

原著論文

連続的ヘマトクリットモニター (CLM™) 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

江口 圭・堀部 浩司・横井 良・尾澤 勝良・森 真人・星野 敏久
金子 岩和・峰島三千男・木全 直樹・廣谷紗千子・佐中 孜・阿岸 鉄三

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター

Continuous Monitoring of Blood Volume Using CLIT-LINE™ in Double Filtration Plasmapheresis

Kei Eguchi, Koji Horibe, Ryo Yokoi, Katsuyoshi Ozawa, Masato Mori, Toshihisa Hoshino, Iwakazu Kaneko, Michiko Mineshima, Naoki Kimata, Sachiko Hirotsani, Tsutomu Sanaka, and Tetsuzo Agishi

Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

Summary A continuous hematocrit monitor, CLIT-LINE™, was introduced to examine the change of patient's blood volume due to albumin loss during double-filtration plasmapheresis (DFPP) treatments. Nineteen patients with auto-immune diseases or ABO incompatible renal transplantation received 52 DFPP treatments under CLIT-LINE™ monitoring. In a patient, the value for corrected concentration of serum albumin (C_{alb}) changes from 4.9 g/dl to 2.9 during the treatment. This means albumin loss occurred in the treatment. Corrected C_{alb} value at post-treatment should be used because of the patient's blood condensation during the treatment. A decrease in patient's blood volume is supposed to be induced by oncotic pressure drop due to albumin loss, and often results in blood pressure drop and interruption of the treatment. The amount of albumin loss during DFPP treatments was strongly correlated with pre-treatment C_{alb} and albumin concentration (C_s) and volume (V_s) of the supplementation fluid. Optimum C_s and V_s values should be determined by the continuous monitoring of blood volume using CLIT-LINE™ to avoid blood pressure drop during treatment.

Key words: double-filtration plasmapheresis, hematocrit monitoring, blood volume, albumin loss, oncotic pressure

要 旨 連続的 Hct モニター (CLM™) を二重濾過血漿分離交換法 (DFPP) に応用し、置換液量 (V_s) の増加に伴う血中アルブミン濃度 (C_{alb}) の低下に起因した循環血液量 (BV) の減少を調べた。各種自己免疫疾患、ABO 血液型不適合間腎移植患者 19 名に 52 回の DFPP を施行した。ある一例において V_s が 0 から 700 ml 時の C_{alb} の推移は、血液の濃縮の影響を考慮した Hct 補正值では、4.9 から 2.9 g/dl となり経時的に V_s が増加するのに伴いアルブミンの喪失が示された。膠質浸透圧の低下による過度の BV 減少は血圧低下による治療の中断をしばしば招いた。アルブミンの喪失量は置換液アルブミン濃度が低いほど、設定置換液量が多いほど、治療前アルブミン濃度 (C_{pre}) が高いほど多かった。BV 減少の観点から C_{pre} を指標に適切な置換液濃度・量を設定し、治療中は CLM による BV 監視を行い、低血圧を早期に予測し予防することが重要と思われた。

1997年6月27日受付, 1997年8月11日受理.

1. 緒 言

近年、連続的ヘマトクリットモニター (CLM™) が開発され、血液透析 (HD) 中のヘマトクリット (Hct) 値および循環血液量 (BV) の変動を監視することが可能となった^{1,2)}。今回、この CLM を二重濾過血漿分離交換法 (DFPP) に応用し、置換液量の増加に伴う血中アルブミン濃度の低下とそれに起因した BV の減少を調べ、治療中における低血圧防止と置換液設定に関し、若干の知見を得たので報告する。

2. 対 象

対象は、各種自己免疫疾患および抗体除去を目的とした ABO 血液型不適合間腎移植患者 19 名、平均年齢 47.4 ± 15.9 歳で、のべ 52 回の DFPP を施行した。

