

# 置換液の使用法と至適濃度設定法

江口 圭

東京女子医科大学 臨床工学部

## 1. はじめに

近年、膜分離技術の進歩や選択的吸着剤の開発により、アフェレシス療法は種々の疾患に対して日常的に行われている。これらのアフェレシス療法の中で、単純血漿交換法(PE)は血液製剤を主成分とする多量の置換液を必要とし、二重膜濾過法(DFPP)においても血液製剤の使用量削減には成功したものの、細孔径の小さい(目の細かい)血漿成分分画器を使用した際には、アルブミンの喪失が問題とされている<sup>1)</sup>。

現在のアフェレシス療法に望まれるべき要素を考えると、第1は治療効果としての病因(関連)物質の除去および欠損物質の補充であり、第2は血漿タンパク除去にともなう血圧低下症状等を防止した安全な治療の施行であろう。この意味において、置換液の量と濃度の設定は非常に重要な要素であり、治療の質に大きくかかわってくる。

そこで本稿では、病因(関連)物質の除去率と主にアルブミンの収支バランスに着目した適正な置換液の量と濃度の設定法について言及する。

## 2. 置換液の種類

血液製剤<sup>2)3)4)5)6)7)</sup>は、血液そのものである全血製剤、血液中の各成分を分離した血液成分製剤、血漿中の各タンパクを分離精製した血漿分画製剤に大別される。表1に置換液としてアフェレシス療法に使用されるものを列挙する。

### 2.1 ヒト血漿製剤(血液成分製剤)

#### a. 新鮮凍結血漿(FFP:fresh frozen plasma)

採血後4時間以内のヒト血液200ml,400mlから遠心分離により得た血漿、もしくは血液成分採血で採取した血漿を混合することなく、-20℃~-40℃にて凍結したものである。各種凝固因子が温存されていることから、凝固因子の補充および循環血漿量の減少の改善とその維持を目的に使用される。有効使用期限は1年以内であり、容量は80ml,160ml,450mlの3種類がある。CPD液あるいはACD-A液を含み、80mlあたり約0.8gのNaCl(170mEq/l)を含有する。

#### b. 新鮮液状血漿

FFPと同様な方法にて分離した血漿を凍結せずに4℃下で保存したものである。凝固因子はほぼ完全な状態で保たれている。使用期限が12時間と極めて短いため、大量に必要な置換液としては実用的でない。

ヒト血漿製剤 (血液成分製剤)	新鮮凍結血漿 (FFP:fresh frozen plasma)
	新鮮液状血漿
血漿分画製剤	ヒト血清アルブミン
	加熱ヒト血漿タンパク (PPF:plasma protein fraction)
	免疫グロブリン製剤
	凝固因子製剤
代用血漿製剤 (膠質輸液剤)	修飾ゼラチン
	デキストラン
	ヒドロキシエチルデンプン

表1 置換液の種類

### 2.2 血漿分画製剤

#### a. ヒト血清アルブミン

キーワード:置換液の種類, 新鮮凍結血漿(FFP), ヒト血清アルブミン, 置換液の作製法, 置換液の選択, 置換液にともなう副作用, 置換液濃度設定(DFPP), 置換液量設定(DFPP), 置換液濃度設定(PE), 置換液量設定(PE)

低温エタノール分画法により、ヒト血漿中のアルブミンを分離精製し、ウイルス不活化の目的にて 60℃、10 時間の加熱処理を施したものである。しかし、感染の危険性を完全に否定できたわけではない。FFP と比べると感染症の危険性が低く、抗原となりうるタンパク成分も少ないため、アレルギー反応が起きにくい。さらに、本剤は量的な入手が容易であり、凍結を避けた 30℃以下の保存状態で 2 年間の有効期間を有する。容量は 20ml、50ml の 2 種類があり、アルブミン濃度は 5%、20%、25% の 3 種類が精製されている。添加物として、アセチルトリプトファンナトリウム、カプリル酸ナトリウムを含有する。

#### b. 加熱ヒト血漿タンパク(PPF: plasma protein fraction)

上述のヒト血清アルブミンと同様な方法にて分離し、加熱処理を施したものである。5%の血漿タンパク、4.4%のアルブミン、少量のグロブリンを含有するが、凝固因子は全く含まれていない。

#### c. 免疫グロブリン製剤

低 $\gamma$ グロブリン血漿をともなう疾患の易感染症や重度感染症の改善、オプソニン効果を期待して投与される。また、アルブミンを置換液とした頻回かつ多量の PE 後に生じる二次的な低 $\gamma$ グロブリン血症に対しても、静注用の本製剤を使用することがある。しかし、本来は各疾患に由来する病態(炎症、感染症など)を認めた際に投与すべきものであり、アフェレシスにおける置換液として画一的に使用すべきものではない。

#### d. 凝固因子製剤

凝固因子の低下に基づく出血傾向が認められる際に、凝固因子の補充を目的に投与される。上述のグロブリン製剤同様、アルブミンを置換液とした頻回かつ多量の PE 後に生じる二次的な凝固因子の減少に対して、本製剤を使用することもあるが、アフェレシスにおける置換液として画一的に使用すべきものではない。

### 2.3 代用血漿製剤(膠質輸液剤)

本来、熱傷・外傷・出血性ショック時の緊急かつ一時的な血漿増量剤として開発されたものである。安価で大量の入手が可能であり、感染症の危険性もなく、膠質浸透圧の維持作用を有することから、血液製剤の代用および削減を目的に使用される。しかし、体内での代謝・排泄により、作用

時間は比較的短く、血中に長時間留まることはない。さらに、腎障害などの臓器障害を招く危険性もあることから、大量かつ頻回の使用は避けるべきである。

#### a. 修飾ゼラチン

動物性コラーゲンより精製された分子量 3 万～4 万のゼラチン製剤である。

#### b. デキストラン

細菌由来のポリサッカライドからつくられ、低分子デキストラン(分子量 4 万)と高分子デキストラン(分子量 7 万)がある。

#### c. ヒドロキシエチルデンプン

アミローシスとアミロペクチンから構成される多糖類の植物由来デンプンを用いた、分子量 3 万 5 千～10 万の製剤である。

## 3. 置換液の作製法

置換液の種類を上述したが、これらのうち臨床にて多用されるのは、ヒト血清アルブミンと新鮮凍結血漿(FFP)である。両製剤を用いた置換液の作製法を以下に述べる。

### 3.1 ヒト血清アルブミン

本剤は、乳酸加リンゲル液、生理食塩液、5%ブドウ糖液、代用血漿製剤などにより希釈調整し使用する。本剤は、細菌の増殖に好適なタンパク質を含み、保存剤を含まないため、一度開封した製剤の残液は細菌汚染のおそれがあるので廃棄すること。本剤を置換液とした頻回かつ多量置換のアフェレシス療法は、低 $\gamma$ グロブリン血症や凝固因子の低下を招くことがある。

