

# 吸着法 (Adsorption)

山家 敏彦

社会保険中央総合病院 透析センター

## 1. はじめに

アフェリシス療法における病因関連物質の除去は、特異的、選択的に行われるのが理想である。しかし、現在の膜分離法では必ずしも標的とする病因関連物質の選択的除去が行われていない。これは、適応される疾患の除去物質が必ずしも同定されているとは限らず、また同定されたとしても複数の物質が複雑に関わりあっているために、ふるい分けの原理による膜分離法では選択的な除去に限界があるからである。

一方、吸着法では、標的となる物質をほぼ選択的に吸着・除去するために、血漿蛋白製剤を補充する必要がなく、病因関連物質を選択的に除去できるという点においては最も合目的な方法といえる。

吸着法には、全血を直接吸着器に灌流させる直接血液吸着法と血漿分離器で分離した血漿を吸着器に通液し、血漿中から特異的、選択的に吸着・除去する血漿吸着法がある。

この章では、現在我が国において発売されている各種吸着器の使用法を中心に概説する。

## 2. 直接血液吸着法 (direct hemoadsorption)

現在、直接血液吸着法として施行されている吸着療法には、活性炭吸着、エンドトキシン吸着、 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ MG)吸着、顆粒球吸着、白血球吸着などがある。表1に各種直接血液吸着用の製品を、また図1に標準的な回路図を示した。

### 2.1 活性炭吸着

1964年、Yatzidisらは、活性炭による吸着療法を薬物中毒患者に行い救命した<sup>1)</sup>。彼らの方法では、活

性炭からの炭塵流出やカラム内での血小板の付着が大きな問題となっていたが、1966年にChangらが、活性炭のマイクロカプセル化に成功し、これらの問題が改善した<sup>2)</sup>。しかし、活性炭はヤシ殻を原材料としたものであったため破碎しやすく、均一な細粒やコーティングに問題があった。その後、我が国で開発された石油ピッチ系ビーズ炭は、均一な球形やマイクロカプセル化として加工しやすく、また合成高分子による被覆を施すことにより、生体適合性が一段と向上した。

<適応>

活性炭による吸着は、活性炭一つ一つに無数に存在する細孔内へ吸着物質が侵入することによる可逆的な物理的吸着である。このためHDやHFでは除去できない蛋白結合率の高い物質や分子量の大きい物質を非選択的ではあるが効率よく除去できる可能性をもっている。適応としては肝性昏睡、尿毒症性心包炎、尿毒症性末梢神経症、薬物中毒などがあげられるが、現在最も多く適応されるのは薬物中毒であろう。

### <回路図>

活性炭カラムを用いる場合の回路は、通常、図1のような構成となる。

### <使用法および留意点>

- ・無数の細孔が、活性炭の吸着面積を多くしているため、混入した空気が細孔への空気塞栓にならないよう、プライミング時には十分な脱気を行う。
- ・活性炭は、分子量100~10000ダルトンの物質を効率よく吸着するため、プライミング液に混和したヘパリンも吸着する。このため、プライミングには生理食塩液1000mLに5000単位のヘパリンを混和した若干高めのヘパリン濃度にしたプライミング液を用いる。
- ・吸着カラム内では血小板付着による血栓形成や凝固を生じやすいため、体外循環開始直前に全身のヘパリン化を十分に行い、体外循環中の持続投与量も血液透析などの他の浄化法よりも多めに投与する。著者の施設では、初回ヘパリンは、2000単位、持続

キーワード：吸着法、直接血液吸着、血漿吸着、選択的血漿成分吸着器、リガンド、吸着物質

商品名	製造メーカー	吸着材	吸着材充填量	プライミングボリューム	適応症
DHP-1	クラレ	活性炭	100g	70mL	薬物中毒、肝性昏睡
ヘマックス	クラレ	活性炭	100g	70mL	急性腎不全
ヘモソバ	旭メディカル	活性炭	170g	110mL	薬物中毒、肝性昏睡
ヘモカラム	テルモ	活性炭	135g	105mL	薬物中毒、肝性昏睡
トレミキシンPMX-20R	東レメディカル	ポリミキシンB固定化繊維	56g (乾燥重量)	135mL	エンドトキシン血症
アダカラム	日本抗体研究所	酢酸セルロース・ビーズ	220g	130mL	潰瘍性大腸炎
セルソバ E	旭メディカル	ポリエチレンテレフタレート	13~18g	170 mL	潰瘍性大腸炎

表1 各種直接血液吸着器

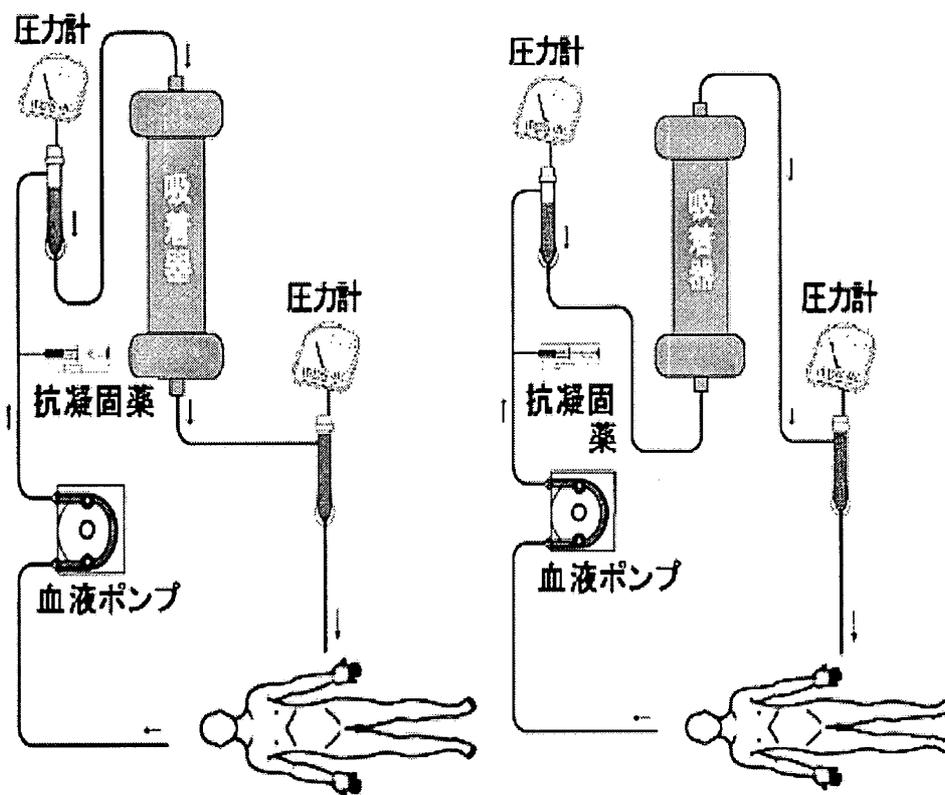


図1 直接血液吸着法の回路図

吸着器内での血流方向が「上から下」、「下から上」のいずれかに指示されているものがある。

投与量は、毎時2000単位を基準に、体外循環中のACTが、正常値の約2倍程度になるよう若干延長気味の投与を行っている。出血傾向のある患者では、低分子ヘパリンの投与も有用と思われるが、著者は経験がない。尚、メシル酸ナファモスタット(商品名:フサン)は、活性炭に効率よく吸着されるので使用できない。

