

置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法

山 家 敏 彦・樋 口 直 仁

社会保険中央総合病院人工透析部

1. は じ め に

血漿交換療法の主な目的は、血中（血漿中）の病因物質や有害物質の排除である。この際、除去すべき標的物質のみを除去し必要な物質は除去しないような方法が理想的である。しかし、選択的血漿吸着材を除いても、標的物質のみを除去することは現段階では実現されていない。単純血漿交換法では病因物質や有害物質と分子量や性質の近似した、人体に必要な物質まで同時に除去しながら、献血によって得られた新鮮凍結ヒト血漿（FFP）やアルブミン製剤などが置換液として用いられている。急速に発展普及を見ている血漿交換療法であるが、その副作用の頻度（表1¹⁻⁵⁾）を見ると置換液が関与していると思われるものが多い。

本稿では、血漿交換療法に用いられる置換液の種類と使用上の注意点について記述し、これら副作用防止の一助としたい。

2. 各治療法の主な対象疾患と置換液

2.1 単純血漿交換法

単純血漿交換法の適応となる疾患は主に劇症肝炎、手術後肝不全、重症筋無力症、血栓性血小板減少性紫斑病、薬物中毒、重度血液型不適合妊娠などがあげられる。置換液は主に FFP であるが、アルブミン加乳酸リンゲル液、グロブリン製剤なども必要に応じて用いられる。

2.2 二重膜濾過法

二重膜濾過法の適応となる疾患は主に悪性関節リウマチ、SLE、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症、

重症筋無力症、ギランバレー症候群、家族性高コレステロール血症、重度血液型不適合妊娠などである。部分廃棄法で施行した場合に廃棄血漿分の補充（置換）が行われる。使用する置換液はアルブミン添加乳酸リンゲル液が多用されるが、必要に応じてグロブリン製剤なども加えられることがある。

3. 置換液に用いられるヒト血液製剤の種類と特徴（表2）

3.1 血漿製剤：新鮮液状血漿（FP：fresh plasma）、新鮮凍結ヒト血漿（FFP：fresh frozen plasma）

〈組成〉

一人の献血者から CPD 液もしくは ACD-A 液の入ったバックに採取した血液を 4 時間内に 4℃ 下で遠心し、上清（200 ml 採血では約 80 ml、400 ml 採血では約 160 ml）を分離バックに採取する。製品となった血漿の量には 1 バックごとに若干の差がある。

我が国では血漿の需要増加に対応するため、1986 年より遠心分離法あるいは膜分離法で約 450 ml の血漿を献血者から直接採取する成分採取が実用化された。

FP は、採取された血漿を 4℃ に保存したもので、12 時間以内に使用しなければならない。FFP はこれを分離採血後 6 時間以内に -20～-40℃ に凍結したものである。FP は、使用期限が短い大量に使用する血漿交換の置換液としては実用的でない。

FFP は、-20℃ 以下で 1 年間の保存が可能であり、各種凝固因子をはじめとする蛋白成分が保存される。

〈適応・用法〉

FFP は、肝不全をはじめとする単純血漿交換法や遠心分離法で行う単純血漿交換法に用いられている。単に除去された必要物質の補充だけではなく、凝固因子など患者血液に不足している物質の補給の意義も大き

キーワード：新鮮凍結（ヒト）血漿（fresh frozen plasma；FFP）、アレルギー反応（allergic reaction）、加熱ヒト血漿蛋白（human plasma protein fraction；PPF）、ヒト血清アルブミン（human serum albumin）、感染（infection）。

