

置換液の使用法と至適濃度設定法

江 口 圭

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. はじめに

近年、膜分離技術の進歩や選択的吸着剤の開発により、アフェレーシス療法は種々の疾患に対して日常的に行われている。これらのアフェレーシス療法の中で、単純血漿交換法(PE)は血液製剤を主成分とする多量の置換液を必要とし、二重膜濾過法(DFPP)においても血液製剤の使用量削減には成功したものの、細孔径の小さい(目の細かい)分画器を使用した際には、相当量のアルブミンの喪失が問題とされている¹⁾。

現在のアフェレーシス療法に望まれるべき要素を考えると、第一は治療効果としての原因(関連)物質の除去および欠損物質の補充であり、第二は血漿タンパク除去にともなう低血圧症状等を防止した安全な治療の施行であろう。この意味において、置換液の量と濃度の設定は非常に重要な要素であり、治療の質に大きくかかわってくる。

そこで本稿では、原因(関連)物質の除去率や主にアルブミンの収支バランスに着目した適正な置換液の量と濃度の設定法について言及する。

2. 置換液の種類

血液製剤^{2),3),4),5),6),7)}は、血液そのものである全血製剤、血液の各成分を分離した血液成分製剤、血漿タンパクを分離精製した血漿分画製剤に大別される。これらのうち置換液として使用されるものを列挙する(表1)。

2.1 ヒト血漿製剤(血液成分製剤)

a. 新鮮凍結血漿(FFP:fresh frozen plasma)

キーワード：置換液、新鮮凍結血漿(FFP)、ヒト血清アルブミン、置換液作製法、置換液の選択、副作用、置換液濃度設定、置換液量設定

採血後4時間以内のヒト血液200mL、400mLから遠心分離により得た血漿、もしくは血液成分採血で採取した血漿を混合することなく、-20℃~-40℃に凍結したものである。各種凝固因子が温存されていることから、凝固因子の補充や循環血漿量減少の改善と維持を目的に使用される。有効期間は1年で、容量は80mL、160mL、450mLの3種類あり、CPD液あるいはA CD-A液を含む。さらに本剤は、80mLあたり約0.8gのNaCl(170mEq/l)を含有する。

b. 新鮮液状血漿

FFPと同様な方法にて分離された血漿を凍結せず4℃下で保存したもので、凝固因子はほぼ完全に保たれている。使用期限が12時間と短いため、大量に使用する置換液としては実用的でない。

2.2 血漿分画製剤

a. ヒト血清アルブミン

低温エタノール分画法により、ヒト血漿中のアルブミンを分離精製し、ウィルス不活化の目的にて60℃、10時間の加熱処理を施したものである。しかし、感染の危険性を完全に否定できたわけではない。FFPと比べると感染症の危険性が低く、抗原となりうるタンパク成分も少ないため、アレルギー反応が起きにくい。

さらに、本剤は量的な入手が容易であり、凍結を避けた30℃以下で保存することにより、2年間の有効期間をもつ。容量は20mL、50mLの2種類があり、アルブミン濃度は5%、20%、25%の3種類が精製されている。添加物として、アセチルトリプトファンナトリウム、カプリル酸ナトリウムを含有する。

b. 加熱ヒト血漿タンパク(PPF: plasma protein fraction)

上述のヒト血清アルブミンと同様な方法にて分離し、加熱処理を施したものである。5%の血漿タンパク、4.4%のアルブミン、少量のグロブリンを含有するが、凝固因子は全く含まれていない。

c. 免疫グロブリン製剤

ヒト血漿製剤 (血液成分製剤)	新鮮凍結血漿 (FFP:fresh frozen plasma)
	新鮮液状血漿
血漿分画製剤	ヒト血清アルブミン
	加熱ヒト血漿タンパク (PPF:plasma protein fraction)
	免疫グロブリン製剤
	凝固因子製剤
代用血漿製剤 (膠質輸液剤)	修飾ゼラチン
	デキストラン
	ヒドロキシエチルデンプン

表1 置換液の種類

低 γ グロブリン血漿をとまなう疾患の易感染症や重度感染症の改善, オプソニン効果を期待して投与される。また, アルブミンを置換液とした頻回かつ多量のPE後に生じる二次的な低 γ グロブリン血症に対して, 静注用の本製剤を使用することがある。しかし, 本来は各疾患に由来する病態を認めた際に投与すべきものであり, アフェレーシスにおける置換液として画一的に使用すべきものではない。

d. 凝固因子製剤

凝固因子の低下に基づく出血傾向が認められた際に, 凝固因子の補充を目的に投与される。上述のグロブリン製剤同様, アルブミンを置換液とした頻回かつ多量のPE後に生じる二次的な凝固因子の減少に対して, 本製剤を使用することがあるが, 画一的に使用すべきものではない。

2.3 代用血漿製剤(膠質輸液剤)

本来, 熱傷・外傷・出血性ショック時の緊急かつ一時的な血漿増量剤として開発されたものである。安価で大量の入手が可能であり, 感染症の危険性もなく, 膠質浸透圧維持作用をもつことから, 血液製剤の代用または削減を目的に使用される。しかし, 体内では代謝・排泄されるため作用時間は比較的短かく, 血中に長時間留まることはない。さらに, 腎障害などの臓器障害を招く危険性もあることから, 大量かつ頻回の使用は避けるべきである。

a. 修飾ゼラチン

動物性コラーゲンより精製された, 分子量3万～4万のゼラチン製剤である。

b. デキストラン

細菌由来のポリサッカライドからつくられ, 低分子デキストラン(分子量4万)と高分子デキストラン(分子量7万)がある。

c. ヒドロキシエチルデンプン

アミローシスとアミロペクチンから構成される多糖類の植物由来デンプンを用いた, 分子量3万5千～10万の製剤である。

3. 置換液の作製法

置換液の種類を上述したが, これらのうち臨床にて多用されるのは, ヒト血清アルブミンと新鮮凍結血漿(FFP)である。両製剤を用いた置換液の作製法を以下に述べる。

3.1 ヒト血清アルブミン

本剤は, 乳酸加リンゲル液, 生理食塩液, 5%ブドウ糖液, 代用血漿製剤などにて希釈調整し使用する。本剤は, 細菌の増殖に好適なタンパク質を含み, 保存剤を含まないため, 一度開封した製剤の残液は細菌汚染のおそれがあるので廃棄すること。

本剤を置換液とした頻回かつ多量のアフェレーシス療法は, 低 γ グロブリン血症や凝固因子の低下を招くことがある。

3.2 新鮮凍結血漿(FFP)

本剤は, バッグ内容物が凍結状態であるため, 衝撃に対して非常にもろく, 粗雑に扱うと破損しやすい。溶解に際しては, 外観上の異常(裂孔など)がないかを十分に確認し, 接続部を不潔にしないために別の袋に入れて加温する。恒温槽の温度はタンパク変性を避けるため30～37℃とし, 解凍後は3時間以内に使用する。一度溶解したものを再凍結してはならない。

PEでの実際の使用にあたっては, 1000mL～3000mL程度の滅菌バッグに移し替え, 輸血用フィルタを用いて微小凝集塊や残存細胞成分を除去して投与する。

4. 治療法／置換液の選択

4.1 治療法の選択

a. PE の選択

以下の場合に選択される。

- ・病因(関連)物質がアルブミンと結合している場合。
- ・アルブミンと同分画に分布しているためにアルブ

病原体
HBs抗原, HBc抗体, HCV抗体
HIV-1抗体, HIV-2抗体
HTLV-1抗体
梅毒血清学的検査
HIV, HBV, HCVについての核酸増幅検査
その他
肝機能検査 ALT(GPT)
ABO式血液型
Rho(D)血液型
赤血球不規則抗体

表2 日本赤十字社のスクリーニング検査項目(一例)

ミンとの分離が困難な場合.

