

総 説

膜型血漿分離・血漿成分分離技術の最近の動向

宮 原 忠 司

クラレメディカル株式会社 医療器材部学術グループ

Current Topics on Membrane Plasma Separation and Plasma Fractionation Technique

Tadashi Miyahara

Technical Planning Group, Medical Device Department, Kuraray Medical INC.

Summary One topic on membrane plasma separation technique is that new material has been introduced. The newly developed membrane for plasma separator is made of polyethersulfone. The other is a plasma separator for special use, plasma filtration. The sieving coefficient for the albumin of these membranes is less than 0.5. Plasma filtration is used to prevent and treat MNMS. Another trial is plasma-dia-filtration (PDF), or plasma filtration with dialysate perfusion. In the field of membrane plasma fractionation techniques, one is the thermo mode double filtration plasmapheresis. This system can control the temperature of filtrate at a physiological level and improve the filtration performance of a plasma fractionator. Ather topic on plasma fractionation technique is Rheohaemapheresis.

Key words: plasma separation, plasma fractionation, membrane, plasmapheresis, rheohaemapheresis

1. は じ め に

本邦のアフェレシス分野では新規膜デバイス製品は久しく発表されおらず、話題に乏しい状況にある。そこで、膜デバイスを活用した血漿分離・血漿成分分離技術に関して、素材や技法、適用の観点から新規性のあるトピックスを紹介することとしたい。

なお、著者が工学者であることから、臨床的な効果・成績等については引用文献を参照頂きたく、ここではおのおの技術的側面についてのみ解説することを許されたい。

2. 膜型血漿分離技術

2.1 膜 素 材

執筆時点で本邦のみならず欧州においても血漿分離器製品として市販されていないが、メンブラーナ(membrana)社から新たな血漿分離用中空糸膜がリリースされているので紹介する。

同社のデータシートより主要な仕様・性能値を抜粋し表1にまとめて示す。MicroPES® TF 10 と呼称されるこの血漿分離用中空糸膜は、素材としてポリエーテルスルホン(PES)が用いられている。PESはポリスルホンよりも耐熱性に優れるとされるエンジニ

アリングプラスチックの一種で、耐薬品性にも優れることから工業用濾過膜として実用されてきた。医療用途では同社が先に血液透析用中空糸膜をリリースしているが、血漿分離用途では今回が初めての投入となる新素材である。

プロフィールは内径 300 μm 、膜厚 100 μm となっており、本邦で市販されている同種膜に較べやや肉厚といえる。図1に示す様にスポンジ構造であり、膜孔は最大孔径 0.5 μm (5,000 Å) とされており、同種膜の公称値の中では大きい部類に属するものと思われる。

残念ながら、執筆時点では欧米でも血漿分離器としての市販製品はリリースされておらず、臨床使用時の膜性能データなどの情報は入手出来ていない。in vitro データとしては、国際アフェレシス学会第3回大会(2001年1月、台北)での同社発表があり、各種血漿成分の篩い係数は表2の如くとなっている。フィブリノーゲンがやや低めの値となっているが、他は何れも9割以上透過しており、膜型血漿分離器として十分な透過性能を有することが見て取れる。但し、測定条件として血漿採取比率が血液流量の50%に設定されているとの報告であり、本邦の標準的な臨床使用条件等とは相違しており、より詳細な報告が待たれるところである。

表1 MicroPES® TF10仕様・性能

Chemical composition	
Polymer	Polyethersulfone
Physical properties	
Wall thickness	100±25 μm
Inner diameter	300±40 μm
Membrane performance characteristics	
Transmembrane flow (water, 25°C)	≥35 ml/min・cm ² ・bar
Maximum pore size	0.5±0.1 μm