3. 方 法

血漿分離器は旭メディカル社製 OP-05、血漿分画器はカワスミ社製 EVAFLUX-2 A を使用し、操作条件は血液流量 (Q_B) 100 ml/min、血漿分画器供給血漿流量 (Q_1) 25 ml/min、濾過血漿流量 (Q_2) 20 ml/min、廃棄血漿流量 (Q_3) 5 ml/min に設定し、部分廃棄法とした。置換液は 8~10% アルブミン溶液 500~1,000 ml を使用し、置換液流量 (Q_5) は廃棄血漿流量 (Q_3) と同流量に設定した。

4. 結 果

4.1 治療中の血中アルブミン濃度の推移

置換液量 (V_s) の増加に伴う血中アルブミン濃度 (C_{alb}) の推移の一例を図 1 に示す。 V_s を 0 から 700 ml まで使用した時の C_{alb} は 4.9 から 4.0 g/dl へ低下

した。同時に、Hct 値は 31.5 から 38.8% まで上昇し、血液の濃縮が観察された。DFPP 開始後の C_{alb} はこの濃縮の影響を受け、見かけ上高くなっていることがわかる。そこで、治療中 BV が一定とし、 C_{alb} の測定値を Hct 補正すると C_{alb} の変化は 4.9 から 2.9 g/dl となり、DFPP によってかなりのアルブミンが喪失されていることがわかる。このことから、DFPP は除水を伴わない治療法であるがアルブミン、グロブリン等の低下率を算出する際には、Hct 値による補正の必要性が示された。

4.2 Hct 値補正によるタンパク低下率と BV 減少率の算出法

BV の減少を考慮した Hct 値の補正によるタンパク低下率ならびに BV 減少率 (%BV) の算出法を以下に示す。図 2 に示したように、膠質浸透圧の変化により血管内から組織側へ水分移動し、BV が減少する場合、各タンパクの低下率は次式より算出される。

(Hct 補正タンパク低下率の導出)

$$Ht_1 = RBC / (RBC + PV_1) \times 100$$

$$Ht_2 = RBC / (RBC + PV_2) \times 100$$

$$PV_1 = RBC(100 - Ht_1) / Ht_1$$

$$PV_2 = RBC(100 - Ht_2) / Ht_2$$

タンパク低下率 [%]

$$= \{(C_1 PV_1) - (C_2 PV_2)\} / (C_1 PV_1) \times 100$$

$$= [C_1 - C_2 \{(100 - Ht_2) / (100 - Ht_1)\} \times (Ht_1 / Ht_2)] / C_1 \times 100 \quad (1) \text{式}$$

一方、%BV は連続測定される Hct 値から CLM が次式より自動的に算出し、ディスプレイ上に表示するしくみになっている。

(BV 減少率の導出)