- ・多くの吸着物質の吸着能は、2~3時間で飽和され頭打ちとなる事が多いため、この時点で終了するかカラムの交換を行う。
- ・ブドウ糖を吸着するので、体外循環中、特に吸着効率が高い治療開始初期の血糖値に注意し、低値の場合はブドウ糖を投与する。
- ・活性炭吸着カラムは、血液凝固、溶血、血小板減



図2 トレミキシンPMX  
-20R (東レメディカル)

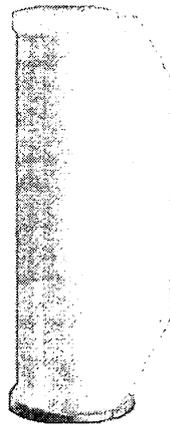


図3 トレミキシンPMX  
-20Rの吸着体

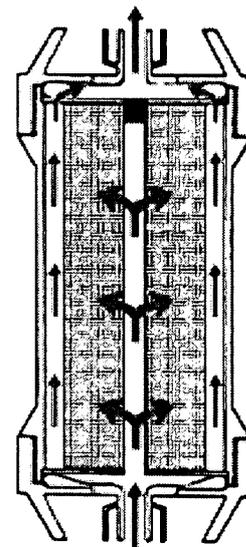


図4 トレミキシンPMX  
-20Rのカラム内の流れ

少, 血圧低下などを起こしやすいため, 治療中これらの観察を怠らない。

## 2.2 エンドトキシン吸着

敗血症は感染病巣からの細菌及び細菌の産生する毒素が血中に流出したためにおこる, 発熱を伴う全身的な炎症症状を呈する病態である。種々の抗生物質の開発をはじめとした治療法の進歩にも関わらず, 依然として救命困難な状態に進展することが多い。

近年, 敗血症性多臓器不全のみならず敗血症に起因する種々の合併症には, エンドトキシンが深く関与しており, 敗血症から進展する種々の病態の中心的病因物質ともされている<sup>39)</sup>。このようなことから血中のエンドトキシンを除去することが出来れば敗血症から進展する病態の予防に有効であることは容易に予想され, 血漿交換療法によって血中のエンドトキシンを除去し臨床症状の改善をみた報告もある<sup>5)</sup>。

エンドトキシン吸着器「トレミキシンPMX-20R」(東レメディカル, 図2)はエンドトキシンを特異的に吸着, 結合する抗生物質ポリミキシンBを繊維状担体に固定化して, カラムに充填したものである。このPMXによる血中エンドトキシンの吸着除去を行った結果, 従来の抗生物質を主体とした治療群との比較において, PMX治療群の方がより高い生存率を示すことが明らかとなり<sup>6)</sup>, 現在では, 敗血症に対する治療法として, なくてはならない治療の一つとして普及している。

### <構造・特徴>

PMXは, ポリスチレン誘導体( $\alpha$ -クロロアセトアミドメチル化ポリスチレン)繊維に抗生物質ポリミキシンBを共有結合によって固定化した繊維をシート状にし, 中心パイプに巻き付けてカラム内に充填したものである(図3.)。

図4にカラム内における血液の流れを示した。カラム内に流入した血液は, 中心パイプの中に入り, パイプの側孔から円筒外周へ向けてエンドトキシンが吸着されながら流れ, カラム出口へと導かれる。

表2にPMX-20Rの仕様を示した。

### <適応>

PMXによるエンドトキシン吸着は, 健康保険の適応上では表3の(ア)から(ウ)のいずれにも該当するエンドトキシン血症患者に対して行なった場合に吸着式血液浄化法に準じて算定が可能である。尚, トレミキシンPMX-20Rの使用は2個を限度として算定できる。

### <回路図>

PMXを使用する際の回路図を図5に示す。PMXは直接血液吸着法として吸着処理を行う。血液回路は血液透析で用いられるものと同じものでよいが, 吸着器本体の回路接続部がルアーロック式になっているため, 回路側にもルアーロック式のメス側が必要である。PMXと血液回路の接続は, 吸着カラムのラベルに表示された矢印の方向に洗浄液が流れるように接続し, また下から上へと流れるように(ラベル文字が読める方向に)カラムを取り付ける。

組成: ポリスチレン誘導体( $\alpha$ -クロロアセトアミドメチル化ポリスチレン) 繊維に抗生物質ポリミキシンBを共有結合によって固定化

充填量: 乾燥繊維56g

血液容量: 135mL

滅菌法: 高圧蒸気滅菌

主要寸法: 長さ225mm、最大直径63mm、胴径49mm

表2 トレミキシンPMX-20Rの仕様

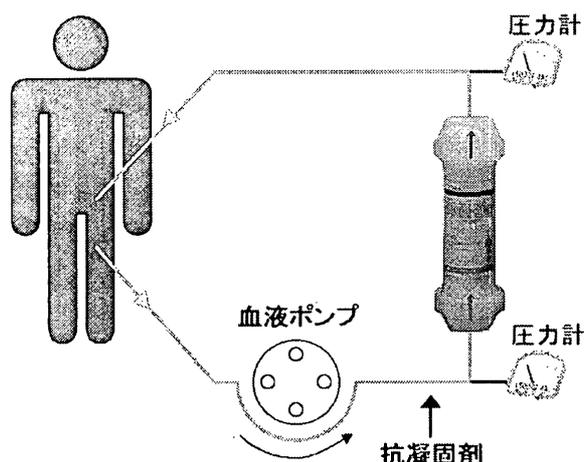


図5 トレミキシンPMX-20Rの施行図

#### <使用法および留意点>

- ・血液ポンプは、血液透析で用いられるものと同様のものよい。
- ・吸着カラムは垂直かつ下から上へ血液が流れるよう取り付け。
- ・血液流量は徐々にあげ、定常状態では80~120mL/min.で体外循環を行なう。
- ・PMXの充填液が酸性(約pH2)になっていることや、万一、固定化しているポリミキシンBが遊離している可能性等を配慮し、洗浄には4L以上の生理食塩液を使用する。著者の施設では、洗浄に4Lの生理食塩液を用いた後、500mLの生理食塩液にフサン20mgを混入したものをプライミング液として用いている。抗凝固薬としてヘパリンを用いる場合はプライミング液に500単位/500mL生理食塩液のヘパリン濃度としている。
- ・血液処理量は、上記の血液流量で灌流させた場合約2時間程度とされている。
- ・抗凝固薬はフサンまたはヘパリンのいずれも使用可能である。著者の施設では、フサンを使用する場合は持続投与量として30mg/hrを基本投与量としてい

