

総説

塩析

小川 洋史

新生会第一病院内科

Salt-Amino Acid Coprecipitation Method

Hiroshi Ogawa

Department of Internal Medicine, Shinseikai Dai-ichi Hospital

Summary A precipitant containing NaCl and glycine was mixed with the immunoglobulin of a patient's plasma in a column, and the precipitates were removed with an eliminating filter. A dialyzer was used to dialyze the supernates, and the dialyzed plasma component was added as a plasma supplement at the next plasma pheresis (PP) regimen. This, like PP therapy, was developed by Terno, Japan, and called the salt-amino acid coprecipitation (SAC) method. The SAC method showed a significantly higher removal rate of IgA and IgG than the double-filtration (DF) method. No albumin supplement was required from the second PP regimen. SAC is a significant and effective PP method.

Key words: plasmapheresis, SAC method (salt-amino acid coprecipitation method), no albumin supplement, clinical effect, rheumatoid arthritis

1. はじめに

塩化ナトリウムとグリシンによるグロブリンの沈澱作用を利用し、血漿交換療法に応用することができる。この方法（塩析法：Salt-Amino acid Coprecipitation (SAC) method）は、Double filtration (DF) 法に比べ、IgG は有意に高い除去率を示した。また、一度除去したアルブミンは、回収して次回治療の補充用アルブミンとして利用できる。2 回目以降の血漿交換療法において、アルブミンの補充を必要としない有意義な血漿交換の一方法である。

2. 塩析

2.1 塩析の原理

血漿中に多量の塩化ナトリウムを加えると血漿イオン強度が増加し、グロブリン表面に水和する水分子が解離したイオンにより奪い取られる。このため、グロブリンの表面にある疎水性部分が露出し、疎水性相互作用によってグロブリンの凝集が起こり沈澱する。この現象はアミノ酸の一種であるグリシンを加えることにより一層強度になる。アルブミンとグロブリンの分子特性の相違により、グロブリン分画の沈澱のみが顕著となり、アルブミンの大部分は溶存したままの状態が残る^{1, 2)}。

2.2 塩析の分離能 (*In vitro* study)

正常人血清に塩化ナトリウムを 30 g/dl の濃度となるように調整し、さらにグリシンを 0 から 5 g/dl ごとに 30 g/dl の濃度まで 7 段階で添加したときの血清中の総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、IgG、IgA、IgM の濃度変化を示した (図 1)。グリシンの添加量の増加に伴い、IgG、IgA、IgM は著しい濃度の低下が認められた。しかし、アルブミンの濃度変化は少なく、両者の沈澱除去率の間には著しい差が認められた。グリシン濃度が 20 g/dl まではグロブリンの濃度は容量依存性に低下している。しかし、それ以上のグリシン濃度の上昇によってもその変化は少なかった。従って、グリシン濃度 20 g/dl が沈澱効果の適性濃度と考えられた^{1, 2)}。

3. SAC の開発と臨床効果

3.1 on line SAC システムの開発

SAC は、アルブミン補充を必要とせずに継続的に血漿交換療法が可能であるが、治療の度に、再生した自己血漿を得るために、前日に 2 次処理 (NaCl とグリシンの透析除去) を行う必要がある。このため DF に比し、操作方法が複雑であり、実用的ではなかった。このため、オンライン方式 [on-line SAC (図 2)] が開発された³⁾。

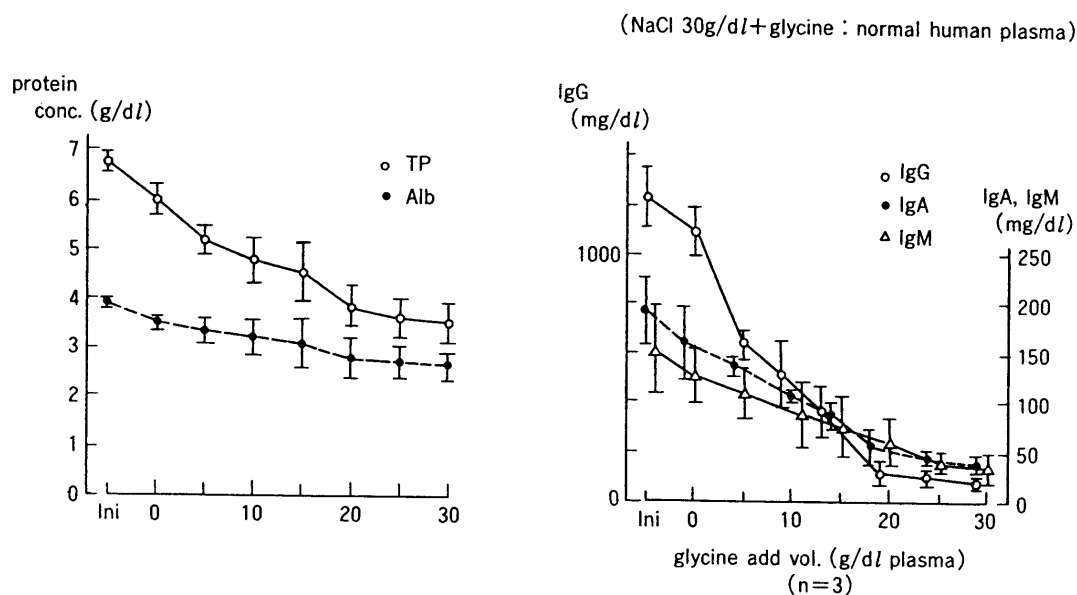


図1 正常人血清中に塩化ナトリウムを 30 g/dl の濃度で添加し、さらにグリシンを 0 から 30 g/dl の濃度までの 7 段階になるように添加したときの上清中総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、IgG、IgA、IgM の濃度変化 [文献 2) より引用]

