

Plasma adsorption (血漿吸着)

山 家 敏 彦

社会保険中央総合病院人工透析部

1. は じ め に

血漿交換療法における病因関連物質の除去法として単純血漿交換法、二重膜濾過法、cryofiltration、血漿吸着法などがあげられる。いずれの方法においても、体外に導き出した血液を血球成分と血漿成分に分離し、血漿成分の中にある病因関連物質を除去し、正常化した血漿を血球に合流させ体内に戻す血液浄化法である。病因関連物質の除去は、特異的、選択的に行われるのが理想であるが、適応される疾患の除去物質が必ずしも同定されているとは限らず、また同定されたとしても特異的、選択的に除去する材料を開発するのが困難な場合もある。従って病因関連物質の除去という一元的な視点だけで考えれば、血漿交換療法のどの方法を適用すべきかは、除去すべき病因関連物質が同定されているか、あるいは特異的、選択的に除去可能な吸着材が市販されているかにより決定される。

実際の施行にあたっては単純血漿交換法の場合では大量のヒト血漿を確保しなければならず、肝炎ウイルスや HIV の感染も危惧されている。また有用蛋白成分をも廃棄しながら、正常血漿成分を補給するという無駄がある。また二重膜濾過法や cryofiltration においては置換液としてアルブミン製剤を用いることが多い。一方、血漿吸着療法は、血漿蛋白製剤を必要とせず、しかも病因関連物質を選択的に除去できるという点においては他の方法に比べてあらゆる点で合目的である。この方法で用いられる吸着器は、血漿分離器で分離した血漿を吸着器に通液し、血漿中から特異的、

選択的に吸着除去するという意味から選択的血漿成分吸着器ともいわれる。今後病因物質の解明が進むにともない選択的血漿成分吸着器の開発がより一層進むものと思われる。

1993 年 5 月末日現在、わが国において発売されている血漿吸着器は表 1 に示すとおりである。各吸着器の使用に際しては、常に安全で効果的な血漿吸着法が施行できるよう、製品それぞれの特徴や使用方法などを十分に理解しておく必要がある。

2. 血漿吸着システムの回路構成

血漿吸着を施行する際の、一般的な回路構成を図 1 に示した。用手法で血漿吸着を行う場合に必要な器材は表 2 に示した。

血漿吸着に用いる回路は、血液回路と血漿回路からなり、さらに血液回路は動脈側回路と静脈側回路に、血漿回路は採血漿回路と返血漿回路に分けられる。血漿吸着では、回路や吸着器を含めた体外循環量は 400 ml 以上になることもあり、回路は可能な限り低容量にすることが望ましい。たとえば血液加温器に取り付ける加温部は、コイル状になっているものよりもシート型の方が容量も少なく加温効率も良い。

吸着器によっては final filter としての微粒子除去フィルターが吸着器の直後に取り付けられることもある。

血液ポンプや血漿ポンプは、低速度でも安定した流量を維持できるもので、速度調整は微調整の効くものを用意する。

鉗子は、血液回路を損傷しないために無鉤のゴム鉗子を用いる。

3. 取り扱い・操作上の一般的留意点

血漿吸着を行う際に把握しておくべき事として、①

キーワード：血漿吸着法 (plasma adsorption)、血漿吸着器 (plasma adsorbent column)、微粒子除去フィルター (micro particle removing filter)、病因関連物質 (pathogenetic substance)、選択的血漿成分吸着法 (selective plasma component adsorption)。