エンドトキシン選択除去用吸着式血液浄化法は、次の①から③のいずれにも該当する患者に対して行った場合に、「J041」吸着式血液浄化法に準じて算定する。

- ① エンドトキシン血症であるもの又はグラム陰性菌感染症が疑われるもの
- ② 次の(ア)~(エ)のうち2項目以上を同時に満たすもの
  - (ア) 体温が38度以上または36度未満
  - (イ) 心拍数が90回/分以上
  - (ウ) 呼吸数が20回/分以上またはPaCO<sub>2</sub>が32mmHg未満
  - (エ) 白血球数が12,000/mm<sup>3</sup>以上若しくは4,000/mm<sup>3</sup>未満または桿状核好中球が10%以上
- ③ 昇圧剤を必要とする敗血症性ショックであるもの。ただし、肝障害が重症化したもの(総ビリルビン10mg/dl以上かつヘパラスチンテスト40%以下であるものを除く。

吸着式血液浄化用浄化器(エンドトキシン除去用)は2個を限度として算定できる。

表3 トレミキシンPMX-20Rの健保適用条件

る。ヘパリンを使用する場合は、初回投与量として30単位/kg、持続投与量20単位/kg/hrを基本投与量としている。

・返血時には吸着カラムを反転し、血液が上から下へ流れるようにし、生理食塩液300mLを低流量で流して生食置換法による返血を行う。

### 2.3 顆粒球除去療法 (granulocytapheresis,GCAP)

白血球除去療法(leukocytapheresis,LCP)の方法として、顆粒球除去とリンパ球除去療法がある。白血球分画のうち主にどの分画を吸着、除去するかの違いによる分類である。

顆粒球吸着器「アダカラム」は主に顆粒球の選択的な吸着・除去を目的に、日本抗体研究所が開発した。平成12年4月に潰瘍性大腸炎に対し健保適用となった。

#### <構造・特徴>

アダカラム(図6)は、直径2mmのセルロース・アセテート製ビーズを、ポリカーボネート製容器に約35,000個充填したものである。セルロース・アセテートのビーズは、顆粒球の吸着能力が高く、リンパ球や血小板

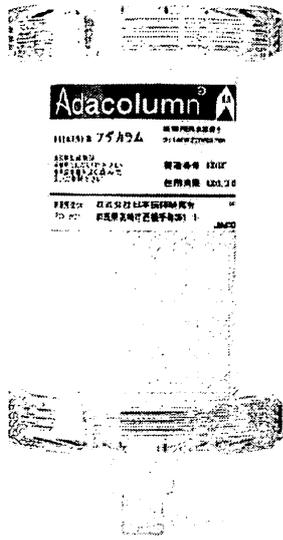


図6 アダカラム(日本抗体研究所)

吸着担体	酢酸セルロースビーズ
担体量	220g
容器・材質	ポリカーボネート
サイズ	60mmφ × 206mm
充填液	生理食塩液
プライミング	130mL
滅菌方法	高圧蒸気滅菌

表4. アダカラムの仕様

	吸着数( $\times 10^9$ cells)	吸着効率(%)
赤血球	36.4 $\pm$ 10.83	0.5 $\pm$ 0.15
血小板	33.7 $\pm$ 7.87	5.7 $\pm$ 1.35
顆粒球	2.5 $\pm$ 0.24	24.9 $\pm$ 1.90
単球	0.1 $\pm$ 0.02	19.5 $\pm$ 2.47
リンパ球	0.2 $\pm$ 0.04	6.6 $\pm$ 1.27

表5 アダカラムの吸着特性

日本アフェリシス学会雑誌 18(1):117-131,1999 より引用

つき2クールまで算定できる。1クールは週1回、5週間にわたって算定できるが、劇症患者は第一週のみ週2回の施行が可能である。」とされている。すなわち、1回の活動期に対し、重症・難治患者では1クール目5回、2クール目も5回の計10回に対し、劇症患者では1クール目6回、2クール目5回の計11回の算定が可能である。また本法に用いる白血球吸着用材料は「血球成分除去に用いる白血球の内、特に顆粒球・単球を吸着除去するもの」とされている。

<回路図>

図7は、アダカラムによる顆粒球吸着を施行するための回路図である。DHPの基本的な回路図(図1)がそのまま適応可能である。図8は、アダカラムを簡便で、安全に操作するために考案された吸着型血液浄化装置「アダモニターMM6-N」である。この装置にはパネル型の専用回路が用意されており、いわゆる「回路を組み立てる」という煩雑さが無い。パネルを装置のハンガーに掛けて、血液ポンプにローリング部を巻き込み、静脈圧のモニターラインを装置受圧部に接続するのみで回路の装着が完了する。

<使用法および留意点>

・著者の施設での洗浄は、生理食塩液1Lを使用し、

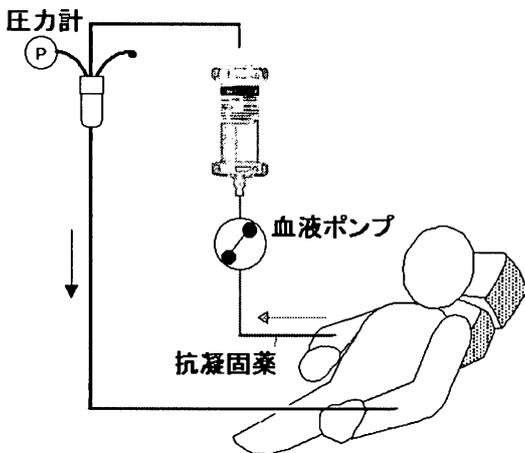


図7 アダカラムの施行図

をあまり吸着しないという高い選択性が確認されている<sup>7)</sup>。表4にアダカラムの仕様、表5に吸着特性を示した<sup>8)</sup>。顆粒球・単球はカラム通過前後で約20~25%程度が吸着されていることが確認されている。

<適応>

健保適用の概要は、「潰瘍性大腸炎の重症・劇症患者及び難治性患者に対し、活動期の病態の改善及び緩解導入を目的として行った場合に、1患者に

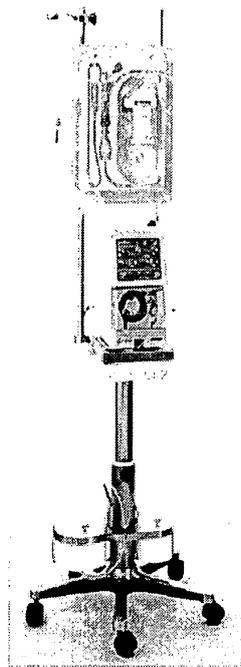


図8 アダモニターMN-6Nの外観

さらにプライミングとしてヘパリン5000単位を混和した生理食塩液1Lのうち500mLをプライミングに使用する。残った500mLのヘパリン加生理食塩液は、体外循環中に輸液ポンプを用いて毎時100mLの注入を行う。これにより、ヘパリンとして500単位/hr.の持続ヘパリンを投与することになる。初回量としてのヘパリン投与は、プライミング時に混和したヘパリン加生理食塩液の体外循環量に相当する約1000単位で代用している。出血が著しい場合は、抗凝固薬としてフサンを使用する。この場合、フサンの投与量は、毎時30mg/100mL・hrを基本量とし、適宜増減している。

・洗浄前のカラム内には、かなりのエアが混入しており、十分な気泡の除去を行っておく。不十分な場合は、静脈側のエアートラップが容易に空になる。メーカよる迅速な改善を要する。

