

Cryofiltration (冷却濾過法)

松 金 隆 夫

東葛クリニック病院

1. は じ め に

cryofiltration 療法は、ヘパリンの存在下、血漿を冷却すると病因物質が凝集し Gel 化することを基に応用開発され、1980 年、能勢らにより、この cryogel を膜によって除去する治療法として考案された¹⁾。

この治療法は、慢性関節リウマチ患者に臨床応用され、種々の症状の改善が認められた。cryofiltration 療法の一連の流れは、基本的に二重膜濾過法と同様であるが、分離された血漿を冷却し、形成された cryogel を二次膜すなわち血漿成分分画器で血漿廃棄を行わず濾過し除去する方法である。

下記に、用手法による cryofiltration 療法の手技について記述する。

2. 準 備 品

【装置】

- ・血液ポンプ (QB 100 ml/min 前後) ×1
- ・血漿ポンプ (QF 30 ml/min 前後) ×1
- ・圧力計 ×4
- ・抗凝固薬注入器
- ・加温装置
- ・冷却用 BOX (氷水)
- ・気泡検知器

【医療材料】

- ・血漿分離器
- ・血漿成分分画器
旭メディカル社製 AP-06 M
- ・体外循環回路
- ・冷却用 coil

輸血用 coil

- ・加温用 pack or coil

輸血用 coil

【薬剤】

- ・生理食塩液 1,000 ml ×2
500 ml ×1
- ・ヘパリン添加生理食塩液 (1,000 U/l)
1,000 ml ×2
- ・抗凝固薬 ヘパリン 7,000～8,000 U

3. 体外循環回路の構成 (図 1)

cryofiltration 療法の回路構成を示す。

cryofiltration 療法の特徴は、前述したように血漿を冷却し、二次処理である血漿成分分画器で血漿廃棄を行わず (dead end) 全濾過する事である。従って、cryofiltration 療法の回路系は、二重膜濾過法と異なり血漿製剤の補充や濃縮液の廃棄に関する回路系は必要としないが血漿を冷却するための血漿冷却用回路の取付が必須となる。

体外循環回路は、基本的に市販されている二重膜濾過法で用いられる回路に冷却回路を取り込む事が可能であればその使用に差し支えない。血漿分離器は、各社市販されているものを用いるが、血漿成分分画器については、旭メディカル社製 AM-06 M を使用する。

以下は、当院で使用している JMS 社製体外循環回路 (特注) を用いた方法について記述する。

この回路の特徴は、血漿分離器、血漿成分分画器を個々に洗浄・充填する事を目的として生理食塩液補液ラインを 2 か所、廃液ライン 1 か所、廃液補助ラインを取り付けている事や血漿成分分画器を再使用するための手技の煩雑さ軽減する事を考慮して血漿流入部、流出部などに三方活栓や補助ラインなどを組み入れた事である。

キーワード：冷却濾過法 (cryofiltration), クライオゲル (cryogel), 全濾過 (simple filtration), 血漿冷却 (plasma cooling)。

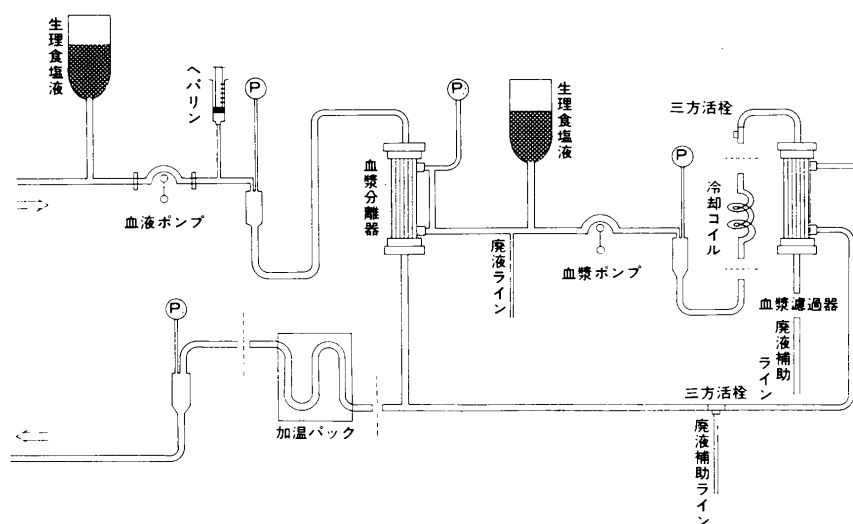


図1 cryofiltration 回路構成

P₁, 血漿分離器入口圧; P₂, 血漿濾過圧; P₃, 血漿濾過器入口
圧; P₄, 静脈圧

なお、冷却コイル、加温パックは、この回路内には、含まれておらず市販されているものを組立時に接続しなければならない。

圧力計は、血漿分離器の TMP (transmembrane pressure: $P_1 + P_4/2 - P_2$) を確認するための入口圧と濾過圧、同様に血漿成分分画器の入口圧及び静脈圧を確認するために計4か用いられる。