表2 MicroPES®各種血漿成分篩い係数

アルブミン	IgG	IgM	フィブリノーゲン	HDL	LDL	総コレステロール
0.99	0.97	0.99	0.88	1.00	0.97	0.97

注) 血漿分離流量=血液流量の50%。

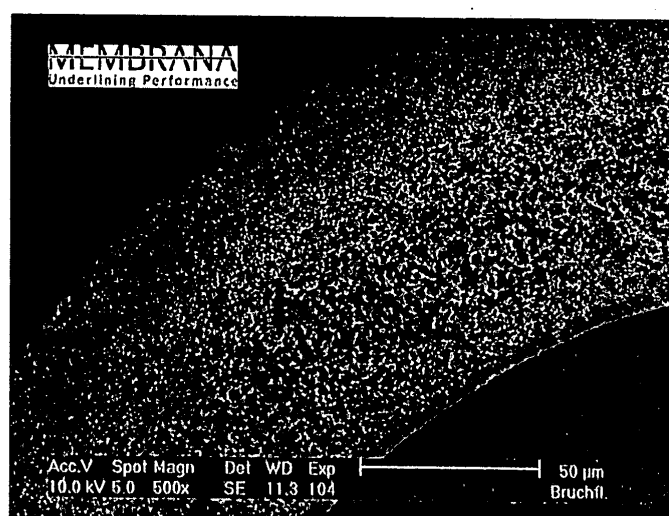


図1 MicroPES®電子顕微鏡写真

また、同学会発表において、アルブミンやγグロブリン、インスリンの膜への吸着量が少ないとのデータが示され、優れた血液適合性を有することも報告されている。

データが乏しく、貧弱な紹介で恐縮であるが、詳細は近い将来の諸家の報告を待つこととしたい。

2.2 適用・技法

血漿分離法は血液から液性成分である血漿を分離・採取する技法であり、原則的には全ての溶存成分（血漿成分）が元の血液と等濃度で含まれる液が得られる。こうした本来の要求から、血漿分離器の膜性能として、各種血漿成分の篩い係数が1又は出来るだけ1に近い値であることが求められる。

一方で、アミロイド症や高ビリルビン血症など、除去ターゲットとなる血漿成分がアルブミンと同等あるいはそれ以下の分子量領域の物質であるような疾患に対する血漿交換療法に際しては、アルブミンより大き

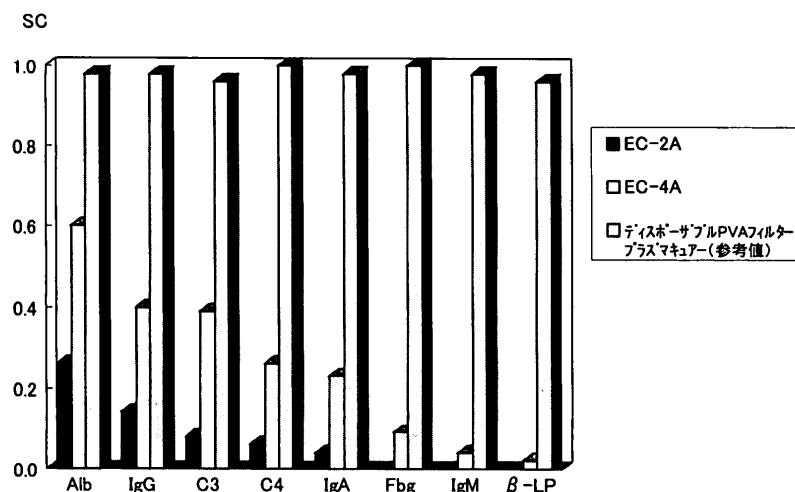
な分子量領域の血漿成分を分離・採取する必要は必ずしも無いと考えられる。

こうした背景から、アルブミンよりも大きな分子量領域の血漿成分の篩い係数が0.5以下となるような性能を有する濾過膜が血漿分離器として活用されている¹⁾。実際的には血漿成分分離器に使用されているものと同様な濾過膜が使用されているが、同一濾過条件・同一血漿成分でも血液と血漿では濾過挙動が変化することが知られており、篩い係数は血漿成分分離器の値とは異なって全体にやや小さい値（図2）となるので留意されたい。血漿分離器と血液濾過器の中間的な位置づけから、血漿濾過法とか Plasma Filtration などと呼称されている様である。

この様な膜特性から、持続緩徐式血液濾過療法の延長として捉えられ、近年救急領域や集中治療領域で新たな適用や試みに供されているので紹介する。

一つは MNMS (Myopathic-nephropathic-metabolic syndrome) と呼ばれる四肢急性動脈閉塞の血栓除去術後に発症する予後不良の合併症への発症予防としての Plasma Filtration の適用が報告されている²⁾。MNMS の発症機序は未だ完全には解明されていないが、動脈閉塞時の灌流障害により発生した物質による肺や腎臓などの遠隔臓器障害と考えられている。しかし、ミオグロビンだけでは重症化しないとされ、サイトカインの関与を含め未知の中毒物質の存在が疑われている。アルブミンより小さい分子量領域物質のより広範で積極的な除去を目的に、MNMS 発症の危険があると思われる症例に対し、再灌流術中より Plasma Filtration を施行し良好な術後経過・成績が得られているとのことである。