・血液流量は30mL/min、循環時間は1時間が一応の目安である。潰瘍性大腸炎の活動期では連日の激しい下痢により脱水症状をきたしている患者も存在し、上腕静脈では30mL/minの確保が困難な場合も多い。この様な時は20mL/minに血液流量を低下させ、約1.5時間の灌流を行う。

・体外循環中は、カラムへの振動を与えないようにする。特に返血時は、残血を少なくするために、カラム全体にきり揉みやスウィング、エアでのフラッシュ等を加える事があるが、このような物理的な攪拌は、吸

着材からの再流出を招く可能性があるので行わない。

・返血は、生理食塩液400mL程度使用した生食置換返血法としている。回路と吸着カラムのプライミングボリュームは、実測すると約200mLであり、400mLの生食で置換しても体内への容量負荷は約200mLである。リンスバックに使用する生食量を100mLにして空気による押し出しを行った場合は、体内への容量負荷は約300mLとなり、かつ空気の誤入の危険性をともなうことから行うべきではない。

#### 2.4 白血球除去療法 (leukocytapheresis, LCAP)

LCAPは、体外循環によって患者末梢血液から炎症細胞や免疫担当細胞を除去することにより、病態の改善を図ることを目的とした治療法である。除去対象の白血球の種類によって、胸管ドレナージや遠心分離法によるリンパ球除去療法<sup>9)10)11)</sup>や前述の顆粒球吸着器による顆粒球除去療法 (GCAP)がある。

胸管ドレナージ法や遠心分離法は、術後の感染や手技の煩雑さ、反復治療の困難さ、大型装置の使用などにより広く普及するには至らなかった。その後白血球除去フィルターを用い、慢性関節リウマチ、SLE、多発性硬化症などの自己免疫疾患に臨床応用されてきた。<sup>12)13)14)15)</sup>

近年、炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎に対しても、前述の顆粒球吸着器「アダカラム」同様、「セルソーバE」(旭メディカル社製、図9)による白血球除去療法の有効性が明らかとなった<sup>16)17)</sup>。このフィルターは赤血球輸血の際に、赤血球と同時に体内に注入されてしまうフィブリン、血小板、白血球などの微小凝集物などを除去する血液フィルタを体外循環治療用にしたものである。リンパ球除去療法と異なり、フィルターを用いてリンパ球のみを選択的に吸着除去するのではなく、白血球分画のほぼ全体を非選択的に吸着している。図10に著者の施設において測定したセルソーバ (CS-100) の吸着特性データを示す。潰瘍性大腸炎患者5例に対し、血液流量50mL/min.、体外循環開始後15分、60分における吸着カラム入り口と出口での血球成分の除去率を算出した。セルソーバは、顆粒球、単球をはじめ他の分画においてもほぼ90%以上の除去率を有している。リンパ球においても60分値で58.5%の除去率であり、また血小板も吸着する。尚、今後さらにn数を増やした詳細な検討を要するが、図10に示したそれぞれの除去率は、60分値でWBC 89.3%、

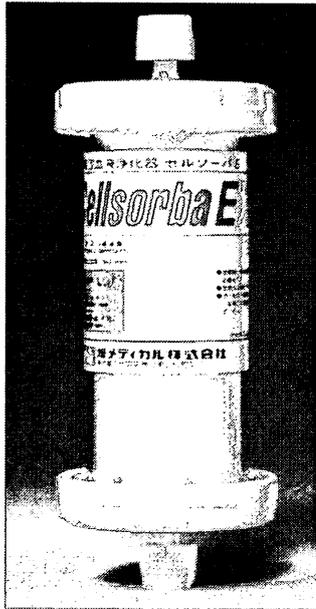


図9 セルソーバE(旭メディカル社)

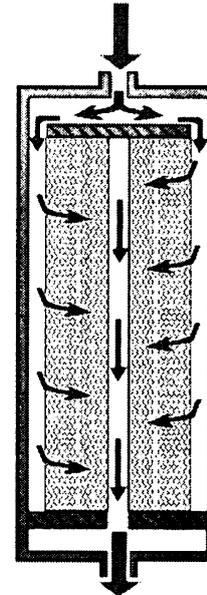
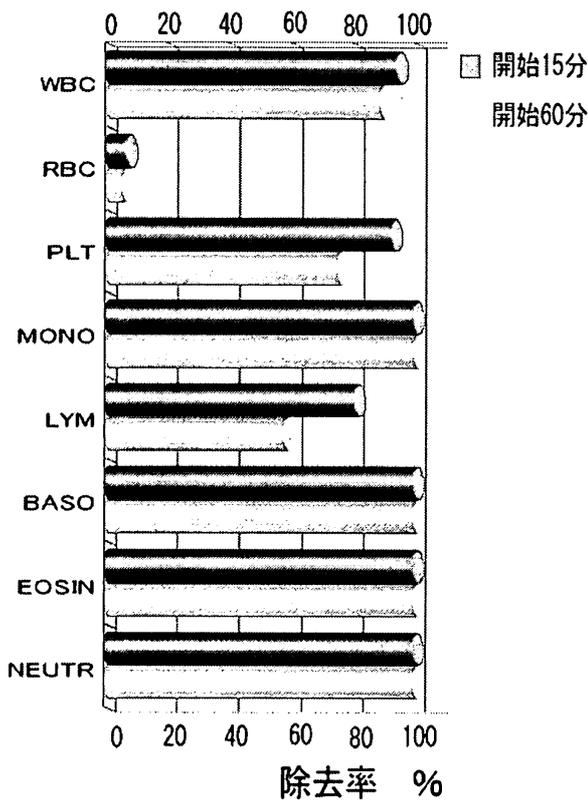


図11 セルソーバEの血液の流れ



Q<sub>B</sub> = 50mL/min n=5 セルソーバCS100  
 抗凝固薬：ヘパリン600U/hr  
 除去率% = (カラム前-カラム後) × 100 / (カラム前)

図10 セルソーバの白血球除去率

PLT 75.3%, MONO 100%, LYM 58.5%, BASO 100%, EOSIN 100%, NEUTR 100%であった。

＜構造・特徴＞

セルソーバEは、繊維径0.8~2.8 μmのポリエチレンテレフタレート製極細繊維を不織布にして、円筒状に巻きつけ、ポリカーボネート容器に充填したものである。カラム内に流入した血液は、いったん不織布の外側へ流れ、円筒状の不織布を通過し、カラム出口へと導かれる(図11)。

表6にセルソーバEの仕様を示した。

＜適応＞

潰瘍性大腸炎患者の活動期における緩解導入を目的に、白血球除去療法に使用される吸着型血液浄化器として、平成13年8月に製造承認が許可され、10月に潰瘍性大腸炎を対象に健康保険適応となった。

＜回路＞

セルソーバEによる直接血液吸着法の回路図は、図1と同様である。血液回路は血液透析か血漿交換回路の血液側回路と同じものでよい。

血液ポンプは、毎分30mLから60mL程度の低速での流量が安定して得られるもので血液処理量がわかるように流量積算計かタイマーがあれば血液処理量を積算する目安になる。