なお、濾過圧ラインの圧力モニターへの接続は、洗浄・充填時に液面調整として使用するため、それが終了した後に行う。

冷却方法は、氷水を用い、BOX 内に冷却コイル、血漿成分分画器（保護カバー）共に入れ冷却する。

4. 洗浄・充填

一連の回路組立が終了した後、洗浄・充填に入る。

4.1 血漿分離器の洗浄・充填 (図2, 3)

初めに、血漿分離器を洗浄・充填する。

血漿分離器の血液流入部を下に反転して、血漿濾過圧ライン、血漿流出部、血球成分・浄化血漿合流部の血漿ラインをクランプする。

動脈側ラインを満たした後、100 ml/min の流速で中空糸内部を生理食塩液 1,000 ml を用い、洗浄・充填する。dry type では、適宜、流出部をクランプしながら air の除去をする。更に、分離器の洗浄とともに加温 pack 内の air を除去し、血液回路静脈系をも洗浄・充填する。

残量 100 ml 位の時点で静脈側 chamber の液面を約

2/3 位の部位に調整し、静脈ラインをクランプし、血漿分離器の中空糸内の洗浄・充填を終了する。次に、血漿分離器を反転し血液流入部を上にした後、中空糸内部から外部への濾過を行う。濾過をするために血漿濾過圧ライン、血漿流出部のラインを解除し、血漿回路中の濾過廃液ラインと生理食塩液補液ラインとの中間をクランプする。濾過された生理食塩液の廃液は、血漿回路に取付られたこの濾過廃液ラインより行う。濾過は、ヘパリン加生理食塩液 1,000 ml を用い 100 ml/min の流速で行い、モジュール内全体を洗浄する意味でモジュール内液面を最上端部に設定し濾過を行う（濾過圧ラインクランプ）。

残量 100 ml 位の時点で、モジュール内液面を約 1/3 位の部位で調整し、廃液ラインをクランプして終了する。なお、wet type の血漿分離器の洗浄・充填では、動脈ラインを充填してから分離器に接続し air が入らないようにしなければならない。

4.2 血漿成分分画器の洗浄・充填 (図4, 5)

