

血漿冷却濾過の実際

米 川 元 樹

札幌北楡病院外科

【Question】

血漿冷却濾過の具体的方法と適用疾患について教えてください。

【Answer】

1. 血漿冷却濾過の原理

まず、血漿冷却濾過の原理を説明します。血漿冷却濾過は血漿分離膜で分離した血漿を冷却し、そこで形成された冷却沈降物（クライオゲル）を血漿分画膜で除去する一種の二重膜濾過で、能勢らにより開発されました。

これは二つの異なった除去原理から成っています。一つは最も特徴的な原理で、血漿分離膜で分離された血漿が約 10°C に冷やされるとヘパリン、フィブロンネクチン、フィブリノーゲンが複合体となってクライオゲルが形成され、これが血漿分画膜に目詰まりして除去されるものです（図 1）。フィブロンネクチンのなかでも細胞性フィブロンネクチンの一つである EDA(+) フィブロンネクチンとフィブリノーゲンは常温でもヘパリンとの親和性があり、冷却するとその親和性が非常に強くなってゲル化します。したがって、これはヘパリンの親和性を利用した濾過方法といえます。EDA(+) フィブロンネクチンとフィブリノーゲンのクリアランスは血漿流量が 30 ml/分に対して、共に 23 ml/分と非常に高く¹⁾、冷却濾過で非常に効率よく除去できます。

もう一つの原理は物理的濾過です。冷却濾過に使用する血漿分画膜のポアサイズは通常の二重濾過よりも大きいので、このままでは高分子蛋白の除去率は低いのですが、クライオゲルが形成されて目詰まりをしてくると実際のポアサイズが縮小してきて IgG, IgA, IgM などの高分子蛋白が濾過されるようになります。

2. 血漿冷却濾過の実際

冷却濾過に必要な基本的装置は、通常の二重膜濾過のシステムです（図 2）。血漿分離膜はポアサイズ 0.3 μm の OP-05 W（旭メディカル）、血漿分画膜は AP-06 M（旭メディカル）を長年使用していましたが、AP-06 M が製造中止となったため、血漿分画膜については現在種々検討中です。ポアサイズが大きめのものならよいと思います。その他に、血漿を冷却するためのコイル、冷却装置が必要です。われわれは冷却装置として全自動血漿冷却濾過装置を用いていますが²⁾、特殊な装置は必要ありません。最も簡単な方法は、冷却用のコイルと二次フィルターを氷水に漬ける方法で、われわれも当初はこの方法で行っていました。冷却温度は低いほどクライオゲル生成の効率はよいのですが、実際は 10°C 位でクライオゲルは十分生成されますので、氷水浸漬法で目的は達成できます。

血漿冷却濾過ではヘパリンが必須ですので、最初に 2,000 単位 one shot し、その後は 2,000 単位/時を持続注入します。ヘパリンを投与してヘパリンの血中濃度が上昇すると、組織に存在する EDA(+) フィブロンネクチンが血中に引き出され、結果的に効率よい除去がもたらされます。

クライオゲルが血漿分画膜で濾過されると、フィルター内が目詰まりして濾過圧が上昇します。濾過圧が 300 mmHg に達したら濾過を中止し、二次フィルター内を生理食塩水で逆洗浄してフィルターを再使用します。逆洗浄で得られた排液にはクライオゲルが含まれていますが、当然のことながら二次フィルター内のアルブミンも含まれるので、頻回に洗浄するとアルブミンを補充する必要があります。また、洗浄終了時には二次フィルター内には生理食塩水が充填されているので、濾過を再開したときにそれが体内に入ることになります。したがって、腎不全症例では生理食塩水が