＜使用法および留意点＞

・血液回路とセルソーバEの接続は、セルソーバE

吸着材	形状	極細繊維不織布
	材質	ポリエチレンテレフタレート
	繊維径	0.8 ~ 2.8 $\mu$ m
容器	長さ	200mm
	外径	45mm $\phi$
	材質	ポリカーボネート
プライミング ボリューム		170mL
滅菌方法		$\gamma$ 線滅菌
充填液		注射用水

表6 セルソーバEの仕様

のラベルに表示されている矢印の方向に血液が流れるよう接続する。

・著者の施設における洗浄・プライミングの方法は、生理食塩液1500mLを毎分100mLの速度で洗浄し、プライミングは、メシル酸ナファモスタット(商品名、フサン)50mgを5%ブドウ糖で溶解後に500mLの生理食塩液に混入し、これを回路およびセルソーバ内へ100mL程度充填する。尚、抗凝固剤加生理食塩液が400mL残るが、これを体外循環中に持続投与する抗凝固薬として用いる。

・抗凝固薬の持続投与は、プライミングで使用した抗凝固薬加生理食塩液を使用する。毎時300mLの注入速度で回路の動脈側へ注入するが、前述の濃度設定から、フサンの場合は、(50mg/500mL)×300mL=30mgを毎時投与する。投与量は、カラム内の目詰まりや残血の状況より適宜調整する。抗凝固薬の注入方法は、シリンジポンプを用いる場合と輸液ポンプを用いる場合があるが、経験的にシリンジポンプを用いるよりも、輸液ポンプを用いた方が吸着器内の目詰まりや凝固は少ない。これは、輸液ポンプを用いて投与した場合は、毎分50mLの血液流量に対し、抗凝固薬加生理食塩液が毎分5mL加えられる希釈効果と回路内での抗凝固薬の十分な混和が行われるためと思われる。

・血液流量は毎分50mLで、1時間灌流する。血液流量が十分得られない場合も珍しくないが、このような時は、時間を延長することにより血液処理量を達成する。1回の治療で処理する血液量は、2000~3000mLを目標にする。

・体外循環中の副作用では、経験的に開始30分以内と終了時に血圧の低下、吐気、体熱感などの症状をみることがある。この時間帯には特に注意深い観察が必要である。症状の発現を見た場合は、血液流量を20~30mL/minへと低下することで軽減する。

・体外循環中は、セルソーバの入口圧と出口圧をモニターする。差圧が増大する傾向にある時は、目詰まりを疑い、生理食塩液をフィルター内に流し目詰まりの状態を確認する。差圧が100mmHgに達するような場合は、フィルターの目詰まりはほぼ確実に、直ちに生理食塩液を注入し血液の回収に努める。いったん差圧が大きくなるとその進行は急速で、返血不可能な状態までに至ることがある。

・血液流量が50mL/min以下での灌流では、体外に取り出された血液が再び体内へ戻るまでに数分以上の時間になることがある。抗凝固薬としてフサンを用い、血流量が得られない場合は、投与量を増やすなどの処置を講じ、血液凝固には十分注意する。

・体外循環中は、カラムへの振動を与えないようにする。特に透析などの返血時は、残血を少なくするために、カラム全体に錘揉みやスウィング、エアーでのフラッシュ等を加える事があるが、このような物理的な攪拌は、一旦は吸着した白血球が再流出してくる可能性があるため、禁忌である。

・返血は、生理食塩液300~400mLを使用した生食置換返血法としている。空気による押し出しは、体内への空気誤入の危険性をともなうことから、行うべきではない。

## 2.5 $\beta_2$ ミクログロブリン吸着器

長期血液透析患者の合併症として、透析アミロイド症が高い頻度で発症する。透析アミロイド症の起因物質として、 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ MG)が高値を維持するためとされており<sup>18)</sup>、積極的に除去すべき物質としてハイパフォーマンスタジアライザーを用いたHDFが盛んに行われている。

「リクセル」(鐘淵化学工業社製、図12)は、透析アミロイド症の起因物質である $\beta_2$ MGを選択的に除去する吸着器である。通常は、血液透析時にダイアライザーの前に直列に接続して使用され、より強力な $\beta_2$ MGの除去手段として普及している。

### <構造・特徴>

リクセルは容積350mLのカラムにヘキサデシル基(炭素数16の直鎖アルキル基)をリガンドとする約460 $\mu$ mの多孔質セルロースビーズを充填した吸着器で

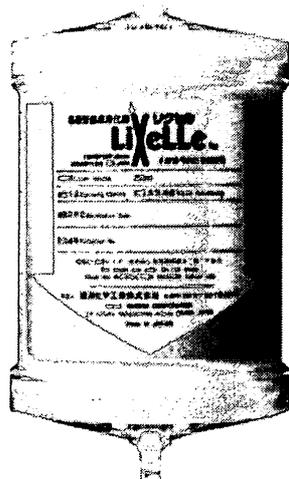


図12 リクセル（鐘淵化学工業）

材質および 充填容積	吸着体:ヘキサデシル基をリガンドとする セルロースビーズ (350mL、粒径約460 μm)
カラム本体	ポリカーボネート 内寸:70mm(径)×90mm(高さ)
滅菌方法	高压蒸気滅菌
充填液	クエン酸とクエン酸ナトリウムの混合水溶液(pH6.4)

表7 リクセルの仕様

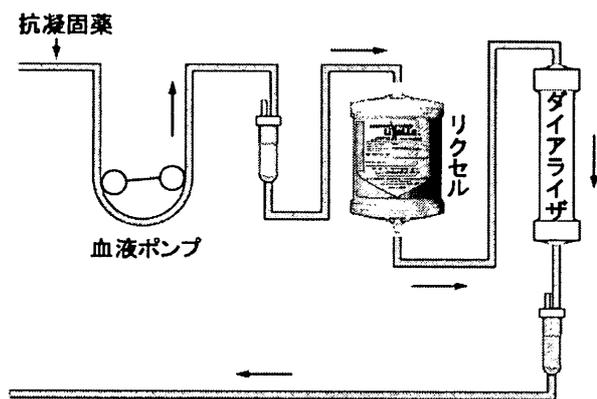


図13 リクセルの施行図

健康保険上では、リクセルは、関節痛を伴う透析アミロイド症で、a. 手術または生検により $\beta_2$ MGによるアミロイド沈着が確認されている、b. 透析歴が10年以上であり以前に手根管解放術を受けている、c. 骨嚢胞像が認められる等のいずれの要件も満たしている患者に対し、透析との併用で用いた場合に、一年を限度として算定できる。また、一旦使用を終了した後も、症状の再発を見た場合は、さらに一年を限度として算定が可能である。

<回路図>

通常は血液透析と直列に接続して使用される。図13に回路図を示した。

<使用法および留意点>

- ・リクセル内はクエン酸が充填されているため、洗浄の際はダイライザーに直接クエン酸が流入することがないように、ダイライザーとは別々に洗浄を行う。
- また、生理食塩液の注入速度は、100mL/min.以下とし、生理食塩液との十分な置換を行う。