血漿成分分画器の洗浄・充填も同様な方法である。

初めに、血漿流入部を下に反転し、血漿濾過側 (2 か所) をクランプする。流出部に廃液補助ラインを接続する。

血漿ポンプにより 100 ml/min の流速で中空糸内側を洗浄する。洗浄中は、適宜、流出部をクランプしながら air の除去を行う。

1,000 ml 洗浄した時点で流出部をクランプし、廃液ラインを外し中空糸内側の洗浄を終了する。なお、

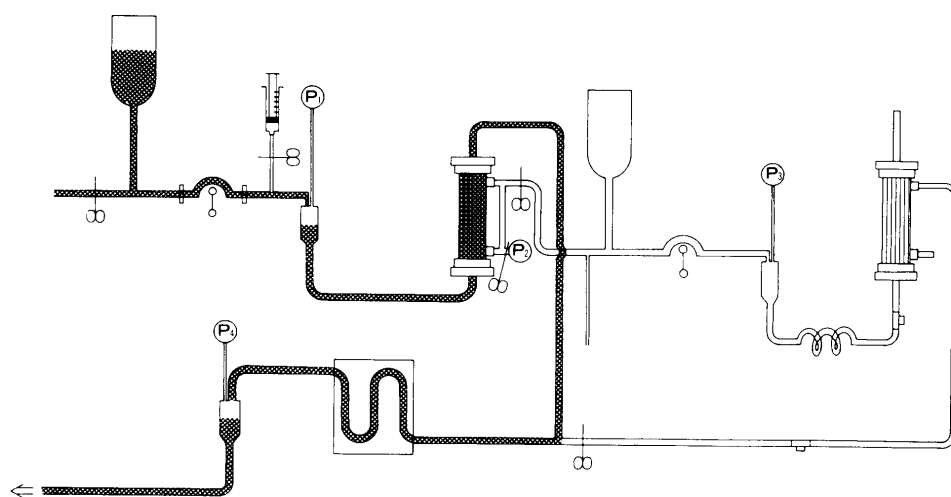


図2 血漿分離器の洗浄

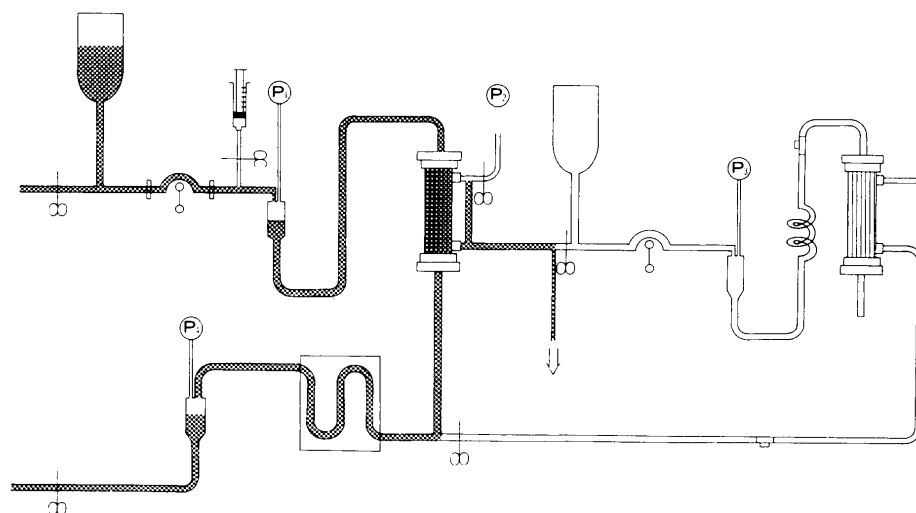


図3 血漿分離器の濾過

air chamber の液面は、治療中に入口圧の上昇があるため1/3程度に低く調整しておく。

次に、ヘパリン添加生理食塩液1,000 mlを用い、血漿成分分画器の中空糸内側から外側へ濾過を行う。

分離器をを反転し血漿流入部を上にし、濾過側のクランプを解除する。

濾過液は、廃液補助ラインより廃液する。

血漿分離器と同様にモジュール内全体を洗浄する意味でモジュール内液面を最上端部に設定し濾過を行う。残量100 ml位の時点で、モジュール内の液面を1/3位の部位で調整した後、廃液補助ラインを外し洗浄・充填を終了する。

4.3 開始前の確認および準備 (図6)

- 1) クランプ箇所を確認する (図を参照)。
- 2) 血漿成分分画器及び冷却用コイルを氷水内に設

置する (治療開始30分前)。

血漿成分分画器は、保護カバーに入れ直接、氷水に浸からないように設置する。なお、分画器は、氷水内に浸してあるために浮動しないよう注意して設置する。

- 3) 血球成分・浄化血漿合流部の血漿側ラインをクランプしておく。これは、治療開始時に血液のみ還流をする事から静脈圧と血漿成分分画器入口圧との差圧により血液が逆流を生じるため、その防止を目的としている。
- 4) 抗凝固薬 (ヘパリン) の基本的な使用量は、初回80 U/kg, 持続30 U/kg/hrを目安とし, ACT 150~200 secで調整する。通常, 初回2,000~3,000 U, 持続1,000 U/hr程度で行なわれる。