### 3.2 新鮮凍結血漿(FFP)

本剤は、バッグ内容物が凍結状態であるため、衝撃に対して非常にもろく、粗雑に扱くと破損しやすい。解凍に際しては、外観上の異常(裂孔など)がないかを十分に確認し、接続口を清潔に保つため、さらに別の袋で覆って加温する。恒温槽の温度はタンパクの熱変性を避けるため 30～37℃とし、解凍後は 3 時間以内に使用しなければならない。また、一度溶解したものを再凍結してはならない。PE における実際の使用にあたっては、1000～3000ml 程度の滅菌バッグに移し替え、輸血用フィルタを用いて微小凝集塊や残存細胞成分を除去して投与する。

<b>病原体</b>
HBs抗原, HBc抗体, HCV抗体 HIV-1抗体, HIV-2抗体 HTLV-1抗体
<b>梅毒血清学的検査</b>
HIV, HBV, HCVについての核酸増幅検査
<b>その他</b>
肝機能検査 ALT(GPT) ABO式血液型 Rho(D)血液型 赤血球不規則抗体

表2 日本赤十字社のスクリーニング検査項目(一例)

組成	CPD液 (100mL中)	ACD-A液 (100mL中)
クエン酸ナトリウム	2.63g	2.2g
クエン酸	0.327g	0.8g
リン酸二水素ナトリウム	0.251g	-
グルコース	2.32g	2.2g

表3 CPD液, ACD-A液の組成

#### 4. 治療法/置換液の選択

##### 4.1 治療法の選択

###### a. PEの選択

一般的に以下の場合にPEが選択される。

1. 病因(関連)物質がアルブミンと結合している場合。
2. 病因(関連)物質がアルブミンと同分画に分布しているため、アルブミンとの分離が困難な場合。
3. 病因(関連)物質がどの分画に存在するか同定されていない場合。
4. 肝不全にともなう血液凝固因子欠乏症に対して凝固因子の補充を目的とする場合。この場合、置換液はFFPを用いる。
5. 対象患者が低体重(小児など)であり、プライミングボリュームを極力少なくする必要がある場合。

合。

###### b. DFPPの選択

除去すべき病因(関連)物質が、アルブミンより分子量の大きいグロブリン分画や脂質分画に存在することが同定されている場合に限り、DFPPの選択が可能となる。

#### 4.2 置換液の選択

##### a. PEの置換液

一般に、自己免疫疾患に代表されるような病因(関連)物質の除去のみを目的とする場合は、希釈調整したヒト血清アルブミンを用いる。

肝不全にともなう血液凝固因子欠乏症に対する凝固因子の補充を目的とする場合はFFPを用いる。

##### b. DFPPの置換液

循環血漿量および膠質浸透圧の維持を目的として、希釈調整されたヒト血清アルブミンを用いることが多いが、血漿成分分画器の種類(アルブミンのふるい係数が1に近い膜)によっては、置換液として血液製剤を全く使用しない場合もある(DFサーモ法など)。

#### 5. 置換液にともなう副作用

##### 5.1 感染症

現在臨床現場に供給されている血液製剤は、スクリーニング検査<sup>8)</sup>を通過したものであり、不適切なものは除外されている。しかし、まれに(0.1%未満)B型・C型等の肝炎ウイルス、HIV-1、HIV-2に感染することがある。また、HTLV-1、エプスタイン、バーウイルス、ヒトパルボウイルス B19、マラリア原虫等に感染する危険性も完全には否定できない。

ゆえに、その使用にあたっては、他に代替する治療法がなく、その有効性が危険性を上回ると判断され、患者やその家族への十分な説明を行い、その同意を得てから行うこととされている。

一例として、日本赤十字社のスクリーニング検査項目を表2に記す。

##### 5.2 クエン酸反応

FFP中には原血液由来のCPD液(ヒト血液:CPD液=7:1)、あるいはACD-A液(ヒト血液:ACD-A液=7~16:1)が含まれるため、多量に投与すると血中のカルシウムイオンがキレートされ、低カルシウム血症に陥ることがある。CPD液、ACD-A液

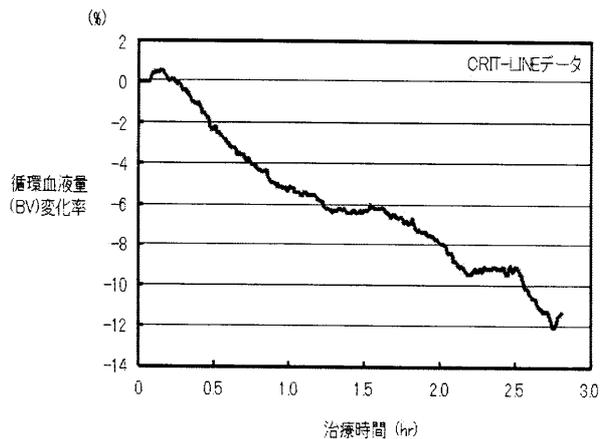


図1. DFPP施行時の循環血液量変動の観察

の各組成を表3に示す。

クエン酸中毒<sup>2)9)</sup>の症状は、初期には口唇・四肢末梢のしびれ感、体のこわばり、寒気、気分不快に始まり、悪心、嘔吐をとめない、重篤になると痙攣、意識喪失に及ぶ。

クエン酸は体内に入ると、肝、腎により速やかに代謝され、肝では正常体温下で40g/day程のクエン酸が処理されると言われている。しびれ感などの軽度な症状は、血清クエン酸濃度が50mg/dl程度、クエン酸の輸注速度で60mg/kg/hr以上になると発症し、さらに、血清クエン酸濃度が100mg/dl以上、クエン酸の輸注速度で100mg/kg/hr以上になると重症化するとされている。特に、肝不全例においては、クエン酸の代謝能が低下しているため重症化するケースが多い。

対策として、血液透析の併用もしくはカルシウム製剤の持続静注の2法がある。著者らは、FFP中のクエン酸の除去、および高ナトリウムの除去、イオン化カルシウムの補充などの電解質補正にも配慮し、前者を採用している。後者は体外循環路が煩雑にならず簡便だが、カルシウム製剤の投与量の調整(クエン酸中和量のバランス)が難しい。