表1 わが国で市販されている選択的血漿吸着器

製品名	メーカー名	標的吸着物質	リガンド	適応される疾患名
リボソーバ	鐘淵化学工業	LDL コレステロール	デキストラン硫酸	難治性高コレステロール血症
イムソーバ PH 350	旭メディカル	免疫複合体 抗 DNA 抗体 リュウマチ因子	フェニルアラニン	悪性関節リュウマチ SLE
TR 350		抗 AchR 抗体	トリプトファン	重症筋無力症
セレソーバ	鐘淵化学工業	抗カルジオリピン抗体 免疫複合体	デキストラン硫酸	SLE 抗カルジオリピン抗体症候群
メディソーバ MG 50	クラレ	抗 AchR 抗体	シビレエイ合成ペプチド	重症筋無力症
バイオシンソルブ	川澄化学工業	抗 A, 抗 B 抗体	オリゴ糖	ABO 血液型不適合者間 臓器移植
ブラソーバ BR 350	旭メディカル	ビリルビン 胆汁酸	4 級アンモニウム クロライド	高ビリルビン血症
メディソーバ BL 300	クラレ	ビリルビン 胆汁酸	4 級アンモニウム クロライド	高ビリルビン血症

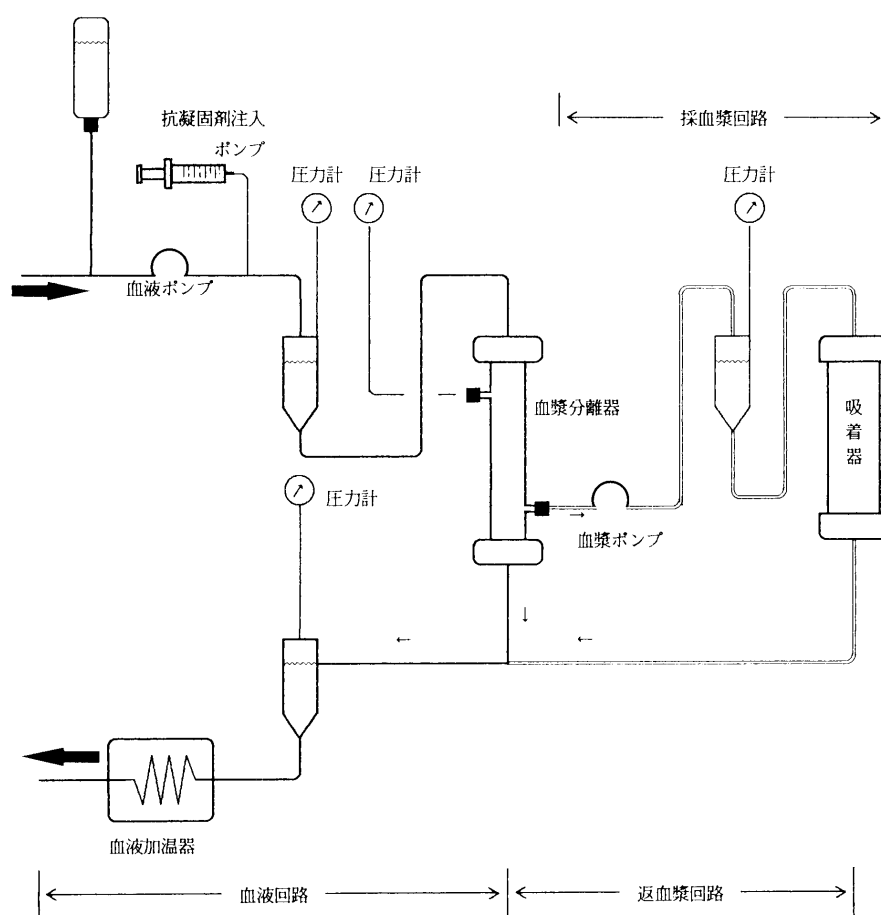


図1 血漿吸着システムの一般的回路構成

回路、吸着器の洗浄・プライミング法、②抗凝固薬の種類と投与量、③血漿分離器による血漿分離法、④吸着器への血漿灌流速度、⑤血漿処理量、⑥返血方法な

どがあげられる。これらは③血漿分離器による血漿分離法以外、個々の吸着器によって取り扱い方法が異なるため、それぞれの方法に従って操作する必要がある。

表3はこれら吸着器の取り扱い・操作上の留意点を概略的にまとめたものである。

なお、選択的血漿成分吸着器を使用する際は、常にその前処理として血液から血漿を分離しなければならないが、膜分離法、遠心分離法いずれにおいてもその操作方法は他稿に詳しいので、本稿では省略する。