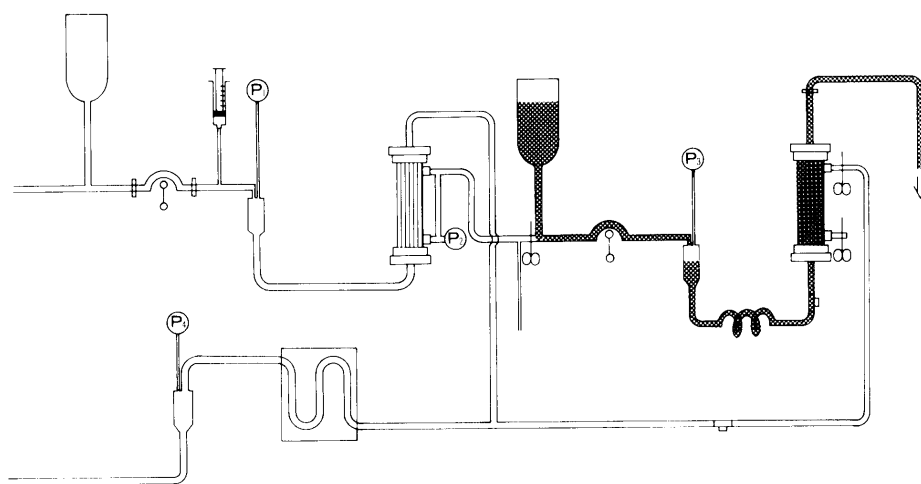


図4 血漿濾過器の洗浄

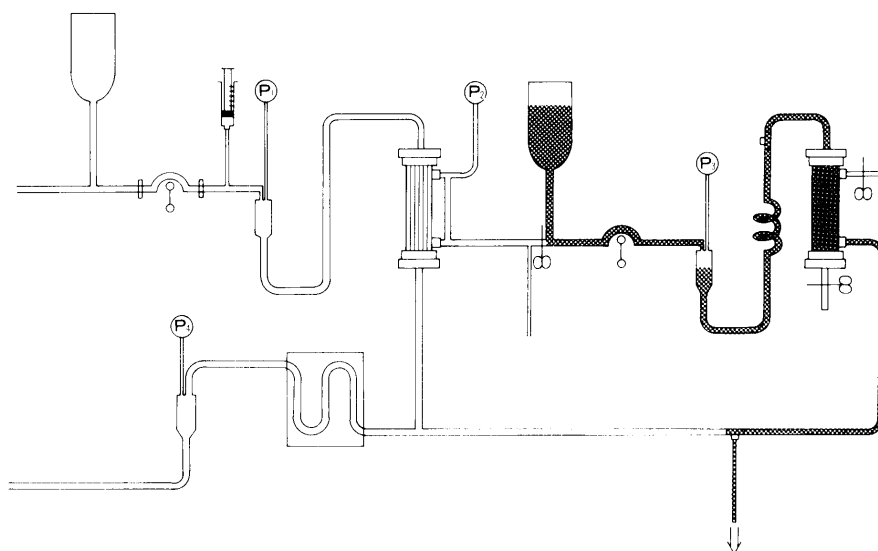


図5 血漿濾過器の濾過

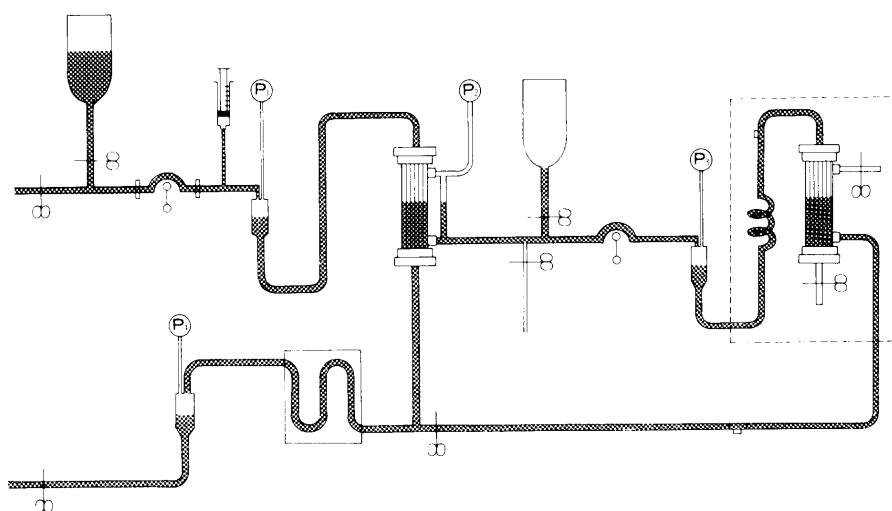


図6 洗浄・充填終了

- 5) 回路系の折れ曲がりのない事や三方活栓方向について確認しておく。
- 6) 血漿ポンプの積算血漿量モニターをクリアーにしておく。

5. 操 作 条 件

慢性関節リウマチにおける血漿処理量は、plasma volume の 1.5 ± 0.25 を指標としている。

$$* \text{plasma volume} = (1 - \text{Hct}) (a + bw)$$

$$a = M : 1530 \quad F : 864 \quad b = M : 41.0 \quad F : 47.2$$

$$w : \text{body weight}$$

血液・血漿流量は、基本的に各々 100 ml/min, 30 ml/min 程度で操作されるが、慢性関節リウマチ患者では、稀に血圧変動などあるために 2 割程度抑えた流速で行っている。

6. 治 療 開 始

初めに、加温器及び気泡検知器 SW を入れる。

血漿分離器は、血液が中空糸全体に還流させる事を目的として血液流入部を下に反転させておく（血漿濾過圧ラインクランプ）。

動、静脈の穿刺が終了した後、静脈内に初回ヘパリンを注入し、動、静脈回路を接続する。数分間経過した後、抗凝固薬注入器の SW を入れ治療を開始する。血液ポンプの SW を入れ 50 ml/min の流速で始め、血漿分離器からの血液漏れの有無や入口圧 (P 1) 及び静脈圧 (P 4) の異常及び、中空糸全体の還流状態などの確認をする。異常がない事を確認後、分離器を反転し、血漿濾過圧ラインのクランプをゆっくり解除する。

P 1, P 2 の TMP 異常がないことを確認しつつ次に、徐々に QB を指定流速 (100 ml/min 程度) まで上げる。次に、血漿ポンプの SW を入れ 10 ml/min の流速で血漿分離を始める。

分離を始めてから、血球成分・浄化血漿の合流部のクランプを静脈圧と血漿入口圧との差圧を確認しながら血液が逆流しない状態で解除する。

以後、分離器の TMP を確認しながら徐々に QF を指定流速 (30 ml/min 程度) まで上げ、異常がない事を再確認する。

QB, QF とともに指定流量まで設定後、各圧力の警報設定をする。

治療中の監視項目は、

装置側：QB, QF

：圧力 P 1, P 2, P 3, P 4

：ヘパリン注入量

：血漿処理量

患者側：BP, BT

：一般状態

：ACT (治療中 1~2 回)

である。特に、溶血に関する P 1, P 2, TMP 及び患者状態は、開始時には密に観察することが重要である。異常なく安定した後は、20 分間隔の程度で確認をする。

血漿分離器における問題に溶血がある。溶血は、基本的に QF/QB の比が高くなり、膜孔内に埋没或いは膜表面の赤血球が陰圧等により破壊され発生する。しかし、現在では、分離器の性能も向上し、TMP が小さな状態で血漿分離が行われているので、溶血は殆どみられない。

QF は、QB, Hct 等により依存され、臨床的には QB の 25~30% 程度で行われている。この溶血に対しての情報源として TMP がある。TMP の測定には、種々の方法があるが、最大差圧を監視する上で血液入口圧と血漿濾過圧を観察する方が臨床的である (P 1, P 4 chamber, モジュール内血漿液面のレベル一定)。

溶血の原因としては、中空糸内凝固、血液流入部 (ヘッダー部) の付着物形成、操作手技 (血液ポンプ OFF, 血漿ポンプ ON) 等が挙げられる。

溶血を起こさない為の TMP の安全範囲は、文献的に 50 mmHg 以下とされているが、臨床的には、溶血が生じてからでは遅いことになり TMP が 30 mmHg 以上に上昇しはじめた段階で QF を抑える方が望ましい。

