

二重膜濾過法(DFPP)

金子 岩 和

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 血液浄化部門

1. 二重膜濾過法 (DFPP: Double filtration plasmapheresis)

二重膜濾過法(以下, DFPP)は血漿分離器で全血から血漿成分を分離し, さらに膜孔径の小さい血漿分画器でアルブミン分画とグロブリン分画にふるい分け, 病因関連物質を含むグロブリン分画を濃縮廃棄する. そしてアルブミン分画は血球成分と置換補充液である血液製剤と共に体内へ返還する操作である.

すなわちDFPPでは膜孔径の異なる二つの膜を組み合わせて病因関連物質を選択的に分離し, かつ濃縮廃棄することを目的とした方法である.

本法は1980年 Agishi¹⁾らによって開発され, それまで血漿交換では大量の血液製剤を必要としたが, それを大幅に減少することができた.²⁾

2. 血漿分離法 (膜濾過法)

膜による血漿分離の原理は, 血球成分を通過させずに, 血漿成分すべてを分離できる孔径(およそ0.1~1.0 μm)をもった濾過膜による“ふるい分け”である.

全血から血漿成分をふるい分ける推進力は濾過膜に加わる圧力差(TMP:trans membrane pressure:膜間圧力差)により支配されるが, その操作範囲は, 血液透析の限外濾過圧に比べて低く過度なTMPの上昇は赤血球を物理的な破壊により溶血を発生させる原因となるため, 血漿分離器の圧力操作範囲は50~80mmHg(TMP)程度としている.

3. DFPPの原理 (図1)

DFPPは一次膜である血漿分離器で全血から血漿成分を分離し, さらに二次膜である血漿分画器で血漿成分をアルブミン分画と病因関連物質を含んだグロブリン分画とに分ける. 二次膜を通過するアルブミン分画を患者へ返還し, 膜を透過しないグロブリン分画は濃縮して廃棄する.

病因関連物質を多く含んだグロブリン分画の濃縮は血漿分画器に流入する血漿量より流出する血漿流量を少なく設定することで行われ, 通常, 流入する血漿流量の5分の1に設定し, 廃棄される血漿量と同量の血液製剤(アルブミン製剤)を補充する.

このようにDFPPは, 病因関連物質を選択的に濃縮廃棄するとともに, 置換補充する血液製剤を減量できるという二つの利点をもっている.^{3) 4)}

4. DFPPの血漿濾過変法

DFPPは病因関連物質の選択的な除去と置換液の減量が可能となったが, さらに血漿成分を血漿分画器へ再循環して血漿の流速をあげ溶質の透過効率の向上を目的としたDFPPの変法が試みられている.

