

解 説

実用化された完全自動化血漿冷却濾過装置

川村 明夫*・米川 元樹*・坂下 栄治**

*(医)北榆会札幌北榆病院外科人工臓器・移植・遺伝子治療研究所, ** (株)大塚製薬工場

Automatic Cryofiltration System

Akio Kawamura*, Motoki Yonekawa*, and Eiji Sakashita**

*Research Institute for Artificial Organs, Transplantation & Gene Therapy, Sapporo Hokuyu Hospital, **Ohtsuka Pharmaceutical Factory

Summary Cryofiltration required a large cooling box and a complicated washing procedure for reuse of the second filter in the past. The plasma separator and cooling system were also separated. We have developed a new automatic cryofiltration system. We used a refrigerator or a liquid coolant for cooling plasma, but these systems had the problems of occupying excessive space and cooling efficiency. To solve them, we adopted a pertier element for cooling. A thin cooling bag is sandwiched between two cooling plates which make up the pertier element. This system enables compact packaging and maintains a constant temperature, and temperature can be changed easily. Furthermore, adoption of the pertier element permits the cryofiltration system to be contained in one unit. In washing out cryogel from the second filter, the manual procedure was so complicated that we developed an automatic removal system. When the pressure of the second filter goes up to 300 mmHg, cryogel in the second filter is washed out automatically with saline solution. This new system can provide other modes such as double-filtration plasmapheresis, plasma exchange and plasma adsorption.

Key words: cryofiltration, plasmapheresis, cryogel, pertier element

1. はじめに：血漿冷却濾過の変遷

血液体外循環を用いた血漿冷却濾過 Cryofiltration (以下 CRYO) でリウマチなどの自己免疫疾患を治療したのは能勢らで 1980 年のことであった¹⁾。当時、CRYO が自己免疫疾患の治療に有効であると考えられた根拠はヘパリンの存在下に血漿を冷却するとクリオグロブリンが形成され、このクリオグロブリンにリウマチ因子などの病的蛋白が含まれており、これを除去することが病状の改善に役立つと認識されたからである。

その後、成分分離膜の改良や形成されたクリオグロブリンの分析から初期の CRYO の概念が変化した。すなわち、1980 年の後半までは 0.2 μm の膜孔径を有するファイバーカラムを一次フィルターに用い、体外循環された血液を血球と血漿に分離する。この部分は現在も変わらない。そして、今も昔も、最も重要なのは体外循環に先立ち、体重当たり約 40 単位のヘパリンを全身投与することである。一次フィルターで分離された血漿は二次フィルターと呼ばれる血漿成分分離

器に導かれる。この分離器の膜孔径は 0.1 μm で一次フィルターの半分の孔径である。そして、この二次フィルター全体を 4°C に冷却してクライオジェルを形成させた。また、この冷却には主に冷却チャンバー方式が用いられた (第一世代、ホクユ・ホクサン空冷式)²⁾。いっぽう、クライオジェルの形成が一定に達すると、フィルターは目詰まりを起こし血漿が流れなくなる (図 1)。この時点で操作を中止し、二次フィルター内を生理食塩水で洗浄してクライオジェルを取り除く。洗浄に用いる生理食塩水の量は 500 ml であった。しかし、0.1 μm のフィルターでは少量のクライオジェルの形成でフィルターがすぐに目詰まりを起こし、頻繁にフィルターを洗浄しなければならない。また、洗浄回数の増加は手数が掛かるだけでなく、相当量のアルブミンの喪失を招いた。

そこで、二次フィルターの膜孔径を一次フィルターと同じ 0.2 μm と、大きくした。では、何故はじめは小口径の二次フィルターを使用したのか。それは当時我々がクライオジェルの形成過程を良く知らず、単に膜孔が小さければ効率が上がると考えたからである。