・病因(関連)物質が同定されていない場合.

・肝不全にともなう血液凝固因子欠乏症に対する凝固因子の補充やオプソニン効果改善への期待を目的とする場合.

b. DFPP の選択

除去すべき病因(関連)物質が, アルブミンより分子量の大きいグロブリン分画や脂質分画などに同定されている場合に選択される.

4.2 置換液の選択

a. PE の置換液

一般に, 自己免疫疾患に代表されるような病因(関連)物質の除去のみを目的とする場合は, 希釈調整したヒト血清アルブミンを用いる.

肝不全の血液凝固因子欠乏症に対する凝固因子の補充を目的とする場合は, FFPを用いる.

b. DFPP の置換液

循環血漿量および膠質浸透圧の維持を目的として, 希釈調整されたヒト血清アルブミンを用いることが多いが, 血漿分画器の種類(アルブミンのふり係数が1に近いもの)によっては, 置換液として血液製剤を全く使用しない場合もある.

5. 置換液にともなう副作用

5.1 感染症

現在臨床に供給されている血液製剤は, スクリーニング検査⁸⁾を通過したもののみであり, 不適当なものとは除外されている. しかし, まれに(0.1%未満)B型・C型等の肝炎ウイルス, HIV-1, HIV-2に感染することがある. また, HTLV-1, エプスタイン・バーウイルス, ヒトパルボウイルスB19, マラリア原虫等に感染する危険性も完全には否定できない.

ゆえに, その使用にあたっては, 他に代替する治療法がなく, その有効性が危険性を上回ると判断され, 患者やその家族への十分な説明後の同意を得てから行うこととされている.

一例として, 日本赤十字社のスクリーニング検査項目を表2に記す.

5.2 クエン酸反応

FFP中には原血液由来のCPD液(ヒト血液:CPD液=7:1), あるいはACD-A液(ヒト血液:ACD-A液=7~16:1)が含まれるため, 多量に投与すると血中のカルシウムイオンがキレートされ低カルシウム血症に陥ることがある. CPD液, ACD-A液の各組成を表3に記す.

クエン酸中毒^{2,9)}の症状は, 初期には口唇・四肢末梢のしびれ感, 体のこわばり, 寒気, 気分不快にはじまり, 悪心, 嘔吐をとめない, 重篤になると痙攣, 意識喪失もある.

クエン酸は体内に入ると, 肝, 腎により速やかに代謝され, 肝では正常体温下で40g/dayあまりのクエン酸が処理されるといわれている. しびれ感などの軽度な症状は, 血清クエン酸濃度が50mg/dL程度, クエン酸の輸注速度で60mg/kg/hr以上になると発症し, さらに, 血清クエン酸濃度が100mg/dL以上, クエン酸の輸注速度で100mg/kg/hr以上になると重症化する. 特に, 肝不全においてはクエン酸の代謝能が低下しているため重症化するケースが多い.

対策として, 血液透析併用とカルシウム製剤持続静注の2法がある. 著者らは, FFP中のクエン酸の除

組 成	CPD 液 (100mL 中)	ACD-A 液 (100mL 中)
クエン酸ナトリウム	2.63g	2.2g
クエン酸	0.327g	0.8g
リン酸二水素ナトリウム	0.251g	-
グルコース	2.32g	2.2g

表3 CPD液, ACD-A液の組成

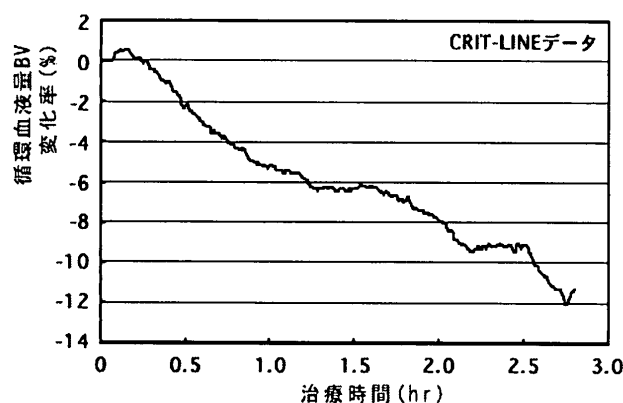


図1 DFPP施行時循環血液量の変動

去、および高ナトリウムの除去、イオン化カルシウムの補充などの電解質補正の意味も含め、前者を採用している。後者は体外循環路が煩雑にならず簡便だが、カルシウム製剤の投与量の設定(クエン酸中和量のバランス)が難しい。

5.3 免疫学的副作用

a. ショック・アナフィラキシー(様)反応

まれに(0.1%未満)、ショック症状や呼吸困難、胸内苦悶、皮膚紅潮、血管浮腫、喘鳴などのアナフィラキシー(様)反応があらわれることがある^{8,10)}。初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈などに始まり、多くの場合輸注開始10分以内に発現するため、ただちに適切な処置を行う必要がある。

b. 過敏症

蕁麻疹、発心、発赤、発熱、掻痒感、悪心、嘔吐、顔面紅潮があらわれることがある。症状の程度に応じた適切な処置が望まれる。

5.4 量的/濃度的不均衡

血液製剤の添加物や免疫学的な副作用のほかに、置換液の量的/濃度的な不均衡に起因した副作用が生じる。通常、分離廃棄される患者血漿と注入される置換液は同速度で交換されるが、ポンプのオクルージョン不良などにより量的なアンバランス(循環血漿量の増加・減少)が生じることがある。対策として、二連ポンプの使用や重量計による監視が行われる。

また、置換液タンパク濃度と患者血漿タンパク濃度間にあまりにも差異が生じた場合、治療にともなう膠質浸透圧の変動が顕著となり、循環血漿量の急激な増加・減少を招くことがある。これに起因した血圧低

下、血圧上昇、肺水腫、心不全を惹起することがある。対策として、下記に述べる適正な置換液濃度の設定が必要となる。

5.5 その他

その他の副作用として、非常にまれであるが、輸血関連急性肺障害(肺浮腫、血中酸素濃度低下、頻脈、低血圧、チアノーゼ)や輸血後紫斑病(血小板減少、粘膜出血、血尿)が報告されている。