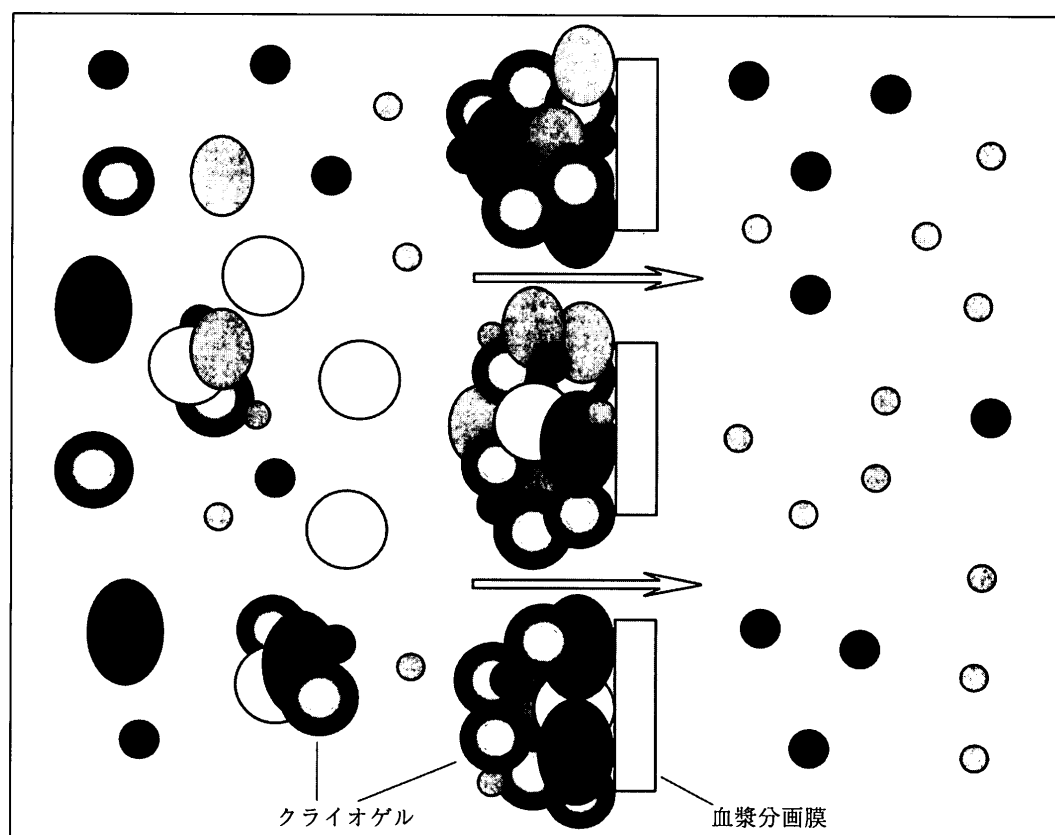


図1 クライオゲルの形成と血漿冷却濾過の原理

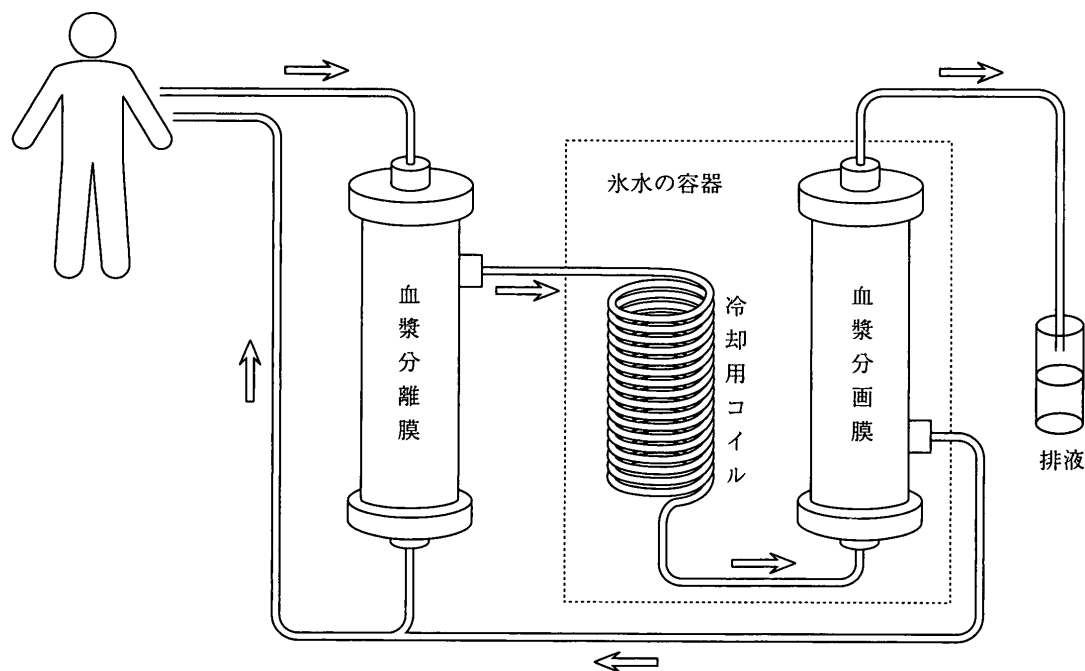


図2 血漿冷却濾過のシステム

体内に入る量を少なくするように気をつける必要があります。この洗浄作業は4Lの血漿を処理する間に通常3～10回必要です。

3. 適用疾患

前述したように血漿冷却濾過法はEDA(+)フィブロンекチンを非常に効率よく除去できるので、クリオ

グロブリン血症のみならず EDA(+)フィブロネクチン血中濃度の高値の症例が血漿冷却濾過法の適用となります。われわれの研究では血中の EDA(+)フィブロネクチンが高値となるのは慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、大動脈炎症候群などの自己免疫疾患、多発性骨髄腫、移植腎慢性拒絶などです。とくに慢性関節リウマチ症例では血漿中の EDA(+)フィブロネクチン値が高く、関節痛の変化とよく相関します。すなわち疼痛の強い症例では EDA(+)フィブロネクチン値が高く、弱い症例では低値を示し、また血漿冷却濾過で疼痛が軽減すると EDA(+)フィブロネクチン値も減少します³⁾。したがって、EDA(+)フィブロネクチンは疼痛の程度を表わす指標の一つになりうると考えています³⁾。また血漿中 EDA(+)フィブロネクチン値はランズバリー活動性指数、関節点数、血沈、CRP などとの間で相関が認められています⁴⁾。

また ABO 不適合腎移植での赤血球型抗体除去、移植腎慢性拒絶などでも有用です⁵⁾。その他、炎症性腸疾患にも応用しており、白血球除去療法抵抗性の潰瘍性大腸炎に有効だったとの報告もあります⁶⁾。一方、従来から血漿冷却濾過の最も良い適応とされるのはク

リオグロブリン血症⁷⁾で、最近ではクリオグロブリン血症を伴う C 型肝炎関連腎症の報告も多くみられます⁸⁾。

文 献

