

原著論文

長時間使用における膜型血漿分離器「エバキュアー」の性能安定性について

人見 泰正^{*1}・佐藤 暢^{*2}・森田 壮平^{*2}・山田 浩史^{*2}・田尻 伸弘^{*1}
林 道代^{*1}・衛藤 直久^{*1}・白方 秀二^{*3}

^{*1} 綾部市立病院医療技術部臨床工学科, ^{*2} 同泌尿器科, ^{*3} 同血管外科

Performance Stability of a Membrane Plasma Separator “Evacure” in Its Continuous Use

Yasumasa Hitomi^{*1}, Nodoka Sato^{*2}, Sohei Morita^{*2}, Hiroshi Yamada^{*2}, Nobuhiro Tajiri^{*1},
Michiyo Hayashi^{*1}, Naohisa Eto^{*1} and Syuji Shirakata^{*3}

^{*1} Clinical Engineering Department in the Iatrotechnique Department, ^{*2} Urology Department,

^{*3} Vascular Surgery, Ayabe Municipal Hospital

Summary We performed intermittent and continuous plasma filtration (PF) using a membrane plasma separator “Evacure” Kuraray Medical Japan, and reviewed its permeation properties. The procedure was conducted on three patients with different diseases (fulminant hepatitis, acute hepatic failure and myonephropathic metabolic syndrome). The name of the product used was EC-2 A 10 (surface area: 1.0 m²).

We calculated the sieving coefficient (S.C.) of Myoglobin and Albumin in the case where intermittent PF was performed and found that the S.C. of each substance were almost constant throughout the entire session. We also checked the S.C. of Bilirubin, Fibrinogen and Albumin during continuous PF. As a result, it was found that the S.C. of each substance remained the same value after the filtration of 14.4 L of plasma. Meanwhile, the S.C. of Albumin was almost the same as that of Bilirubin.

It was suggested that the permeation property of the membrane plasma separator Evacure was relatively stable over time and that Evacure could show a good balance between retaining useful higher molecular weight substances and selectively removing harmful lower molecular weight substances even when continuously used over a long period of time. In this context, we concluded that Evacure might be a useful option for the treatment of hepatic failure.

Key words: membrane plasma separator, Evacure (EC), plasma filtration (PF), sieving coefficient (S.C.), hepatic failure (HF)

要旨 膜型血漿分離器「エバキュアー」(Evacure; EC)を用いた単純血漿交換(Plasma filtration; PF)を持続的に施行して、ECの溶質透過性能の安定性等について検討した。症例は、劇症肝炎、術後肝不全、筋腎代謝症候群の各1例である。ECはEC-2 A 10(膜面積1.0 m²)を使用した。

間歇的なPFにおけるミオグロビン、アルブミン(Alb)の篩係数(S.C.)を測定したところ、いずれの溶質についても経時的に安定した値が得られた。またAlb、ビリルビン(Bil)、フィブリノゲンについて長時間のPFにおける経時変化を観察したところ、いずれの溶質についてもS.C.は血漿処理量14.4 L時まで安定していた。AlbとBilはほぼ同じS.C.を示した。

ECは物質除去性能が安定しており、持続的に用いても有用物質の保持と不要物質の除去のバランスがとれた膜であることが示唆された。今後、肝不全等にも有用な選択肢であると考えた。

1. 緒 言

エバキュアー(EC)は、分子量分画曲線がいわゆる一般的な膜型血漿分離器とダイアライザーや持続緩

2008年12月24日受付, 2009年4月16日受理.

