

原著論文

新しい二重膜濾過法（加温式再循環法）の使用経験 —吸着型 LDL アフェレシス療法との比較をふまえて—

金野 好恵*¹・江口 圭*¹・天野 雄介*¹・横井 良*¹・金子 岩和*¹
川嶋 朗*¹・峰島三千男*¹・秋葉 隆*¹・二瓶 宏*²

*¹東京女子医科大学腎臓総合医療センター血液浄化部門, *²同第4内科

Clinical Experience of a Modified Double-Filtration Plasmapheresis, DF Thermo: A Comparative Study to LDL Apheresis Using Dextran-Sulphate Adsorption

Yoshie Konno, Kei Eguchi, Yusuke Amano, Ryo Yokoi, Iwakazu Kaneko, Akira Kawashima, Michio Mineshima, Takashi Akiba and Hiroshi Nihei

Division of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Summary LDL apheresis based on dextran-sulphate adsorption (DSA) has been developed and applied to familial hypercholesterolemia (FH) or arteriosclerosis obliterans (ASO). However, the system is a little bit complicated and expensive. Double-filtration plasmapheresis thermo-mode, called "DF Thermo" has been newly introduced to solve these problems. With DF Thermo, the temperature of the inlet portion of the plasma fractionator is controlled at 42°C to improve the separation property of the filter between albumin and globulin related to pathogenic proteins such as LDL-C, and all the plasma retentate is recirculated to the inlet portion of the filter to increase the capacity of the plasma retentate, thus enabling the involvement of larger amounts of LDL-C. In this study, four FH patients received DF Thermo and DSA treatments in order to compare the removal efficiency of proteins, safety and cost benefit. As a result, no significant difference of LDL-C removal was shown for either therapy. On the other hand, the cost of one session of DF Thermo is relatively less expensive as compared to DSA treatment. Furthermore, a tendency of decrease in plasma viscosity was obtained using DF Thermo, which may be effective for ASO or hyperviscosity syndrome.

Key words: DF Thermo, ASO, FH, DSA, hyperviscosity syndrome

要 旨 現在、我が国では家族性高コレステロール血症（FH）や閉塞性動脈硬化症（ASO）などの患者を対象に LDL アフェレシス療法が行われている。このような現状の中、加温式再循環法（新 DF 法）が開発され、臨床施行する機会を得た。新 DF 法の特徴は、血漿分画器内の温度を 42°C 前後に制御することにより、各溶質の分画分離特性の向上を図った点である。このことは、置換液としての血液製剤の補充を全く必要としない利点をもたらした。さらに、本法は廃棄血漿を再循環することにより、回路内に除去対象溶質を捕捉し続けるため、排液ラインのない回路構成となった。今回、我々は FH の患者 4 名に新 DF 法を施行し、従来のデキストラン硫酸カラムを用いた吸着法と比較した。結果は、LDL-コレステロールの除去率が吸着法 74%、新 DF 法 72% であり、ほぼ同等な除去が行えた。また、4,000 ml 程度の血漿処理を全例安全に行えた。さらに、新 DF 法は吸着法に比べ、医療材料費が安価であった。今後、治療前後における血漿粘度の低下率が高いことから、末梢循環の改善を目的とした ASO や過粘稠血症などへの適応が期待される。

1. 目 的

現在、LDL アフェレシス療法は、家族性高コレステロール血症（FH）、閉塞性動脈硬化症（ASO）の

治療法として広く臨床応用され、その有効性が多数報告されている¹⁻⁴⁾。

FH や ASO の治療には、まず食事療法や薬物療法などの内科的な治療が施される。しかし、十分な治療効果（LDL 値の低下）が得られず、病状が改善しない症例も少なくない。

2002 年 8 月 19 日受付, 2002 年 9 月 20 日受理.