なお、血液漏れ等による血漿分離器の交換方法は、血漿分離を停止後、生理食塩液で血液回路系を充填しておき、その後、治療回路系とは別に準備し行う。

血漿成分分画器は、治療中、病因物質 (cryogel) を捕捉する事から膜孔の目詰まりを生じ、血漿入口圧 (P 3) の上昇がみられる。TMP が 300 mmHg に達した時点で一時、治療を中断し血漿成分分画器を rinsing しなければならない。

以下に、血漿成分分画器の再使用について記述する。

6.1 血漿成分分画器の rinsing (図 7)

rinsing は、血漿成分分画器内の血漿を体内へ戻した後に、膜孔や膜表面を生理食塩液で逆洗浄することである。操作は、図の如くシリンジを用いて分画器内の血漿を体内へ戻し次に、生理食塩液 (37°C) で洗浄する。洗浄は初めに、中空糸外側を 100 ml で洗浄・充填し、次に外側より内側へ 1,400 ml 逆洗する。最後に 500 ml で中空糸内側を洗浄・充填し終了する²⁾。なお、

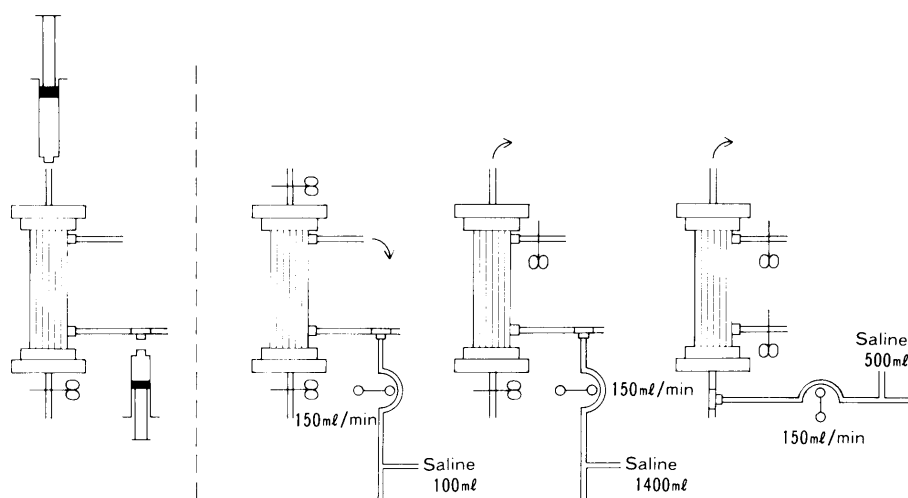


図7 血漿濾過器の rinsing 法

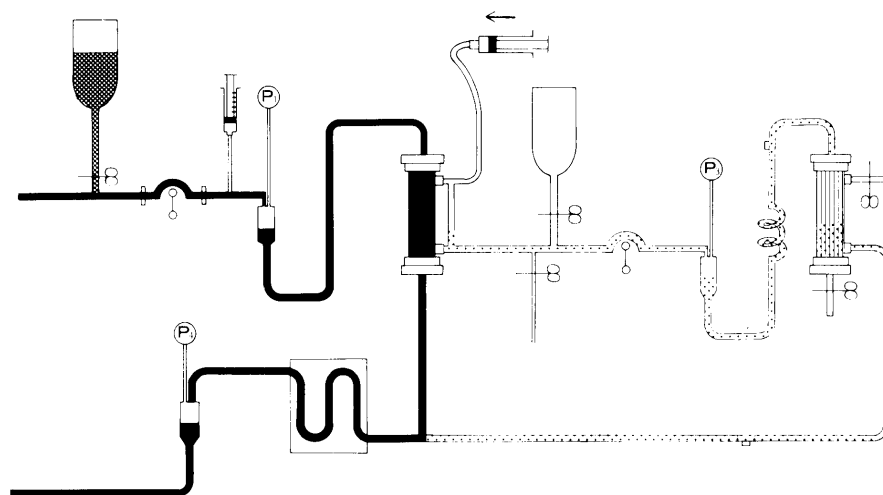


図8 回収操作 I-1

再使用は、蛋白質喪失の問題から1回が限度とされる。

7. 回収操作 I（血漿-血液回収法）（図8～11）

予定血漿処理量に達した時点で治療終了となる。

回収操作には、血漿分離器から行う方法、血漿成分分離器から行う方法、両者ほぼ同時に行う方法等があり以下に、各々について記述する。

初めに、血漿系の回収を行う。血漿ポンプは、10 ml/min 程度にする。シリンジを用い、血漿濾過圧ラインより緩やかに air を押し込み分離器内の血漿を中空糸内へ戻す。この操作中、血液回路系の圧力が上昇し、血漿成分分離器の流入圧がこれより低いと血液が浄化血漿回路への逆流を生じるので適宜、血球成分・浄化血漿合流部のクランプを要する。血漿分離器内の血漿が戻された時点で血漿濾過側口をクランプし、血漿濾