表 1 治療的プラズマフェレシスにおける副作用¹⁻⁵⁾

順位	1983 年	1985 年	1987 年	1989 年
1	低血圧 55	低血圧 48	低血圧 148	低血圧 143
2	肝炎 51	発熱・悪寒・戦慄 31	発熱・悪寒・戦慄 92	低蛋白血症 98
3	発熱・悪寒・戦慄 48	低蛋白血症 21	低蛋白血症 46	発熱・悪寒・戦慄 75
4	じん麻疹・アレルギー反応 45	じん麻疹・アレルギー反応 20	低 Ca 血症 42	溶血 73
5	溶血 39	低 Ca 血症 17	悪心・嘔吐 39	低 Ca 血症 62
6	低 Ca 血症 29	血小板減少 17	低 γ-グロブリン 33	血小板減少 44
7	悪心・嘔吐 28	悪心・嘔吐 15	じん麻疹・アレルギー反応 30	悪心・嘔吐 43

下段の数値は発生回数示す

表 2 置換補充液に用いられる各種ヒト血液製剤と代用血漿剤

ヒト血液製剤	血漿製剤	新鮮液状血漿 (fresh liquid plasma: FLP) 新鮮凍結ヒト血漿 (fresh-frozen human plasma: FFP)
	血漿分画製剤	加熱ヒト血漿蛋白 ヒト血清アルブミン 免疫グロブリン製剤
代用血漿剤		修飾ゼラチン デキストラン ヒドロキシエチルデンプン

い。また、肝不全に伴うオプソニン活性低下の改善も期待される。使用に際しては、予定交換量の全部を一度に解凍するのではなく、できるだけ小分けにして 30～37℃の湯槽に入れて解凍し、1,000 から 3,000 ml 程度の滅菌バックに集め、輸血用フィルターを通して輸注する。

薬物中毒や肝不全などで蓄積された病因物質を除去するためには大量の血漿置換が必要であり、大分子蛋白の血中濃度を 50%低下させるためには、50 から 60 ml/kg の血漿交換が必要とされている⁶⁾。当院では、凝固因子補給の効率も考え、プロトロンビン時間やヘパラスチンテストを指標に 4,000 から 5,000 ml の交換を行っている。

〈使用の際の留意点〉

a) 解凍時バックを直接湯槽に入れないようにする(不潔操作になりやすい)。b) バックは凍結のために硬化しており、容易に亀裂が入ったり、穴が開いたりする。粗雑な扱いをしないよう十分注意する。c) 恒温槽の湯温は 37℃より高くないように注意する。これ以上の温度で解凍すると、バックとの接触面での

蛋白変性が起こる可能性がある。d) 解凍した血漿は 3 時間以内に使いきる。一度解凍した FFP は、再凍結することはできない。このため PE 施行の際には 3 時間以内で確実に使用できる分だけを解凍するのが好ましい。これはやむなく治療を中断する場合や、血漿中に含まれている可能性のある抗原やアレルゲンにより起こりうるアレルギー症状をできるだけ抑えるためでもある。e) 使用する際には必ず輸血用フィルターを用いる。微小凝固塊や残存細胞成分の除去をはかり、溶血や血栓症を防ぐのに有効である。f) 大量、頻回の使用は凝固因子やアルブミンなどの合成能を抑制し、異化作用を亢進させるので乱用は控える。g) 原則として他の薬剤と混注は避ける⁷⁾。

〈副作用及び対策〉

a) 感染：現在、日本赤十字社の血液製剤については、感染予防のため表 3⁸⁾ にあげた検査を行い、輸血用血液として不適切なものは省かれている。血漿交換が各地で行われ始めた当初は非 A 非 B 型肝炎の感染が大きな問題となったが、1989 年 11 月より HBc 抗体の検査が導入され、また輸血歴のある患者からの採血は

表3 感染予防のための供給者血スクリーニング検査⁸⁾

	検 査 対 象	検 査 項 目	検 査 法
病 原 体	梅毒トレポネマ	梅毒血清学的検査	RPR 法等
	B型肝炎ウィルス	HBs 抗原, HBc 抗体	RPHA 法 HI 法
	C型肝炎ウィルス	HCV 抗体	PHA 法, PA 法
	AIDS ウィルス	HIV 抗体	PA 法
	ATL ウィルス	HTLV-I 抗体	PA 法
そ の 他	ABO 式血液型	オモチ, ウラ検査	
	Rh 式 D 因子		
	不規則抗体	不規則抗体スクリーニング	
	肝機能検査	s-GPT, Al-p 等	