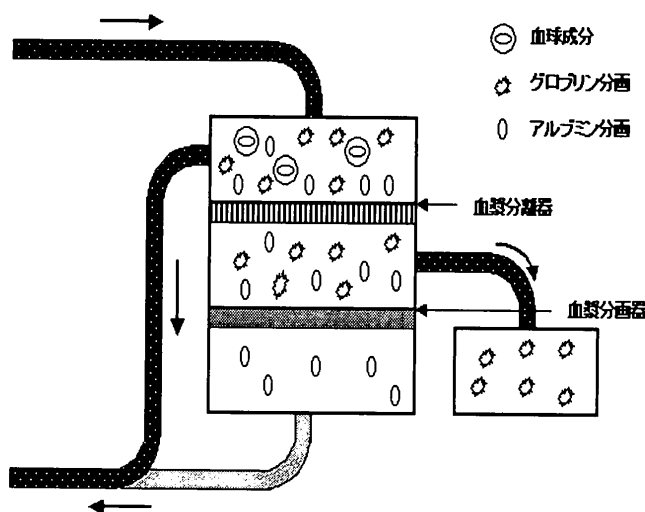


図1 二重膜濾過法の原理

キーワード: 血漿分離器, 血漿分画器, 置換補充液

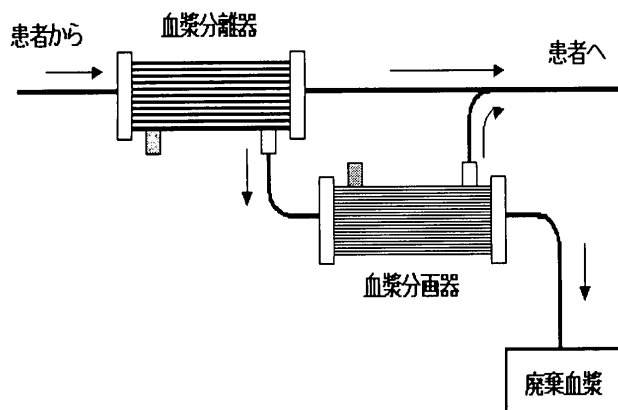


図2 二重膜濾過法
partial discard法

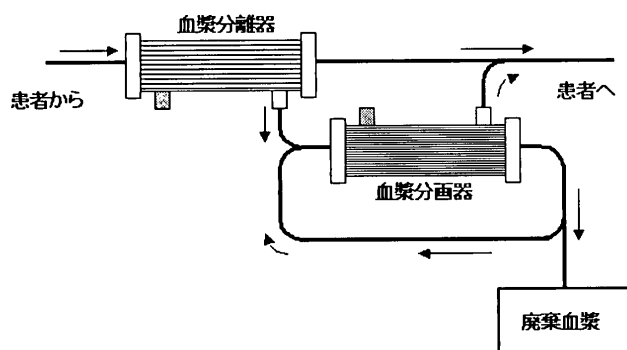


図4 二重膜濾過法
recirculation (廃液再循環)

4.1 Partial discard 法

通常のDFPPで、血漿分離器で分離した血漿成分を血漿分画器で、病因関連物質を多く含んだグロブリン分画を濃縮廃棄しアルブミン分画は体内へ返還する。(図2)

4.2 One way 法

血漿分画器の廃棄血漿出口側を完全に遮断し、すべての血漿成分を濾過させる方法で、病因関連物質を多く含んだ血漿成分を血漿分画器の中空糸内に捕捉し、アルブミン分画を多く含んだ血漿成分を体内へ返還する。

血漿分画器に供給する血漿処理量の増加に伴い次第に濾過圧が上昇するため、濾過圧(TMP)が300mmHgに達した時点で血漿分画器の廃棄血漿側の

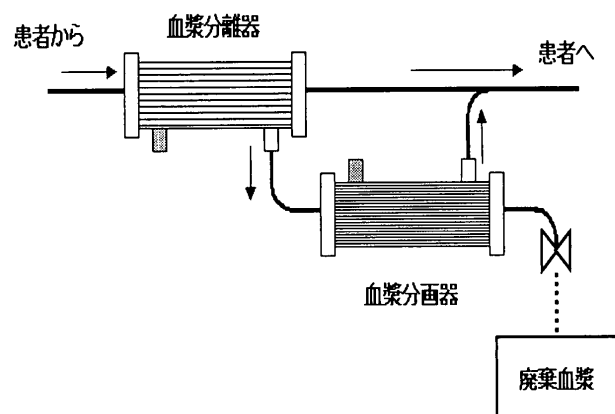


図3 二重膜濾過法
one way 法

血漿成分を廃棄する。通常のDFPPと同様に血漿成分を濃縮廃棄するためアルブミン製剤の置換補充液が必要となる。(図3)

基本的な操作条件は標準的なDFPPと同様であるが図3のように血漿分画器出口側回路を鉗子などで遮断し血漿分離を行う。具体的には、血漿分画器の濾過圧(TMP)が300mmHgに達した時点で血漿分離を一旦、中断して血漿分画器の濾過側の血漿成分を体内へ返す。次に、血漿分画器の入口側とアルブミン分画を返還する回路を鉗子で遮断したあと出口側を開放し、血漿分画器濾過側から生理食塩液300～500mL程度をポンプで加圧して逆濾過をさせながら流し血漿分画器の洗浄を行う。この血漿分離濾過・洗浄の操作を繰り返すことにより目標とする大量の血漿を処理する。

4.3 Recirculation 法

血漿分画器から廃棄される血漿成分を再循環させる方法(廃液再循環法)で、循環する血漿成分は処理量の増加とともに濃縮され、次第に血漿分画器の濾過圧が上昇する。このため濾過圧(TMP)が300mmHgに達した時点で血漿分画器の廃棄血漿側の血漿成分を廃棄する。(図4)