過圧ラインを開放（大気圧）し、以後、air を吸引させ血漿回路系を air 置換し回収する。

血漿成分分離器内の血漿が濾過され air で置換されると、それ以降は圧力が上昇する。この時点で中空糸内の回収を終了（血漿ポンプ OFF）し、次に、血漿成分分離器の中空糸内圧を維持し続け、濾過側を大気圧にする。次に、浄化血漿回路にある三方活栓にシリンジを付け浄化血漿を採取し体内へ戻す。

回路系の血漿を回収した後、血球成分・浄化血漿合流部の血漿側回路をクランプし終了する。

次に、血液系の回収操作に入る。操作は、初めに動脈側カニューレを抜去後、生理食塩液にて数回動脈回路を洗浄し、以後、200 ml で血漿分離器、血液回路、加温パックを洗浄する。200 ml で洗浄後、air にて置換をし回収を終了する。

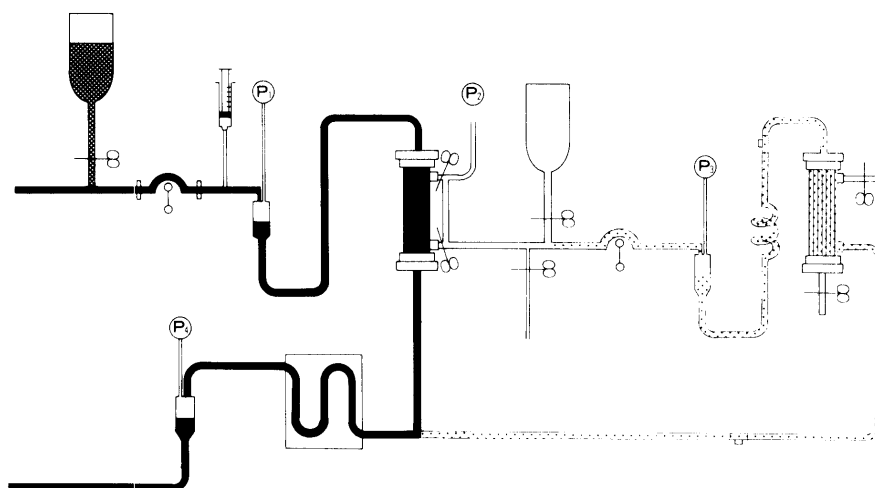


図 9 回収操作 I-2

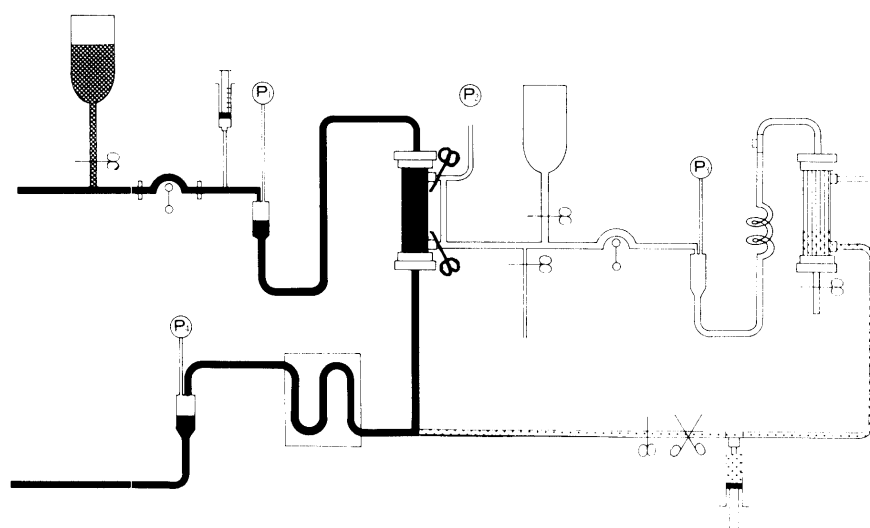


図 10 回収操作 I-3

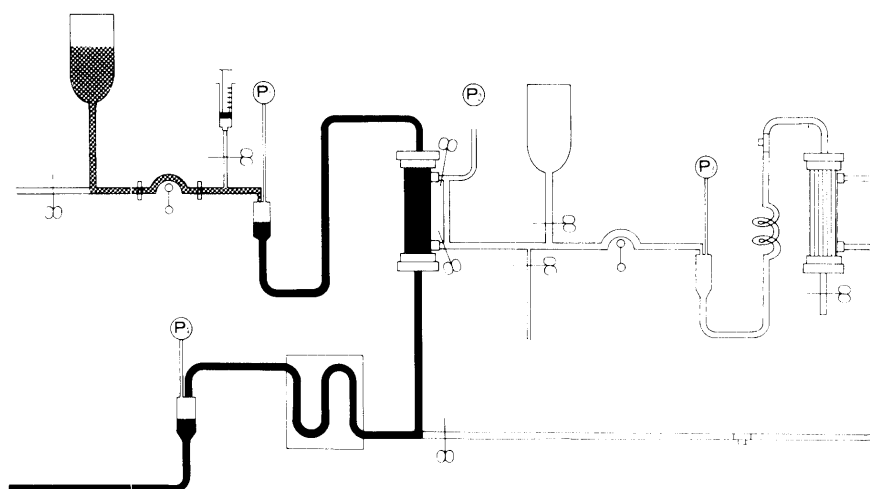


図 11 回収操作 I-4

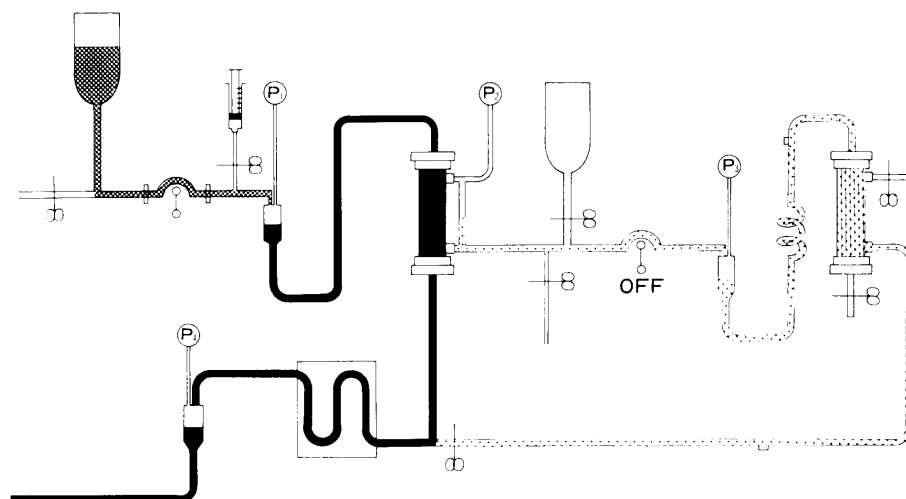


図 12 回収操作Ⅱ-1

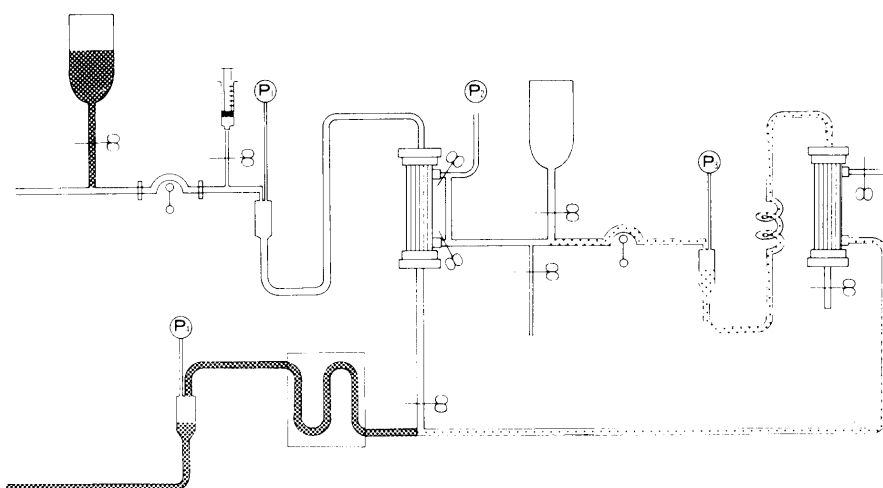