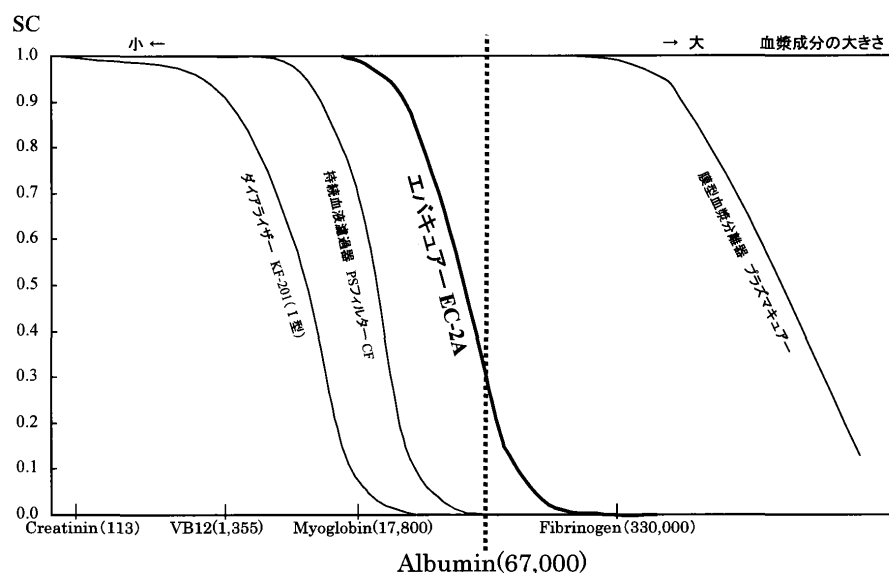


図1 分子量分画曲線

エバキューア EC-2A は、分子量分画曲線がアルブミンを含む低分子量蛋白領域の中心に位置しているため、膜性能の劣化によって低分子量蛋白領域の溶質透過性能が急激に低下することが推測される。

徐式血液濾過器との中間に位置するユニークな溶質透過性能を有した膜型血漿分離器である (図1)¹⁾。そのため、EC は選択的な単純血漿交換 (selective plasma filtration; SPF) を効率的に施行することが可能であるが、一方で治療中に膜性能の経時的な劣化が生じた場合、その程度が僅かであっても Alb を含む低分子量蛋白領域の溶質透過性能が急激に低下してしまうことが懸念される。

近年、特に肝不全治療で積極的に除去すべき物質として、低分子量蛋白領域に存在するアルブミン結合性毒素 (albumin bound toxins; ABT) が注目されている^{2~4)}。EC はフィブリノゲン (Fbg) 等の高分子量領域に存在する有用物質を患者血液中に温存して ABT 領域の物質を除去することが可能なため、肝不全治療に対して有用なデバイスになることが考えられる。

また近年、肝不全治療に対して持続的な血液浄化療法が有用であるとの報告もある^{5,6)}が、EC については長時間使用した際にどの程度の膜性能劣化が生じるかを実際に検討された報告はなく、EC の膜性能安定性については未知数である。

今回、EC を用いた PF を病態に応じて様々な治療条件で施行し、EC の各種溶質透過性能およびその経時劣化の有無を検討した。

2. 対象・方法

症例は、劇症肝炎、術後肝不全、筋腎代謝症候群 (Myonephropathic metabolic syndrome; MNMS) の各 1 症例である。全例に PF を施行し、その施行回数は各 6, 2, 3 回であった。

PF の置換液は、劇症肝炎症例および術後肝不全症例に対しては新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma; FFP) と濾過型人工腎臓用補液 (サブパック Bi) を 1:2 の比率で使用し、MNMS 症例に対してはサブパック Bi で希釈した 2% アルブミン溶液を使用した。

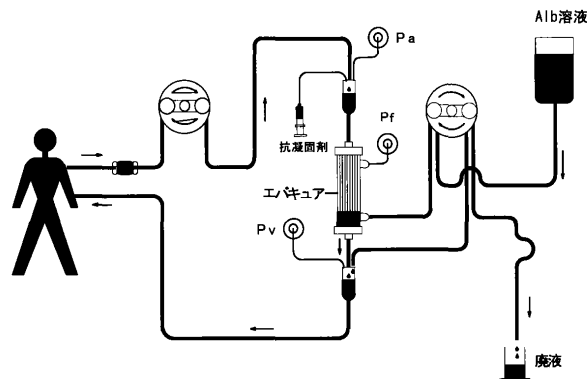
施行条件は、血液流量が 100~150 mL/min、濾過流量が 600~1,550 mL/hr、血漿抜取比率が 10~17%、総血漿処理量が 6~14 L、施行時間が 4~22 hr であった。抗凝固剤は全例にメシル酸ナファモスタットを 30 mg/hr にて使用し、EC は全例に EC-2A 10 (最大孔径 0.01 μm 、膜面積 1.0 m^2 、プライミングボリューム 80 mL) を使用した。