血漿分画器の濾過圧が300mmHg(TMP)に達したら血漿分離を中断し血漿分画器の濾過側の血漿を体内へ戻す。次に、血漿分画器の入口側を鉗子で遮断したあと出口側を開放し、濾過側からポンプで加圧し逆濾過をさせながら生理食塩液300～500mLを流し洗浄を行う。その後の操作はOne way法と同様に行う。

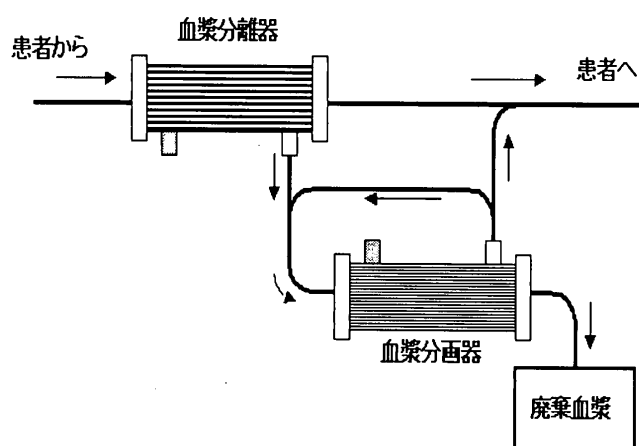


図5 二重膜濾過法
recirculation (濾液再循環)

血漿分画器に供給する血漿濾過流量はOne way法, Recirculation法とも血液流量の20～30%程度とする。Recirculation法での血漿再循環流量は200～500mL/min程度とする。

Recirculation法には、患者へ返還するアルブミン分画を多く含んだ濾過血漿を再循環する濾液再循環法もある。(図5)

血漿の再循環量を増加させ濾過速度を向上させることはある程度までは可能であるが、血漿成分と分離膜との接触による血漿の変性、補体活性化の亢進という面を合わせもっている。

5. DFPPの構成と基本操作⁵⁾

5.1 回路の構成と基本的な流量設定 (図6)

血液流量、濾過血漿流量および置換液注入流量

- ・P1:血液ポンプ (80～150mL/min)
- ・P2:血漿濾過ポンプ (15～25mL/min)
- ・P3:血漿廃棄 (3～5mL/min)
- ・P4:置換液注入ポンプ (3～5mL/min)
- ・血漿分離器 (Plasma separator:0.5～1.0m²)
- ・血漿分画器 (Plasma fractionator:1.0～1.2m²)

通常、血漿分画器への血漿流入量と流出量の流量比は5:1に設定する。

(血漿濾過流量25mL/min, 廃棄血漿流量5mL/min)

実際には2,500～4,000mLの血漿を血漿分画器へ流入させ、500～800mLの血漿を濃縮廃棄し、廃棄量と同量のアルブミン製剤(8～10%)500～800mL

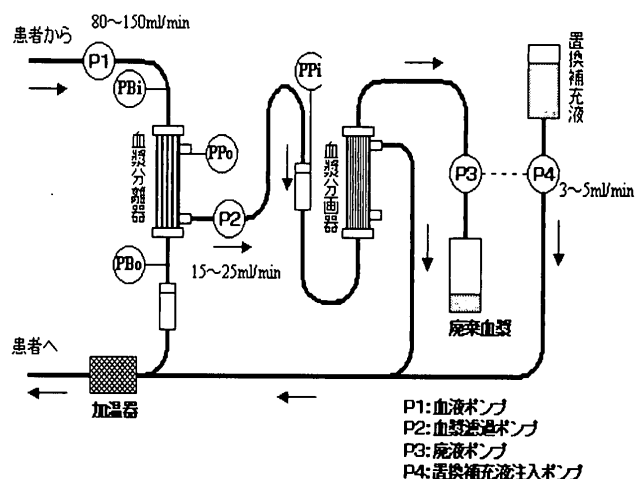


図6 二重膜濾過法 (DFPP)

を補充する。

血漿回路の流量制御の条件としては、血液流量50～150mL/min, 血漿濾過流量10～25mL/min, 血漿廃棄・置換液補充注入流量は3～5mL/min位の範囲に設定する。

DFPPでは大分子量物質ほど選択的に、より高濃度で廃棄することができるがアルブミン分画の喪失による低蛋白血症を発症するため、血漿処理量は対象症例によって適宜調節する。