- ・回路との接続は、ラベルに記された矢印に従って血液が流れるよう接続する。

- ・リクセルの体外循環量はS35で177mLであり、透析との併用により体外循環量が増大するため、低体重者への使用にあたっては、ダイライザーやリクセルを小容量のものを使用する等の配慮が必要である。

- ・透析単独時よりも血圧が低下し易い傾向がある。これは各種昇圧物質の吸着実験においてエンドセリ

透析器と直列に接続し血液透析と同時に使用される。充填されている容量の違いからセルロースビーズが350mL充填されているS35と150mL充填されているS15の2種類がある。リクセルS35の仕様を表7に示した。

リクセルはリガンドの疎水性とビーズ表面細孔による篩効果により $\beta_2$ -MGを選択的に吸着する。また、 $\beta_2$ -MG以外にも分子量約4,000から20,000の中分子ペプチドやタンパク質を吸着すること、分子量4,000以下のペプチドは分子量の低下に伴い、また分子量20,000以上のタンパク質は分子量の増加に伴い吸着性が低下すること、分子量1,000以下の低分子物質や電解質は吸着されにくい<sup>19)</sup>。

<適応>

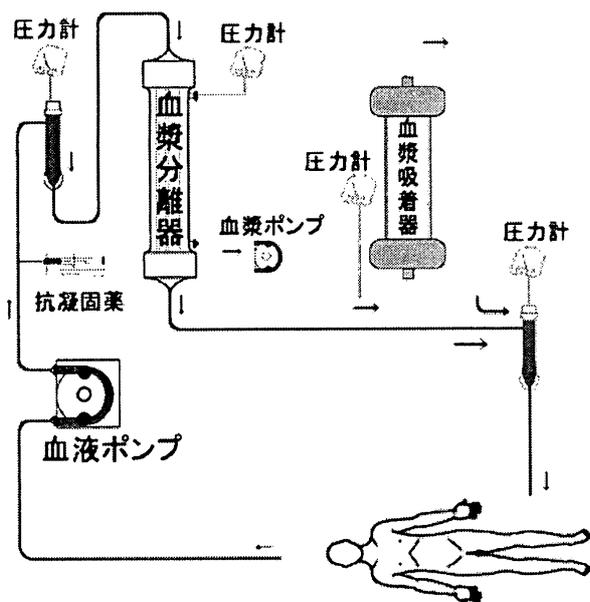


図14 血漿吸着の標準的回路図

ンが著明に吸着されたとの報告があることから<sup>20)</sup>, このことが血圧低下に関与している可能性もある. 尚, カラム前後でのブラジキニンの産生亢進は認められていないと報告されている<sup>21)</sup>. 血圧の低下が著しい場合は, 体重増加の大きい週初めのリクセルの使用を避ける, 開始時は除水せず数分間血液のみを循環し, 除水をしないで様子を見る, ダイアライザをより小さいものに変更する, 降圧剤の休薬, 昇圧剤の投与, 高ナトリウム透析などの工夫が必要となる場合がある.

### 3. 血漿吸着 (plasma adsorption)

血漿分離器で分離した血漿を二次処理する方法として二重膜濾過法と血漿吸着法がある. 二重膜濾過法は, 膜の細孔を通過できる物質と通過できない物質とにふるい分ける原理により物質を除去するが, 分離した血漿を吸着カラムに流し病因関連物質を特異的, 選択的に吸着除去する方法が血漿吸着法である.

血液の一次処理としての血漿分離器による血漿分離は単純血漿交換法や二重膜濾過法における血漿分離と同じである. 分離した血漿は, 二重膜濾過法では, 用いる血漿成分分画器の膜孔径の違いにより

により処理されるが, 血漿吸着法では, 吸着物質を標的にした選択性の高い吸着除去を行うため, それぞれの吸着カラムがもつ吸着特性を十分把握した上で慎重に使用する必要がある.

#### 3.1 一般的な回路構成

血漿吸着を施行する際の一般的な回路構成を図14に示した.

血漿吸着では, 回路や吸着器を含めた体外循環量は400mL以上になることもあり, 回路は可能な限り低容量にすることが望ましい. しかし, 近年では血漿吸着に限らず, 他のアフェリシスにおいてもほとんどの装置が専用回路を使用しなければならないため, 手動装置を用いる場合を省き, 症例に合わせた回路の創意工夫は, 装置の自動制御に影響する事もあり安全性に問題が出てくる可能性がある. 尚, 各メーカーの装置毎における血漿吸着回路については, 各装置の項を参照していただきたい.

#### 3.2 血漿吸着器使用上の留意点

血漿吸着を行う際に把握しておくべき事として, 一般的には, ・吸着器の洗浄・プライミング法, ・抗凝固薬の種類と投与量, ・吸着器への血漿灌流速度, ・血漿処理量, ・返血方法などがあげられる. 血漿吸着器は個々の製品により取り扱い方法が異なることが多いため実際の使用にあたっては, メーカーが添付する取扱説明書を必ず熟読する. なかでも血漿灌流速度, プライミング液の種類, 抗凝固薬の量, 血漿処理量, 返血法などは, 十分に把握しておく.

表8に各種血漿吸着器の特徴について概略的にまとめた.

##### a. LDL 吸着器(リポソーバ, 鐘淵化学工業, 図15)

多孔質セルロースゲルの担体にデキストラン硫酸を固定しリガンドとしたもので, 陰性荷電を有するデキストラン硫酸ゲルと陽性に荷電しているLDL表面のアポ蛋白Bが静電結合することを利用して, LDL, VLDLを選択的に吸着する<sup>22)</sup>. 吸着器はLA-40とLA-15の2種類用意されている. LA-15は吸着器の容量が小さく, プライミングボリュームは, 約150mLである. 通常2個のLA-15を全自動型の専用装置MA-01やMA-02を使用し, 賦活化を交互に行いながら連続的な任意の量の吸着処理が可能である. しかしMA-01, MA-02がなく用手法で行う場合, 反復して行われる賦活化

製品名	メーカー名	標的吸着物質	リガンド	適応される疾患名
リポソバ LA-15 LA-40	鐘淵化学工業	LDLコレステロール	デキストラン硫酸	難治性高コレステロール血症 閉塞性動脈硬化症 巣状糸球体硬化症
イムソバ PH-350	旭メディカル	リウマチ因子、免疫複合体、抗DNA抗体	フェニールアラニン	悪性関節リウマチ、SLE ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
TR-350		抗AchR抗体、免疫複合体	トリプトファン	重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
セレソープ	鐘淵化学工業	抗カルジオレピン抗体、抗DNA抗体、免疫複合体	デキストラン硫酸	SLE 抗カルジオレピン抗体症候群
メディソバ MG-50	クラレ	抗AchR抗体	シビレイイ合成ペプチド	重症筋無力症
ブラソバ BR-350	旭メディカル	ビリルビン、胆汁酸	スチレン-ジ-ビニルベンゼン共重合体	術後肝不全、劇症肝炎、高ビリルビン血症
メディソバ BL-300	クラレ	ビリルビン、胆汁酸	スチレン-ジ-ビニルベンゼン共重合体	術後肝不全、劇症肝炎、高ビリルビン血症
ブラソバN	旭メディカル	昏睡物質、薬物中毒物質、ビリルビン、胆汁酸	石油ピッチ系ビーズ炭	肝性昏睡、薬物中毒