- 1) 米川元樹, 久木田和丘, 目黒順一, 他: クリアランスからみた cryofiltration の除去効果. 人工臓器 **23**: 1003-1007, 1994
- 2) 川村明夫, 米川元樹, 坂下栄治: 実用化された完全自動化血漿冷却濾過装置. 日アフエレンス会誌 **16**: 507-512, 1997
- 3) 米川元樹, 今 裕史, 高橋昌宏, 他: 免疫複合体疾患における EDA(+)フィブロネクチンの変動と Cryofiltration による除去効果. 人工臓器 **22**: 220-225, 1993
- 4) 岩名輝美恵, 佐藤数人, 坂下栄治, 他: 慢性関節リウマチにおける EDA(+)Fibronectin の検討. 第 37 回日本リウマチ学会総会抄録集: 280, 1993
- 5) Kawamura A, Osanai M, Yonekawa M: Immunomodulation in transplant patients by cryofiltration. Ther Apher **2**: 205-209, 1998
- 6) 大西国夫, 澤田康史, 宮崎秀明, 他: Cryofiltration が有効であった白血球除去療法抵抗性重症潰瘍性大腸炎の一例. 日アフエレンス会誌 **19**: 42-45, 2000
- 7) Siami GA, Siami FS: Cryofiltration apheresis in the United States. Ther Apher **2**: 228-235, 1998
- 8) Mori Y, Kishimoto N, Imai Y, et al: Cryofiltration and oral corticosteroids provide successful treatment for an elderly patient with cryoglobulinemic glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. Intern Med **39**: 564-569, 2000