6. 循環血液量の変動とアルブミンの喪失

6.1 アフェレーシス療法施行時の循環血液量の変動

CRIT-LINETMに代表される循環血液量(BV)監視装置の開発^{11,12)}により、血液透析やアフェレーシス療法施行時のBVを連続的にモニタリングできるようになった。その結果、図1に示すように、除水操作を伴わないアフェレーシス療法においても、BVの変動が生じていることが明らかとなった。その原因として最も重要なものは、置換液と患者血漿中のタンパク濃度較差であり、特にアルブミンの濃度較差が膠質浸透圧を大きく変動させ、BV変動の主たる要因となるうる。

そこで本項では、膠質浸透圧として最も支配的なアルブミンの収支に着目し、BV減少の観点から、安全な置換液の濃度設定と病因(関連)物質の除去の観点から、効果的な置換液の量設定について解説する。

6.2 血中アルブミン濃度とヘマトクリット補正アルブミン濃度の相違

治療中に患者から採血によって得られる情報(溶質濃度)というのは、水分が血管壁を出たり入ったりすることによる血液濃縮や希釈の影響を含んだ見かけの濃度である。すなわち、対象溶質がタンパク成分である場合には、血中濃度が減少していても除去されたとは限らない(希釈されているだけ)し、逆に血中濃度が不変であっても(濃縮により濃度上昇)、多量のタンパク成分が除去されている可能性もある。

一例として、ある症例にDFPPを施行した際の血中アルブミン濃度(B-Calb)とヘマトクリット(Hct)補正アルブミン濃度(Hct-Calb)の推移を図2に示す¹³⁾。治療中のB-Calbは4.0g/dL前後を推移し、特に大きな変動は認められないが、Hct値は44%から50%付近まで上昇し、血液の濃縮を認める。仮に、この濃縮分がな

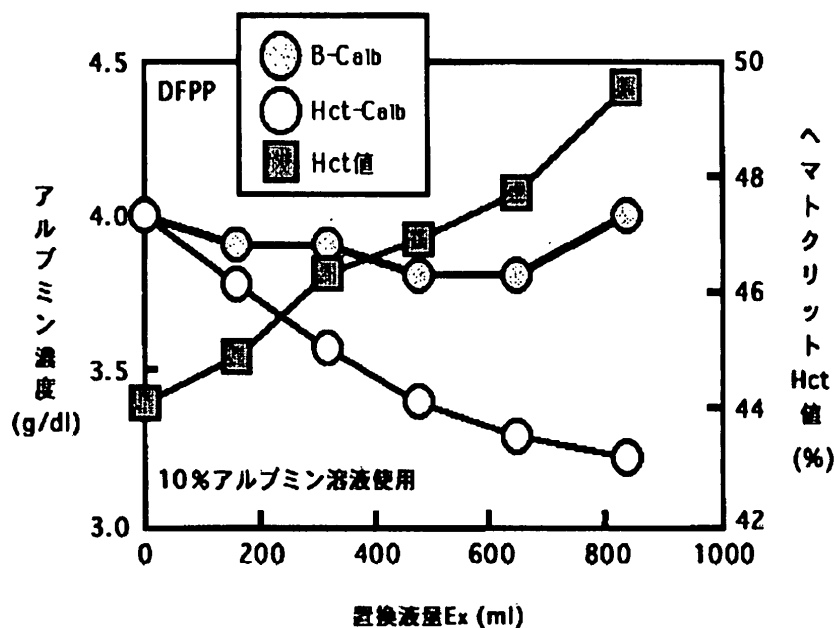


図2 置換液の交換にともなうB-CalbとHct-Calb値の推移

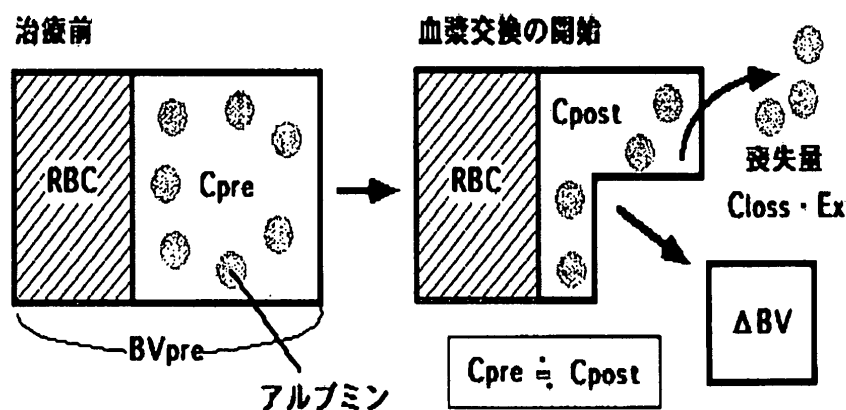


図3 アルブミン喪失にともなう水分移動モデル

かったものとして計算上のHct-Calbを求めると、治療前後で4.0g/dLから3.2g/dLへ低下することになる。このことから、血管内を一つのmass(アルブミンの分布スペース)としてとらえた場合、20%に及ぶアルブミンの喪失が認められる。

ゆえに、濃度として表現されるB-Calbは、血液濃縮の影響により高目に見積もられ、不変のように表現されていたことが分かる。当然のことながら、アフェレーシスの除去対象物質であるグロブリンや脂質分画の除去率の計算にも、Hct補正は必須である。

6.3 アルブミンの喪失にともなう水分移動 model

BVに及ぼすアルブミン喪失の影響を図3にて解説する¹³⁾。また、これより先、置換液設定に使用する略字の説明を表4に一覧表として示す。

a. 治療前

治療前、患者血漿中には、膠質浸透圧の主役を演ずるアルブミンが濃度Cpreにて溶解しており、定常を保っている。

b. 血漿交換の開始

血漿交換の開始にともない、病因(関連)物質を含む患者血漿の廃棄と置換液の注入が同時に開始される。ここで、置換液中のアルブミン濃度が廃棄血漿中アルブミン濃度より低い場合、アルブミンの収支が

Cpre: 治療前アルブミン濃度	
Cpost: 治療後アルブミン濃度	
BVpre: 治療前循環血液量	
ΔBV : 血管外水分移動量	
Ex: 置換液量	
Closs: 喪失アルブミン濃度	
Ex · Closs: 喪失アルブミン量	
RBC: 赤血球容積	
Hct: ヘマトクリット	
A: 循環血液量減少率	
B: アルブミン濃縮比	
Cs: 置換液アルブミン濃度	Qs: 置換液流量
Cin: 供給アルブミン濃度	Qin: 供給流量
Cf: 濾過アルブミン濃度	Qf: 濾過流量
Cout: 廃棄アルブミン濃度	Qout: 廃棄流量
BW: 体重	
Ex/BW: 体重あたりの置換液量	
C0: 治療前の除去対象溶質濃度	
Ct: 治療開始 t 時間後の除去対象溶質濃度	
Vp: 循環血漿量	
Qp: 血漿分離器濾過流量	
t: 治療時間	
SC: 血漿分離器除去対象溶質ふるい係数	
C0: 透析前血中尿素濃度	
Ct: 透析後血中尿素濃度	
K: 尿素クリアランス	
V: 体液量	
RR: 除去率	