6. 使用準備品と装置の条件

6.1 血漿分離器

使用する血漿分離器の膜面積は血漿処理量に応じて選択する。選択の目安としては血漿処理量3,000mLで0.5m²以上としているが、血漿処理量が少ない場合や小児など体格の小さい患者には、充填量の少ない血漿分離器を使用する。(市販の血漿分離器の血液側充填量は23～90mL程度、膜面積0.5～1.0m²)

6.2 血漿分画器

溶質分離能の異なる分画器がいくつか製作されているが、理想的な二次膜の溶質分離能は、ふるい係数がアルブミンに対して1.0で、IgMやβ-lipoproteinなどの大分子量物質に対してはよりゼロに近い血漿分画器を選択する。つまり、グロブリン分画の阻止率が高く、アルブミンの透過性の高い分画器を選択する。(市販の中空糸内充填量30～150mL, 膜面積1.0～1.2m²)

6.3 血液回路（血液側，血漿側）

市販されている血液回路は簡略化され，血液充填量も少なく設計されている．また，圧力モニターラインにはエアフィルタを装着し，血液成分の装置内への逆流や漏出を防止する．

6.4 置換補充液回路

置換補充用として用いられるが通常，DFPPではアルブミン製剤を用いるため血液製剤中の粒子を除去する特殊なフィルターは用いていない．

6.5 ローラポンプ（4台）

各ポンプに必要とされる流量調整範囲

- ・P1: 血液循環 10 ～ 200mL/min
- ・P2: 血漿濾過 5 ～ 50mL/min
- ・P3: 血漿廃棄 1 ～ 10mL/min
- ・P4: 置換液 1 ～ 10mL/min

6.6 持続注入器

抗凝固薬を持続注入する．通常，ディスポの20mL注射器を用い，抗凝固薬（ヘパリン，フサン）を10～20mLに希釈し 2～4mL/Hrs 程度で持続注入する．

6.7 圧力計

- ・PBi: 血漿分離器入口側圧力測定
- ・PBo: 患者返血側回路圧測定
- ・PPo: 血漿分離器濾過側圧力測定
- ・PPi: 血漿分画器入口側圧力測定
(使用圧力測定範囲: 0 ～ 300mmHg)

6.8 気泡検知器

置換液注入回路と返血側血液回路（静脈側）に混入した気泡を検出し，返血側回路を遮断するとともに，置換液注入ポンプと血液ポンプを停止させる機構が必要となる．

6.9 加温器

患者に返血する直前に血液を加温する．血液流量 100～200mL/minで血液を35～38℃の範囲で温度を制御する．

6.10 生理食塩液

血漿分離器，血漿分画器，血液回路の洗浄・充填に用いる．(3,000mL以上)

体外循環の開始時や返血時の血液凝固を防止する工夫として充填用の生理食塩液 1,000mLに対しヘパリン 1,000単位を注入する．なお，出血傾向を伴う患者には，他の抗凝固薬（フラグミン，ローモリン，フサン）を用いるなど抗凝固薬の選択は慎重に行う．

6.11 ヘパリン，フラグミン，ローモリン，フ

サンの使用方法

【ヘパリン】

開始時 ワンショットで1,000～ 2,000単位を回路（動脈側）に注入する．その後，治療中は500～1,500単位/Hrsの速度で持続的に注入する．

【フサン】

治療中，20～30mg/Hrsの速度で持続注入する．フサンは半減期が短く静脈側トラップ内に血液凝固がおこる場合には，静脈側トラップ前部から10～20mg/Hrsの速度で追加投与する．なお，投与量の目安としてACT（活性化全血凝固時間）で150sec以上を確保する．

【フラグミン，ローモリン】

治療開始時，1,500～2,500単位をワンショットで投与する．

血漿交換の適応症例には，血液凝固因子の低下，DICや消化管出血など出血傾向を合併することもあり，抗凝固薬の選択および投与量設定の際は十分な注意が必要である．

6.12 置換液

治療1回あたり2,500～4,000mLの血漿を処理（濾過）するとして，7～8g/dLの濃度のアルブミン製剤が500～800mL必要となる．

アルブミン製剤を希釈する液として電解質液（乳酸加リンゲル液）を用いる．具体的な調整法については後述する．

7. 血漿分離器，血漿分画器の充填・洗浄

7.1 血漿分離器の洗浄・充填

まず最初に，血漿分離器および動脈側と静脈側回路を生理食塩液100mLで気泡を除去しながら洗浄・充填する．（図7）

ウェットタイプの血漿分離器の場合，まず動脈側トラップの液面を確保し，血液回路内を生理食塩液で充填してから空気を混入させないように血漿分離器に接続する．

7.2 血漿分離器濾過側の洗浄・充填

生理食塩液900mLを用い動脈側回路，血漿分離器を洗浄・充填する．

血液ポンプ流量（P1）は100～200mL/min，血漿濾過ポンプ（P2）を50～100mL/min程度とし，血漿分離器入口側の回路を鉗子で開閉し血液回路内，血漿分離器血液側の気泡を十分に除去する．