図 13 回収操作Ⅱ-2

回収操作での流速は、体外循環量が多く血圧の上昇等を生じる事もあるために適宜、抑える場合も有り得る。

8. 回収操作Ⅱ（血液-血漿回収法）（図 12～15）

先に血液系を回収する方法である。操作は、初めに血漿ポンプを停止し、血球成分・浄化血漿合流部の血漿側回路をクランプする。動脈側カニユーレを抜去後、生理食塩液にて数回動脈側回路を洗浄し、以後、200 ml で血漿分離器、血液回路、加温パックを洗浄する。

200 ml で洗浄後、air で置換を行い、air が血球成分・血漿合流部まで達した後、血液ポンプを停止し、合流部の血液側回路をクランプする。

次に、血漿系の回収を行う。血漿濾過側をクランプし、血漿濾過圧ラインを開放（大気圧）し、以後、血

漿ポンプにより 10 ml/min 程度の流速で air を吸引させ血漿回路系を air 置換し回収する。

血漿成分分画器内の血漿が濾過され air で置換されると、それ以降は圧力が上昇する。この時点で中空糸内の回収を終了（血漿ポンプ OFF）し、次に、血漿成分分画器の中空糸内圧を維持し続け、濾過側を開放（大気圧）にする。次に、浄化血漿回路にある三方活栓にシリンジを付け浄化血漿を採取し体内へ戻す。

血球成分・浄化血漿合流部まで回収した後、血漿側回路をクランプし、血液側回路のクランプを解除する。次に、血液ポンプの SW を ON にして静脈系回路を回収して終了する。