表4 置換液設定に使用する略字一覧

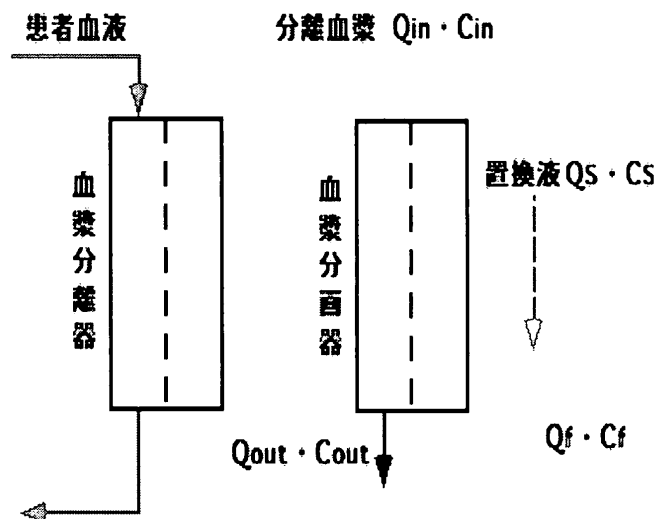


図4 DFPPの回路図とアルブミン収支

崩れ、患者体内からアルブミンの喪失が生じる。これにともなう膠質浸透圧の低下は、血管内から組織側への水分移動を惹起し、 ΔBV はアルブミンの喪失分に依存する。

また、水分移動が定常に達した時点の血漿アルブミン濃度をCpostとすると、大まかにCpost $\approx$ Cpreが成立する。さらに、上述のようにB-Calbがほぼ不変に推移することから推察すると、Cpre $\approx$ Cpostが成立するまでの時間は、かなり短時間であると考えられ、この結果から、治療中の血漿分画器にはほぼ同濃度のアルブミンが常に供給されていることになる。

このことから図3より、以下の式が求められる。
Aは、BVpreに占める ΔBV の割合であるから、
 $A = \Delta BV / BVpre$ 一式(1)
が成り立つ。

一方、Cpre $\approx$ Cpostが成立する場合、喪失量(Closs · Ex)が ΔBV だけの溶媒に溶解していたことになるから、
(Closs · Ex) / $\Delta BV \approx Cpost \approx Cpre$ 一式(2)
が成り立つ。

式(2)を展開すると、

$$Closs \cdot Ex \approx Cpost \cdot \Delta BV \approx Cpre \cdot \Delta BV \quad \text{一式(2')} \\ \text{となる。}$$

ここでCloss(g/dL)とは、その単位から置換液が1dL (100mL)補充するごとに喪失するアルブミン量を意味する。

7. DFPPの置換液アルブミン濃度設定

設定式の作成¹³⁾に入る前に、まず前提として次のことを仮定する。

「治療の経過とともにアルブミンは喪失されていくが、それによって生じる血液側から組織間液側への水分移動速度は極めて速く、血清アルブミン濃度は常に一定に保たれる。」

図4にDFPPの回路構成と血漿分画器でのアルブミン収支を示す。この収支から、以下に示す式(3)(4)(4')が求めることができる。まず、喪失アルブミン濃度Closs(g/dl)を定義すると、ClossはCoutからCsを差し引いたものであるから、

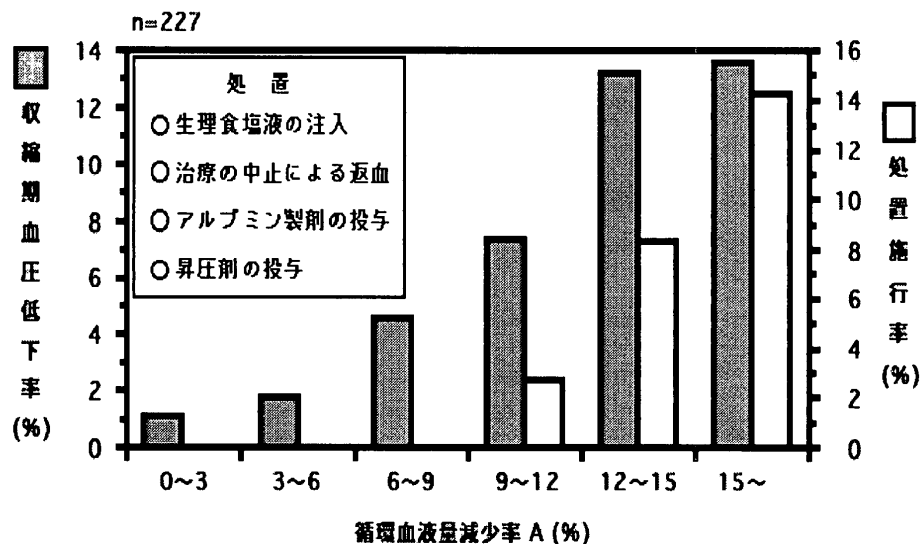


図5 循環血液量減少別にみた収縮期血圧低下率と処置施行率

$C_{loss} = C_{out} - C_s$ 一式(3)

が成立する。

また、血漿分画器での物質収支より、

$Q_{in} \cdot C_{in} - Q_f \cdot C_f = Q_{out} \cdot C_{out}$ 一式(4)

が成立する。

ここで、式(4)の両辺を $Q_{out} \cdot C_{in}$ で除して展開すると、

$C_{out}/C_{in} = (Q_{in} \cdot C_{in} - Q_f \cdot C_f)/(Q_{out} \cdot C_{in}) = B$ 一式(4')
となり、これをBとおく。

Bは、血漿分画器の種類(Evaflux2A, 4Aなど)や操作条件(ポンプ流量、濃縮率など)によって決まる係数であり、血漿分画器に供給されたアルブミンがB倍に濃縮されて廃棄されることを意味する。

最終的に上述の(1), (2'), (3), (4')より、 ΔBV と C_{loss} をパラメータ消去して C_s について解くと、

$C_s = C_{pre}(B - A \cdot BV_{pre}/Ex)$ 一式(5)

が導出される。

ゆえに、式(5)に C_{pre} (患者採血データ)、 BV_{pre} (概略設定として体重の13分の1とする)、A(項目8参照)、B(項目9参照)、Ex(項目10参照)を代入することにより、 C_s の設定が可能となる。

8. 循環血液量減少率(A)の設定

著者らは、19症例のべ52回のDFPP施行中、血圧低下に対する処置を7例(13.5%)に経験している(図5)。Aの増加にともない収縮期血圧低下率および処置施行率はともに増加する傾向がみられ、処置施行