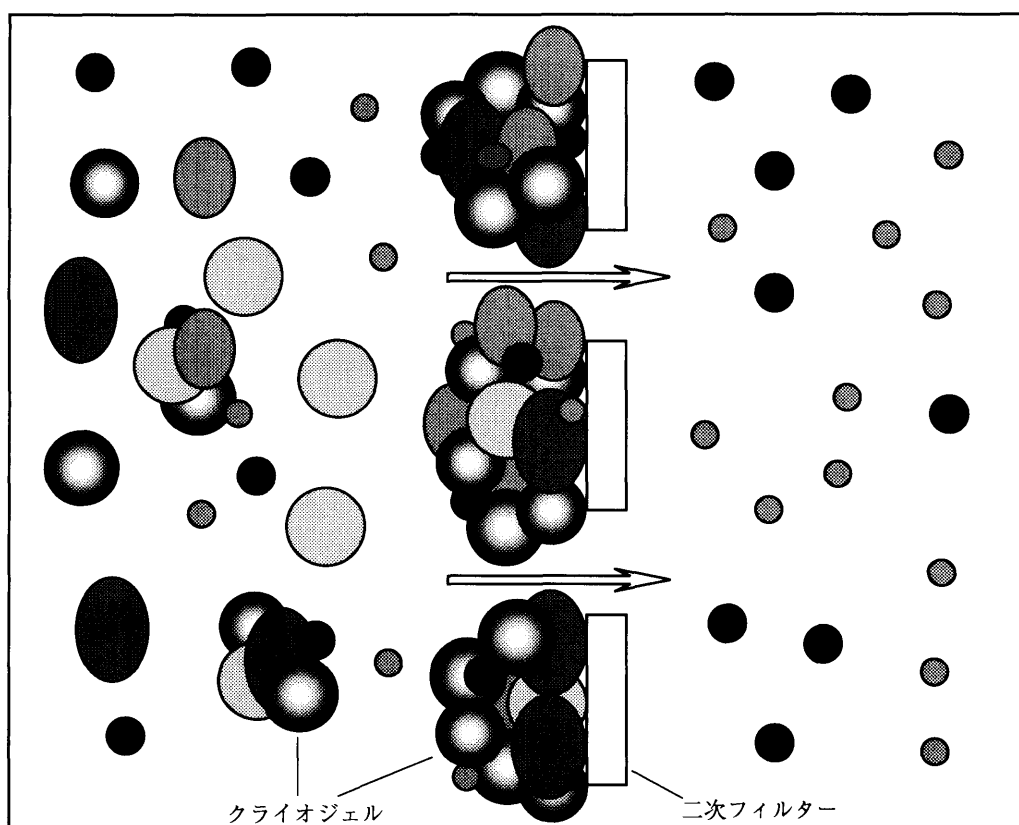


図1 クライオジェルの形成と血漿冷却濾過の原理

しかし、実際にはクライオジェルの形成はヘパリンの存在下に於ける血漿流量の和に比例することが解った。また、CRYOはヘパリンによるヘパリン親和性蛋白の吸着であることが理解されてきた³⁻⁵⁾。この結果、血漿流量を確保するために二次フィルターの孔径が大きくなった。また、二次フィルター内の洗浄も自動化しないと大量の生理食塩水を要し、アルブミンの喪失の多い事が経験された⁶⁻⁸⁾。すなわち、フィルター内の血漿流圧が一定に達するとすぐに洗浄を行わないと効率良くフィルターの目詰まりを解除できないためである。この経験に対応して製作されたのが第二世代のホクユ・オオツカ式自動血漿冷却濾過装置である⁹⁾。この装置の冷却システムは液冷式で、冷媒に50%プロピレングルコール、5Lを用いた。冷却されるのは二次フィルターではなく、ここに導かれるコイル内の血漿である。不凍液温度を7.5°Cに設定すると血漿はコイル内で11°Cに冷却される。第一世代の空冷式に比べウォーミングアップの時間が短縮され、冷却効率も向上した。しかし、加温ユニットと全自動洗浄システムを一体化したため、装置は43×66×161cmと大きなスペースを取り、さらにこれに血漿分離装置が加わるようになった。そこで、より装置を小さく、さら

にCRYO、血漿二重濾過、標準的血漿交換、吸着療法が一台で行える装置を新たに開発、製作した。

2. 完全自動化多用途血漿濾過装置 (ホクユ・オオツカ式)

2.1 装置製作の目的

- 1) 血漿冷却濾過を行う際の血漿冷却効率の向上。
- 2) 洗浄装置の完全自動化。
- 3) 装置の多用途使用。
- 4) 簡便な操作。
- 5) 装置の小型化。

2.2 多用途血漿濾過装置のフローシート

標準血漿濾過、吸着療法、double filtration plasmapheresis (DFPP) とCRYOが行えるが、ここでは一番複雑なCRYOのフローシートについて説明する。

ブラッドアクセスから血液は血液ポンプで血漿分離器に導かれる。この回路の間にヘパリンポンプが置かれている。分離器で分離された血球は返血される。血漿交換では血漿は廃棄され、新鮮凍結血漿に置換される。CRYOでは血漿はクーラーに導かれる。クーラーについては後述する。冷却された血漿は血漿成分分

離器に導かれる。ここで形成されたクライオジェルが分離器の中に残る。残りの血漿は加温され戻される。分離器の中のクライオジェルは自動的に洗浄されドレンを通して集められる (図 2)。