表2 血漿吸着法の施行にあたっての準備品

名 称	数 量	備 考
血漿分離器	1 本	膜分離法では通常大人で膜面積 0.5 m ² 程度
血漿吸着器	1 本	標的物質の吸着に高い選択性があること
血液回路	1 組	充填量になるべく少ないもの
血漿回路	1 組	充填量になるべく少ないもの
血液ポンプ	1 台	流量制御が 10~200 ml/min の範囲で可能であること
血漿ポンプ	1 台	流量制御が 1~60 ml/min の範囲で可能であること
血液加温器	1 台	温度制御が 35~40°C の範囲で可能であること
抗凝固薬注入用ポンプ	1 台	ヘパリン、フサンなどが少ない注入量でも設定濃度の投与が可能であること
圧力計	4 個	圧力表示範囲が -50~+300 mmHg 程度あること
抗凝固薬	必要量	おもにヘパリンまたはフサン
ゴム鉗子	必要量	
生理食塩液	3,000~4,000 ml	洗浄・プライミング用

4. 各血漿吸着器の特徴と取り扱い方

原則的に各吸着器に添付されてくる「取り扱い・操作説明書」に従うが、特にプライミング液の種類や抗凝固薬の量、吸着器の直後に接続される final filter の取り扱い方法、返血漿法などに注意する必要がある。例えばリポソーバやセレスープのように、Ca イオンを含んだ輸液剤でプライミングしなければならないもの、陰イオン交換樹脂であるプラソーバ BR-350 のようにプライミング液に混入するヘパリンの量が比較的多めに必要とされているもの、生理食塩液で返血漿してはいけないものなどである。また、吸着器本体の直後に final filter としての微粒子除去フィルターを接続するものがある。商品輸送中の衝撃などによる吸着材の粉碎物や血漿灌流中に吸着器内で発生したフィブリンなどの微小凝集塊などが流出した際には、このフィルターで捕捉されるようにしたものである。

なお、以下に洗浄・プライミング、返血漿の方法について述べるが、ここでは吸着器本体に限って解説した。

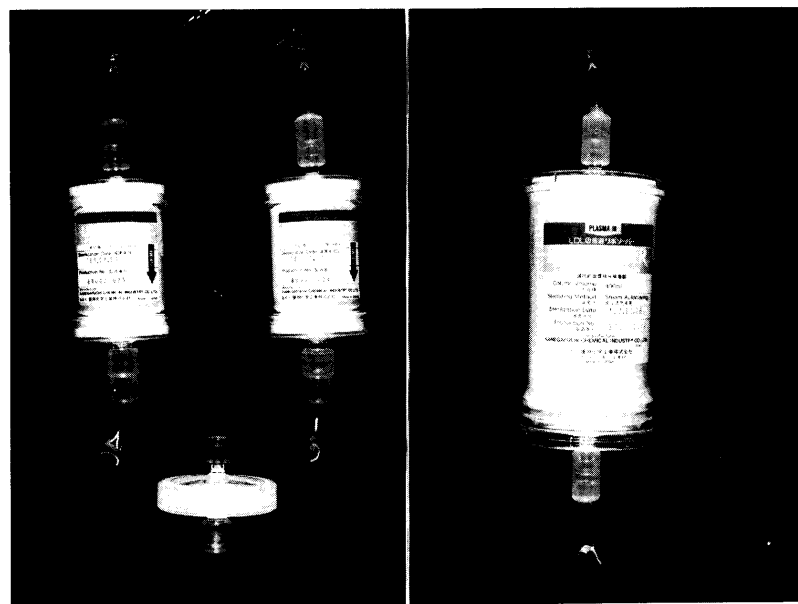
4.1 LDL コレステロール吸着器 (図2)