$$Ht_1 = (RBC / BV_1) \times 100$$

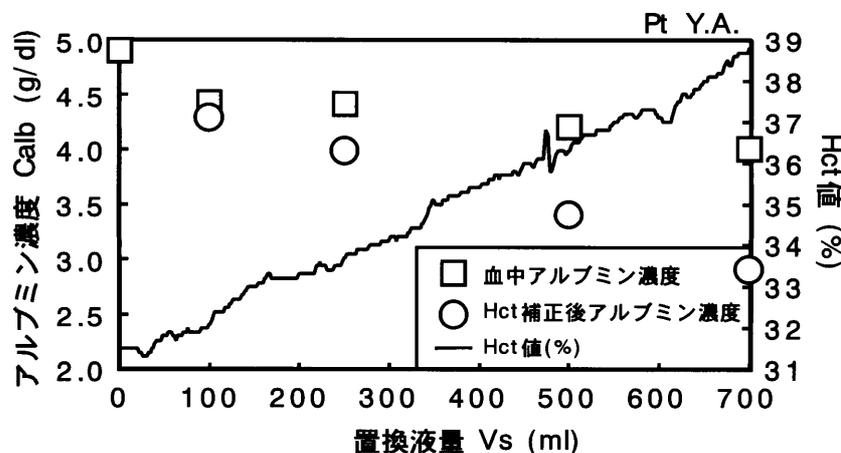


図1 置換液量の増加に伴う血中アルブミン濃度の推移

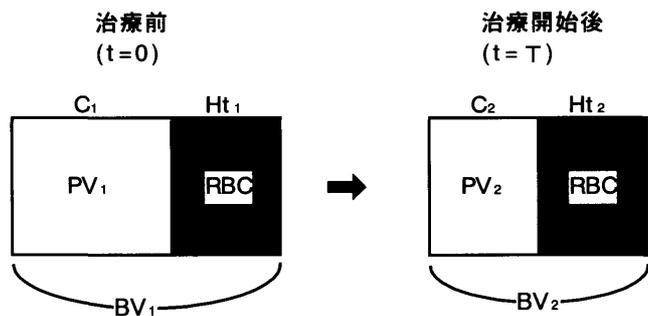


図2 DFPP 開始前後の BV, PV の変動

$$Ht_2 = (RBC/BV_2) \times 100$$

$$Ht_1/Ht_2 = BV_2/BV_1$$

$$\%BV = (BV_1 - BV_2)/BV_1 \times 100$$

$$= \{1 - (Ht_1/Ht_2)\} \times 100 \quad (2) \text{式}$$

ここで、 BV_1 :DFPP 前循環血液量 [L], BV_2 :DFPP 開始後循環血液量 [L], C_1 :DFPP 前タンパク濃度 [g/dl], C_2 :DFPP 開始後タンパク濃度 [g/dl], Ht_1 :DFPP 前ヘマトクリット [%], Ht_2 :DFPP 開始後ヘマトクリット [%], $\%BV$:BV 減少率 [%], PV_1 :DFPP 前循環血漿量 [L], PV_2 :DFPP 開始後循環血漿量 [L], RBC:赤血球の占める容積 [L].

4.3 BV 減少率と収縮期血圧低下率の関係

$\%BV$ と収縮期血圧低下率 ($\%S-Bp$) の関係を図3に示す。症例●では、BVの減少に対するS-Bpはほぼ不変であった。これはBVの減少に対する心拍出量の増大や血管の収縮等の自律神経系の調節が有効に作用しているためと推察された。しかし、症例○、□では、S-Bpが30%以上に低下し、過度なBVの減少により自律神経系の調節作用も限界に達したものと思われた。のべ52回のDFPP施行中、このような急激な血圧低下を7回、全体の13.5%に経験し、嘔吐や意識混濁を呈したため、生理食塩液の注入や治療中断を余儀なくされた。なお、その時の $\%BV$ は平均で $14.4 \pm 2.4\%$ であった。

4.4 BV 減少率とアルブミン低下率の関係

$\%BV$ と Hct 補正したアルブミン低下率 ($\%alb$) の関係を図4に示す。両者間には直線回帰式 $f(x) = 0.55x - 2.92$, 相関係数 $r = 0.90$ の正相関が認められ、アルブミンの低下にとともに、BVも減少する傾向にあることが明らかとなった。