もう一つは敗血症性高ビリルビン血症治療に際して、



[エバキュアー®、製造元：川澄化学工業㈱]

[正常ヒト血漿系 in vitro データ]

図2 Evacure®各種血漿成分篩い係数

モジュール内中空糸外側部分に電解質液を灌流しながら Plasma Filtration を持続緩徐式に施行する試みが報告されている³⁾。これは血漿交換と血液濾過透析のコンビネーション療法に相当する血液浄化を一つの膜デバイスで行うものであり、新たに Plasma-diafiltration (PDF) との呼称が提案されている。患者管理上の有用性に加え、経済性の観点からも有益であるとのことである。

何れも膜特性を活かした血液浄化療法の最適化への工夫と考え、本稿の趣旨に沿うものとして紹介した。但し、製造業に所属する執筆者の立場として、紹介した技法の一部は現行の膜型血漿分離器の定義や承認範囲を逸脱するものであることを蛇足ながら申し添えさせて頂きたい。

3. 膜型血漿成分分離技術

3.1 技 法

膜型血漿成分分離器を用いた二重膜濾過血漿交換法では、所定量の血漿濾過を達成するために、濾過の過程で中空糸内に生じる濃縮血漿を廃棄し、アルブミンなどの血漿製剤を補充する部分廃液法（パーシャル・ディスクード法）が汎用されている。しかし、同じ選択的血漿成分分離を果たす血漿成分吸着器ではこのような製剤補充が不要であることから、しばしば膜型血漿成分分離器の欠点として指摘されてきた。

こうした膜型血漿成分分離器における煩瑣な取扱いを解消しつつ、安定した臨床を可能にする技法上の工夫として、濾過温度のコントロールが1985年能勢ら

により発案された^{4,5)}。これは Thermofiltration (TF) と呼ばれるシステムで、分離血漿及び膜型血漿成分分離器全体を 37～42℃ に加温する方法である。これにより血漿処理量が増加し、併せて低分子量血漿成分と高分子量血漿成分との分画効率が向上することが認められた。またこの濾過性能改善は高脂血症患者血漿中のアルブミン、HDL と LDL の分離に於いて顕著に発現することも確認されている⁶⁾。すなわちこのシステムを用いることにより、高脂血症患者に対し補充液を要しない二重濾過血漿交換システムが提案・開発された。しかしながら、膜型血漿成分分離器全体を加温する機構が大掛かりなものであったため、一般に普及するに至らなかった。

その後高脂血症に最適化された膜型血漿成分分離器が新たに開発され⁷⁾、更に様々な検討が加えられた結果、簡易な加温機構により同様なパフォーマンスを発揮出来るシステムが考案・開発されたので紹介する。

図3に加温式二重濾過血漿交換法のフローパターンを示す。このシステムの特徴は、膜型血漿成分分離器周りに再循環回路を設け、更にこの再循環回路中に加温器を組み込んでいることである。循環回路中の血漿は加温器により連続的に加温コントロールされており、同時に 20 ml/min の低流速で回路及び膜型血漿成分分離器内を循環する。加温された血漿が膜型血漿成分分離器に連続供給されることにより、濾過温度を室温下（非加温状態）での通常使用に比べ高くコントロールして、TF と同様な効果を得ようとするものである。