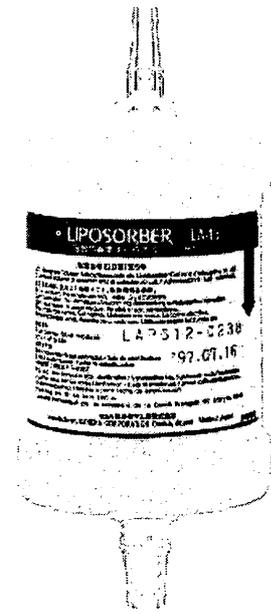


図15 リポソバLA-15 (鐘淵化学工業)

表8 各種血漿吸着器の特徴

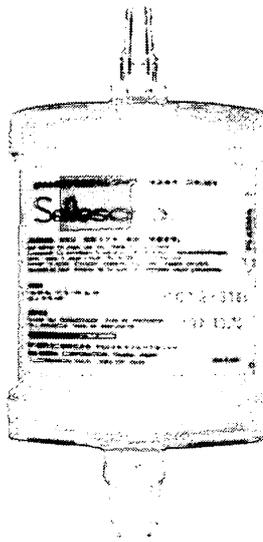


図16 セレソープ (鐘淵化学工業)

も吸着するため、プライミングには、ハルトマンーリンゲル液などのCaイオンを含んだものを使用する。

・リポソバ内の血漿は、生理食塩液の置換による返血漿を行う。空気による返血漿は吸着カラム内でのエアロックを引き起こすために不可能である。

・ACE阻害薬を服用中の患者に本吸着器を用いるとショック症状を呈する場合がある<sup>23)24)</sup>。これは、ACE阻害薬によるブラジキニンの分解抑制作用によるものとされており、重篤な場合はアナフィラキシー様ショックに至るケースもある。この種の降圧剤を服用している患者については、前もって服用を中止し、十分なwash outが必要である。また、ブラジキニンの産生を抑制するフサンを抗凝固薬として使用することも有用である。

**b. セレソープ (鐘淵化学工業, 図16)**

リポソバと同じリガンドと担体からなる。分子量300~500万のLDL吸着量を減らし、分子量16万程度の抗DNA抗体や抗カルジオレピン抗体の選択的な吸着性を得るために、多孔質担体の孔径を小さくしている<sup>25)</sup>。

LDL吸着器LA-15と同様に全自動型専用装置MA-01またはMA-02に装着して使用されるものである。

が繁雑すぎて実用的でないために、用手法による操作ではLA-40が使用される。

**<使用上の留意点>**

- ・デキストラン硫酸ゲルは、陽イオンであるCaイオン

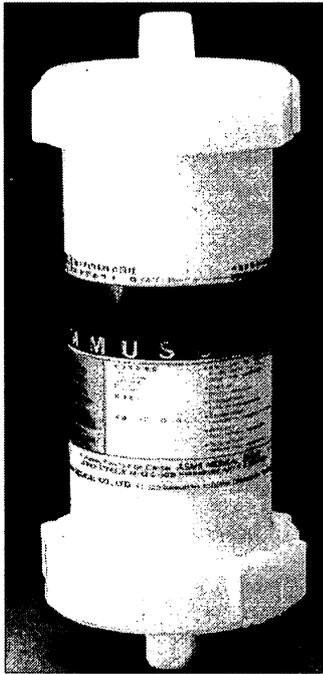


図17 イムソーバPH-350  
(旭メディカル)

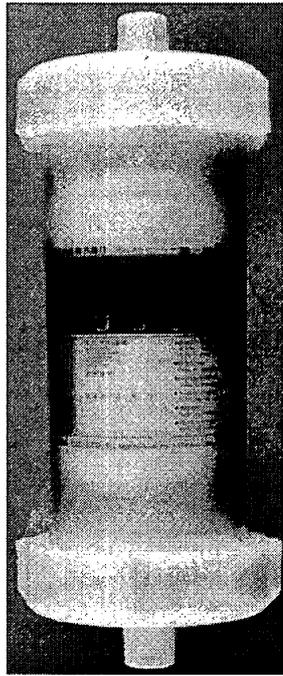


図18 イムソーバTR-350  
(旭メディカル)



図19 メディソーバMG-50  
(クラレ)

吸着材は、リポソーバと同じデキストラン硫酸を固定化したもので、前述したようなACE阻害薬を服用中の患者では、ショック症状を呈する場合がある。セレンゾーブにおいてもリポソーバと同様な注意と対策を要する。

#### c. イムソーバ PH-350 (旭メディカル, 図17)

多孔質PVAゲルを担体に、リガンドとして疎水性アミノ酸であるフェニールアラニンを固定化している。吸着原理は疎水的相互作用による吸着であり、主に免疫複合体、抗DNA抗体、リウマチ因子などを吸着除去する<sup>26)</sup>。悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、Guillain Barre症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、多発性硬化症等に適応がある。

イムソーバ内の血漿は空気によって返血漿を行う。これはいったん吸着された物質が生理食塩液によって再び脱着し患者へ戻ってしまう可能性を否定できないためである。

#### d. TR-350 (旭メディカル, 図18)

多孔質PVAゲルを担体に、リガンドとしてトリプトファンを固定化している。

免疫複合体、抗DNA抗体、リウマチ因子等の他、抗アセチルコリンレセプター抗体も効率よく吸着する<sup>27)</sup>。重症筋無力症、Guillain Barre症候群、慢性炎症

性脱髄性多発根神経炎、多発性硬化症等の神経筋疾患がよい適応である。TR-350は、フィブリノーゲンもよく吸着されるため<sup>26)</sup>、出血傾向のある患者に連日使用する場合は、注意が必要である。このため、改良型としてTR-350Sや小型化したTR-250が開発されている。

・ブラジキニンがTR吸着材の陰性荷電により産生されるため、アンギオテンシン変換酵素阻害剤との併用は、避けなければならない<sup>28)</sup>。

・血漿処理量が2Lを越えると自己抗体の脱着、解離が生じるので、これ以上の血漿処理は行わない<sup>29)</sup>。

・血漿処理量が1.2~1.5Lを越えると、C5aやブラジキニンが産生され<sup>29)</sup>、血圧低下や種々の症状発現の原因になるので血漿灌流速度を下げるなどの処置を講ずる。

・カラム内の返血漿は、カラム内を空気により置換する方法で行う。生理食塩液を流した場合は、吸着された抗体が流出してくる可能性がある。

イムソーバ PH および TR は、適応や使い分けが明確に区別しにくいと云われていたが、各吸着材の吸着特性が明らかになるつれ、今日では TR は免疫性神経疾患に、PH は膠原病、自己免疫疾患に多用されている。



図20 プラソーバBR-350  
(旭メディカル)



図21 メディソーバBL-300  
(クラレ)