施行方法は、Alb 溶液使用時には図 2 施行方法①を、FFP 使用時には図 2 施行方法②を用いた。なお、血液浄化装置は旭化成クラレメディカル(株)社製の ACH-10 を使用した。

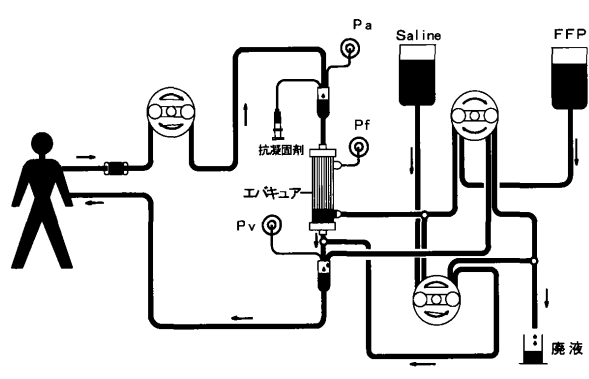
各症例の転帰は、劇症肝炎症例および術後肝不全症例は死亡、MNMS 症例は軽快退院であった。

劇症肝炎症例では、PF の継続と持続緩徐式血液濾過透析 (CHDF) の施行により、昏睡症状の改善を

施行方法①:アルブミン溶液使用時



施行方法②:FFP使用時



治療条件

	疾患	血液流量	濾過流量	採取比率	置換液	総血漿処理量	施行時間	施行回数	施行方法
症例1	筋腎代謝症候群 (MNMS)	150mL/min	1550mL/hr	17%	2%Alb溶液	6040~7300mL	4hr	3回	①
症例2	劇症肝炎 (FHF)	100mL/min	600mL/hr	10%	FFP(1):サブパックS(2)	14400mL	22hr	6回	②
症例3	術後肝不全 (HF)	100mL/min	900mL/hr	15%	FFP(1):サブパックS(2)	13300mL	15hr	2回	②

図2 Plasma-filtration (PF) の施行方法および治療条件

置換液にアルブミン溶液を使用した場合は施行方法①を用いた。置換液に FFP を使用した場合は、FFP とサブパック S 補液を別々のルートから回路内に投与する必要があるため、施行方法②を用いた。

認めるに至ったが家族から移植の同意が得られなかった。

家族の同意を得た上で、各症例から PF 施行時に血液検体を採取した。採取した時間帯は各症例共に治療前、後、および肝不全症例では 1, 3, 9, 12, 22 時間後、MNMS 症例では 1, 2, 3, 4 時間後であった。採取部位はカラム血液側の入口部と出口部、および濾過側の出口部とし、各々に設置したサンプリングポートより採取した。

肝不全症例での測定項目はアルブミン (Alb)、ビリルビン (Bil)、Fbg とし、MNMS 症例での測定項目は Alb、ミオグロビン (Mb)、クレアチニンホスホキナーゼ (CPK) とした。得られた値から各々の篩係数と各溶質の除去率を算出した。篩係数の計算には以下の式を用いた。

$$C_F / (C_{BI} + C_{Bo})$$

*C_F: 濾過側の溶質濃度

C_{BI}: 血液側フィルター入口の溶質濃度

C_{Bo}: 血液側フィルター出口の溶質濃度

3. 結 果

Alb の篩係数を経時的に測定した結果、篩係数は血漿濾過量約 2.0 L まで低下傾向を示したが、それ以降

は約 0.3 で比較的安定して推移し、今回の施行条件下では血漿濾過量 14.4 L 時でも安定した膜性能を保持していた。治療前後での Alb 検査値の比較では、メーカー推奨の補充蛋白濃度で施行した場合、治療後に有意な上昇を認めた ($p < 0.02$) (図 3)。

また、Bil が 5 mg/dL 以上の症例について篩係数を測定した結果、Alb とほぼ同等の値と経過を示した。治療前後の比較では治療後で全て低下傾向を示した (図 4)。

Fbg は 0.1 程度の篩係数を示したが、濾過側出口部の測定値が極めて低値 (10~30 mg/dL) であり、また当院での Fbg 測定法はトロンビン時間法のみであったため、今回のデータは測定誤差による影響が大きいものと考えている⁷⁾ (図 5)。Fbg の測定法や測定値によっては、このような結果が得られる可能性があると考えた。