時のAは平均で $14.4 \pm 2.4\%$ であった¹⁾。この結果から、Aの上限を少し余裕をもたせて10%程度($A=0.1$)とした。

9. アルブミン濃縮比(B)の設定

著者らは、Bを臨床データから求めた。血漿分画器には比較的細孔径の小さいEvaflux2A(クラレ社製)を用い、操作条件は、図6に示すように各流量パラメータを設定した部分排液(partial discard)法とした。

Bの算出にあたっては、血漿分画器の膜表面や膜内部への吸着および濃度分極層の形成による影響を考慮し、式(4')の第2項より求めた。結果は $B=3.38 \pm 0.12$ ($n=18$)であった¹⁾。

10. DFPPの置換液量設定

Exの設定は、病因(関連)物質の除去率(ここではIgG除去率とする)とBWによって決定する。上述のB値を求めた時と同じ血漿分画器を使用し、同操作条件下にて、血液濃縮の影響を考慮したHct補正IgG除去率と体重あたりの置換液量(Ex/BW)との関係を臨床データから求めた(図7)。

図7に示すように、IgG除去率50%を目標とするなら、 $Ex/BW=0.08\text{dL/kg}$ が必要であり、同様に60%なら 0.11dL/kg 、70%なら 0.14dL/kg 、80%なら 0.19dL/kg だけの Ex/BW が必要となる¹³⁾。

一例を述べると、 $BW=50\text{kg}$ の患者でIgG除去率=70%

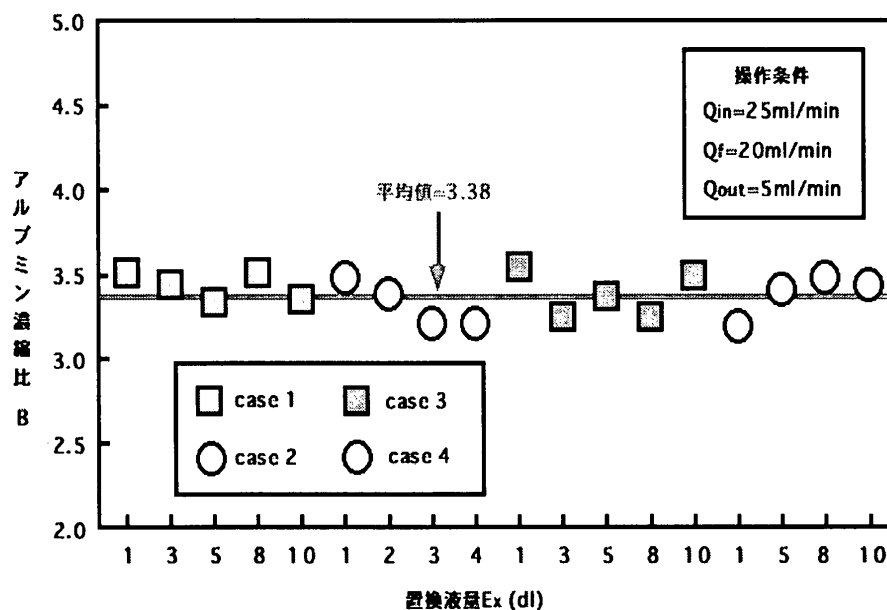


図6 血漿分画器 (Evaflux2A) のアルブミン濃縮比 (臨床データ)

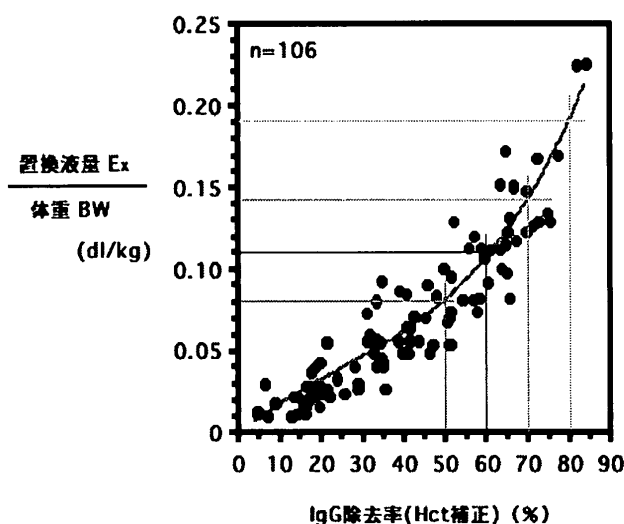


図7 IgG除去率と体重あたりの置換液量の関係

を目標とするなら、 $0.14 \times 50 = 7\text{dL} = 700\text{mL}$ のExが必要となる。

11. DFPPの置換液アルブミン濃度/量設定の実例

ここで、実際の計算例を示す¹³⁾。

BW=50kg, Cpreが3.5g/dLの患者に対して、IgG除去率70%を目標とし、A値=0.1(BV減少を10%まで許容)を満足するExとCsを求める。

ただし、血漿分画器はEvaflux2Aを用い、操作条件は $Q_{in}=25\text{mL/min}$, $Q_f=20\text{mL/min}$, $Q_{out}=Q_s=5\text{mL/min}$ の部分排液法($B=3.38$)とする。

$Ex = 0.14 \times 50 = 7\text{dL}$ -式(6)

ここで、BVpreをBWの13分の1と仮定すると、

$BV_{pre} = BW / 13 \times 10\text{dL}$ -式(7)

式(6)より求めたExと式(7)より求めたBVpreを式(5)に代入すると、

$C_s = 3.5 \times [3.38 - 0.1 \times (50 / 13 \times 10) / 7] = 9.9\text{g/dL}$ -式(8)

上述のように、 $C_s=9.9\text{g/dL}$, $Ex=700\text{mL}$ なるアルブミン溶液を作製すればよいことになる。

さらに、CsとExの設定を簡便にするために図8, 9を作図した。図8はIgG除去率別にBWからExを求める早見図、図9はIgG除去率別にCpreからCsを求める早見図である。

ただし、前述したが、この設定法は限られた血漿分画器と操作条件の上に成り立っており、応用範囲の狭さが問題として残る。これ以外の血漿分画器や操作条件にて、DFPPを施行されている施設では、別途、B値および図7に示すHct補正除去率とEx/BWとの関係を求めなければならない。