**e. メディソーバ MG-50 (クラレ, 図 19)**

シビレエイ合成ペプチドをリガンドとした生物学的吸着材で, 抗アセチルコリンレセプター抗体を吸着する。重症筋無力症が適応となる<sup>30)</sup>。

洗浄は, 吸着器本体に生理食塩液1000mLを流し, ヘパリン加生理食塩液1000mLをプライミングに用いる。吸着カラム内の血漿は, 生理食塩液による置

換, 空気の注入いずれも返血漿が可能であるため, 操作上における安全性の点では, 生食置換法によるべきであろう。

**f. プラソーバ BR - 350 (旭メディカル, 図 20)**

陰イオン交換樹脂であるスチレンジビニルベンゼン共重合体を吸着材としている。陰性に荷電している胆汁酸やビリルビンを吸着・除去する。劇症肝炎, 術後肝不全に適応がある。

吸着器本体は, 洗浄として生理食塩液1000mLを, プライミングとしてヘパリン加生理食塩液1000mLを使用する。プラソーバBR-350は, ヘパリンを一部吸着するためにプライミングに使用するヘパリン加生理食塩液は3~5U/mLの若干高めのヘパリン濃度とする。

プラソーバ内の血漿は, 空気によって返血漿を行う。これは, いったん吸着された物質が生理食塩液によって再び遊離し患者へ戻ってしまう可能性を危惧するためである。

**g. メディソーバ BL - 300 (クラレ, 図 21)**

プラソーバBR-350と同様に陰イオン交換樹脂であるスチレンジビニルベンゼン共重合体を吸着材としているが, 吸着材ビーズにPoly-HEMAコーティングを施している。

吸着器本体には, 洗浄として生理食塩液1000mlを流し, さらにヘパリン加生理食塩液1000mL(1~2U/mL)で充填する。

吸着カラム内の血漿は, 生理食塩液の注入または空気注入のいずれでも返血漿が可能である。

#### 4. おわりに

吸着材は, 工学的な研究開発により飛躍的な発展をみせている。従来から化学工学の領域で用いられていた活性炭やイオン交換樹脂の医療への応用に始まり, 現在では標的物質を定め, 特異的, 選択的に吸着する手段としてアフィニティ吸着剤が主流となっている。吸着物質の選択性が高いと云うことは, 除去すべき物質を効率よく吸着するカラムを間違いなく選択し使用しなければ, 目的とする治療効果が十分に得られないという結果に終わる。

今後この領域の一層の発展が期待されるが, 各種の吸着カラムの特徴を理解し, 安全で効果的な治療が難病に苦しむ患者に提供されることを願ってやまない。

## 文 献

- 1) Yatzidis HA: A convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment for endogenous and exogenous intoxications. *Eur Dial Transplant Assoc* 1:83,1964
- 2) Chang TMS: Removal of endogenous and exogenous toxins by a microencapsulated absorbent. *Can J Physiol Pharmacol* 47:1043,1969
- 3) van Deventer, S.J.H. et al: Endotoxemia: An early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 1:605,1988
- 4) Ziegler, E.J. et al: Treatment of gramnegative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N.Engl.J.Med.* 307: 1225,1982
- 5) 公文啓二, 他: 多臓器不全(MOF)に対する血漿交換の効果. *ICUとCCU* 8:601-608, 1984
- 6) 小玉正智, 他: エンドトキシン除去用ポリミキシンB固定化繊維充填カラム(PMX)の設計, 性能評価および臨床における有用性評価. *基礎と臨床* 28(5):1421-1432,1994
- 7) 米川元樹, 他: 癌治療を目的とするExtracorporeal Granulocyte/Lymphocyte Regulation Systemの開発. *人工臓器* 21(3): 1163-1167, 1992
- 8) 下山孝, 他: 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験—. *日本アフェレシス学会雑誌* 18(1): 117-131, 1999
- 9) Pearson, C.M. et al: The role of the lymphocyte and its products in the propagation of joint disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 256:15-168,1975
- 10) Nyman, K.E. et al: Thoracic duct drainage in systemic lupus erythematosus with cutaneous vasculitis. *Arthritis Rheum.* 20:1129-1133,1977
- 11) Indiveri, F. et al: Lymphocytapheresis in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical and immunological studies. *Int. J of Artif Organs* 8: 147-15,1985
- 12) 日高康雄, 他: 新しく開発された白血球除去器を用いた膠原病自己免疫疾患に対するリンパ球除去療法の試み. *人工臓器* 19(2): 965-968,1990
- 13) 藤田 新, 他: 特集プラズマフェレシス. 技術・生体反応(2)Lymphocytapheresis. *臨床透析* Vol.6 No6: 707-712,1990
- 14) 橋本博史, 他: 全身性エリテマトーデスにおけるLymphocytapheresisについて. *臨床血液* 26:1892-1897,1985
- 15) 石垣泰則, 他: 吸着カラムを用いたLymphocytapheresisによる多発性硬化症の治療—visual evoked potentialによる評価. *神経内科* 31:480-486,1989
- 16) Sawada K, et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30:322-329,1995
- 17) 澤田康史, 他: 潰瘍性大腸炎における白血球系細胞除去療法. *日本アフェレシス学会雑誌* 18(1): 99-104,1999
- 18) Gejyo F, et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta-2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706,1985
- 19) 中谷勝, 他: 透析アミロイドーシス治療用直接血液灌流型吸着器「リクセル」の吸着特性. *人工臓器* 27(2): 571-577,1998
- 20) 高田茂和, 他: O-588  $\beta_2$ microglobulin選択的吸着器(リクセル)における各種昇圧物質吸着性の検討. *日本透析医学会雑誌* 31 Supplement: p644, 1998
- 21) 谷口卓, 他: O-593  $\beta_2$ M吸着カラム(リクセル)の副作用対策と1年後評価. *日本透析医学会雑誌* 31 Supplement: p645,1998
- 22) 谷敏孝, 他: 血液吸着装置の開発. *医科器械学* 58:266-273, 1988
- 23) Olbricht CJ, et al: Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulfate, and ACE inhibitors. *Lancet* 340:908-909,1992
- 24) Koga N, et al: Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *ASAIO Journal* 39:288-291,1993
- 25) 久津木英俊, 他: 抗原・抗体及び合成リガンドを用いた選択的吸着療法: 特に抗DNA抗体吸着について. *日本アフェレシス学会雑誌* 16(2): 327-335,1997

- 26)山崎善弥,他:吸着法—免疫吸着法. 日本臨床42(8):1784—1795, 1984
- 27)澁谷統壽,他:血漿交換療法の実際—重症筋無力症—免疫吸着カラムによる新しい治療. 治療66(12):49-55, 1984
- 28)野村岳志,他:血漿吸着中に循環虚脱に陥った重症筋無力症の一症例. ICUとCCU16(9):899-904, 1992
- 29)澁谷統壽,他:免疫吸着材の吸着特性. Clinical Engineering 2:335-338, 1991
- 30)谷原正夫,他:重症筋無力症の抗原特異的免疫吸着療法—I, アセチルコリン受容体の部分合成ペプチドを固定化した吸着材の作成. 人工臓器18:15, 1989