このような場合、血中 LDL の強制的除去、および血液粘度の低下を目的に体外循環による LDL アフェレシス療法が施行される。

LDL アフェレシス療法には、以前より単純血漿交換法 (PE)、二重膜濾過法 (DFPP)、選択的血漿成分吸着法 (PA) などの方法があり、それぞれ専用装置を用いた血液浄化技術が構築されている。

そのような現状の中、従来の DFPP に改良を加え、アルブミン製剤の補充を全く要しない加温式再循環法 (新 DF 法) がクラレメディカル社より開発された。

そこで今回我々は、デキストラン硫酸をリガンドとした従来の吸着型 LDL アフェレシス療法 (リポソバ LA-15, 鐘淵化学) との比較をふまえて、新 DF 法の有用性について検討した。

2. 対 象

当センターにて、吸着型 LDL アフェレシス療法 (吸着法) を継続的に施行中の FH 患者 4 名を対象とした。対象は、男性 1 例、女性 3 例で年齢 65.3 ± 12.5 歳 (mean \pm S.D.), 平均 LDL アフェレシス歴 8.5 年であり、治療間隔は、3 名が 1 回/1 週間、1 名が 1 回/2 週間の治療スケジュールである。

3. 方 法

まず初めに新 DF 法の特徴について説明する。新 DF 法は、DFPP の変法に分類され⁵⁾、長野らにより本法に近似した方式は以前より行われてきた⁶⁾。

3.1 回路構成 (図 1)

患者より脱血された血液は血漿分離器に導かれ、血球成分と血漿成分に分離される。次に、分離された血漿成分は血漿分画器 (Evaflex-5 A, クラレメディカル社) に導かれ、アルブミン分画と脂質分画とに大別

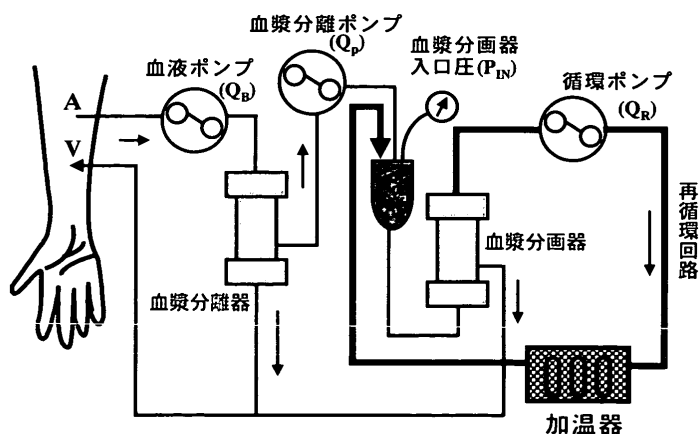


図 1 回路構成

される。すなわち、分子量が 69,000 前後のアルブミン分画は、そのほとんどが血漿分画器によって濾過され血球成分と再合流後、体内へ戻される。一方、分子量 2~3 百万の LDL は、膜細孔をほとんど通過できないため循環ポンプにより引き出され、図 1 の太線で示す再循環回路内に滞留し続ける。

3.2 血漿分画器と置換液

従来、LDL アフェレシス療法の血漿分画器には、Evaflex-4 A が多用されてきた。しかし、Evaflex-4 A を使用した際、3,000 ml の血漿処理量にて 15~20 g のアルブミン喪失が問題とされており、多くの症例でアルブミン製剤の補充が必要であった⁷⁾。

本法の血漿分画器の選択にあたっては、アルブミンのふるい係数がより高い Evaflex-5 A を使用し、置換液としての血液製剤を全く用いないシステムとした。

3.3 加熱器の挿入

今回新たに再循環回路内に加熱器 (プライミングボリューム 25 ml) を挿入することにより、再循環回路部のプライミングボリュームを 180 ml まで増加できた。これにより、除去対象溶質 (LDL など) の捕捉スペースが拡大し濃縮現象が起きにくいため、治療経過に伴う血漿分画器入口圧 (P_{IN}) の上昇を軽度抑えることが可能となった。このことは、治療途中での血漿分画器中空糸内貯留物質のドレイン操作や逆洗浄を不要とし、4,000 ml 程度の連続的な分画分離操作を可能とした。大久保らは、逆洗浄操作によって大量のアルブミンが喪失する危険性を報告している⁸⁾。