12. PEの置換液アルブミン濃度設定

PEは、DFPPとは異なり除去対象物質を分画分離せずに、血漿分離器にて分離した血漿をそのまま廃

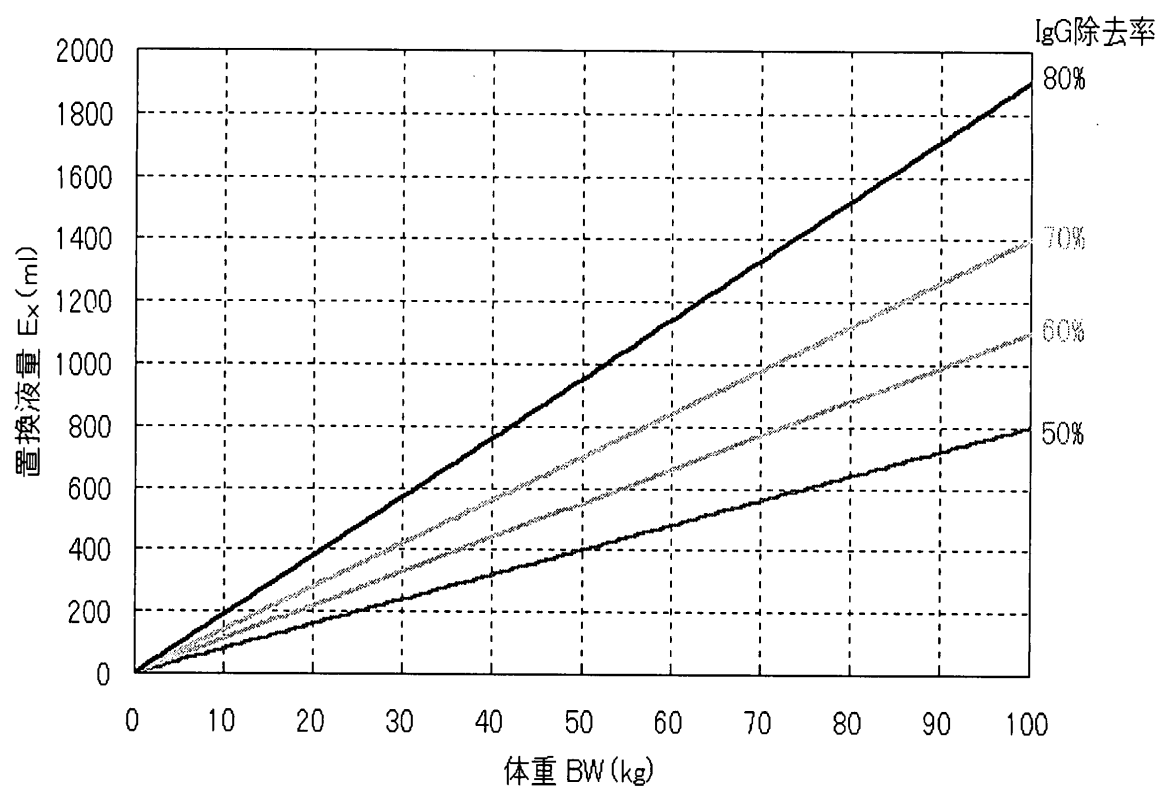


図8 DFPPにおける置換液量設定早見表

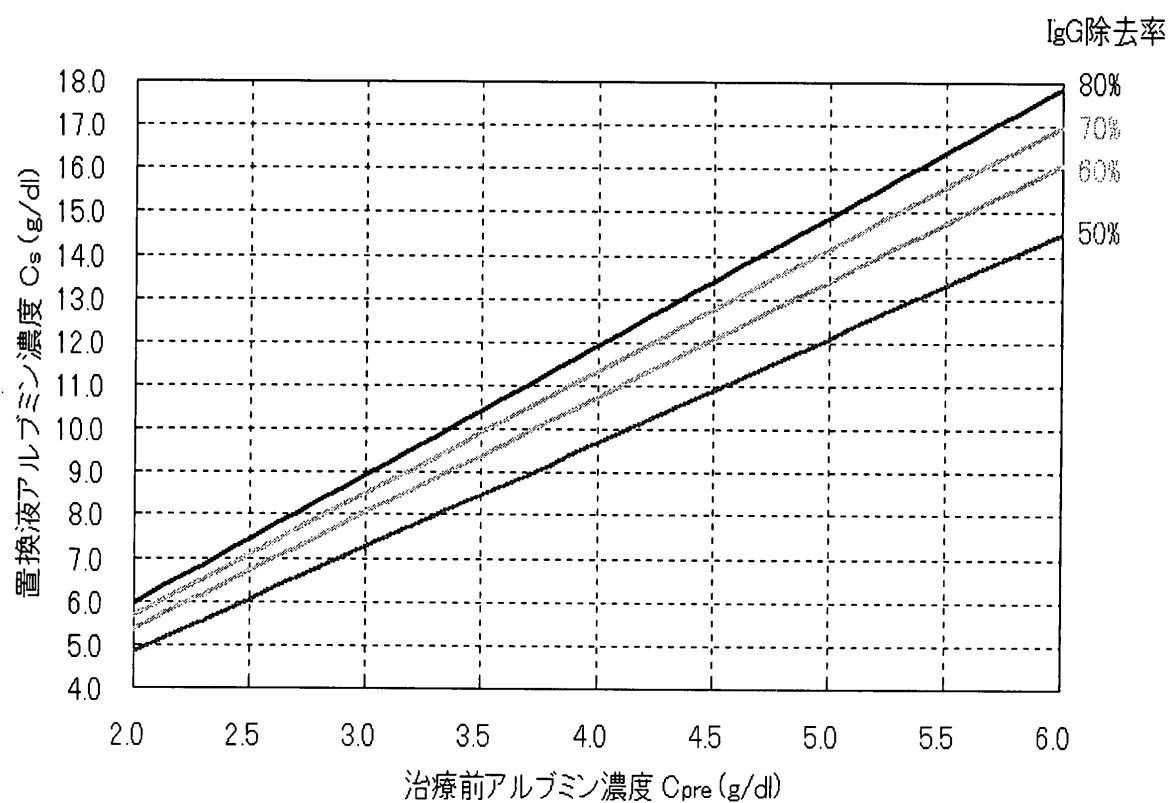


図9 DFPPにおける置換液アルブミン濃度設定早見表

項 目	SC
総タンパク	0.981
アルブミン	0.968
IgG	0.933
IgA	0.957
IgM	0.953
総コレステロール	0.991

表5 血漿分離器(OP-05W)におけるふりい係数(SC)

棄する。よって、上述の式(5)において $B=1$ (アルブミン濃縮比1)を代入することにより、以下のアルブミンの濃度設定式を得ることができる。

$$C_s = C_{pre}(1 - A \cdot BV_{pre}/Ex) \quad \text{式(9)}$$

しかし、PEの場合は置換液にFFPを用いることが多く、FFPは原則的に希釈調整せずにそのままの濃度で使用する。ここで注意すべき点として、FFPを置換液としたPEを施行する際、ネフローゼなどの低タンパク血症を呈する患者では、FFP中のタンパク濃度が患者血中タンパク濃度より、あまりにも高濃度であるために血漿交換が進むにつれ、膠質浸透圧が大きく上昇し組織間液側の余剰な水分(浮腫)を急速に血管内に引き込み、心不全を惹起する危険性がある。

対処法として、血漿交換の速度を緩徐にし、併用しているHD療法による除水や利尿剤投与による血管内ボリューム調整が必要である。また、CRIT-LINE™によるBV監視下での施行も有効である。