### 5.3免疫学的副作用

#### a. ショック・アナフィラキシー(様)反応

まれに(0.1%未満)、ショック症状や呼吸困難、胸内苦悶、皮膚紅潮、血管浮腫、喘鳴などのアナフィラキシー(様)反応があらわれることがある<sup>8)</sup>  
<sup>10)</sup>。初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻

脈などに始まり、多くの場合輸注開始10分以内に発現するため、ただちに適切な処置を行う必要がある。

#### b. 過敏症

蕁麻疹、発心、発赤、発熱、掻痒感、悪心、嘔吐、顔面紅潮があらわれることがある。症状の程度に応じた適切な処置が必要である。

### 5.4量的/濃度的不均衡

血液製剤の添加物や免疫学的な副作用のほかに、置換液の量的/濃度的な不均衡に起因した副作用が生じる。通常、分離廃棄される患者血漿と注入される置換液は、ポンプにて同速度で交換されるが、ポンプのオクルージョン不良などにより量的なアンバランス(循環血漿量の増加もしくは減少)が生じることがある。対策として、2連ポンプの使用や重量計による監視が有効である。

さらに、置換液タンパク濃度と患者血漿タンパク濃度の間に大きな較差が生じた場合、治療にもなる膠質浸透圧の変動が顕著となり、循環血漿量の急激な増加および減少を招くことがある。これに起因して血圧低下もしくは血圧上昇、肺水腫、心不全を惹起することがある。対策として、以下の項で述べる適正な置換液濃度の設定が有効である。

### 5.5その他

その他の副作用として、極めてまれであるが、輸血関連急性肺障害(肺浮腫、血中酸素濃度低下、頻脈、低血圧、チアノーゼ)や輸血後紫斑病(血小板減少、粘膜出血、血尿)が報告されている。

## 6. 循環血液量の変動とアルブミンの喪失

### 6.1アフェレーシス療法施行時の循環血液量の変動

CRIT-LINETMに代表される循環血液量(BV)監視装置の開発<sup>11)12)</sup>により、血液透析やアフェレーシス療法施行時のBV変動を連続的にモニタリングできるようになった。その結果、図1に示すように、除水操作を伴わないアフェレーシス療法(DFPP)においても、BVの変動が生じていることが明らかとなった。その原因として最も重要なものは、置換液と患者血漿中のタンパク濃度較差であり、特にアルブミンの濃度較差が膠質浸透圧を大きく変動させ、BV変動の主たる要因である。

そこで本項では、膠質浸透圧として最も支配的

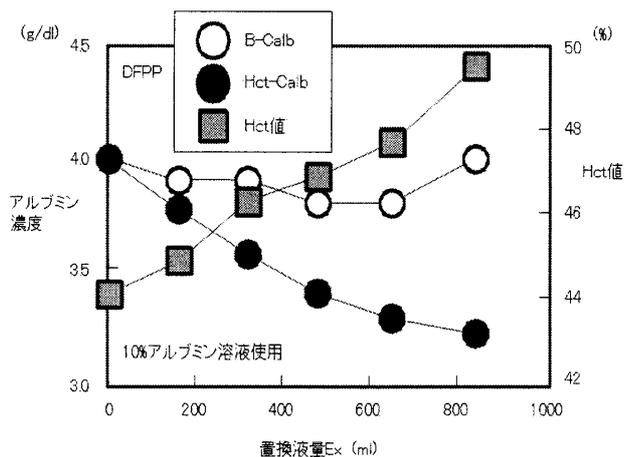


図2. 置換液の交換に伴うB-Calb)とHct-Calb値の推移

なアルブミンの収支に着目し、BV 減少の観点から、安全な置換液の濃度設定と病因(関連)物質の除去の観点から、効果的な置換液量設定について解説する。

## 6.2 血中アルブミン濃度とヘマトクリット補正アルブミン濃度の相違

治療中に患者から採血によって得られる情報(血中濃度)は、水分が血管内を出入りすることにより、血液濃縮もしくは血液希釈の影響を含んだ見かけの濃度として表現されている。例えば、対象溶質がタンパク成分である場合には、血中濃度が減少していても除去されたとは限らない(希釈されているだけ)、逆に血中濃度が不変であっても、多量のタンパク成分が除去されている可能性もある(濃縮により濃度上昇)。

1例として、ある症例にDFPPを施行した際の血中アルブミン濃度(B-Calb)とヘマトクリット(Hct)補正アルブミン濃度(Hct-Calb)の推移を図2に示す<sup>13)</sup>。治療中のB-Calbは4.0g/dl前後を推移し、特に大きな変動は認められないが、Hct値は44%から50%付近まで上昇し、血液の濃縮を認める。仮に、この濃縮分がなかったものとして計算上のHct-Calbを求めると、治療前後で4.0g/dlから3.2g/dlへ低下する。このことから、血管内を1つのmass(アルブミンの分布スペース)として捉えた場合、20%に及ぶアルブミンの喪失が生じたことになる。

ゆえに、血中濃度として表現されるB-Calbは、

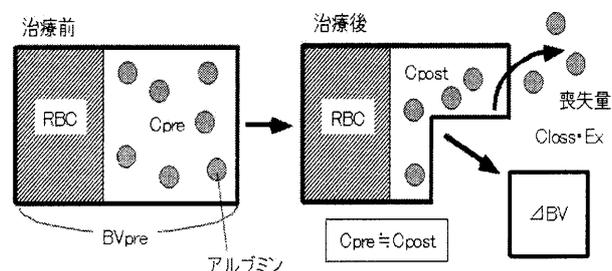


図3. アルブミンの喪失にともなう水分移動

血液濃縮の影響により高目に見積もられ、不変のように表現されていたことが分かる。このことから、アルブミンを含め、アフェレシスの除去対象物質であるグロブリンや脂質分画の除去率の計算にも、Hct補正は必須である。

