統計学的な有効性の証明は困難である。そこで最近では

- ① 有効性がその病因からみて納得できる

② 治療によりその病因に関連する血液の異常が改善する

③ 効果が副作用や患者負担を考慮してもほかの治療法よりも勝る

の3条件を満たす疾患においては、アフェレシス療法の有効性がエビデンスとして評価できると提言されている<sup>5)</sup>。

アフェレシス療法の有効性に関するエビデンスレベルが最も高いと考えられるのは、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対する新鮮凍結血漿を用いた単純血漿交換法であり、血漿輸注を対照にしたランダム化比較試験で有効性が証明されている<sup>6)</sup>。さらにその後、病因として von Willebrand 因子分解酵素の阻害因子 (自己抗体) が発見され<sup>7, 8)</sup>、血漿交換療法の効果はこの阻害因子の除去効果に加え、正常血漿大量補充による von Willebrand 因子分解酵素の補充効果であることが推察されている<sup>8)</sup>。

TTP においても初期にはエビデンスレベルの低い症例報告の蓄積があり、後にランダム化比較試験や病態解析によりレベルの高いエビデンスが確立したわけである。したがって、アフェレシス療法の有効性が期待される疾患においては、症例ごとに慎重に適用を検討し、有効例の蓄積を行っていくことが今後の保険適応につながるものと考えられる。

一方、エビデンスが比較的確立しているにもかかわらず現在保険適応がないのは、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎である<sup>9, 10)</sup>。これらについては現在、日本アフェレシス学会が内科系学会保険連合会を通じて、保険適応の申請中である。

アフェレシス療法では治療施行中および直後に有害事象発生の危険性があるが、薬物療法と異なり中期的あるいは長期的な副作用の危惧がない。免疫や炎症の関与する多くの疾患においては、ステロイド剤や免疫抑制薬投与よりも免疫の過剰抑制に伴う感染の誘発や重症化の危険性が少ないと考えられ、SLE や RPGN, ANCA 関連血管炎などの重篤な疾患において、急性期の感染症による死亡を減少させ、救命率の向上が期待される。

関節リウマチや潰瘍性大腸炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎などの再燃を繰り返す疾患においては、緩解状態の維持のためにステロイド剤の長期投与が必要

であり、骨粗しょう症などの合併症発症が重要な問題である。これらの疾患において、緩解維持のためにアフェレシス療法が適応されれば、骨粗しょう症合併の危険性が軽減可能である。

著者らは難治性潰瘍性大腸炎における基礎的検討において、白血球系細胞除去療法の併用によりステロイド剤投与なしに緩解が維持可能であることを報告している<sup>11)</sup>。アフェレシス療法の長期施行は冠動脈病変を合併する家族性高コレステロール血症においてすでに認められている。これらの疾患での緩解維持治療への保険適応の拡大が望まれる。

わが国で保険適応がまだ認可されていないアフェレシス技術に photopheresis<sup>12, 13)</sup> がある。欧米ではもとの対象疾患である皮膚 T 細胞リンパ腫のほか、自己免疫疾患、膠原病、移植片拒絶反応に対する治療として普及しつつある。この方法はリンパ球を活性化する 8-methoxypsoralen という薬剤を使用するため、わが国に導入するには新薬と同様の臨床治験が必要と考えられるが、患者数が少ない対象疾患であるため、臨床治験の実施は困難なことが予測される。高度先進医療あるいは混合診療の技術として、早期に臨床応用可能になることが切望される。

## 文 献

- 1) 日本医師会：改定診療報酬点数表参考資料（平成 16 年 4 月 1 日実施），2004。
- 2) 篠田俊雄：血漿浄化療法。血液浄化療法ハンドブック（改定第 3 版）；透析療法合同専門委員会編，協同医書，p. 174，2004。
- 3) DPC 点数早見表（平成 16 年 4 月版），医学通信社，東京，2004。
- 4) 篠田俊雄：保険診療とアフェレシス。アフェレシスマニュアル [新版]；日本アフェレシス学会編，秀潤社，p. 420，2004。
- 5) Mcleod BC：An approach to evidence-based therapeutic apheresis. *J Ther Apher*, 17; 124, 2002。
- 6) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.：Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 325; 393, 1991。
- 7) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al.：von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 339; 1578, 1998。
- 8) Tsai H-M, Lian EC-Y：Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339; 1585, 1998。

- 9) Furuta T, Hotta O, Yusa N, et al.: Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: a randomized comparison with steroid-pulse treatment. *Lancet*, 352; 203, 1998.
- 10) Cole E, Cottran D, Magil A, et al.: A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*, 20; 261, 1992.
- 11) Kondo K, Shinoda T, Yoshimoto H, et al.: Effective maintenance leukocytapheresis for patients with steroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Ther Apher*, 5; 462, 2001.
- 12) Shinoda T: Photopheresis and leukocytapheresis: Cyta-pheresis treatment against immune-mediated diseases. *Ther Apher*, 6; 245, 2002.
- 13) Knobler RM, Graninger M, Zlindmaier A, et al.: Photopheresis for the treatment of lupus erythematosus. Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci*, 636; 340, 1991.