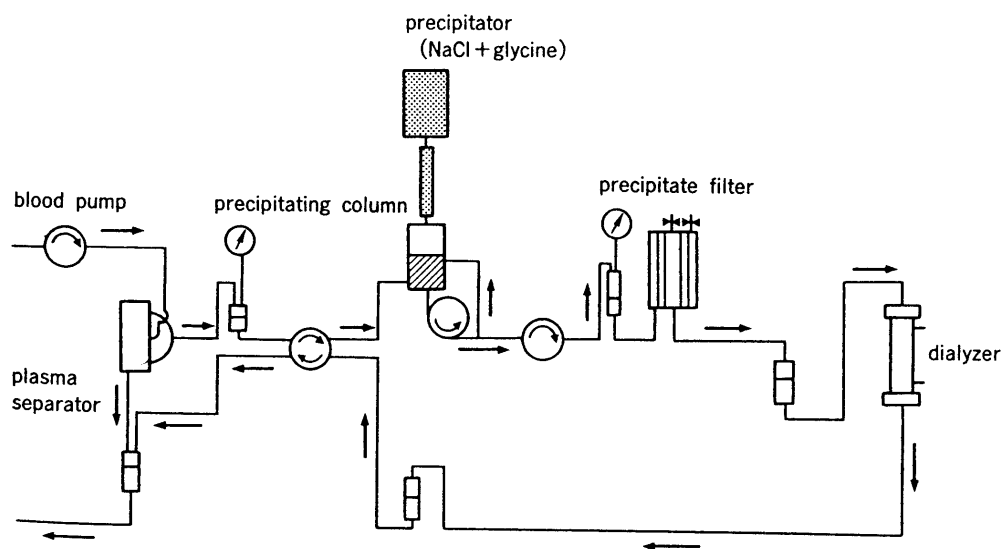


図2 自動化 SAC 治療システムの回路図 [文献 3) より引用]

自動化の処理行程は血漿分離器より 20 ml/min で血漿を取り出し、自動添加装置を用いて 5 分かけて塩化ナトリウム (NaCl) 23 g とグリシン 15 g の割合にした沈澱剤と血漿を沈澱生成カラム内で混合した。そのとき沈澱剤の溶解を促進させるために 300 ml/min の流速で再循環した。沈澱物溶液は、25 ml/min の流速で特殊ポリプロピレン繊維の沈澱除去フィルターに導き、濾過した後、過剰量の NaCl、グリシンは膜面積 0.8 m² から 1.5 m² の透析器を用いて透析で除去した。

3.2 SAC と DF の除去性能の比較検討

5 例の RA 患者 (stage II 3 例, stage III 2 例) に対し、DF と SAC を行った。DF と SAC との間には 4 週間の空白期間を設けた。行った血漿処理量は 2 L であった。SAC は DF に比べ、Alb、IgG、IgA において有意に高い除去率を示した。IgG の除去率は SAC 56.0 ± 7.0%, DF 35.1 ± 6.1% であった。IgM の除去率は SAC 55.3 ± 8.4%, DF 50.4 ± 14.2% であり、SAC のほうが高い除去率を示した (図 3)^{2,4)}。除去された Alb は回収され、次回 SAC 療法の際、補充用

表1 4方法の短期間臨床効果の検討を行った症例

Case no.	Sex	Age at start of PP or LP (years)	RA or MRA	Stage	SAC	DF	CS 3000	Cellsorba
1	F	38	RA	IV		○		
2	F	46	MRA	IV	○	○	○	○
3	M	60	MRA	III	○	○		○
4	M	64	MRA	IV	○	○	○	○
5	F	54	RA	IV	○	○		○
6	F	46	RA	IV		○		○
7	F	52	MRA	II			○	○
8	M	51	RA	III				○
9	F	59	RA	IV			○	○
10	F	56	RA	IV			○	○
11	F	54	MRA	IV		○		
12	F	51	RA	IV				○
13	F	51	RA	IV		○		
14	F	50	MRA	III		○	○	○
15	F	45	RA	III		○		○
16	M	60	RA	IV		○		
17	M	52	MRA	III		○		
18	F	45	MRA	IV				○
19	F	65	MRA	IV				○
20	F	52	MRA	III				○
21	F	40	RA	II				○

RA : rheumatoid arthritis, MRA : malignant RA, SAC : salt-amino-acid coprecipitation, DF : double membrane filtration plasmapheresis, CS 3000 : centrifugation leukocytapheresis, Cellsorba : adsorption leukocytapheresis.