## 6.3 アルブミンの喪失にともなう水分移動model

BVに及ぼすアルブミン喪失の影響を図3にて解説する<sup>13)</sup>。また、これより先、置換液設定に使用する略字の説明を表4に一覧表として示す。

### a. 治療前

治療前、患者血漿中には膠質浸透圧の主役であるアルブミンが、濃度  $C_{pre}$  にて溶解し定常を保っている。

### b. 血漿交換の開始

血漿交換の開始にともない、病因(関連)物質を含む患者血漿の廃棄と置換液の注入が同時に開始される。ここで、置換液中のアルブミン濃度が廃棄血漿中のアルブミン濃度より低い場合、アルブミンの収支が崩れ、患者体内からアルブミンの喪失が生じる。これにともなう膠質浸透圧の低下は、血管内から組織間液側への水分移動を惹起し、血管外水分移動量( $\Delta BV$ )はアルブミンの喪失分に依存する。

また、治療後に水分移動が定常に達した時点の血漿アルブミン濃度を  $C_{post}$  とすると、概ね  $C_{post} \approx C_{pre}$  が成立する。さらに、図2に示すようにB-Calbがほぼ不変に推移することから推察すると、 $C_{pre} \approx C_{post}$  が成立するまでの時間は、かな

A : 循環血液量減少率	
B : アルブミン濃縮比	
Cs : 置換液アルブミン濃度	Qs : 置換液流量
Cin : 供給アルブミン濃度	Qin : 供給流量
Cf : 濾過アルブミン濃度	Qf : 濾過流量
Cout : 廃棄アルブミン濃度	Qout : 廃棄流量
BW : 体重	
Ex/BW : 体重あたりの置換液量	
C0 : 治療前の除去対象溶質濃度	
Ct : 治療開始 t 時間後の除去対象溶質濃度	
Vp : 循環血漿量	
Qp : 血漿分離器濾過流量	
t : 治療時間	
SC : 血漿分離器除去対象溶質ふるい係数	
C0' : 透析前血中尿素濃度	
Ct' : 透析後血中尿素濃度	
K : 尿素クリアランス	
V : 体液量	
RR : 除去率	

表4 置換液設定に使用する略字一覧

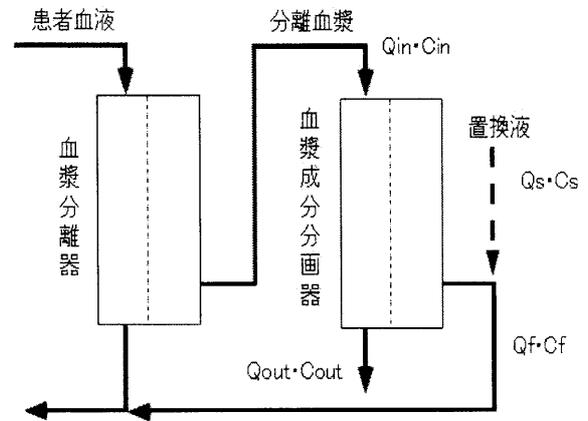


図4 DFPPの回路図とアルブミン収支

り短時間であると考えられ、図2のDFPP中において、血漿成分分画器には常にほぼ同濃度のアルブミンが供給されていたことになる。

このことから図3のモデルより、以下の式が導出される。

循環血液量減少率をAとすると、Aは治療前循環血液量(BVpre)に占める△BVの割合であるから、

$$A = \Delta BV / BV_{pre} \quad \text{-式(1)}$$

が成立する。

一方、 $C_{pre} \approx C_{post}$ が成立する場合、喪失アルブミン量( $C_{loss} \cdot Ex$ )が△BVだけの溶媒に溶解していたことになるから、

$$(C_{loss} \cdot Ex) / \Delta BV \approx C_{post} \approx C_{pre} \quad \text{-式(2)}$$

が成立する。式(2)を展開すると、

$$C_{loss} \cdot Ex \approx C_{post} \cdot \Delta BV \approx C_{pre} \cdot \Delta BV \quad \text{-式(2')}$$

となる。

ここで、Exは置換液量、喪失アルブミン濃度( $C_{loss}$ )は以下の式(3)で定義される濃度差であり、単位の次元をg/dlとするならば、置換液1dl(100ml)補充するごとに喪失するアルブミン量を意味する。

### 7. DFPPの置換液アルブミン濃度設定

設定式の作成<sup>13)</sup>に入る前に、まず前提として以下のことを仮定する

「治療の経過とともにアルブミンは喪失され、それによって生じる血液側から組織間液側への水移動速度は極めて速く、血清アルブミン濃度は常に一定( $C_{pre} \approx C_{post}$ )に保たれる。」

図4にDFPPの回路構成と血漿成分分画器でのアルブミン収支を示す。この収支から、以下に示す式(3)(4)(4')が成立する。

まず、 $C_{loss}$ を定義すると、 $C_{loss}$ は廃棄アルブミン濃度( $C_{out}$ )から置換液アルブミン濃度( $C_s$ )を差し引いたものであり、

$$C_{loss} = C_{out} - C_s \quad \text{-式(3)}$$

が成立する。

また、血漿成分分画器での物質収支(図4)より、 $(Q_{in} \cdot C_{in}) - (Q_f \cdot C_f) = (Q_{out} \cdot C_{out})$  -式(4)が成立する(略字は表4参照)。

ここで、式(4)の両辺を $Q_{out} \cdot C_{in}$ で除して展開すると、

$$C_{out}/C_{in} = \{(Q_{in} \cdot C_{in}) - (Q_f \cdot C_f)\} / (Q_{out} \cdot C_{in}) = B \quad \text{-式(4')}$$

となり、これをアルブミン濃縮比(B)とおく。

Bは、血漿成分分画器の種類(Evaflux2A,4Aなど)や操作条件(ポンプ流量、濾過分率など)によって決まる係数であり、血漿成分分画器に供給されたアルブミンがB倍に濃縮されて破棄されること

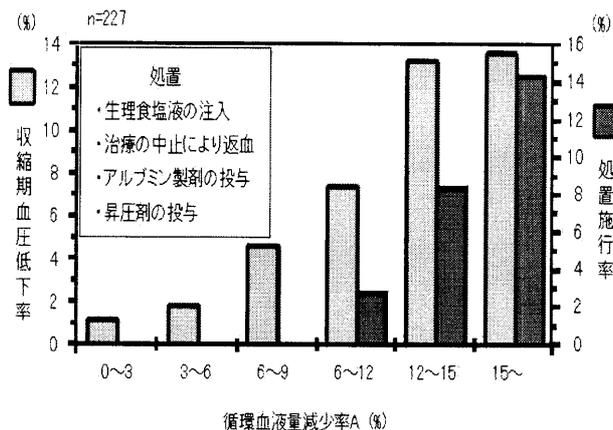


図5 循環血液量減少別にみた収縮期血圧低下率と処置施行率

を意味する。

最終的に上述の(1),(2'),(3),(4')より,  $\Delta BV$  と  $C_{loss}$  をパラメータ消去して  $C_s$  について解くと,

$$C_s = C_{pre} (B - A \cdot BV_{pre} / Ex) \quad \text{式(5)}$$

が導出される。

ゆえに, 式(5)に  $C_{pre}$  (患者より採血によってデータを得る),  $BV_{pre}$  (概略設定として体重の13分の1とする),  $A$  (項目8参照),  $B$  (項目9参照),  $Ex$  (項目10参照)を代入することにより,  $C_s$  の設定が可能となる。