家族性高脂血症患者に対するこのシステムの臨床使

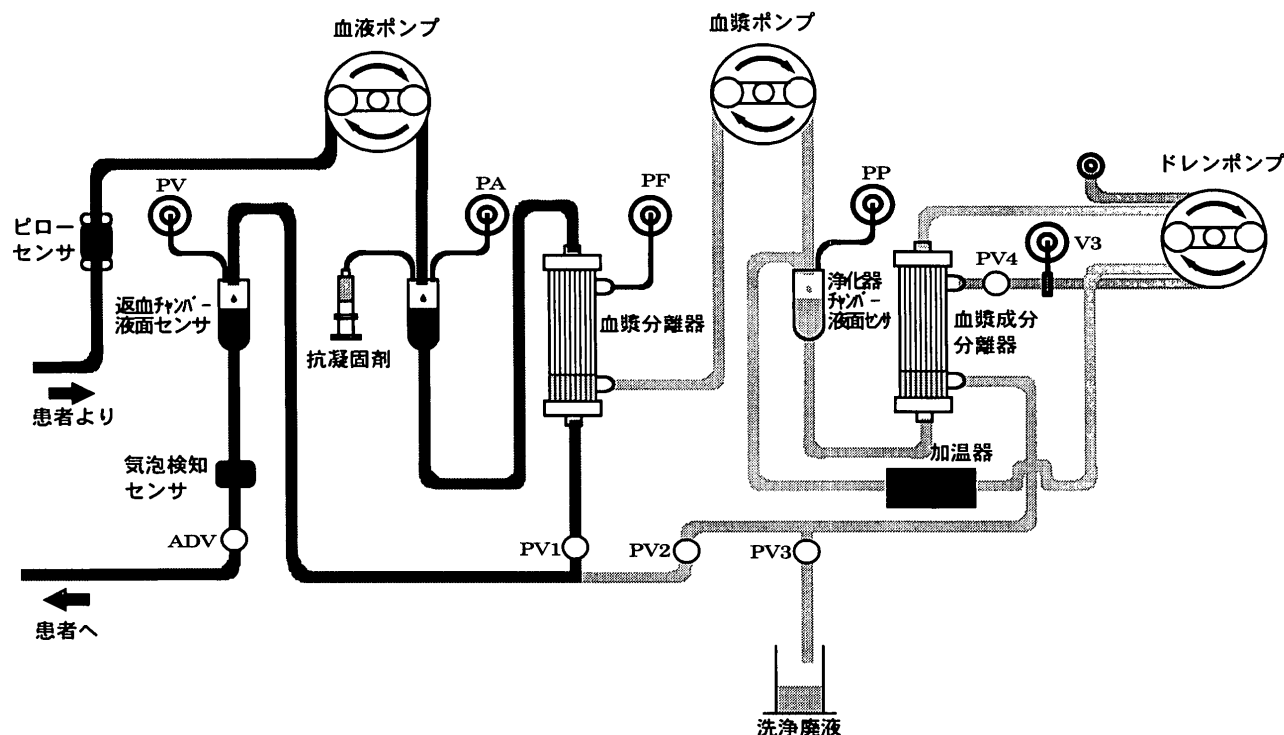


図3 加温式二重濾過血漿交換法フロー

用経験が報告されているが⁸⁾，補充血液製剤を使用することなく処方量の血漿交換療法を安全に施行できることが確認された。また，吸着器との比較において，血漿粘度低減により効果的である他，材料費が安いことや廃棄物処理の簡便性などのメリットを有する点が評価されている。

3.2 適 用

本邦では20余りの疾患に対し健康保険が適用(2001年10月現在)されており，劇症肝炎と薬物中毒を除く各種疾患に対し膜型血漿成分分離器が算定可能とされている。この他，研究的な試みとして適用され有効性が認められた疾患も多数報告されている。

一方，欧米では遠心分離装置を用いてアフエリシス治療を行うことが一般的であったため，長年に渡り単純血漿交換法が主流であった。その後，ヒト抗体をリガンドとした吸着器などが開発され，遠心分離装置との組み合わせで血漿吸着法が施行されるようになった。この様な趨勢の中で，濾過膜を用いた血漿成分分離法は長らく陽の目を見なかったが，ドイツの研究者により血液粘稠度の低減・改善に主眼を置いた治療法が提唱され注目を集め始めている^{9,10)}。

この治療法は発案者の H. Borberg 名誉教授(ケルン大)により Rheohaemapheresis (レオヘマフェリシス) と命名されているが，具体的には遠心分離装置と膜型血漿成分分離器を組み合わせたシステム(図

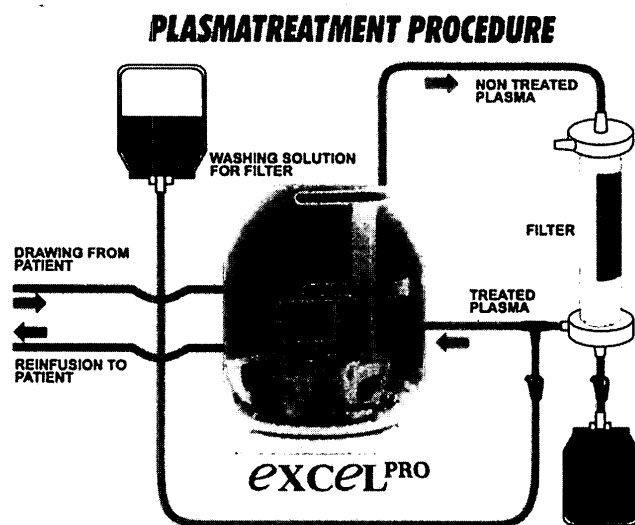


図4 Rheohaemapheresis システム

4) で，体外循環のフローパターンは本邦で言う二重膜濾過血漿交換法と類似している。図中に示される遠心分離装置 Excel Pro (伊 Dideco 社製) は Rheohaemapheresis 専用プロトコルを搭載した新機種で，ローラーチューブポンプに高トルクタイプを採用し，膜型血漿成分分離器への直接駆出を可能にするなどの工夫が凝らされている。