4.5 アルブミン低下率とIgG低下率の関係

$\%alb$ と Hct 補正したIgG低下率 ($\%IgG$) との関係を図5に示す。両者間には直線回帰式 $f(x) = 1.78x + 6.88$

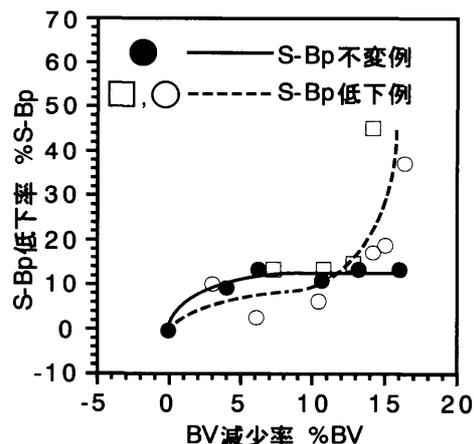


図3 BV 減少率と S-Bp 低下率の関係

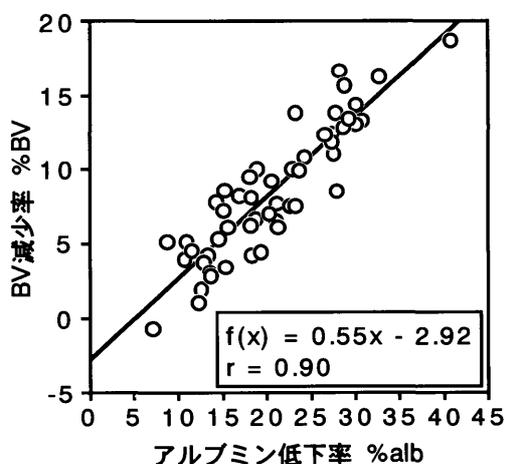


図4 アルブミン低下率と BV 減少率の相関

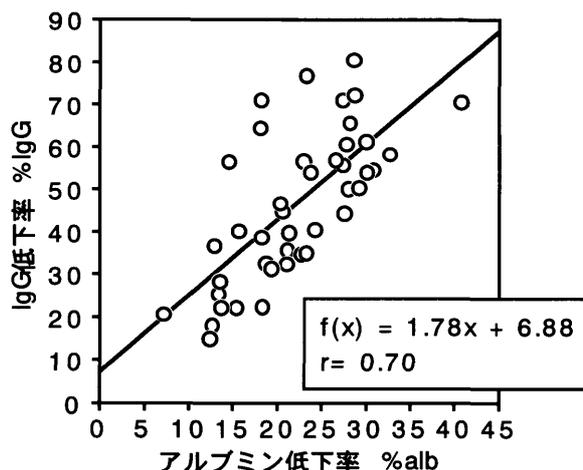


図5 アルブミン低下率と IgG 低下率の相関

+6.88, 相関係数 $r = 0.70$ の正相関が認められ、アルブミンの約2倍のIgGの低下率が確認された。このことから病因物質を含むIgG分画を除去するとともに生体にとって有用なアルブミン分画も相当量除去さ

れていることが明らかとなった。

4.6 血漿分画器内アルブミン濃縮比

血漿分画器内アルブミン濃縮比 (CR) を図 6 に示す。CR は次式より算出した。

$$CR = Ca_3 / Ca_1 = (Ca_1 Q_1 - Ca_2 Q_2) / Q_3 Ca_1 \quad (3) \text{式}$$

ここで、 Ca_1 ：血漿分画器供給血漿アルブミン濃度 [g/dl]、 Ca_2 ：血漿分画器濾過血漿アルブミン濃度 [g/dl]、 Ca_3 ：血漿分画器廃棄血漿アルブミン濃度 [g/dl]、CR：アルブミン濃縮比、 Q_1 ：血漿分画器供給血漿流量 [ml/min]、 Q_2 ：血漿分画器濾過血漿流量 [ml/min]、 Q_3 ：血漿分画器廃棄血漿流量 [ml/min]。

操作条件は、 $Q_1=25$ 、 $Q_2=20$ 、 $Q_3=5$ とした。血漿分離器にて分離された血漿中のアルブミンは、血漿分画器の血漿流入部から流出部に向かって濾過されながら濃縮していく。これは血漿分画器のアルブミンのふるい係数が 1.0 ではないことに起因する。CR はこの

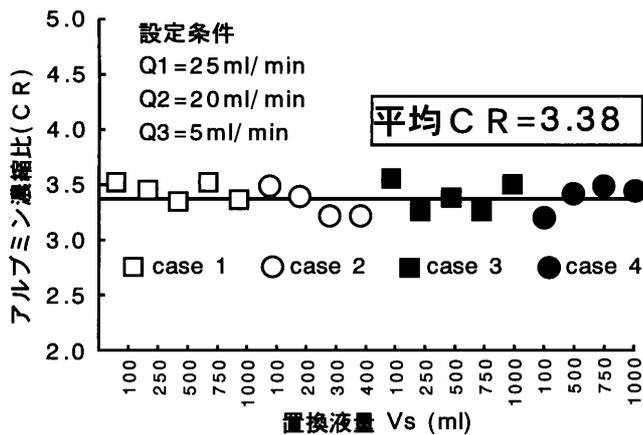


図 6 血漿分画器によるアルブミン濃縮比 (CR)