### 8. 循環血液量減少率(A)の設定

著者らは, 19症例のべ52回のDFPP施行中, 血圧低下に対する処置を7例(13.5%)に経験している(図5)。Aの増加にともない収縮期血圧低下率および処置施行率はともに増加する傾向がみられ, 処置施行時のAは平均で  $14.4 \pm 2.4\%$ であった<sup>1)</sup>。この結果から, Aの上限を少し余裕をもたせて10%( $A=0.1$ )に設定した。

### 9. アルブミン濃縮比(B)の設定

著者らは, Bを臨床データから求めた。血漿成分分画器には比較的細孔径の小さいEvaflux2A(クラレ社製,旭化成メディカル社製 Cascadeflo

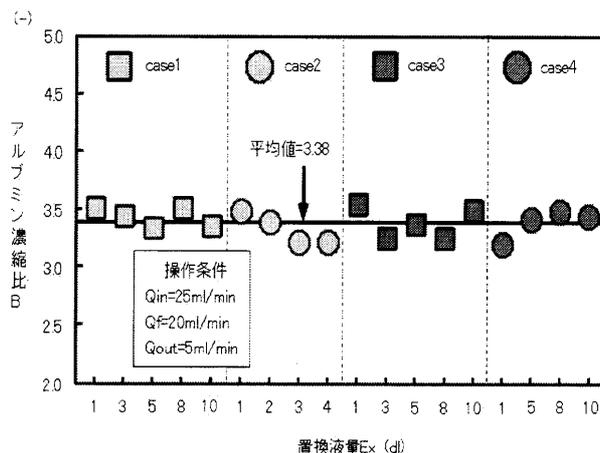


図6 血漿成分分画器 (Evaflux2A) のアルブミン濃縮比 (臨床データ)

EC-20Wと同製品)用い, 操作条件は, 図6に示すように各流量パラメータを設定した部分排液 (partial discard) 法とした。

Bの算出にあたっては, 血漿成分分画器の膜表面や膜内部への吸着および濃度分極層の形成による影響を考慮し, 式(4')の第2項より求めた。結果は  $B=3.38 \pm 0.12$  ( $n=18$ )であった<sup>1)</sup>。

### 10. DFPPの置換液量設定

Exの設定は, 病因(関連)物質の除去率(ここではIgG除去率とする)と患者体重(BW)によって決定する。上述のB値を求めた際と同じ血漿成分分画器を使用し, 同操作条件下にて, 血液濃縮の影響を考慮したHct補正IgG除去率と体重あたりの置換液量( $Ex/BW$ )との関係を臨床データから求めた(図7)。

図7に示すように, IgG除去率50%を目標とするなら,  $Ex/BW=0.08dl/kg$ が必要であり, 同様に60%なら  $0.11dl/kg$ , 70%なら  $0.14dl/kg$ , 80%なら  $0.19dl/kg$ だけの $Ex/BW$ が必要となる<sup>13)</sup>。

一例を述べると,  $BW=50kg$ の患者でIgG除去率=70%を目標とするなら,  $0.14 \times 50=7dl=700ml$ のExが必要となる。