外形寸法；45×146×47 (cm)，第二世代に比較して容積は1/3と著しく小型化することができた。重量は120 kgである。電源は単相100 V，50/60 Hz，1.4 kVAである（図3）。

従来の熱交換はコンプレッサー方式が用いられた。そのためエバポレーター、コンプレッサー、コンデンサーが必要で、どうしても装置が大型化した。そこで、我々はペルチェ素子による冷却方法を採用した。この方式では半導体のペルチェ素子そのものが熱交換を行うため冷却装置を小型化する事ができた。

つぎに冷却性能を示す(図7)。血液ポンプ流量を1分間100 mlに設定。血漿流量を同30 ml, 濾過圧を50 mmHgで性能試験を行った場合, クーラー出口の血漿の温度はわずかではあるが設定温度を下まわって

いる。しかし、これは冷却を目的としているので性能は充分であるといえる。また、二次フィルターの入り口で血漿温度は低い温度帯ではクーラー出口温度と 3°C の差があるが、実際に冷却濾過を行う 15°C 前後で

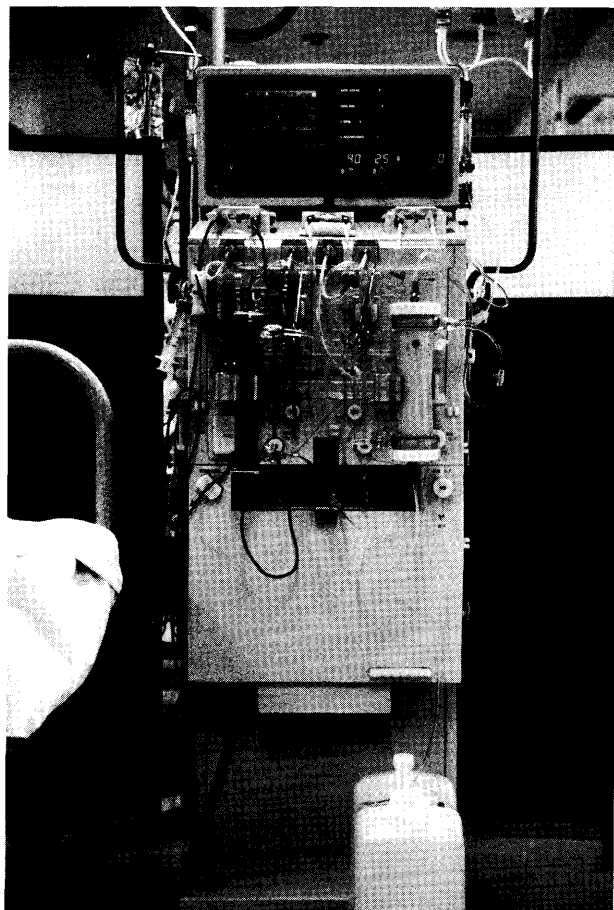


図3 完全自動化血漿冷却濾過装置

は 1°C の差しかない。また、この性能試験は 28°C の環境下で行われた。

2.3.2 自動洗浄システム

CRYO では前述したようにクライオジェルで二次フィルターが目詰まりを起こすと、血漿が流れなくなるので、濾過圧が一定程度に達したら生理食塩水でクライオジェルを洗い流し再使用する。洗浄操作は4Lの血漿処理で通常数回必要で、クライオジェル産生の多い場合には10回以上におよぶこともある。当初は濾過圧が300 mmHgに達した時点で、生理食塩水500 mlで逆洗していたが、この方法ではハウジング内の血漿も廃棄してしまい、高頻度に低アルブミン血症をひき起こした。そこで、まず生理食塩水200 mlでハウジング内の血漿を生体に戻しておき、その後300 mlで逆洗する方法に変更した。本法はアルブミンの損失を低下させることができるばかりでなく、クライオジェルが若干残る程度に洗浄するため、濾過を再開してから新たにクライオジェルが大きくなるまでの時間が短縮されクライオジェルの除去効率が向上した。しかしながら洗浄回数は旧来の方法に比較して約2倍に増加し、手動操作では多忙をきわめ、効率よい運転は困難となった。そこで回路内に洗浄用ポンプや電磁弁を加え、濾過圧が300 mmHgに達した時点で自動的に洗浄を開始し、また洗浄が終了したら自動的に濾過を再開するように、自動洗浄システムを開発した。これにより煩雑な洗浄操作に伴う人手を大幅に軽減でき、さらにCRYOの所要時間を平均16分短縮することができた。