この技法で注目されるのは，血液粘稠度の低減を達成するための方策を，高分子量血漿成分の除去に因るだけでなく，接着因子等の除去により血球会合を解

消・阻止することに求めている点である。より具体的には赤血球同士の会合体をターゲットにしており、微小毛細血管での循環を物理的に阻害している因子を排除するものと説明されている。

こうした背景から、Rheohaemapheresis で治療対象に挙げられる疾患には加齢性黄斑変成症 (AMD) や突発性難聴などが含まれ¹¹⁾、従来の血漿交換療法研究でも事例を見ない新たな適用と言える。疾患の成因すら明確でない状況ではあるが、何れも網膜や内耳・蝸牛管のような特定感覚器中の微小毛細血管での循環不全が血管新生などを誘発した結果、感覚器の機能破壊が起こるものと見られており、血液粘稠度低減により微小循環が改善されることにより効果発現が期待されると言われている。AMD については、ドイツだけでなく米国での有効性報告もあり、今後の拡大が期待される。

4. お わ り に

膜デバイスを活用した血漿分離技術関連の素材、適用・技法、および血漿成分分離技術関連の技法、適用という切り口で4つのトピックスを紹介した。何れも技術面で何らかの新規性を有するものと考え取り上げたが、残念ながら既存技術改良の範疇を越えるものではないといえる。以前から研究領域では、中空糸膜を元来の限外濾過膜としてではなく、細胞制御を目的とした多孔質構造体として使用することなどが試みられているが、今後膜の特性を活かした新規な製品が開発

され、新規な治療領域・方法が拓かれることを期待したい。

文 献

- 1) 末岡明伯, Malchesky PS: 各種中空糸型分離膜の血液濾過特性. 人工臓器 15(3): 1525-1528, 1989
- 2) 川西雄二郎, 樋上哲哉, 大保英文, 他: MNMS に対する Plasmafiltration の経験. 日血管外会誌 8(2): 341, 1999
- 3) 江口 豊, 萬代良一, 佐井義和, 他: 血漿成分分離器 (EVAL 2 A) を用いた敗血症性高ビリルビン血症治療への試み. 日アフエシス会誌 19 (Suppl): 71, 2000
- 4) Nose Y, Usami M, Malchesky PS, et al: Clinical thermofiltration: initial application. Artif Organs 9 (4): 425-427, 1985
- 5) Usami M, Horiuchi T, Emura M, et al: Thermal effect of LDL/HDL separation in membrane filtration. Trans Am Soc Artif Intern Organs 31: 716-721, 1985
- 6) 末岡明伯, 上田恭典, 堀内 孝, 他: 二重濾過血漿成分分離器の濾過性能に及ぼす温度の影響. 人工臓器 15(3): 1587-1590, 1986
- 7) 末弘 健, 末岡明伯, 山本 章, 他: 新たに開発した高性能 EVAL 2 次膜 (Evaflux 5 A) による高脂血症に対する臨床評価. 人工臓器 22(1): 243-247, 1993
- 8) 江口 圭, 久保 満, 川嶋 朗: 二重膜濾過 (DF) サーモモードによる LDL アフエシス. 日アフエシス会誌 20 (Suppl): 27, 2001 (ランチョンセミナー I 講演資料)
- 9) Tauchert M, Brunner R, Borberg H, et al: Extracorporeal haemorheotherapy of refractory angina pectoris. 日アフエシス会誌 15 (Suppl): 15, 1996
- 10) Borberg H, Brunner R, Michel M, et al: The role of rheology in Hemapheresis. Therapeutic Apheresis 5 (2): 128-133, 2001
- 11) Borberg H, Brunner R, Tauchert M, et al: The current state of extracorporeal haemorheotherapy: from haemodilution via cascadefiltration to rheohaemapheresis. Transfusion and Apheresis Science 24: 57-64, 2001