### 11. DFPPの置換液アルブミン濃度/量設定の実際

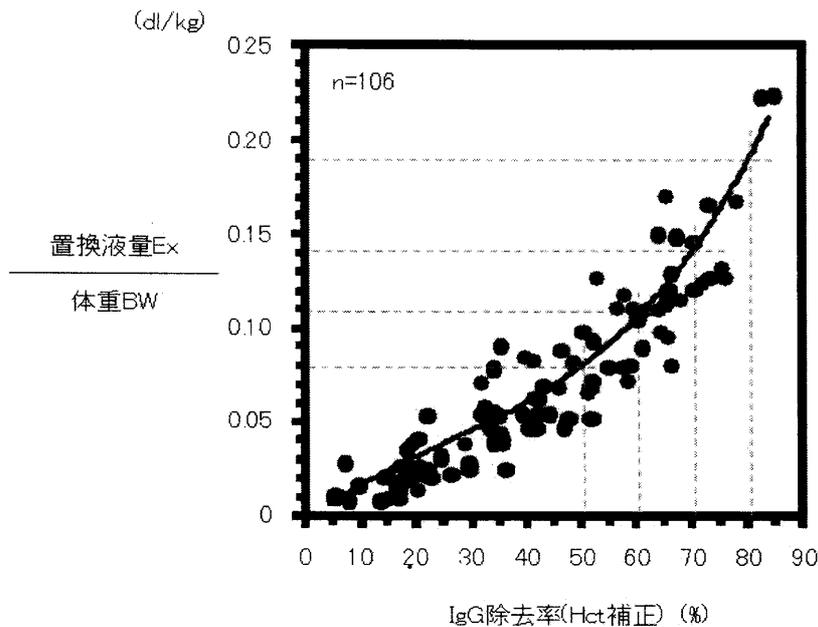


図7 IgG除去率と体重あたりの置換液量の関係

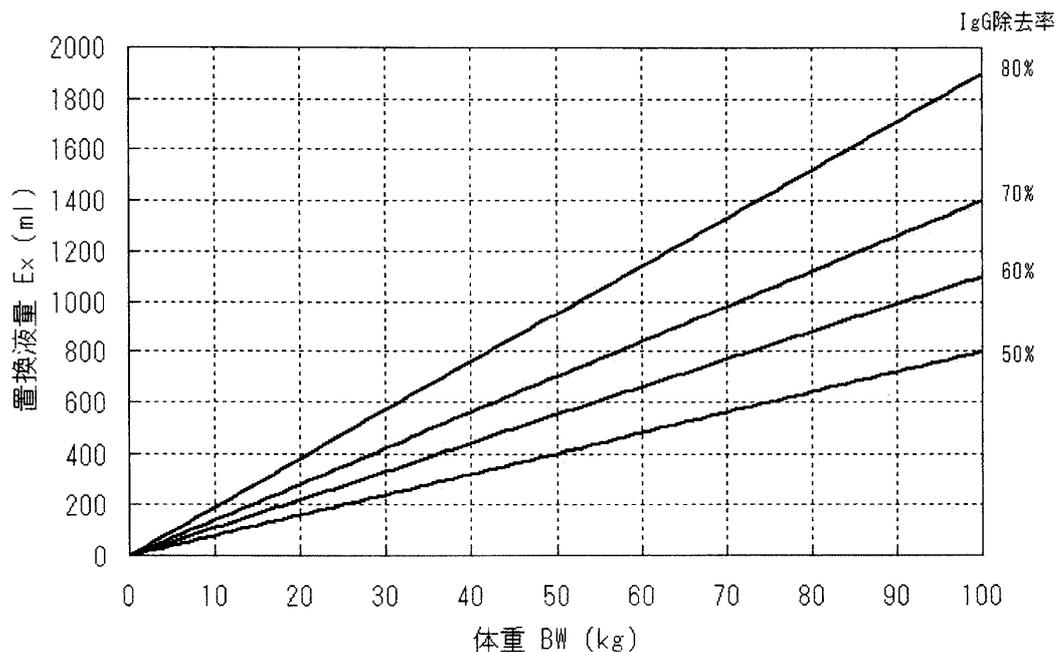


図8 DFPPにおける置換液量設定早見表

ここで、実際の計算例を示す<sup>13)</sup>。  
 BW=50kg, Cpre=3.5g/dl の患者に対して、IgG 除去率 70% を目標とし、A 値=0.1 (BVpre を 10% 減少まで許容) を満足する Ex と Cs を求める。  
 ただし、血漿成分分画器は Evaflex2A を用い、操作条件は Qin=25ml/min, Qf=20ml/min,

Qout=Qs=5ml/min の部分排液法 (B=3.38) とする。  
 $Ex = 0.14 \times BW = 0.14 \times 50 = 7dl$  -式(6)  
 ここで、BVpre を BW の 13 分の 1 と仮定すると、  
 $BVpre = BW / 13 \times 10dl$  -式(7)  
 式(6)より求めた Ex と式(7)より求めた BVpre を式(5)に代入すると、

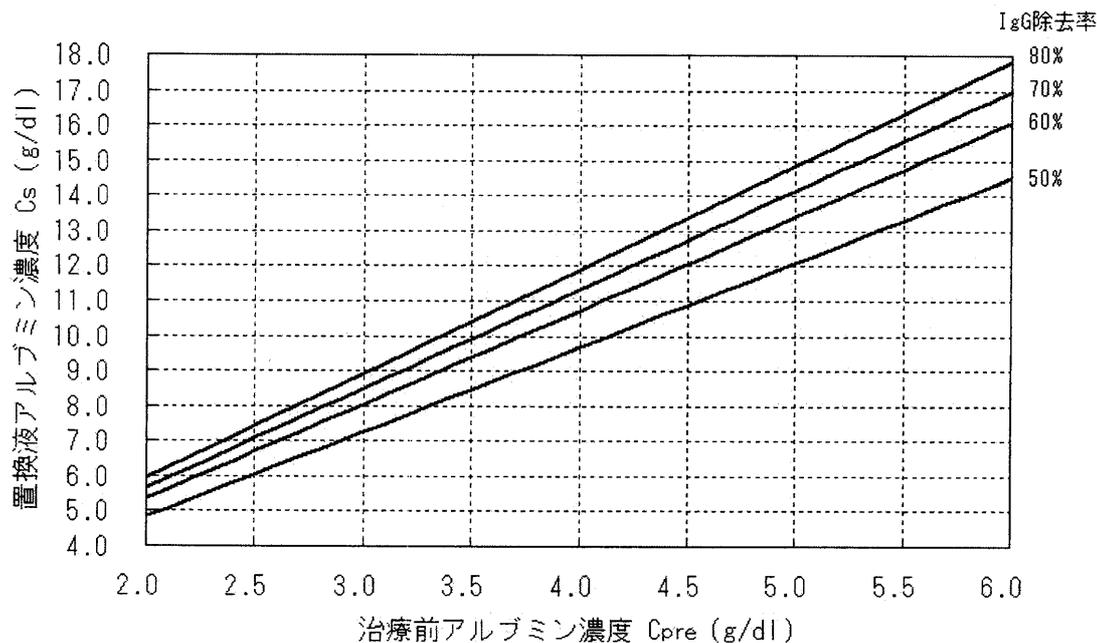


図9 DFPPにおける置換液アルブミン濃度設定早見表

$$Cs = 3.5 \times \{3.38 - 0.1 \times (50/13 \times 10)/7\} = 9.9 \text{g/dl}$$

-式(8)

上述のように、Cs=9.9g/dl、Ex=700mlなるアルブミン溶液を作製するとよいことになる。

さらに、CsとExの設定を簡便にするために図8,9を作図した。図8はIgG除去率別にBWからExを求める早見図、図9はIgG除去率別にCpreからCsを求める早見図である。

ただし、前述した通り、この設定法は限られた血漿成分分画器と操作条件の上に成り立っており、応用範囲の狭さが問題として残る。これ以外の血漿成分分画器や操作条件にてDFPPを施行されている施設では、別途、B値および図7に示すHct補正除去率とEx/BWとの関係を求めなければならない。

## 12 .PEの置換液アルブミン濃度設定

PEは、DFPPとは異なり除去対象物質を分画分離せずに(濃縮なし)、血漿分離器にて分離した血漿をそのまま廃棄する。よって、上述の式(5)においてB=1(アルブミン濃縮比1)を代入することにより、以下のアルブミンの濃度設定式を得ることができる。

$$Cs = Cpre(1 - A \cdot BVpre/Ex) \quad \text{-式(9)}$$

しかし、PEの場合は置換液にFFPを用いることが多く、FFPは原則的に希釈調整せずにそのままの濃度で使用する。

ここで注意すべき点として、FFPを置換液としたPEを施行する際、ネフローゼなどの低タンパク血症を呈する患者では、FFP中のタンパク濃度が患者血中タンパク濃度より、あまりにも高濃度であるために血漿の交換が進むにつれ、膠質浸透圧が著明に上昇し組織間液側の余剰な水分(浮腫)を急速に血管内に引き込み、心不全を惹起する危険性がある。