3.4 加温の効果

新 DF 法は、再循環回路内の血漿温度を制御できる。通常、血漿分画器は室温下に置かれると 30°C 前後にまで温度が低下し、内部を流れる血漿の粘度が増加する。一般に血漿粘度が増加した状態では、膜細孔による溶質のふるい分けが困難となり、分画分離の妨げとなると考えられる。末岡、宮原らの報告⁹⁾によると、血漿分画器を 30°C と 42°C にそれぞれ温度制御し、同一成分の血漿を導いて分画分離操作を行ったところ、 42°C の方がより優れた分離特性を示したと報告している。今回、加熱器を 42°C に設定し加温することにより、分画分離特性の向上を図った。

また、血漿を加温し血漿粘度を低下させることにより、 P_{IN} 値の上昇は軽度に抑えられ、結果として血漿処理量の増大が図れる。

3.5 治療の実際

治療スケジュールは、患者 4 名を 2 群に分け、新

表1 操作条件および必要機材

		新 DF 法	吸着法
操作条件 (ml/min)	血液ポンプ流量 (Q_B)	80~100	80~100
	血漿分離ポンプ流量 (Q_P)	15~25	15~25
	循環ポンプ流量 (Q_R)	20	—
必要機材	装置	KM-8800	MA-01
	血漿分離器	PS-06	FS-05
	血漿分画器	Evaflex-5 A	—
	血漿成分吸着器	—	LA-15
	抗凝固剤	ヘパリン	ヘパリン
	専用回路	KPD-88 DT-1	LT-MA 2(Y)-P
	その他		電解質輸液 賦活液

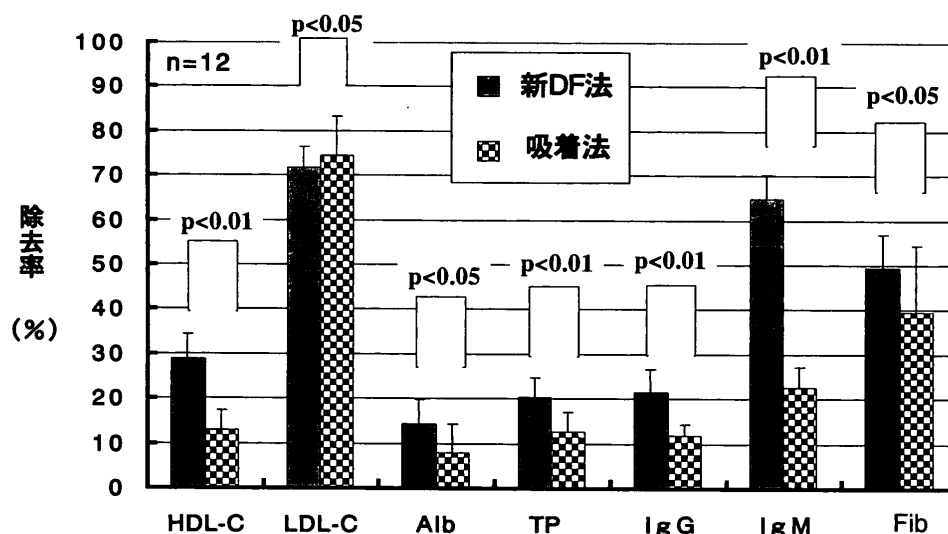


図2 除去率 (Hct 補正) の比較

DF法と吸着法を各2ヵ月のクロスオーバーにて施行した。

操作条件および必要機材の詳細を表1に示す。

血漿処理量は両法とも同量(4,000 ml)とし、新DF法については、 P_{IN} が450 mmHgを超した場合、目標とする血漿処理量の到達以前であっても治療終了とした。