13. PEの置換液量設定

13.1 凝固因子の補充を基準として

一般的に肝不全患者への適応では、プロトロンビン時間やヘパプラスチンテストを指標にFFP=4000～5000mLの交換が行われている²⁾。与芝らの報告¹⁴⁾では、PE後翌朝のプロトロンビン時間が30%以下なら、さらにFFPを増量し、40%以上なら減量して最適量を定めている。慣例では、循環血漿量の1.5倍程度の量が設定されている¹⁵⁾。

13.2 病因(関連)物質の除去を基準として

阿岸の報告¹⁶⁾では、病因(関連)物質の除去を中心に考えた場合、大分子タンパクの血中濃度を50%低下させるためには、50～60mL/kg程度の置換液量が

必要であると述べている。

PEにおける病因(関連)物質の除去に関していえば、compartment modelを用いて、その除去特性を予測できる¹⁷⁾。一般に、免疫グロブリンなどのタンパクは、組織間液側への移行・代謝・合成速度が治療による除去速度に比して無視できるほど小さいため、循環血漿量(V_p)をひとつのpoolとみなした1-compartment modelが適用される。

治療前、治療開始t時間後の除去対象溶質濃度をそれぞれ C_0 、 C_t とし、血漿分離器濾過流量を Q_p 、血漿分離器除去対象溶質ふりい係数をSC、治療時間をtとすると、その物質収支から、

$$V_p \cdot dC_t/dt = -SC \cdot Q_p \cdot C_t \quad \text{式(10)}$$

が成り立つ。これを、初期条件 $t=0$ のとき $C_t=C_0$ のもとで解くと、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-SC \cdot Q_p \cdot t / V_p) \quad \text{式(11)}$$

と展開できる。

ここで、表5¹⁸⁾に示すように、血漿分離器(OP-05W)での各タンパク、コレステロールのSCはほぼ1であることから、式(11)に $SC=1$ を代入して、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-Q_p \cdot t / V_p) \quad \text{式(12)}$$

と簡略化できる。

また、 $Q_p \cdot t = Ex$ であるから、式(12)はさらに、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-Ex / V_p) \quad \text{式(13)}$$

と展開できる。

式(13)は、以下に示す透析量の指標に使われるGotchの2点法の式と酷似している。

$$C_t' = C_0' \cdot \exp(-Kt/V) \quad \text{式(14) Gotchの2点法}$$

ただし、 K : 尿素クリアランス、 t : 治療時間、 V : 体液量、 C_0' : 透析前血中尿素濃度、 C_t' : 透析後血中尿素濃度である。

すなわち、 $Kt(\text{透析量}) = Ex(\text{置換液量})$ 、 $V(\text{体液量}) = V_p(\text{循環血漿量})$ と考えれば、理解しやすいだろう。