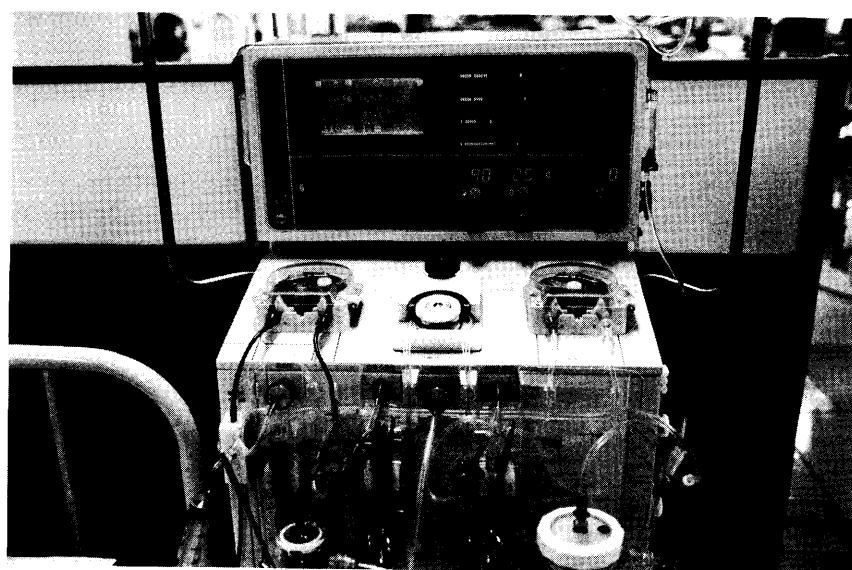


図4 操作パネル

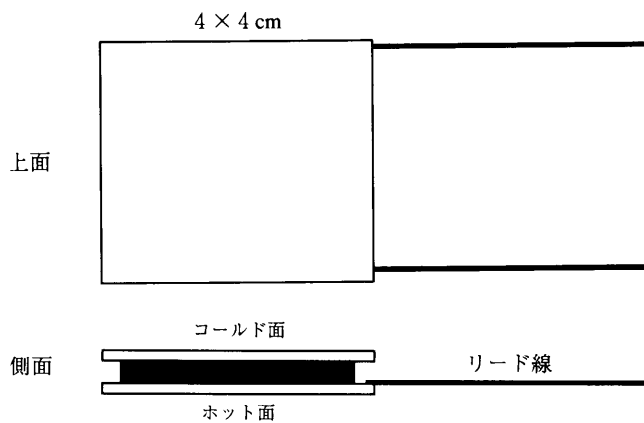


図5 ペルチェ素子

3. お わ り に

本装置はペルチェ素子の採用により、開発の最大の目標である血漿冷却効率の向上と装置の小型化を果たすことができた。またコンピューターを組み込むことで洗浄操作が完全自動化され、さらに血漿二重濾過、標準的血漿交換、吸着療法のモードを合わせ持ち、一台で多用途使用が可能となった。CRYOは接着分子の一つである細胞性フィブロネクチン (EDA(+)) フィブロネクチン) を最も効率よく除去でき¹⁰⁾、血漿の浄化に留まらず血管内皮の浄化が可能な体外循環療法