アルブミンの濃縮比を示し、対象患者や置換液量、時間あまり影響されず、平均で 3.38 倍であった。すなわち、血漿分画器 EVAFLUX-2 A に上記条件で供給されたアルブミンは 3.38 倍に濃縮され廃棄されていることが明らかとなった。

4.7 喪失アルブミン濃度別にみた体重あたりの置換液量とアルブミン低下率の関係

%alb と体重 (BW) あたりの置換液量 (V_s/BW) との関係を図 7 に示す。この際、次式より喪失アルブミン濃度 (C_L) を算出し、この値を 6.0 以上、4.0 以上 6.0 未満、4.0 未満の 3 群に分類した。

$$C_L = 3.38 \times C_{pre} - C_s \quad (4) \text{式}$$

ここで、 C_L ：喪失アルブミン濃度 [g/dl]、 C_{pre} ：治療前アルブミン濃度 [g/dl]、 C_s ：置換液アルブミン濃度 [g/dl]、3.38：平均 CR 値。

すなわち、 C_{pre} が低値であり C_s が高値を示すほど算出値は小さくなり、0 に近いほど患者からみたアルブミンの喪失がないことを示す。3 群とも V_s/BW の増加に伴い %alb は増加する傾向が認められた。 $C_L < 4.0$ 群では、 V_s/BW がある一定値を超えると、%alb はほぼ頭打ちとなる傾向が得られた。これは、その時点で廃棄されるアルブミン量と供給される量とがほぼ釣り合ったものと推察された。また、同群では、生理食塩液の注入や治療の中断 (処置) を一例も経験せず、全例が目標 V_s まで到達できた。一方、 $C_L \geq 6.0$ 群では、 V_s/BW の増加に伴い急激なアルブミンの低下が認められ、血圧低下の要因となることが推察された。さらに、同群では、処置の施行は全体の半数にも及んだ。 $4.0 \leq C_L < 6.0$ 群については、処置の施行は 29% であった。

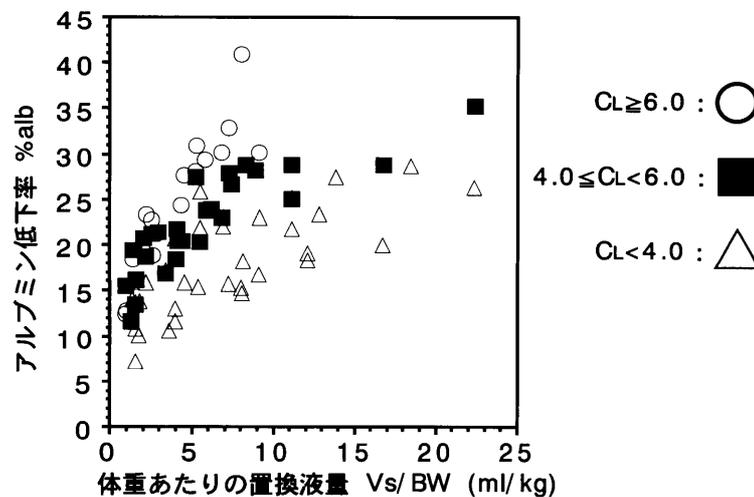


図 7 体重あたりの置換液量とアルブミン低下率の関係

4.8 血圧低下を回避できた一経過記録

DFPP 施行時における一症例の経過記録を図8に示す。置換液は10%アルブミン溶液800 mlを使用した。V_sの増加に伴いBVは徐々に減少し、430 ml時に%BVが13%に達し、収縮期血圧が90 mmHgに低下したので、20 W/V%アルブミン溶液100 mlを80 ml/hrにて持続注入した。これにより、それ以上のBVの減少は抑えられ、低血圧を来すことなく目標のV_sに到達できた。