行われなくなったために、現在では肝炎の発生率はかなり少なくなったものと思われる。しかし、供血者が感染直後でまだ抗体が産生されていない時期に献血したり、ウィルスが変異株でスクリーニングされない場合なども考えられ、感染の危険がなくなったわけではないことを常に念頭におく必要がある。

対策としては、なるべく少ない供血者から得られた血漿、即ち 200 ml 由来のものよりは成分採取由来の血漿の様に一人の供血者から多くの血漿が得られたもの（高単位製剤）を使用するのがよい。また血漿交換後は定期的に感染症の検査を行い、早期発見、早期治療に努める。

b) アレルギー反応：FFP に含まれている各種蛋白質などが抗原となり、患者血漿中の抗体と抗原抗体反応を起こすと、アレルギー症状が出現する。発熱などの軽度な症状も含めると、かなりの頻度になる。現在では、抗 IgA 抗体、抗 Gm 抗体、抗 Ag 抗体、IgE に関するものなどが輸血アレルギー症状を引き起こす原因物質とされてはいるもののなお不明な点も多い^{9~14)}。

意識レベルの低下を認める患者では重篤なアナフィラキシー様症状に十分注意し、症状出現の際には速やかに PE を中断し、適切な処置を取らなければならない。症状を重篤にしないためには血漿の濾過速度を遅くし、FFP の輸注速度を遅くする。

c) 同種免疫：FFP の輸注には交差適合試験が義務づけられておらず、血漿中に含まれる同種抗体による同種免疫を起こす可能性がある。PE では大量の FFP を使用することから交差適合副試験を行い、安全性を確認することが望ましい。

d) 低カルシウム血症：FFP には抗凝固薬として CPD 液が、対血液 1:7 の割合で含まれているものと、ACD-A 液が、1:7~16 の割合で含まれているものがある。表 4 に血液保存液 1,000 ml 中の組成を示した。

表4 血液保存液 1,000 ml 中の組成

組 成	CPD 液	ACD-A 液
クエン酸 Na	26.3 g	22.0 g
クエン酸	3.27 g	8.0 g
リン酸 2 水素 Na	2.51 g	—
グルコース	23.20 g	22.0 g

表5 クエン酸中毒の症状基準
(厚生省研究班)

程 度	症 状
I 度	しびれ感（口唇、手指）・寒気 体のこわばり・気分不良
II 度	悪心、嘔吐を伴う
III 度	けいれん・意識喪失を伴う

クエン酸ナトリウムとしては ACD-A 液には 3.0%、CPD 液には 2.96% 含まれている。このクエン酸が血中のイオン化 Ca をキレートして抗凝固作用を発現する。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 40 g/day あまりのクエン酸が処理されるといわれている。一般にクエン酸の輸注速度が 60 mg/kg/hr 以上になると軽い口唇や四肢末梢のしびれ等の低カルシウム血症に起因するテタニー症状がみられるようになる。さらに輸注速度が 100 mg/kg/hr を越え、長時間に及ぶと症状は強くなり、適切な処置が必要となる¹⁵⁾。表 5 は厚生省研究班によるクエン酸中毒の症状基準を示す。肝不全の場合では、クエン酸の代謝速度や処理能力も落ちるので血中濃度が上昇しやすく、より発症しやすい状態にある。

予防としては、血液透析を併用してクエン酸を除去する方法、カルシウム製剤の持続静注法などがある。後者は中和量のバランスをとるのが難しく、また、血中電解質の補正を行うという点から著者らは好んで HD を併用している。