〈商品名；リポソーバ (鐘淵化学)〉

デキストラン硫酸セルロースゲルをリガンドとしたもので、LDL, VLDL を選択的に吸着する。吸着器は LA-40 と LA-15 の2種類用意されている。LA-15 は

表3 各種血漿吸着器の取り扱いと操作上の留意点

製品名	使用可能な抗凝固薬	血漿灌流速度の上限 (ml/min)	一治療当りの処理量の目安 (l)	操作上の留意点
リポソーバ	ヘパリン フサン	50	特に定めていないが 多くて 9 l 程度	生食による返血漿
イムソーバ PH-350 TR-350	ヘパリン フサン	20	2 l 位の施設が多い	エアーによる返血漿
セレスープ	ヘパリン フサン	30	3~4 l	生食による返血漿
パイオシンソルブ	ヘパリン フサン	40	4~8 l	アルブミン溶液での前処置 エアーによる返血漿
メディソーバ MG-50	ヘパリン フサン	40	2.5 l	
プラソーバ BR-350	ヘパリン フサン	50	大量処理の傾向にあり	ヘパリンは吸着されやすいため にプライミングの際はヘパリンを多めに
メディソーバ BL-300	ヘパリン フサン	60	大量処理の傾向にあり	



1) リボソーバ LA 15 と微粒子除去フィルター 2) リボソーバ LA 40

図2 LDL コレステロール吸着器 (鐘淵化学)

吸着器の容量が小さく、2 個の LA 15 を全自動型の専用装置 MA-01 による賦活化を交互に行いながら、連続して大量の吸着処理が可能であり、広く普及している。しかし MA-01 がなく用手法で行う場合、LA-15 の反復して行われる賦活化が繁雑すぎて実用的でないために、用手法による操作では LA-40 が使用される。

最近、アンギオテンシン変換酵素阻害剤を服用中の患者に本吸着器を用いた LDL 吸着を行ったところ呼吸困難、血圧低下などのショックに至ったという報告がなされている¹⁾。LDL 吸着を行う患者では、降圧剤を内服している患者も少なくない。この種の降圧剤を服用している患者については、前もって服用を中止させておくのが安全である。

4.1.2 洗浄・プライミング

LA 40 内部の空気を回路接続部に集め除去し、先に生理食塩液をみたした血漿回路を空気が入らないように接続する。この時吸着器本体に示してある矢印の方向に生理食塩液が流れるようにする。1,000 ml の生理食塩液を流したら、リンゲル液などの Ca イオンを含む輸液剤 500 ml に、ヘパリンを 500 U 程度混入したものを流して充填する。

4.1.3 返血漿

LA 40 内の血漿は、生理食塩液の置換による返血漿を行う。空気による返血漿は吸着カラム内でのエアロックを引き起こすために不可能である。

4.2 免疫疾患関連物質の吸着器 (図 3, 4)

〈商品名；イムソーバ PH-350, TR-350 (旭メディカル)、セレスorb (鐘淵化学)、メディソーバ MG-50 (クラレ)、バイオシンソルブ A, B (川澄化学)〉

非生物学的吸着材を用いて免疫複合体、リウマチ因子、抗 DNA 抗体を吸着するイムソーバ PH-350、抗アセチルコリンレセプター抗体を吸着するイムソーバ TR-350、抗カルジオレピン抗体や免疫複合体を吸着するセレスorb などがある。また生物学的吸着材を用いたものとして抗アセチルコリンレセプター抗体を吸着するメディソーバ MG-50、抗 A・抗 B 抗体を吸着するバイオシンソルブがある。メディソーバ MG-50 はシビレイ合成ペプチドをリガンドとしたもので、カラム内の容量が 50 ml、プライミングボリュームが 17 ml という低容量になっている。バイオシンソルブは、血中の抗 A・抗 B 抗体を吸着除去しその抗体価を低下させる目的で ABO 不適合の臓器移植に使用される。