MNMS 症例で測定した Mb の篩係数は 4 時間の施行で治療終了時まで約 1.0 を示し、安定した値で推移した。CPK も篩係数約 0.4 で推移し、経時劣化を示唆するような大きな変化は認められなかった。治療前後の比較では治療後で全て低下傾向を示した (図 6)。

結果の中で、Mb の篩係数計算値が 1.0 を超える箇所があったが、これは Mb の測定法による誤差であ

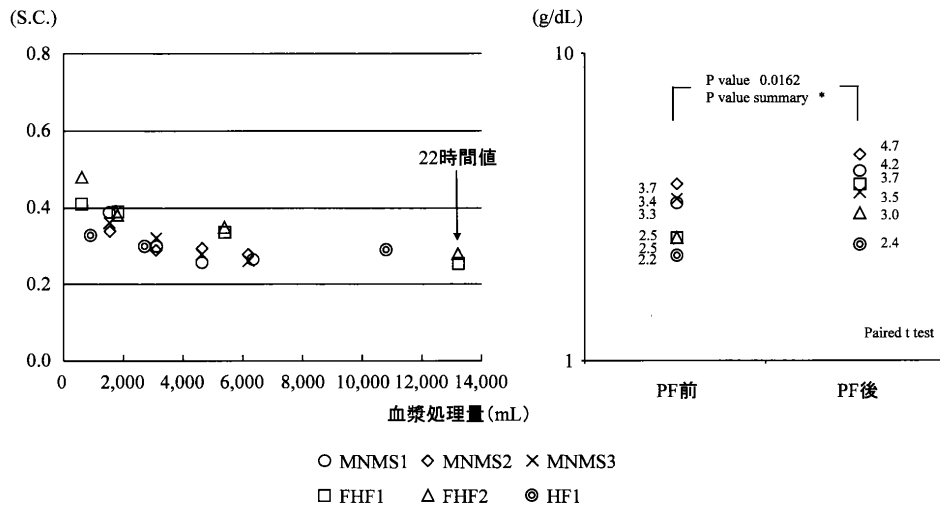


図3 Albumin (Alb) の篩係数の経時変化と PF 前後での変化

Alb の篩係数は、血漿濾過量約 2 L まで低下傾向を認めたが、それ以降は血漿濾過量 14.4 L まで約 0.3 の値で比較的安定して推移した。治療前後における検査値の比較では、メーカー推奨の補充蛋白濃度で施行した場合、治療後に有意な上昇を認めた。

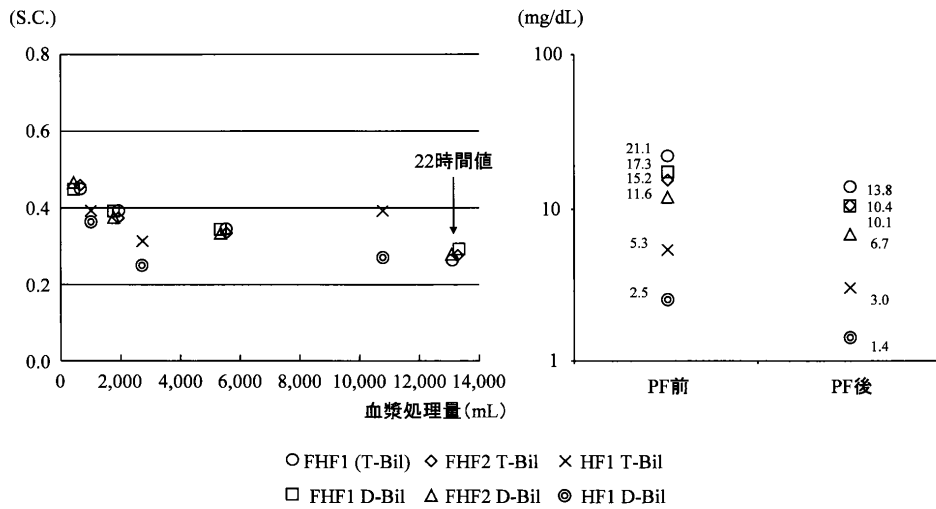


図4 Bilirubin (Bil) の篩係数の経時変化と PF 前後での変化

Bil の篩係数は、約 0.3 で推移し Alb とほぼ同等の値と経過を認めた。治療前後の比較では治療後で全て低下傾向を認めた。

った可能性が高いと考えている。Mb の測定法は免疫化学発光法 (CLIA 法) であり、酵素法等で測定される一般的な生化学検査項目とは異なり非常に大きな変動係数を有することが明らかとなっているためである。