3.2 血漿分画製剤

3.2.1 加熱ヒト血漿蛋白 (PPF: human plasma protein fraction), ヒト血清アルブミン (human serum albumin) (表 6)

〈組成〉

加熱ヒト血漿蛋白は、健康人血漿より Cohn の低エタノール分画法にて分離精製した蛋白製剤で、血漿中のアルブミン、一部のグロブリンが変質しないように 60°C, 10 時間の加熱処理をしたものである。アルブミン含有量は 4.4% である。血液凝固因子は含有していない。蛋白安定剤としてアセチルトリプトファンナトリウム、及びカプリル酸ナトリウムが添加されている。

ヒト血清アルブミンの組成はほぼ加熱ヒト血漿蛋白と同じだが、グロブリンなど他の蛋白質を除去しており、アルブミンの純度は 96% 以上になるように精製してある。5% 溶液, 20% 溶液, 25% 溶液が製品として供給されている。

〈適応・用法〉

アルブミンは膠質浸透圧を維持し循環血漿量を確保する作用を持つ蛋白で、健康人の血漿中に 3.5 から

5.0 g/dl 含まれている。PE で廃棄血漿中には患者と同濃度のアルブミンが含まれており、二重膜濾過法においても、血漿成分分画器の廃棄血漿中には濃縮されたアルブミンが大量に存在する。このためにこれらの方法では、アルブミン製剤を置換液または補充液として用い、血中アルブミンの低下を防止する必要がある。

アルブミン製剤は肝炎などの感染症の心配が少ない。また抗原となりうる蛋白も少ないために、アレルギー反応が起こることも非常に少ない。しかし、濃度が不適切であったり、他の溶液と混注する際に不潔になったりすると重篤な副作用が出現するので注意が必要である。

PE に用いる際には 20% や 25% の濃縮アルブミン溶液を乳酸リンゲルなどで希釈して使用する。ただし、遠心分離法で施行する際は、抗凝固剤に ACD 液を使用することが多いので、Ca を含まない電解質溶液に希釈しなければならない。また置換液として、大量の 5% の等張アルブミンを単独で使用すると、電解質異常や、酸塩基平衡異常が起こる可能性がある。二重膜濾過法の置換液（補充液）として用いる場合にも、適切

表 6 わが国で市販されているアルブミン製剤一覧 (1993 年 6 月現在)

1) 加熱ヒト血漿蛋白

製 品 名	製造・販売社	規格
献血アルブミネート	日本製薬, 一武田薬品	100 ml
セルミネート	富士レビオ, 一山之内	100 ml
プラスマネート	カッター (アメリカ), 一バイエル薬品	250 ml
プラズマプロテインフラクション	バクスターヘルスケア (アメリカ), 一バクスター	250 ml

2) ヒト血清アルブミン

製 品 名	製造・販売社	規格, 製品
アルブミン	アーマー (アメリカ), ローヌ・ローラー, 一山之内	25%—50 ml
アルブミン化血研	化血研, 一日本商事, 藤沢薬品	20%—20, 50 ml
アルブミン日薬	日本製薬, 一武田薬品	20%—20, 50 ml
アルブミンキッセイ	パスツール・メリュエ (フランス), 一キッセイ	20%—50 ml
アルブミン—ベーリング	ベーリングベルケ (ドイツ), 一ヘキスト	20%—50 ml
アルブミン「イムノ」	イムノ (オーストリア), 一日本臓器	20, 25%—50 ml
アルブミン—アルファ	アルファ (アメリカ), 一ミドリ十字	25%—50 ml
アルブミン・カッター	カッターバイオロジカル (アメリカ), 一バイエル	5%—250 ml, 25%—20, 50 ml
血清アルブミン・ヒューマン	富士レビオ, 一山之内	20%—20, 50 ml
献血アルブミン化血研	パスツール・メリュエ (フランス), 一山之内 化血研, 一日本商事, 藤沢薬品, 森下ルセル	20%—20, 50 ml 25%—50 ml
献血アルブミン日薬	日本製薬, 一武田薬品	20%—20, 50 ml
献血アルブミン—ミドリ	ミドリ十字	5%—100 ml 25%—20, 50 ml
赤十字アルブミン	日本赤十字	20%—20, 50 ml
ヒ血清アルブミン“化血研”	化血研, 一日本商事, 藤沢薬品, 森下ルセル	25%—50 ml
ブミネート	バクスター	5%—100, 250 ml 25%—20, 50 ml