4.2.1 イムソーバ PH-350, TR-350

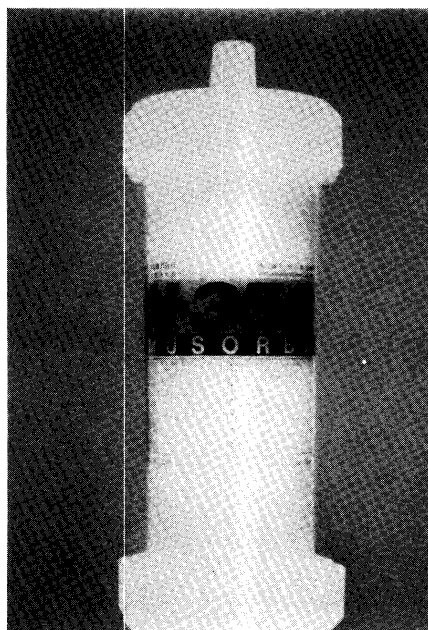
(旭メディカル)

4.2.1.1 洗浄・プライミング

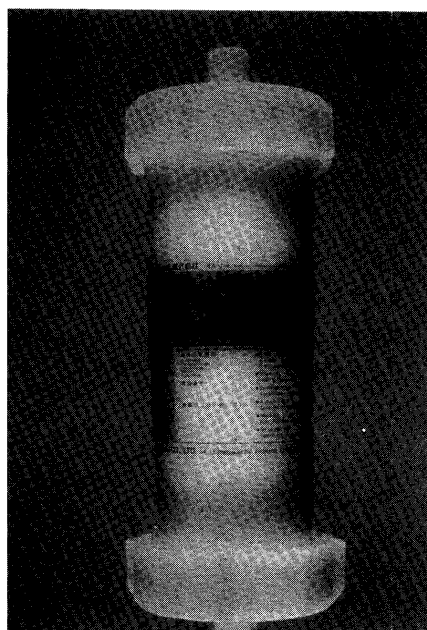
イムソーバでは吸着器本体の後に final filter (平膜型微粒子除去フィルター；図 5-1)) を接続して使用するために、先ず final filter の充填を行い本体の洗浄、充填を行う。

①final filter と血漿回路を接続する。

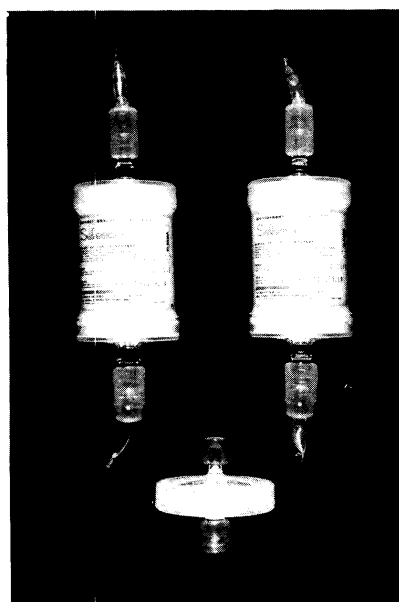
②final filter の下部入り口より血漿回路部分をと



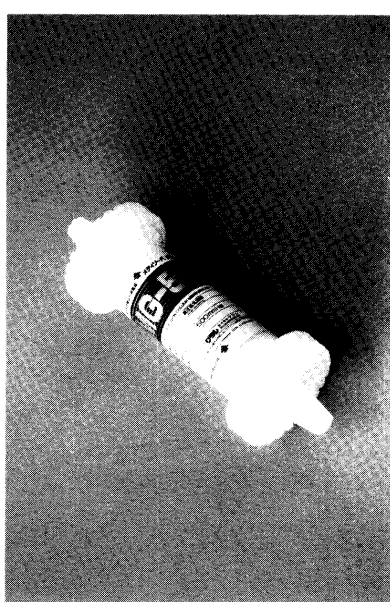
イムソーバ PH-350 (旭メディカル)



イムソーバ TR-350 (旭メディカル)