各溶質の除去率は、総ビリルビンが $37 \pm 3.2\%$ (mean \pm SEM 以下同じ)、直接ビリルビンが $41 \pm 0.9\%$ 、Mb が $47 \pm 7.5\%$ 、CPK が $45 \pm 3.9\%$ であり、各々の溶質において効率的で安定した除去が確認できた (図 7)。

4. 考 察

近年、横紋筋融解症や MNMS 等に対する Mb や サイトカインの除去を主目的とした血液浄化療法のひとつとして、従来の人工腎臓よりもポアサイズの大きな super high flux hemofilter や今回我々が使用した EC の有用性が報告されている^{8,9)}。一方肝不全領域では、治療法のひとつとして人工肝補助療法が既に確立されている^{10~12)}。しかしながら、これらの疾患に対する血液浄化療法の手法は様々であり、未だ標準化されたものがあるとはいえない。

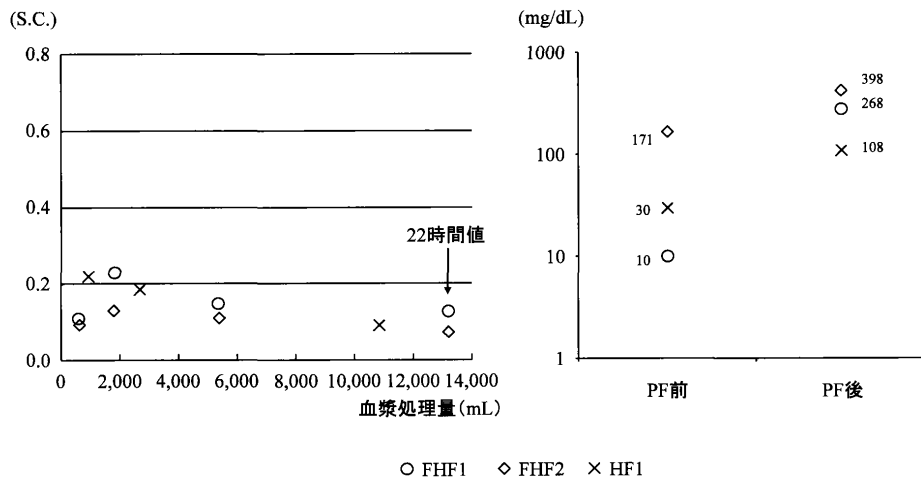


図5 Fibrinogen (Fbg) の篩係数の経時変化と PF 前後での変化

Fbg は約 0.1 の値で推移した。しかしながら、今回の Fbg 測定値は極めて低値 (10~30 mg/dL) であり、また当院での Fbg 測定法はトロンビン時間法のみであったため、測定誤差による影響が大きいものと考えた。