な濃度に調節するのが望ましく、5%アルブミン溶液をそのまま使用するの望ましくない。二重膜濾過法における置換液アルブミン濃度については他項に詳しいので参照して頂きたい。

〈取り扱い上の留意点〉

a) 希釈する液は乳酸リンゲルが多用されている。但し、腎不全を伴う症例においては、高カリウム血症を防ぐために生理食塩液に溶解したり、5%アルブミン溶液を単独で使用する場合がある。

b) 凝固因子、 γ -グロブリン等を含まないため、大量置換時には、出血傾向の出現や、免疫能の低下がみられる可能性がある。このような症状が見られた場合には、置換液をFFPに変更したり凝固因子や免疫グロブリン製剤の投与が必要になる。

c) アルブミン製剤には、アルミニウムが含まれており、頻回に行う症例では高アルミニウム血症を引き起こす可能性がある。特に高度の腎不全を合併した患者では、アルミニウムの体内蓄積に留意する。

〈副作用及び対策〉

アルブミン製剤そのものによる副作用よりも、置換液として用いる際に、廃棄される量や濃度に応じた適切な投与であるか否かが問題である。ただし、蛋白製剤であることから、抗原抗体反応によるアレルギー症状が出現する可能性はある。また最近ではプリオンによる感染が問題となっている。プリオンは、クロイツ

フェルトーヤーコブ病等の病原体で、ウィルスより熱に強く、60°C、10時間の加熱では不活化できない。また、血中の病原体測定方法がなく、早期に測定法の確立が望まれる。

3.2.2 免疫グロブリン製剤 (表7)

〈組成〉

Cohnの低エタノール分画法¹⁶⁾により得られる分画を原材料にし、さらに分離精製して作られる。大部分がIgG分画(90%程度)で少量のIgA分画が混在する。IgM及びIgD分画は、殆ど存在しない。

〈適応・用法〉

低 γ -グロブリンを伴う疾病、重度感染症の合併症の改善や、オプソニン効果を期待して投与する。また、アルブミン製剤を用いたPE後の低 γ -グロブリン血症に静注用の免疫グロブリン製剤を用いる。ペプシンによる処理が行われている製品はオプソニン効果があまり期待出来ない。オプソニン効果は、ヒトIgGのFc部分の活性によるもので、ペプシン処理をすると、Fc部分が除去されてしまうからである。

〈取り扱い上の留意点〉

筋注用、静注用があり、筋注用の製剤を静注すると、アナフィラキシーショックを起こす危険があるので十分注意する。

3.2.3 代用血漿剤

代用血漿剤にはコラーゲン由来の修飾ゼラチン液、

表7 静注用免疫グロブリン製剤 (1993年6月現在)

製剤名	製品名	規 格
乾燥イオン交換樹脂処理 ヒト免疫グロブリン	ガンマガード	2,500 mg
乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン	ベニロン 献血ベニロン-I	500, 1,000, 2,500 mg 500, 1,000, 2,500 mg
pH4処理ヒト免疫グロブリン	サングロポール ポリグロビンN	500, 2,500 mg 500, 2,500 mg
乾燥プラスミン処理ヒト免疫グロブリン	メリュウ-VG	2,500 mg
ポリエチレングリコール処理 ヒト免疫グロブリン	ヴェノグロブリン-I グロブリン-N グロベニン-I 献血ヴェノグロブリン-I 献血グロベニン-I ヴェノグロブリン-IH 献血ヴェノグロブリン-IH	500, 2,500 mg 500, 2,500 mg 500, 2,500 mg 500, 2,500 mg 500, 2,500 mg 500, 2,500 mg 500, 2,500 mg
乾燥ペプシン処理ヒト免疫グロブリン	ガンマ・ベニンP ガンマ-F グロブリンV グロブリン グロベニン	500, 2,500 mg 2,500 mg 500, 2,500 mg 500, 1,000, 2,500 mg 500, 2,500 mg