対処法として、血漿交換の速度を緩徐にし、併用しているHD療法による除水や利尿剤投与による血管内ボリュームの調整が必要である。また、CRIT-LINETMによるBV監視下での施行も有効である。

## 13 .PEの置換液量設定

### 13.1凝固因子の補充を基準として

一般的に肝不全患者への適応では、プロトロンビン時間やヘパプラスチンテストを指標にFFP=4000～5000mlの交換が行われている<sup>2)</sup>。与芝らの報告<sup>14)</sup>では、PE後翌朝のプロトロンビン

項目	SC
総タンパク	0.981
アルブミン	0.968
IgG	0.933
IgA	0.957
IgM	0.953
総コレステロール	0.991

表5 血漿分離器(OP-05W)におけるふるい係数(SC)

時間が30%以下なら、さらにFFPを増量し、40%以上なら減量して最適量を定めている。慣例では、循環血漿量の1.5倍程度の量が設定されている<sup>15)</sup>。

### 13.2 病因(関連)物質の除去を基準として

阿岸らの報告<sup>16)</sup>では、病因(関連)物質の除去を中心に考えた場合、大分子タンパクの血中濃度を50%低下させるためには、50～60ml/kg程度の置換液量が必要であると述べている。

PEにおける病因(関連)物質の除去に関して言えば、compartment modelを用いて、その除去特性を予測できる<sup>17)</sup>。一般に、免疫グロブリンなどのタンパクは、組織間液側への移行・代謝・合成速度が治療による除去速度に比して無視できるほど小さいため、循環血漿量(Vp)をひとつのpoolとみなした1-compartment modelが適用される。

治療前、治療開始t時間後の除去対象溶質濃度をそれぞれC0、Ctとし、血漿分離器濾過流量をQp、血漿分離器除去対象溶質ふるい係数をSC、治療時間をtとすると、その物質収支から、

$$V_p \cdot dC_t/dt = -SC \cdot Q_p \cdot C_t \quad \text{-式(10)}$$

が成立する。これを、初期条件t=0のときCt=C0のもとで解くと、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-SC \cdot Q_p \cdot t/V_p) \quad \text{-式(11)}$$

と展開できる。

ここで、表5<sup>18)</sup>に示すように、血漿分離器(OP-05W、旭化成メディカル社製)での各タンパク、コレステロールのSCは、ほぼ1に等しいことから、式(11)にSC=1を代入して、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-Q_p \cdot t/V_p) \quad \text{-式(12)}$$

と簡略化できる。

また、 $Q_p \cdot t = Ex$ であるから、式(12)はさらに、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-Ex/V_p) \quad \text{-式(13)}$$

と展開できる。

式(13)は、以下に示す透析量の指標に使われるGotchの2点法の式と酷似している。

$$C_t' = C_0' \cdot \exp(-Kt/V) \quad \text{-式(14) Gotchの}$$

2点法

ただし、K:尿素クリアランス、t:治療時間、V:体液量、C0':透析前血中尿素濃度、Ct':透析後血中尿素濃度である。

すなわち、Kt(透析量)=Ex(置換液量)、V(体液量)=Vp(循環血漿量)と考えれば、理解しやすい。

さらに、式(13)より除去率(RR)については、

$$RR = (C_0 - C_t)/C_0 = 1 - \exp(-Ex/V_p) \quad \text{-式(15)}$$

と展開できることから、対象物質の除去率がExとVpの兼ね合いで決まることが容易に理解されよう。ここでVpは、

$$V_p = BV_{pre} \times (1 - Hct/100) \quad \text{-式(16)}$$

$$BV_{pre} = BW/13 \times 10dl \quad \text{-式(7)}$$

の2式より求める。

## 14. PEの置換液濃度/量設定の実際

ここで、実際の計算例を示す。

BW=50kg, Cpreが3.5g/dl, Hct=30%の患者に対して、IgG除去率70%(RR=0.7)を目標とするExとCsを求める。

1-compartment modelを適用するため、血管内外の水分の移動を無視できるように、A=0(BVpre減少率=0%)なる条件を設定し、血漿分離器のIgGふるい係数は1、BVpreはBWの13分の1と仮定する。

式(9)より、

$$C_s = C_{pre} = 3.5g/dl \quad \text{-式(17)}$$

式(7)(16)より、

$$V_p = BV_{pre} \times (1 - Hct/100) = (50/13 \times 10) \times (1 - 30/100) = 26.9dl \quad \text{-式(18)}$$