9. 回収操作Ⅲ（血液-血漿同時回収法）

ほぼ同時に行う方法である。操作は、先に血漿系を

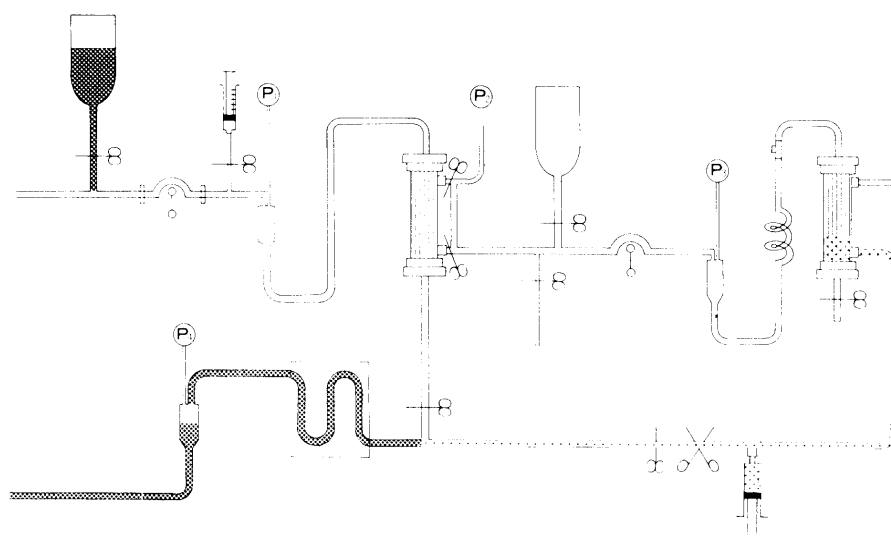


図 14 回収操作Ⅱ-3

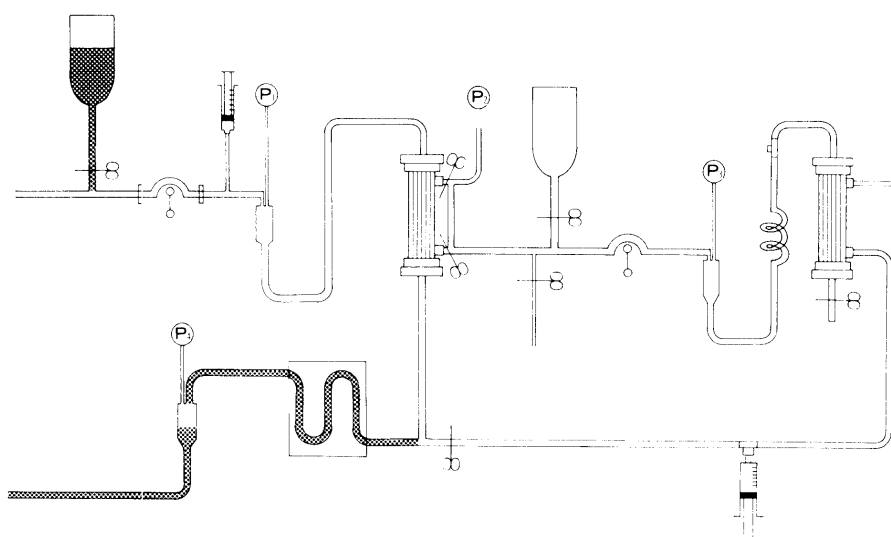


図 15 回収操作Ⅱ-4

回収し、air 置換している間に血液系の動脈カニューレを抜去をし、血球成分・浄化血漿合流部までの回収を行い血漿系の終了を待つ方法である。

初めに、血漿系の回収を行う。血漿ポンプは、10 ml/min 程度にする。シリンジを用い、血漿濾過圧ラインより緩やかに air を押し込み分離器内の血漿を中空系内へ戻す。この操作中、血液回路系の圧力が上昇し、血漿成分分画器の流入圧がこれより低いと血液が浄化血漿回路への逆流を生じるので適宜、血球成分・浄化血漿合流部のクランプを要する。血漿分離器内の血漿が戻された時点で血漿濾過側口をクランプし、血漿濾過圧ラインを開放（大気圧）し、以後、air を吸引させ血漿回路系を air 置換し回収する。air 置換されるまで

時間を要することから、この間に血液系を回収する。

動脈側カニューレを抜去後、生理食塩液にて数回動脈側回路を洗浄し、以後、200 ml で血漿分離器、血液回路、加温パックを洗浄する。200 ml で洗浄後、air で置換を行い、air が血球成分・血漿合流部まで達した後、血液ポンプを停止し、合流部の血液側回路をクランプする。血漿成分分画器の回収は、前述した方法で行い、合流部まで回収された後に、血漿回路側をクランプし終了する。次に、合流部の血液回路側のクランプを外し、血液ポンプの SW を入れ、合流部以降の血漿を回収後、血液ポンプを停止し終了とする。

10. お わ り に

cryofiltration 療法は, plasma exchange の欠点を是正する治療法として考案され, 二重膜濾過法, SAC 法と共に選択的物質除去法として確立されている。また, 現在では, 病因物質を特異的に吸着剤で除去する血漿吸着療法も確立されている。膜による物質除去は, 回路系, 操作性などにおいて煩雑さはあるものの, 吸着法に期待できない疾患があること, 吸着剤に比べて

経済的であることなどの点から, 今後さらに期待し得る治療法と考えられる。

文 献

- 1) Malchesky P, et al: On-line separation of macromolecules by membrane filtration with cryogeneration. In: Sieberth HG, ed, Plasma exchange, FK Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1980, 133-139
- 2) Shinagawa S, et al: Reuse of cryofilter. In: Oda T ed, Therapeutic Plasmapheresis (III), FK Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1983, 37-40