特定疾患用を除く。

細菌ポリサッカロイド由来のデキストラン製剤，植物デンプン由来のヒドロキシエチルデンプンがある。

〈適応・用法〉

安価で，大量に入手できるので体外循環回路の充填や，二重膜濾過法におけるアルブミン回収率を上げたときの置換補充液として用いる場合がある。

〈取り扱い上の留意点〉

a) いずれも出血時の代用血漿として用いられているが，長時間血中に留まらないので，蛋白製剤の代用にはならない。

b) 腎毒性の強い抗生物質との併用は，その作用を増強させる可能性があり，注意が必要である。

〈副作用〉

アナフィラキシー症状やショックなど重篤なアレルギー症状を呈することがある。

4. お わ り に

血漿交換療法に用いる置換液は，善意の献血によって得られた貴重な製剤である。治療効果を高めつつ，かつ無駄のない使用が望まれる。

文 献

- 1) 塩川優一，他：プラスマフェレシスの実施現況と臨床評価。日本医事新報 **3084**：30-34, 1983
- 2) 塩川優一，他：プラスマフェレシスの実施現況と臨床評価（第2回アンケート結果より）。日本医事新報 **3151**：31-34, 1984
- 3) 塩川優一，他：プラスマフェレシスの実施現況と臨床評価（第3回アンケート結果より）。日本医事新報 **3084**：26-29, 1985
- 4) 塩川優一，他：プラスマフェレシスの実施現況と臨床評価（1987年アンケート調査を行って）。日本医事新報 **3396**：43-45, 1987
- 5) 塩川優一，他：1989年血漿交換療法に関するアンケート集計結果。JSTP NEWS（プラスマフェレシス治療研究会発行）**2**：3-4, 1990
- 6) 阿岸鉄三：プラスマフェレシスの現況と将来。プラスマフェレシス マニュアル '93, 日本アフェレシス学会編，中外医学社，東京，1993, 13-17
- 7) 日本医薬情報センター編：1993医療薬／日本医薬品集，411, 1993
- 8) 血液製剤一覧，日本赤十字社：1993, 2
- 9) Fundenberg HH, et al: Human antibodies to human IgA-globulins. *Immunochemistry* **5**: 203-212, 1968
- 10) Vyas GN, et al: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* **2**: 312-315, 1968
- 11) Vyas GN, et al: Serologic specificity of human anti-IgA and its significance in transfusion. *Blood* **34**: 573-581, 1969
- 12) Fudenberg HH, et al: Antibody to hereditary human gamma-globulin (Gm) factor resulting from maternal-fetal incompatibility. *Science* **145**: 170-171, 1964
- 13) Vierucci A, et al: Isoantibodies to inherited types of β -lipoproteins (Ag) and immunoglobulins (Gm and Inv). *J Pediatr* **72**: 776-789, 1968
- 14) Carton JP, et al: Elevated IgE levels in the serum of multitransfused patients—Possible role in transfusion reaction. *Immunology* **27**: 923-928, 1974
- 15) Olson PR, et al: Laboratory and clinical effects of infusion of ACD solution during platelet pheresis. *Vox Sang* **33**: 79, 1977
- 16) Cohn EJ, et al: A system for the separation of the components of human blood; quantitative procedures for the separation of the protein components of human plasma. *J Am Chem Soc* **72**: 465-474, 1950