セレスORBと微粒子除去フィルター (鐘淵化学)



メディソーバ MG-50 (クラレ)

図3 免疫疾患関連物質吸着器

して、生理食塩液をゆっくり流す。この時 final filter は垂直を保ち、振ったりしないようにする。この filter は一度膜がぬれると filter 内を空気が通過できないために filter 内の空気の存在は容易に目詰まりを起こす原因となる。

③filter 上部出口から生理食塩液がでてきたら十分にエア抜きを行い、吸着器本体と filter とを空気が入らないようにして接続する。

④吸着器本体に生理食塩液 1,000 ml を流す。

⑤さらにヘパリン添加生理食塩液 1,000 ml (1 U/ml) を流して洗浄・プライミングが終了する。

4.2.1.2 返血漿

イムソーバ内の血漿は空気によって返血漿を行う。これはいったん吸着された物質が生理食塩液によって再び脱着し患者へ戻ってしまう可能性があるためである。また微粒子除去フィルターは空気を通過させないので、吸着器から空気が出てきたらフィルターに入る直前で返血漿を終了する。

4.2.3 セレソープ (鐘淵化学)

4.2.3.1 洗浄・プライミング, 返血漿

図6にセレソープを用いた血漿吸着の回路図を示す。この吸着器はLDL吸着器LA-15と同様に全自動型専用装置MA-01に装着して使用されるものである。用手法でも技術的には可能であるが、反復して行われる賦活化が繁雑すぎて実用的でない。図2は、MA-01に装着した際の回路図である。



図4 バイオシンソルブ A, B (川澄化学)

4.2.4 メディソーパー MG-50 (クラレ)

4.2.4.1 洗浄・プライミング

吸着器本体に生理食塩液 1,000 ml を流し、さらにヘパリン添加生理食塩液 1,000 ml を流して洗浄, 充填する。

4.2.4.2 返血漿

吸着カラム内の血漿は、生理食塩液による置換、空気の注入いずれも返血漿が可能である。

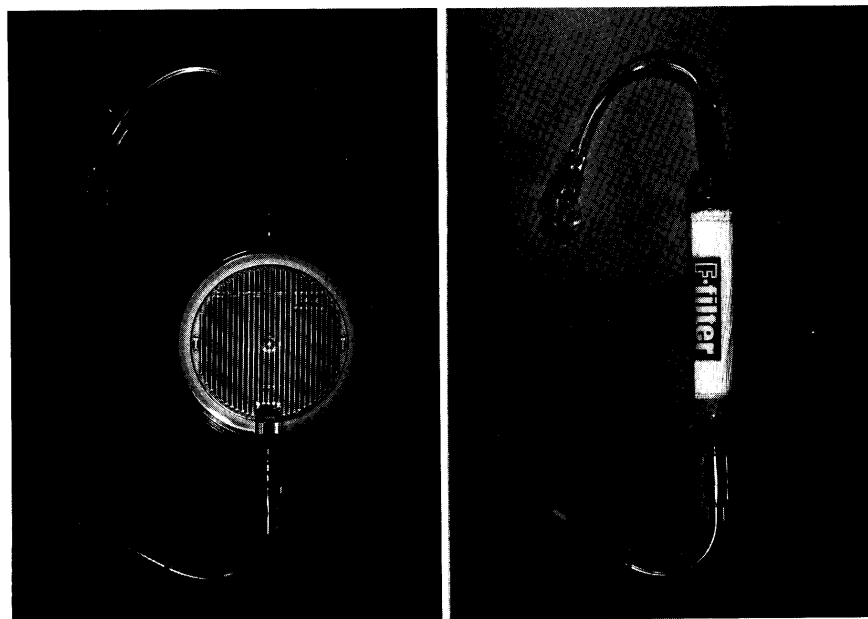
4.2.5 バイオシンソルブ A, B (川澄化学)