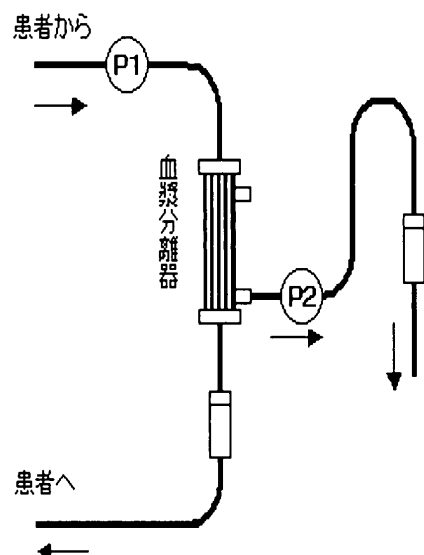


図7 血漿分離器のプライミング(1)

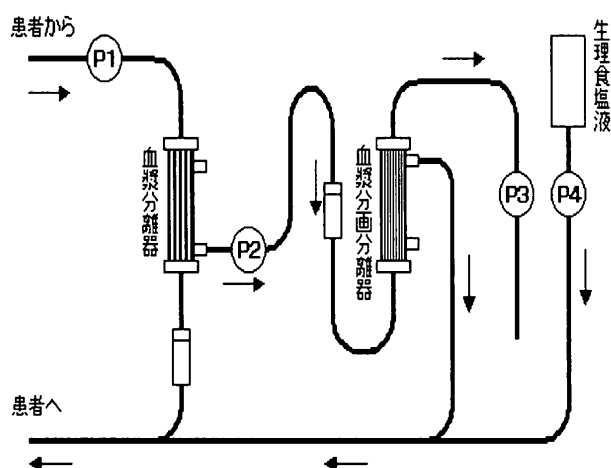


図9 血漿分離器と血漿分画分離器のプライミング

7.3 血漿分画器の洗浄・充填

血液ポンプ流量100～150mL/min, 血漿濾過ポンプの流量を 50mL/minの流量に設定し, 生理食塩液 1,000mLを用いて洗浄・充填する。(図8)

7.4 血漿分画器, 置換液注入回路の洗浄・充填

最後に臨床施行時と同じように回路を組立て各ポンプの流量を下記のように設定し, 生理食塩液1,00

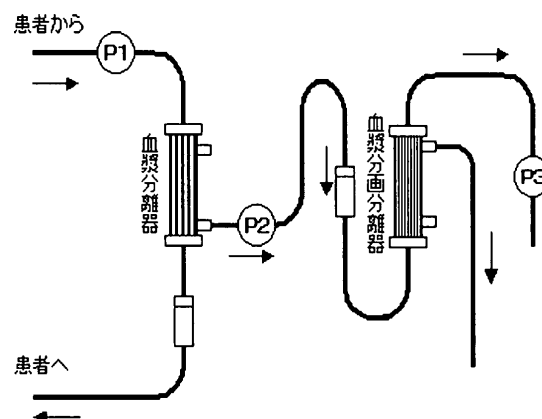


図8 血漿分画分離器の洗浄・プライミング(2)

0mLを用いて血漿分画器の濾過側, 置換液注入回路の洗浄・充填を行う。

- ・血液ポンプ流量80～150mL/min
- ・血漿濾過ポンプ15～25mL/min
- ・血漿濾過・置換液注入ポンプ3～5mL/min

このとき血漿分離器, 血漿分画器および血液回路, 回路の接続部から生理食塩液のもれがないことを確認しながら洗浄・充填を行う。(図9)

8. 血漿分離操作方法 (臨床施行時)