さらに、式(13)より除去率(RR)については、

$$RR = (C_0 - C_t) / C_0 = 1 - \exp(-Ex / V_p) \quad \text{式(15)}$$

と展開できることから、対象物質の除去率が Ex と V_p の兼ね合いで決まることが容易に理解されよう。ここで V_p は、

$$V_p = BV_{pre} \times (1 - Hct/100) \quad \text{式(16)}$$

$$BV_{pre} = BW / 13 \times 10 \quad \text{式(7)}$$

より求めた。

14. PEの置換液濃度/量設定の実際

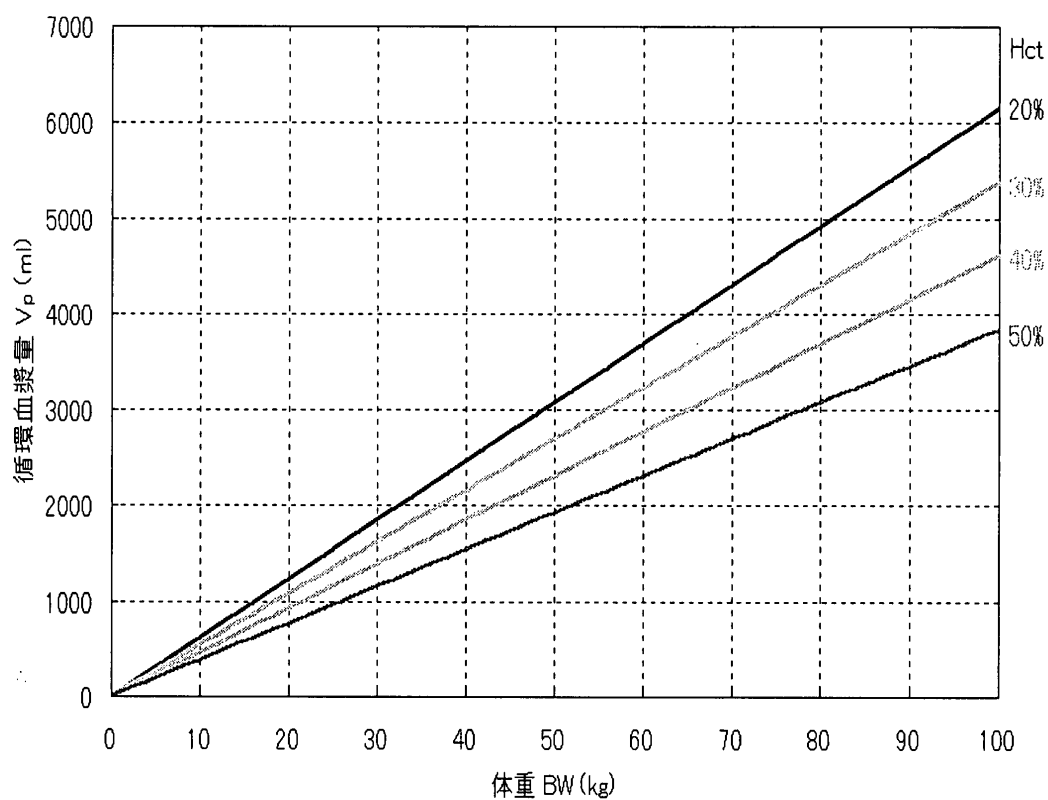


図10 PEにおける循環血漿量設定早見表

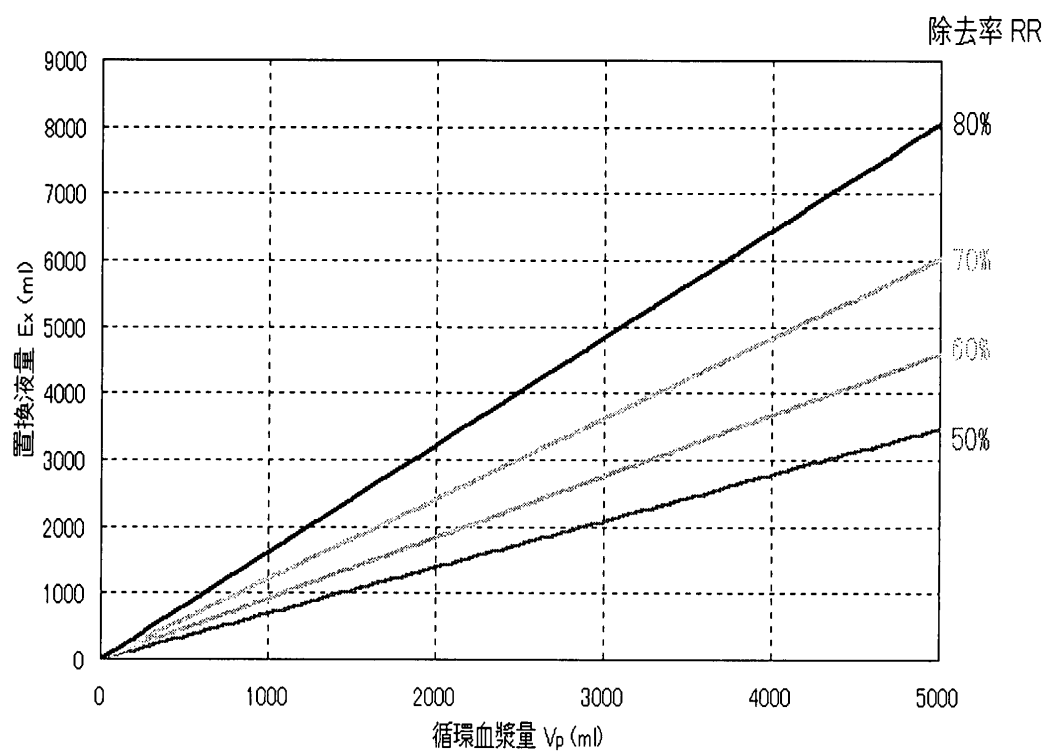


図11 PEにおける置換液量設定早見表

ここで、実際の計算例を示す。

BW=50kg, Cpreが3.5g/dL, Hct=30%の患者に対して, IgG除去率70%(RR=0.7)を目標とするExとCsを求める。

1-compartment modelを適用するため, 血管内外の水分の移動を無視できるよう, A=0(BV減少率=0%)なる条件を設定し, 血漿分離器のIgGふるい係数は1, BVpreはBWの13分の1と仮定する。

式(9)より,

$$Cs = Cpre = 3.5g/dL \quad \text{—式(17)}$$

式(7)(16)より,

$$Vp = BVpre \times (1 - Hct/100) = (50/13 \times 10) \times (1 - 30/100) = 26.9dL \quad \text{—式(18)}$$

式(15)より,

$$RR = 1 - \exp(-Ex/Vp) = 1 - \exp(-Ex/26.9) = 0.7$$

$$Ex = 32.4dL = 3240mL$$

上述のように, Cs=3.5g/dL, Ex=3240mLのアルブミン溶液にて交換を行うとよいことがわかる。

さらに, CsとEx設定法を簡便にするために図10, 11を作図した。図10はHct別にBWからVpを求める早見図, 図11はIgG除去率別にVpからCsを求める早見図である。

ただし, 前述したが, この設定法は病因(関連)物質の除去を目的に作成されたものであり, 凝固因子の補充を目的にした場合にはプロトロンビン時間やヘパラスチンテストを指標に適宜調整する必要がある。

15. おわりに

アフエーシスにおける置換液の種類, 使用方法およびアルブミン収支に基づいた置換液設定法について述べた。今回記述した設定法は, IgG分画の除去率やBV減少の許容値を任意に設定できる点で, 優れていると思われる。しかし, 限られた膜種と操作条件の上に成り立っており, 応用範囲の狭さが問題として残る。今後, さまざまな血漿分画器, 操作条件への対応が課題である。

また, 本設定法はアルブミンの収支のみに着目し, グロブリン分画の喪失分を計算に入れていない。一般に, グロブリンは血中の含有量も少なく, 分子量も大きいので, 分子の数に依存する膠質浸透圧としての影響度は小さいものと考えられるが, 完全にゼロとは言えないため, 誤差の要因となる可能性がある。

さらに, 低体重患者へアフエーシス療法を適応した際には, 体外回路のプライミングボリュームによる血液希釈の影響も無視できない。また, 血漿分画器は時として目詰まりを生じることがあり, 経時的なふるい係数も刻々と変化する場合がある。

ゆえに, 本設定法はあくまでも概略設定法の一つとして提示させていただく。しかしながら, 著者らは約一年に及ぶ本設定法の使用経験を持つが, 特に問題もなく治療が行えていることを付け加えておきたい。

今後は, アフエーシスを含め血液浄化療法全般において, BVモニターに代表されるような監視機器のさらなる開発・普及が望まれる。

文 献

- 1) 江口圭, 堀部浩司, 横井良, 他: 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. 日本アフエーシス学会雑誌 16; 513-518, 1997
- 2) 山家敏彦, 樋口直仁: 置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法. 日本アフエーシス学会雑誌 14; 342-347, 1995
- 3) 津田裕士: 置換液. 日本アフエーシス学会編: プラスマフェレシスマニュアル'93. 140-142, 中外医学社, 東京, 1993
- 4) 山本裕康, 酒井聡一: 置換液. 日本アフエーシス学会編: アフエーシスマニュアル. 129-132, 秀潤社, 東京, 1999
- 5) 水島裕, 宮本昭正, 森田寛, 他: 血液製剤. 今日の治療薬. 387, 南江堂社, 東京, 1998
- 6) 三宅浩之: 人血清アルブミン. 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集. 105-106, 薬業時報社, 東京, 1996
- 7) 三宅浩之: 新鮮凍結人血漿. 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集. 501-502, 薬業時報社, 東京, 1996
- 8) 新鮮凍結血漿「日赤」取扱説明書, 日本赤十字社
- 9) 平沢由平: 血漿交換療法時の副作用と対策. 信楽園病院腎センター編: 透析療法マニュアル. 411-413, 日本メディカルセンター, 東京, 1999
- 10) 赤十字アルブミン取扱説明書, 日本赤十字社

- 11)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
- 12)江口圭:連続ヘマトクリットモニター. 臨牀透析16;1360-1361,2000
- 13)江口圭,横井良,金子岩和,他:アフエレーシス療法におけるkinetic modelingの利用. 臨牀透析2001;17:473-481
- 14)与芝真:劇症肝炎. 日本アフエレシス学会編:プラスマフエレシスマニュアル'93. 165-172,中外医学社,東京,1993
- 15)山本裕康,酒井聡一:術後肝不全. 日本アフエレシス学会編:アフエレシスマニュアル. 150-154,秀潤社,東京,1999
- 16)阿岸鉄三:プラスマフエレーシスの現状と将来. 日本アフエレシス学会編:プラスマフエレシスマニュアル'93. 13-17,中外医学社,東京,1993
- 17)峰島三千男:kinetics. 二重濾過血漿分離交換法,阿岸鉄三編,第1版,医学書院,東京,1984,169-182
- 18)膜型血漿分離器(OP-05W,旭メディカル社製)カタログ