式(15)より、

$$RR = 1 - \exp(-Ex/V_p) = 1 - \exp(-Ex/26.9) = 0.7$$

Exについて解くと、

$$Ex = 32.4dl = 3240ml$$

上述のように、Cs=3.5g/dl、Ex=3240mlのアルブミン溶液にてPEを行うとよいことがわかる。

さらに、Ex設定法を簡便にするために図10,11

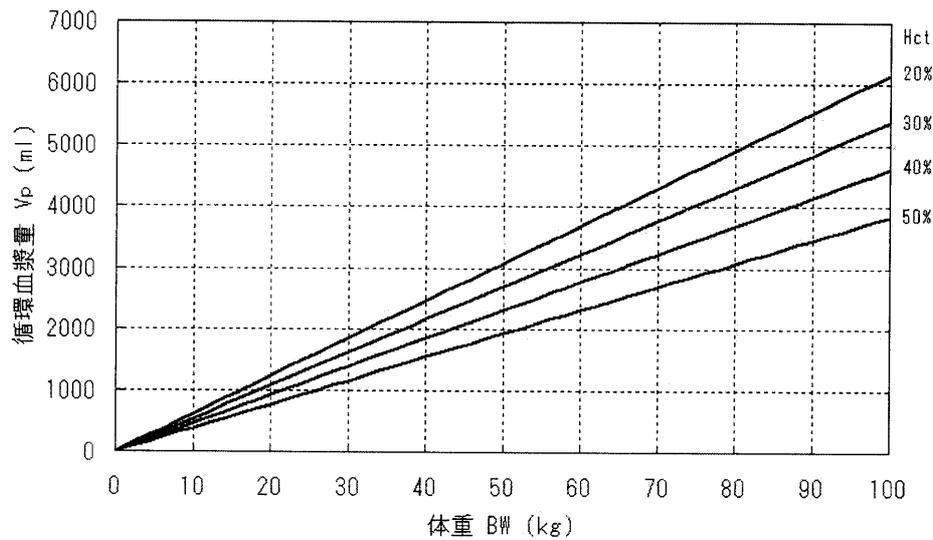


図10 PEにおける循環血漿量設定早見表

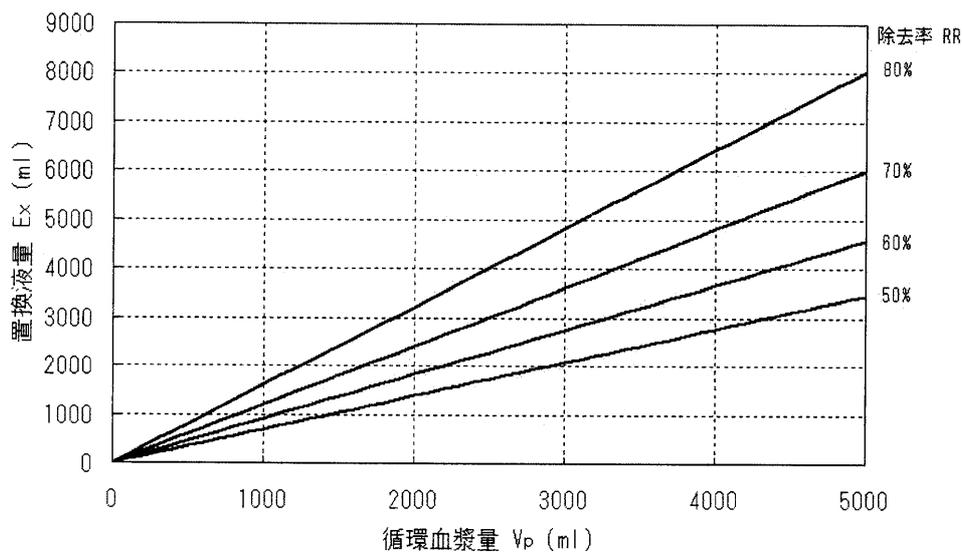


図11 PEにおける置換液量設定早見表

を作図した。図 10 は Hct 別に BW から  $V_p$  を求める早見図，図 11 は IgG 除去率別に  $V_p$  から Ex を求める早見図である。ただし，前述したが，この設定法は病因(関連)物質の除去を目的に作成されたものであり，凝固因子の補充を目的にした場合にはプロトロンビン時間やヘパプラスチンテストを指標に適宜調整する必要がある。

## 15. おわりに

アフェレシスにおける置換液の種類，使用方法およびアルブミン収支に基づいた置換液設定法について述べた。今回記述した設定法は，IgG 分画の除去率や BV 減少の許容値を任意に設定できる点で，優れていると思われる。しかし，限られた膜種と操作条件の上に成り立っており，応用範囲

の狭さが問題として残る。今後、さまざまな血漿成分分画器、操作条件への対応も課題と思われる。また、本設定法はアルブミンの収支のみに着目し、グロブリン分画の喪失分を計算に入れていない。一般に、グロブリンは血中の含有量も少なく、分子量も大きいいため、分子数に依存する膠質浸透圧としての影響度は小さいものと考えられるが、完全にゼロとは言えないため、誤差の要因となる可能性がある。

さらに、低体重患者へアフェレシス療法を適応した際には、体外循環回路のプライミングボリュームによる血液希釈の影響も無視できない。

また、血漿成分分画器は時として目詰まりを生じることがあり、経時的なふるい係数も時々刻々と変化する場合がある。

ゆえに、本設定法はあくまでも概略設定法の一つとして提示させていただく。しかしながら、著者らは約5年に及ぶ本設定法の使用経験を持つが、特に問題もなく治療が行えていることを付け加えておきたい。

今後は、アフェレシスを含め血液浄化療法全般において、より効果的で安全な治療を施行する上で、BV モニターに代表されるような監視機器のさらなる開発・普及が望まれるところである。

## 文 献

- 1) 江口圭,堀部浩司,横井良,他:連続的ヘマトクリットモニター(CLMTM)を用いた二重濾過血漿分離交換法施行時の低血圧予防と置換液(量・アルブミン濃度)の設定. 日本アフェレシス学会雑誌 16 ; 513-518,1997
- 2) 山家敏彦,樋口直仁:置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法. 日本アフェレシス学会雑誌 14 ; 342-347,1995
- 3) 津田裕士:置換液. 日本アフェレシス学会編: プラズマフェレシスマニュアル' 93. 140-142,中外医学社,東京,1993
- 4) 山本裕康,酒井聡一:置換液. 日本アフェレシス学会編: アフェレシスマニュアル. 129-132,秀潤社,東京,1999
- 5) 水島裕,宮本昭正,森田寛,他:血液製剤. 今日の治療薬. 387,南江堂社,東京,1998
- 6) 三宅浩之:人血清アルブミン. 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集. 105-106,薬業時報社,東京,1996
- 7) 三宅浩之:新鮮凍結人血漿. 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集. 501-502,薬業時報社,東京,1996
- 8) 新鮮凍結血漿「日赤」取扱い説明書,日本赤十字社
- 9) 平沢由平:血漿交換療法時の副作用と対策. 信楽園病院腎センター編: 透析療法マニュアル. 411-413,日本メディカルセンター,東京,1999
- 10) 赤十字アルブミン取扱い説明書,日本赤十字社
- 11) 川西秀樹,山中健司,土屋太郎:血液透析中の循環血液量の連続測定-非観血式連続的 Hematocrit 測定装置 CRIT-LINETM の有用性. 人工臓器 24 ; 732-735. 1995
- 12) 江口圭:連続ヘマトクリットモニター. 臨牀透析 16 ; 1360-1361,2000
- 13) 江口圭,横井良,金子岩和,他:アフェレシス療法における kinetic modeling の利用. 臨牀透析 2001 ; 17 : 473-481
- 14) 与芝真:劇症肝炎. 日本アフェレシス学会編: プラズマフェレシスマニュアル' 93. 165-172,中外医学社,東京,1993
- 15) 山本裕康,酒井聡一:術後肝不全. 日本アフェレシス学会編: アフェレシスマニュアル. 150-154,秀潤社,東京,1999
- 16) 阿岸鉄三:プラズマフェレシスの現状と将来. 日本アフェレシス学会編: プラズマフェレシスマニュアル' 93. 13-17,中外医学社,東京,1993
- 17) 峰島三千男: kinetics. 二重濾過血漿分離交換法,阿岸鉄三編,第1版,医学書院,東京,1984,169-182
- 18) 膜型血漿分離器(OP-05W,旭メディカル社製)カタログ