5. 考 察

5.1 アルブミンの廃棄に伴うBVの減少

DFPPはグロブリン分画を選択的に除去するアフレスシス療法であるが、IgG、IgA程度の分子サイズの除去を目的とする場合、血漿分画器(EVAFLUX-

2A)の膜分離能の特性(アルブミンのふるい係数0.6程度³⁾)からある程度のアルブミンの廃棄は避けられず⁴⁾、V_sの増加による低蛋白血症を来す症例が認められた。このことにより、膠質浸透圧は低下し、血管内から組織側への水分移動が生じ、結果的にBVが減少し、低血圧を招くものと思われた⁵⁾。

5.2 置換液設定法

BV減少の観点から、置換液設定法を図9に示す。4.3の結果より、のべ52回に及ぶDFPP施行中、全体の13.5%に処置の施行がみられ、その時点の%BVは平均±標準偏差で14.4±2.4%であった。この値からBV減少の限度ラインを定め、図9より置換液設定を試みた。%BV=14.4±2.4%を4.4の結果より求めた%BVと%albの直線回帰式に代入し、%alb=31.5±4.4%を得る。すなわち、アルブミンの低下をこの値以内にとどめたV_sおよびC_sの設定が望まれる。C_L≥6.0群では、V_s/BW=5 ml/kg (BW=60 kgならV_s=300 ml)経過時にて%albはすでに30%にも及び、4.7の結果より全体の半数に処置が施行されることから、同群でのこれ以上の治療の継続は困難で、治療条件としてのC_s設定が不適當であるものと考察される。この場合、C_sをより高値に引き上げることで、C_Lをより低値に保つことが必要である。一例をあげると、C_{pre}=4.5 g/dlの対象にDFPPを施行する際、C_s=8.0 g/dlの置換液を用いると(4)式よりC_L=3.38×C_{pre}-C_s=7.2 g/dlとなり、C_L≥6.0群に含まれる。一方、C_s=10.0 g/dlの置換液を用いた場合には、C_L=5.2 g/dlとなり、4.0≤C_L<6.0群に含まれる。4.0≤C_L<6.0群では、V_s/BW=10 ml/kg