8.1 血漿分離操作

血漿分離開始時は, 血液流量が所定の80～150mL/minに設定し循環が安定するまでは血漿分離操作に入らない。

8.2 開始時の点検項目と操作条件

- ・血液流量の確保(80～150mL/min)
- ・血漿分離器からの血液漏出の有無を確認
- ・静脈圧PBo(返血圧)は300mmHg以下に保つ
- ・そのほか抗凝固薬持続注入速度と注入量, 圧力計の指示値, 気泡検知器の監視, 加温器の温度設定を確認する。
- ・各ポンプを所定の流量に設定し, その時(TMP)が80mmHg以下になるように血漿濾過ポンプの流量を調節する。

8.3 分離交換中の注意点

血漿分離器の血流確保と抗凝固が本法のポイントであり, DFPPの効果を規定すると言っても過言ではない。したがって, ブラットアクセスの確保と抗凝固薬

の投与量の設定が重要となる。

・安定した血液流量を確保

血漿分離器に十分血流が確保されないと血漿分離器内の血液が濃縮され、TMPが上昇し、結果的に赤血球が破壊され溶血がおこる。

・適切な抗凝固薬の選択と投与量

抗凝固薬の投与が十分でないと膜表面に血栓が付着し膜孔を塞ぎTMPが上昇したり、中空糸内に血栓が生じ濾過速度が急激に低下する。循環中の血液凝固時間を測定し、抗凝固薬の投与量を適宜調整する。

・適切なTMPの維持

通常、50mmHg程度にTMPを維持する。血漿分離器に流入する血液流量と血漿濾過速度の比は5:1程度に設定する。過度なTMPの上昇時は濾過を中断し、血流が安定してから治療を再開する。さらに上昇する場合は治療を中止する。

8.4 返血操作

血漿濾過ポンプ、血漿濾過・置換液注入ポンプを停止させ血液ポンプの流量を50～60mL/minに設定し、採血側の穿刺針を患者から抜去する。

返血には生理食塩液 100～150mLを用い、血液回路、血漿分離器を洗浄しながら最後に空気で静脈側(血漿分離器出口)のドリップチャンバまで返血する。

次に、血漿分離器の圧力計チューブを開放し血漿濾過ポンプ(P2)の流量を流量 30mL/min程度で血漿成分を戻す。この時、圧力が300mmHg以上にならない範囲で操作する。

最終的には血漿濾過ポンプで空気を送り血漿分画器血液側が空気で満たされ、圧力計4の指示が 300mmHg以上になったら血漿濾過ポンプ(P2)を停止する。血漿分画器の濾過側の血漿成分は分画器濾過側の一方を大気開放し、落差で患者へ戻す。同じく静脈側回路内、加温器内の血漿も落差で戻す。以上で返血終了。

この方法では最終的に空気で置換することになるため、装置の静脈側気泡検知器を作動させた状態で返血を行い空気の誤入には十分留意する。

9. ブラッドアクセス

DFPPで必要とされる血液流量は 80～150mL/min程度であり通常、次にあげる方法で血液流量を確

保し血漿交換行う。しかし、症例に応じて適宜選択する。

・表在静脈

穿刺部位:肘部静脈, 大腿静脈

・直接穿刺

穿刺部位:上腕動脈, 足背動脈, 大腿動脈(表在静脈で確保が困難な症例や単回のみ症例)

・カテーテル留置法

留置部位:内頸静脈, 鎖骨下静脈, 大腿静脈(留置部位の感染, カテーテルの凝固など留置後の管理上, 入院患者に限られる)

・動脈表在化法

作成部位:上腕動脈(長期間あるいは定期的に必要症例)

10. 血漿交換に用いる置換液とその作製法

DFPPに用いる補充液にはアルブミン製剤(20W/V%, 25W/V%溶液)を希釈して用いる。希釈液として電解質液(乳酸加リンゲル液か生理食塩液)用い、8%程度濃度に希釈し置換液作製する。

具体的には、アルブミン 20W/V%, 50mLの製剤を用いて 500mLの置換液を作製するには、アルブミン製剤 20W/V%, 50mLを4本、電解質液 300mLを混合する。腎不全を合併する症例に乳酸加リンゲル液を用いると高カリウム血症を来すこともあるため、生理食塩液を希釈液として用いる。