3.6 統計学的処理

統計学的処理は、繰り返しのある二元配置による分散分析法を用い、危険率5%未満をもって有意差ありとした。

4. 結 果

新DF法と吸着法について以下の7項目について比較した。

1. 溶質除去率
2. 血漿粘度の変化
3. 除去性能の経時的変化

4. 目標処理量に対する到達量
5. 循環血液量減少率
6. 作業時間
7. コスト

4.1 溶質除去率

両法の各溶質の除去率を図2に示す。除去率算出にあたり、膠質浸透圧の変動に起因した水分移動による血液濃縮などの影響を考慮し、ヘマトクリット(Hct)値で補正を加えた。

家族性高コレステロール血症において、特に問題となるLDLコレステロール(LDL-C)の除去率は、新DF法で71.7%、吸着法で74.4%であり、ともに7割以上の高い除去率が得られた。

次に、アルブミン(Alb)、総蛋白(TP)、HDLコレステロール(HDL-C)、免疫グロブリンG(IgG)分画、免疫グロブリンM(IgM)分画、フィブリノーゲン(Fib)については、いずれにおいても新DF法が吸着法を上回る除去率を示した。アルブミンの除

去率は、新DF法で14.3%、吸着法で7.9%であり、吸着法においてアルブミンの喪失がより軽度であった。

4.2 血漿粘度の変化

治療前後における血漿粘度の絶対値を図3に示す。血漿粘度は、両法とも治療前後で有意な差をもって低下する傾向を認めた。さらに、両法の治療前後における変化率を求めた(図4)。ずり速度 375 s^{-1} にて、新DF法は-14.2%、吸着法は-7.7%の変化率を示し、新DF法の方が血漿粘度の低下幅が大きかった。

4.3 除去性能の経時的変化

両法の除去性能の経時的変化を比較するために、新DF法については阻止率(図5)を、吸着法については吸着率(図6)を以下の式により算出した。

$$\text{阻止率} = (1 - SC) \times 100 = (1 - C_F / C_I) \times 100$$

$$\text{吸着率} = \{(C_{in} - C_{out}) / C_{in}\} \times 100$$

ただし、SC:血漿分画器のふるい係数、 C_I :血漿分

画器入口濃度、 C_F :血漿分画器濾液濃度、 C_{in} :吸着器入口濃度、 C_{out} :吸着器出口濃度とする。

新DF法におけるLDLの阻止率は、血漿処理量1,000 ml時95.9%、3,000 ml時97.3%であり、治療全般で膜によるLDLの高い阻止効果が示された。一方、アルブミンの阻止率は血漿処理量1,000 ml時4.5%、3,000 ml時13.1%であり、治療後半になるとアルブミンの回収率が若干落ちてくる傾向を示した。これは多少の膜の目づまりが生じていることが原因と思われる。

吸着法におけるLDLの吸着率は、血漿処理量1,000 ml時96.7%、3,000 ml時98.1%であり、治療全般において吸着器による高い吸着特性が示された。一方、アルブミンの吸着率は、血漿処理量1,000 ml時、3,000 ml時ともに0%以下であり、吸着されずに吸着器を通過していた。