4.2.5.1 洗浄・プライミング

バイオシンソルブは、かなり繁雑な洗浄, 前処理を必要とするため取り扱いを十分に把握する必要がある。また final filter として中空糸型のポストフィルターを吸着器の後に装着するようになっている。洗浄・プライミングの全体の流れは、吸着器の洗浄→アルブミン溶液による吸着器の充填後放置→ヘパリン加生理食塩液の吸着器充填→ポストフィルターの洗浄・プライミング→血漿分離器側回路, 吸着器, ポストフィルターの接続である。

①吸着器の洗浄は専用洗浄回路を用い、生理食塩液 3,000 ml を吸着器の下側より、洗浄回路のクランプを半開にして落差にて注入し、吸着器内全体にみたして空気を抜き、次にクランプを全開にして吸着器内を洗浄する。

②1%アルブミン加生理食塩液 500 ml を吸着器内に注入して吸着器の出入り口部をアルミリングでシール



1) 平膜型

2) 中空繊維型

図5 微粒子除去フィルター (旭メディカル)

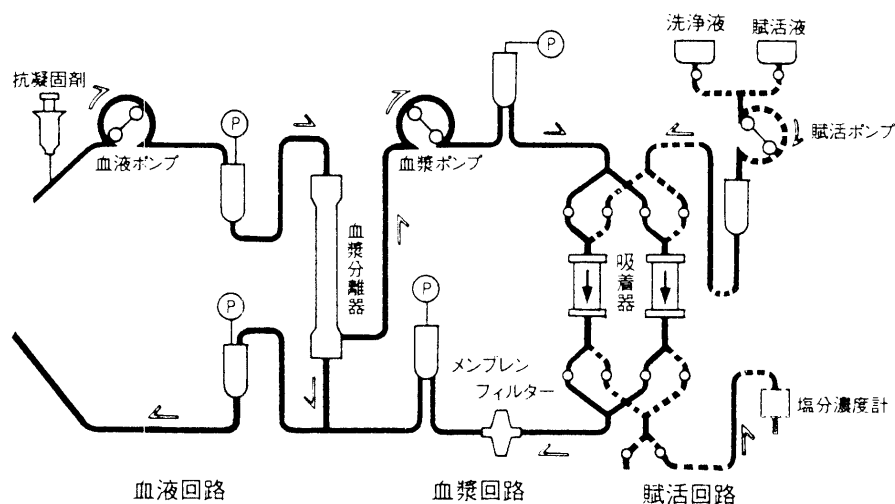
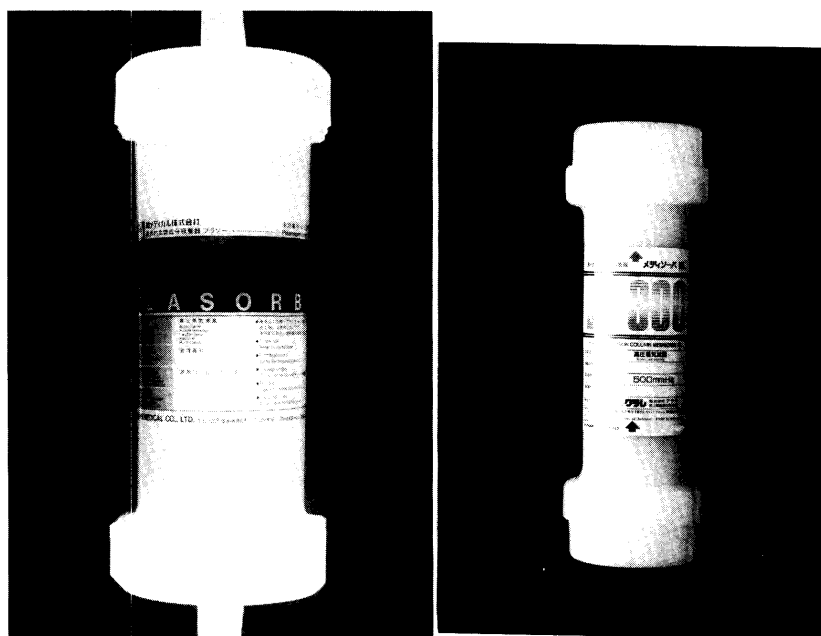