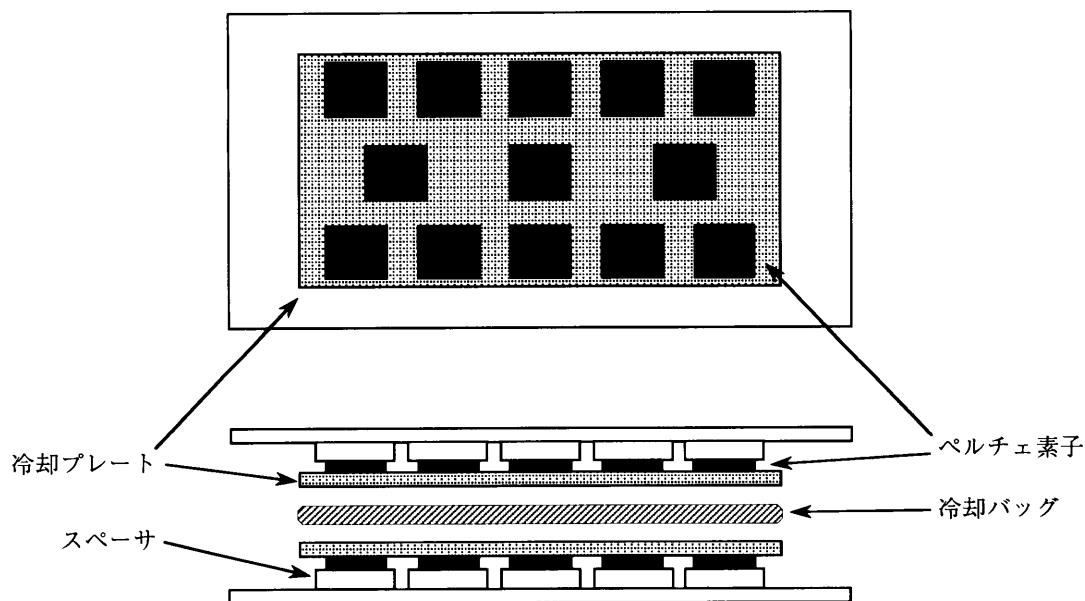


図6 冷却プレートとペルチェ素子

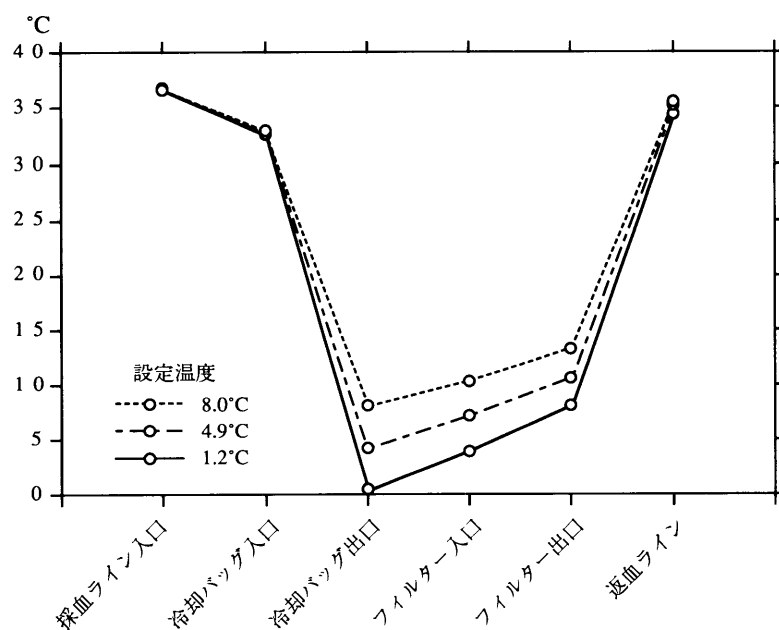


図7 冷却システムの温度設定と各部位の実測値

である。本装置の開発により CRYO が簡便となり、多岐にわたる疾患への応用が期待される。

文 献

- 1) Malchesky PS, Asanuma Y, Zawicki I, et al: On-line separation of macromolecules by membrane filtration with cryogelation. *Artif Organs* **4**: 205, 1980
- 2) 米川元樹, 久木田和丘, 目黒順一, 他: Cryofiltration における免疫学的検査の変動と Cryogel の分析. *人工臓器* **17** (1): 318, 1988
- 3) 米川元樹, 今 裕史, 高橋昌宏, 他: 免疫複合体疾患における EDA(+)フィブロネクチンの変動と Cryofiltration による除去効果. *人工臓器* **22** (1): 220, 1993
- 4) 坂下栄治, 小林直之, 宮下警一, 他: Cryofiltration の選択的物質除去における EDA(+)フィブロネクチンの役割. *人工臓器* **23** (2): 511, 1994
- 5) Kawamura A, Yonekawa M, Takahashi M, et al: Reduction of EDA(+) fibronectin and its clinical importance on cryofiltration. *Int J Artif Organs* **17**(10): 559, 1994
- 6) 米川元樹, 今 裕史, 高橋昌宏, 他: Cryofiltration における二次フィルター洗浄方法の検討. *人工臓器* **22** (1): 226, 1993
- 7) 川村明夫, 米川元樹, 高橋昌宏, 他: Cryofiltration の洗浄方法の改良による除去蛋白質の変化と除去効率. *人工臓器* **25** (3): 688, 1996
- 8) 米川元樹, 久木田和丘, 目黒順一, 他: Cryofiltration における二次フィルター自動洗浄システムの開発. *薬理と臨床* **3** (8): 1217, 1993
- 9) 米川元樹, 久木田和丘, 川村明夫, 他: Cryofiltration における冷却法の検討. *薬理と臨床* **5** (7): 1295, 1995
- 10) 米川元樹, 久木田和丘, 目黒順一, 他: クリアランスからみた cryofiltration の除去効果. *人工臓器* **23** (4): 1003, 1994