江口らは⁹⁾DFPP施行時における血中のアルブミン喪失によっておこる循環血液量の減少をクリットラインモニター(CLMTM)で観察し、循環血液量の減少に起因する低血圧を予防するために、対象症例に応じた置換液の量・アルブミン濃度の設定を推奨している。ここで廃棄血漿量(アルブミン喪失量)の増加に伴い低血圧の発生頻度は高くなるため、アルブミン喪失量に応じた置換液(アルブミン)濃度の設定が必要であると述べている。

10.1 置換補充液の種類と特徴

血漿交換の有効性は、病因関連物質の除去によることが大きい。量的あるいは質的に置換補充する液に何を選択するか治療上、重要となる。

a) 新鮮凍結血漿 (FFP)

・全血採血後、6時間以内に血漿を分離し、マイナス20℃以下で凍結

・有効期限は一年、使用時には37℃で解凍後、3

時間以内に使用

- ・各凝固因子も比較的良好に保たれている。
- ・FFPは解凍後、再凍結して使用できない。

b) ヒト血清アルブミン（アルブミン製剤）

・アルブミン純度96%以上、 α 、 β グロブリン4%以下、 γ グロブリンは含まれない。

・アルブミン製剤は60℃、10時間の加熱処理をし、肝炎ウィルスを不活性化

- ・アルブミン製剤の濃度は5%、20%、25%がある。

c) 代用血漿剤（血漿増量剤）

- ・安価で大量に入手可能。
- ・ウィルス感染の危険性がない。
- ・膠質浸透圧の維持などの作用時間が短い。
- ・生物学的活性がなく頻回使用、大量使用は避ける。

置換補充液は対象疾患別による選択も考慮する必要がある。

・毒性物質の増加が問題となるような疾患（薬物中毒、腎不全、高脂血症、高ビリルビン血症、免疫複合体疾患、血小板増多症、先天性代謝疾患など）にはアルブミン製剤を用いる。

・高脂血症、高ビリルビン血症は特異的な吸着性能をもった吸着剤が臨床応用されているが通常、置換補充液は必要としない。

・毒性物質の蓄積やタンパク質の産生能低下、あるいは消費に伴い低蛋白血症を来すような症例（肝不全、進行癌、重症感染症など）にはFFP、新鮮ヒト血漿が用いられ、除去物質や病態のはっきりしない症例にはFFPを用いる。

d) 血漿交換法別による置換液の選択

- ・血漿交換法(PE)

この方法では全血漿成分の補充が必要となるため、一般的にFFPを用いている。そのほか、アルブミン製剤と電解質液の混合液が置換補充液として用いられている。

- ・二重膜濾過法(DFPP)

この方法は、二次膜により、ある程度のアルブミン

分画は体内へ戻されるため廃棄するグロブリン分画を中心とした血漿量に応じて、アルブミン製剤と電解質液（乳酸加リンゲル液、生理食塩液）とを混合した5%から8%の液を補充する。

アルブミン製剤（20%、25%溶液）を用いる場合、電解質液（乳酸加リンゲル液か生理食塩液）で希釈し、5%から8%位の濃度の混合液を補充する。腎不全を伴う症例に、乳酸加リンゲル液を用いると高カリウム血症をきたすことがあるので、生理食塩液を希釈液として用い投与する。また、アルブミン製剤にはアルミニウムが多量に含まれているため頻回使用や長期間にわたって使用すると、副作用が出現することがあるので慎重に投与する。

文 献

- 1) Agishi T, kaneko I, Ota K, et al: Double filtration plasmapheresis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 26:406-409(1980)
- 2) 阿岸鉄三: 二重濾過血漿分離交換法—理論的考察. 標的治療, 阿岸鉄三編 日本メディカルセンター 東京, 25-36. 1989
- 3) 阿岸鉄三: 二重濾過血漿分離交換法 - H. 大分子の選択的分離と選択的濃縮. 阿岸鉄三編 医学書院 東京, 157-161. 1984
- 4) 医工学治療機器マニュアル. 医工学治療研究会監修 血液浄化 金原出版 東京 (1990)
- 5) 金子岩和: 二重濾過法(DFPP) —手動操作の手技—, 本アフェリシス学会技術マニュアル, 古賀伸彦, 篠田俊雄監修 日本アフェリシス学会 Vol 14 No.3:295-307. 1995
- 6) 江口 圭: 連続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. 日本アフェリシス学会雑誌 16巻3号:513-518. 1997