図6 セレソープを用いた血漿吸着法の回路図



1) プラソーバ BR-350 (旭メディカル)

2) メディソーバ BL-300 (クラレ)

図7 ビリルビン吸着器

し、4°Cで3時間静置する。これは吸着処理中の血清蛋白の非特異的吸着を予防するための処置である。

③ヘパリン添加生理食塩液 1,000 ml (1~2 U/ml) で吸着器内を洗浄・プライミングする。

④1,000 ml の生理食塩液でポストフィルターの血漿側及び濾液側の充填水の置換、洗浄を行う。さらにヘパリン添加生理食塩液 (1~2 U/ml) でポストフィルターを洗浄・充填する。

⑤最後に血漿分離器側回路、吸着器、ポストフィルターの接続を行って終了となる。なお、バイオシソルブの洗浄・プライミングに用いる生理食塩液は

7,500 ml を要し、さらにアルブミン製剤 20~25 ml が必要である。

4.2.5.2 返血漿

吸着器内の残存血漿は、空気を注入して返血漿する。

4.3 ビリルビン吸着材 (図7)

〈商品名；プラソーバ BR-350 (旭メディカル)、メディソーバ BL-300 (クラレ)〉

この吸着材は、スチレンジビニルベンゼン共重合体からなる物理学的吸着材である。プラソーバ BR-350 は、陰イオン交換樹脂を裸のままカラムに充填しているために、吸着カラムの後に final filter として、中空

糸型の微粒子除去フィルター (図 5 2) を取り付けるようになっている。メディソーバ BL 300 の場合は Poly HEMA コーティングが施されており、微粒子除去フィルターを接続する仕様にはなっていない。

4.3.1 プラソーバ BR-350 (旭メディカル)

4.3.1.1 洗浄・プライミング

プラソーバ BR 350 では吸着器本体に中空糸型の final filter (微粒子除去フィルター) を接続して使用するために、まず final filter の充填を行い本体の洗浄、充填を行う。

①final filter と血漿回路を接続する。

②final filter の下部入り口より血漿回路部分をとおして、生理食塩液をゆっくり流す。

③filter 上部出口から生理食塩液がでてきたら、吸着器本体と filter を空気が入らないようにして接続する。

④吸着器本体に生理食塩液を 1,000 ml の速度で流す。

⑤さらにヘパリン添加生理食塩液 1,000 ml を流して洗浄、充填完了。プラソーバ BR-350 は、ヘパリンを一部吸着するためにヘパリン添加生理食塩液を 3～5 U/ml のヘパリン濃度とする。

4.3.1.2 返血漿

プラソーバ内の血漿は、空気によって返血漿を行う。これは、いったん吸着された物質が生理食塩液によって再び遊離し患者へ戻ってしまう可能性を危惧するた

めである。

4.3.2 メディソーバ BL-300 (クラレ)

4.3.2.1 洗浄・プライミング

吸着器本体に生理食塩液 1,000 ml を流し、さらにヘパリン添加生理食塩液 1,000 ml (1～2 U/ml) を流して洗浄、充填する。

4.3.2.2 返血漿

吸着カラム内の血漿は、生理食塩液の注入または空気注入のいずれでも返血漿が可能である。

5. おわりに

吸着剤は、工学的な研究開発により飛躍的な発展をみせている。従来から化学工学の領域で用いられていた活性炭やイオン交換樹脂の医療への応用に始まり、現在では標的物質を定め、特異的、選択的に吸着する手段としてアフィニティ吸着剤が主流となっている。

今後この領域の一層の発展が期待されるが、そのためには、現在市販されている吸着器の取り扱いを熟知し、安全で効果的な治療を提供することが第一に要求される。

文 献

- 1) Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D: Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulfate, and ACE inhibitors. *Lancet* **340**: 908 909, 1992