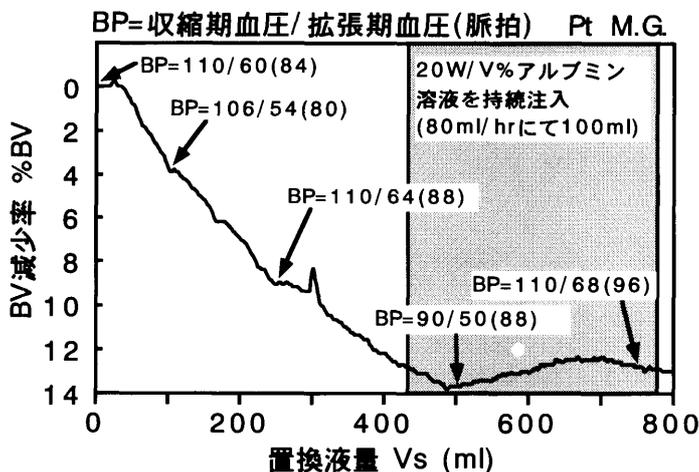


図8 アルブミン溶液持続注入によって血圧低下を回避できた一経過記録

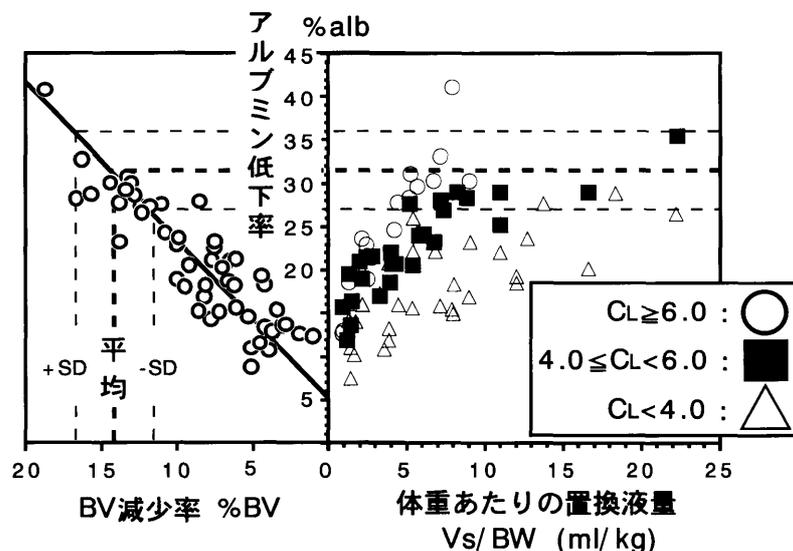


図9 BV減少の観点からの置換液設定法

(BW=60 kg なら $V_s=600$ ml) 程度に目標 V_s を設定することが望ましく、それ以上の V_s 設定は血圧低下の要因となるものと考察される。また、4.8の結果に示したように CLM にて BV をモニターし、BV の減少が予想より過度な場合には、アルブミンの持続注入を追加して、それ以上の BV の減少を防止するべく早期に対処することが重要と思われる。 $C_L < 4.0$ 群では、 V_s/BW の増加に伴うアルブミンの低下も軽度であるため、比較的多量の V_s 設定が可能と思われる。ゆえに、BV の減少の観点から、血圧低下を防止する安全な治療を施行する上で、 C_{pre} を指標に適切な V_s および C_s を設定し、治療中は CLM による BV の監視を行い、過度な BV の減少を早期に予測し、血圧低下を予防することが重要と思われた。

5.3 置換液設定の例

5.3.1 $C_{pre}=4.5$ g/dl の対象に DFPP を施行する際、 $V_s/BW=15$ ml/kg (BW=60 kg なら $V_s=900$ ml) と多量の V_s を設定したい場合は、 $C_L < 4.0$ になるように C_s を設定することが望ましい。仮に $C_L=4.0$ g/dl とした場合、求める C_s は(4)式より、 $C_L=3.38 \times 4.5 - C_s=4.0$ g/dl、 $C_s=11.2$ g/dl の置換液を用いるとよい。

5.3.2 $C_{pre}=4.0$ g/dl の対象に DFPP を施行する際、 $V_s/BW=10$ ml/kg (BW=60 kg なら $V_s=600$ ml) 程度の V_s を設定したい場合は、 $4.0 \leq C_L < 6.0$ になるように C_s を設定することが望ましい。余裕を持って、仮に $C_L=5.0$ g/dl とした場合、求める C_s は(4)式より、 $C_L=3.38 \times 4.0 - C_s=5.0$ g/dl、 $C_s=8.5$

g/dl の置換液を用いるとよい。

6. 結 語

1. DFPP 治療前後における各タンパクの低下率の算出には、ヘマトクリット値補正の必要性が示された。
2. クリットラインモニターを用いることによって、治療中の循環血液量 (BV) の監視が容易に行えた。
3. BV の監視は、低血圧を早期に予測し予防する上で重要と思われた。
4. DFPP を安全に施行する上で、過度な BV の減少を防止する置換液量および適正濃度の設定が重要と思われた。

文 献

- 1) Steuer RR, Harris DH, Conis JM: A new optical technique for monitoring hematocrit and circulating blood volume: Its application in renal dialysis. *Dialysis & Transplantation* **22**: 260-265, 1993
- 2) 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-LINE™ の有用性. *人工臓器* **24**: 732-735, 1995
- 3) 末岡明伯, 宮原忠司, 高倉孝一, 上田恭典: EVAL 血漿成分分離器の各種患者血漿による濾過特性の検討. *人工臓器* **14**: 413-416, 1985
- 4) 阿岸鉄三, 金子岩和, 佐中 孜, 他: 置換補充液. 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, 81-84
- 5) 阿岸鉄三, 金子岩和, 佐中 孜, 他: 副作用. 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, 161-164

別刷請求先: 〒162 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 江口 圭