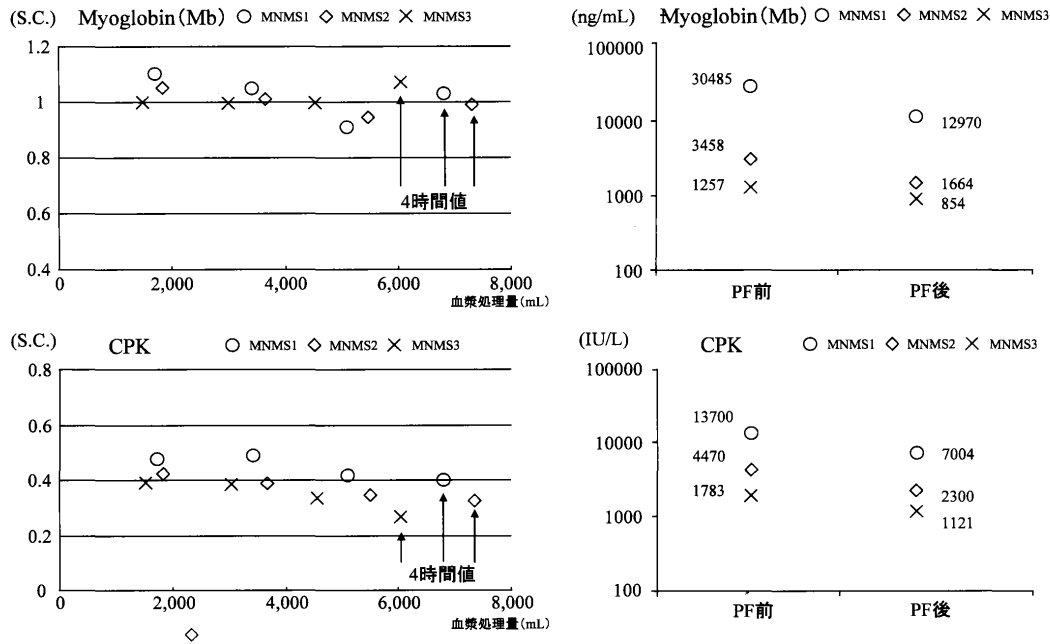


図6 Myoglobin (Mb), CPK の篩係数の経時変化と PF 前後での変化

Mb と CPK の篩係数は 4 時間の間ではあるが終始安定して推移した。治療後でも低下傾向を認められた。

EC は、一般的な膜型血漿分離器と人工腎臓の中間のポアサイズを有し、高分子量領域に存在する凝固因子や免疫グロブリンなどの血漿成分を患者血液中に保持しながら単純血漿交換を行なうことができる優れたデバイスである。また EC は一般的な膜型血漿分離器を用いた PF よりも置換液の蛋白濃度を低くすることができるため、医療経済的にも優れている。さらに一般的な膜型血漿分離器を用いた PF と同じ蛋白量の血液製剤を使用した場合、希釈した倍率分、大量置換に

よる長い治療時間を確保することも可能である。昨今この特性を生かして、上記疾患に対しても EC を用いた PF や、EC の中空糸の外側に液を灌流させて小分子量物質の除去効率を増加させる Plasma Diafiltration (PDF) の有用性が報告されている^{13~15)}。

今回の結果から、EC は持続使用 (22 時間) した場合でも Alb を含む低分子量蛋白領域の溶質透過性能が経時的に安定した膜であることが示された。このことは ABT が除去ターゲットのひとつである肝不全治

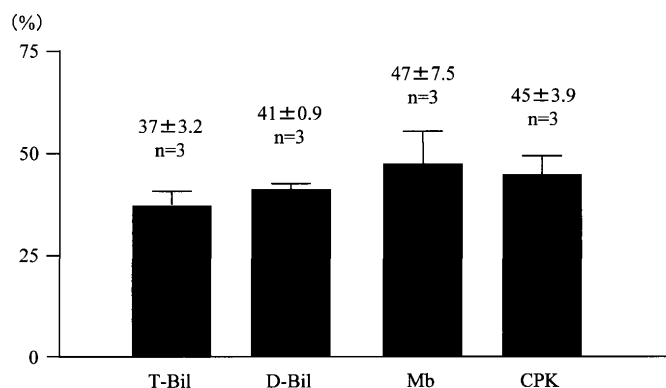


図7 各物質の平均除去率

患者の血液中から各溶質がどの程度除去されたかの指標として、治療前後の血中濃度の変化から算出した除去率が重要と考えて検討した。各々の物質において効率的で安定した除去が確認できた。

療においても、ECを用いたPF、PDFで安定した持続治療が可能であると示唆する結果であったと考える。

今回使用したEC-2 A 10はAlbの篩係数が約0.3であり、その値は決して高いとはいえない。しかし、一般的な膜型血漿分離器でPFを施行した場合と同量の蛋白製剤を置換液として使用した場合を考えると、ECでは血漿濾過量を増加させることができるため、AlbおよびABTの除去は同程度になると考えられる。

また、Bilは血液浄化療法における除去指標物質として頻用されているが、血液浄化療法によって積極的に除去すべきかどうかについては懐疑的な意見もある。Bilには抗酸化作用が報告されており¹⁶⁾、生体にとって有用であるとの考え方や、特定の病態を除いては、血液浄化療法によって必ずしも積極的に除去せずとも、原因が取り除かれることによって徐々に低下するとの考え方がある¹⁷⁾ためである。