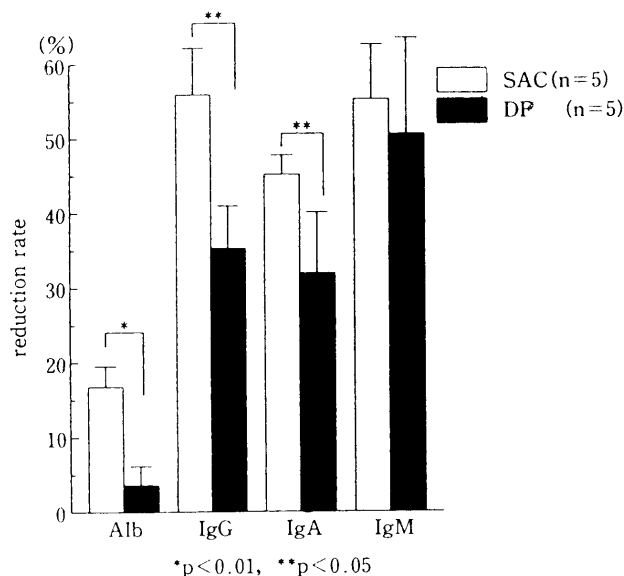


図3 DFとSACの除去性能の比較検討

Albとして使用されるので、血漿製剤を使う必要がない。従って、DFより効率的である。

3.3 臨床効果：SAC法、DF法、遠心分離法、白血球除去フィルター法における各々の短期的臨床効果の比較検討⁴⁾

MRA, またはRA 16例に対して、上記四つの治療法を行った⁵⁾。1症例に対して、単独または複数の治

療法がとられた(表1)。一つの治療法を週1回で計6～8回行った。複数の治療法がとられた場合、治療空白期間は3～4週間とした。臨床評価はリウマトイド因子、CRP、握力にて行った。各群間の治療開始前と治療終了1週間後の改善について有意差検定(U検定)を行った。

リウマトイド因子については、RA因子、またはRAHA(慢性関節リウマチ凝集試験)が1ランク以上下がったり、リウマトイド因子定量で10%以上減少した場合を改善、RA因子、またはRAHAが1ランク以上上がったり、リウマトイド因子定量で10%以上増加した場合を悪化とした。DF群とCellsorba群との間に $p<0.05$ で有意差が認められた(表2a)。CRPについては10%以上の減少を改善、10%以下の増加を悪化としたが、各群間に有意差は認められなかった(表2b)。握力については、10%以上の増加を改善、10%以上の減少を悪化としたが、DF群とCellsorbaの間に $p<0.05$ で有意差が認められた(表2c)。

SACにおいては、症例数が少なく、他の方法に比べ有意差が出なかったと考えられる。リウマトイド因子、握力の経過に悪化がなかった点は評価できると思われた。このstudyと異なるstudyにおいて、約1

表 2a リウマチ因子の改善度

Rheumatoid factor	SAC (n=4)	DF (n=12)	CS-3000 (n=6)	Cellsorba (n=16)
Improved	1	7	1	4
Unchanged	3	4	4	9
Exacerbated	0	1	1	3

表 2b CRP の改善度

CRP (mg/dl)	SAC (n=4)	DF (n=12)	CS-3000 (n=6)	Cellsorba (n=16)
Improved	1	5	3	8
Unchanged	0	2	2	3
Exacerbated	3	5	1	5

表 2c 握力の改善度

Grasping power (R+L/2)	SAC (n=4)	DF (n=12)	CS-3000 (n=6)	Cellsorba (n=16)
Improved	2	4	3	13
Unchanged	2	6	1	3
Exacerbated	0	2	2	0

年 6 カ月間の長期 follow された 1 例は、握力の改善、末梢神経障害の改善、血清 RAHA 値の改善が認められ、プレドニンの減量が可能となった。このように、長期治療によっても、副作用は認められず、有効かつ

安全に SAC が行い得た症例の報告もある²⁾。

4. ま と め

アルブミンを補充せずに、DF よりもグロブリン (IgG, IgA) の除去性能に優れた SAC は、臨床的に大いに期待されうる血漿交換療法の一つである。保険適応への道を拓いてほしいものである。

文 献

- 1) Saito A, Takagi T, Ogawa H, et al: A new autologous plasma exchange system with salt-amino coprecipitation (SAC) method. Trans Am Soc Artif Intern Organs **31**: 686, 1985
- 2) 斎藤 明, 高木豊巳: 沈澱法 (SAC) による血漿分離, プラズ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, 54-58
- 3) 高木豊巳, 桜井謙次, 小川洋史, 他: Salt-amino acid coprecipitation (SAC) plasmapheresis による on-line 治療. 人工臓器 **17**: 284-287, 1998
- 4) 小川洋史, 松本美富士: 慢性関節リウマチ (1) RA 治療と血液浄化法. 臨床透析 **11**: 941-947, 1995
- 5) Ogawa H, Matsumoto Y: The efficacy of plasmapheresis or leucocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. Therapeutic Apheresis **1**: 330-335, 1997