このような最近の解釈と今回の結果から、肝不全治療に対するECを用いた持続的な血液浄化療法は、本邦で選択可能な治療法の中でも高い有用性があるものとする。

さらに、今回PFを施行したMNMS症例は、術後よりDICを合併しており極めて重篤な状態であった。治療法として当初HDFを試みたが、血圧保持が困難でありPFを施行した。結果的にPFによって緩徐かつ効率的にMbを除去することが可能であり、救命に繋がる有用な手段であったと考えた。

5. 結 語

ECは今後、肝不全領域はもちろんのこと、それ以

外の領域においても幅広く応用が可能な膜型血漿分離器であると考えた。今後の展開に期待したい。

文 献

- 1) 谷口久美子, 宮原忠司: ユニークな溶質透過性能を有する膜型血漿分離器「エバキューア」。Medical Science Digest **28**(6): 247-251, 2002
- 2) 中永士師明: 肝不全治療におけるアルブミン結合性病因物質の除去. 日アフレスシス会誌 **27**: 192-199, 2008
- 3) 阿部貴弥, 川嶋隆久, 篠崎真紀, 他: MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) の基礎的側面—Extracorporeal Albumin Dialysisの観点から—. 日アフレスシス会誌 **24**: 223-227, 2005
- 4) 中永士師明, 浅沼義博: MARS療法の臨床成績. 日アフレスシス会誌 **24**: 228-233, 2005
- 5) 今泉 均, 山本博子, 三谷正信, 他: CPEとIPEにおけるビリルビンの除去効率の比較. 集中治療 **4**(3): 373-374, 1992
- 6) 今泉 均, 佐藤守仁, 七戸康夫, 他: 急性肝不全に対する持続的血漿交換 (CPE) の意義. 集中治療 **9**(7): 735-742, 1997
- 7) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要改定第30版, 金原出版, 東京, 1993, pp. 422-426
- 8) Naka T, Jones D, Baldwin I, et al: Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: A case report. Crit Care **9**: 90-95, 2005
- 9) 尹 成哲, 酒井徳昭, 笈真由美, 他: プロポフォールによる横紋筋融解症が疑われた高CK血症に対しエバキューアEC-2 Aが有効であった1例. ICUとCCU **31** (別冊号): 247-249, 2007
- 10) 三木隆弘, 松岡俊一, 岡本一彦, 他: 劇症肝不全 (FHF) に対する血液浄化法の施行方法および回数と予後に関する検討. ICUとCCU **25** (別冊号): 12-13, 2001
- 11) 与芝 眞: 劇症肝炎の集中治療. 日集中医誌 **5**: 181-191, 1998
- 12) 今泉 均, 升田好樹, 西森英史, 他: 劇症肝不全に対する血液浄化を用いた人工肝補助療法. 医工学治療学会誌 **14** (2): 97-101, 2002
- 13) Mori T, Eguchi Y, Shimizu T, et al: A case of acute hepatic insufficiency treated with novel plasmapheresis plasma diafiltration for bridge use until liver transplantation. Therapeutic Apheresis **6**(6): 463-466, 2002
- 14) 江口 豊: 重症肝障害におけるPlasma Dia-filtration (PDF)—Plasma Filtration with Dialysis—療法. 日アフレスシス会誌 **26**(3): 310-314, 2007
- 15) Nakae H, Igarashi T, Tajimi K, et al: A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (selective plasma filtration with dialysis). Ther Apher Dial **11**(5): 391-395, 2007
- 16) 山口登喜夫, 杉本昭子: ビリルビンの多様性と抗酸化作用. 生化学 **75**(3): 224-233, 2003
- 17) 一ノ宮大雅, 寺尾嘉彰, 東島 潮, 他: 多発外傷後に著明な抱合型高ビリルビン血症を来した2症例についての検討. 日集中医誌 **15**(1): 87-92, 2008

連絡先: 〒623-0011 京都府綾部市青野町大塚20番地の1
綾部市立病院医療技術部臨床工学科 人見泰正
Tel: 0773-43-0123, Fax: 0773-42-7870, E-mail: hitomi.y@ayabe-hsp.or.jp