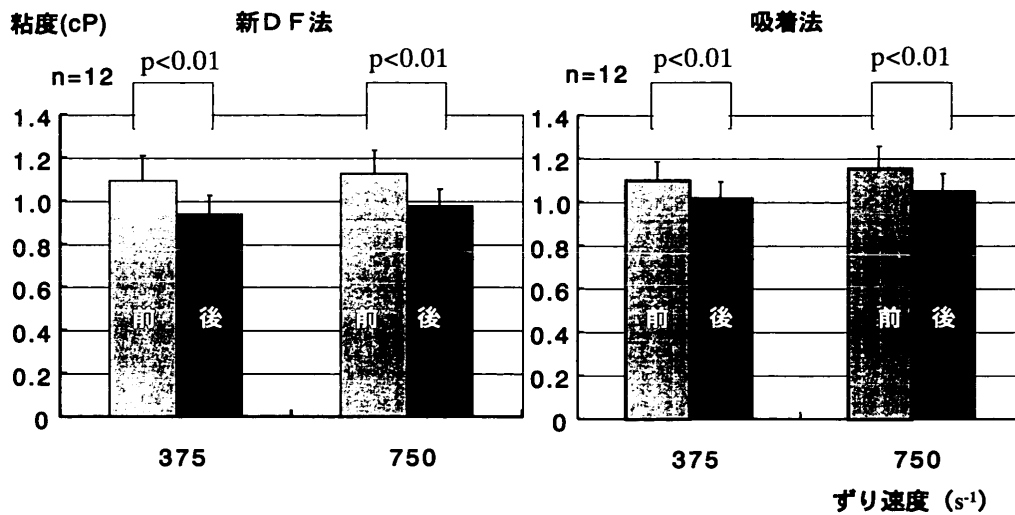


図3 治療前後における血漿粘度

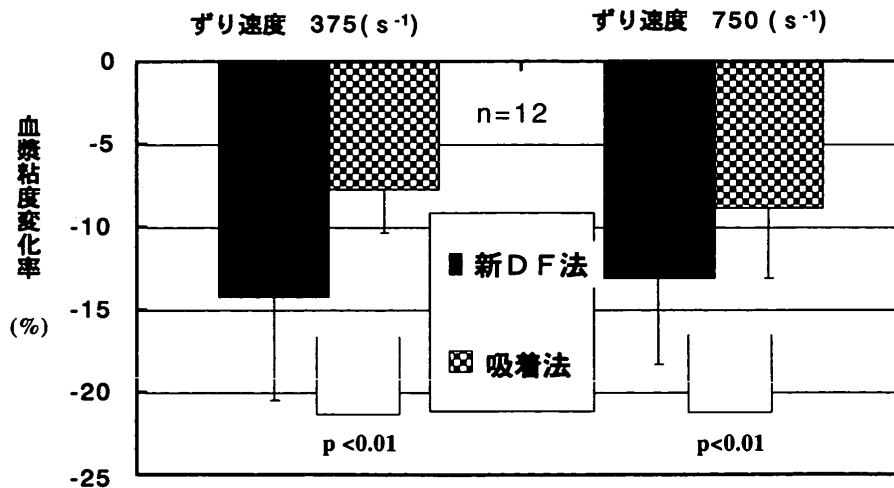


図4 治療前後における血漿粘度の変化率

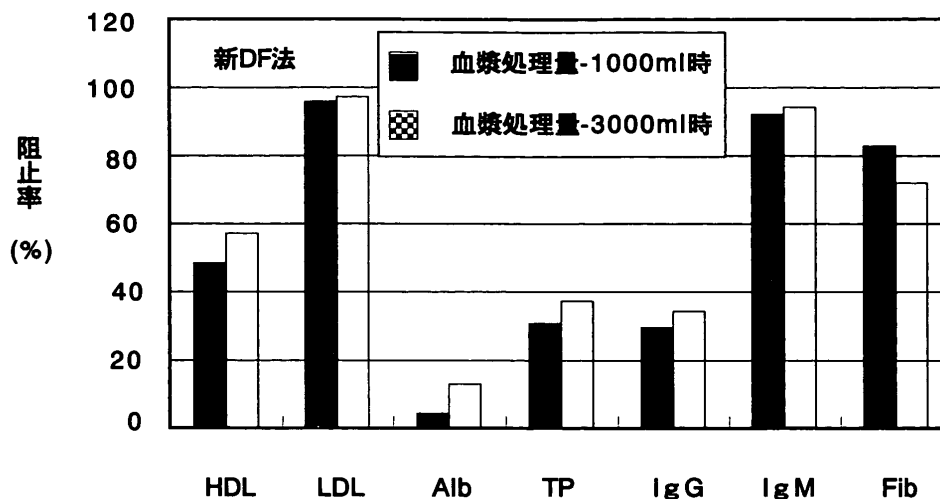


図5 除去性能の経時的变化

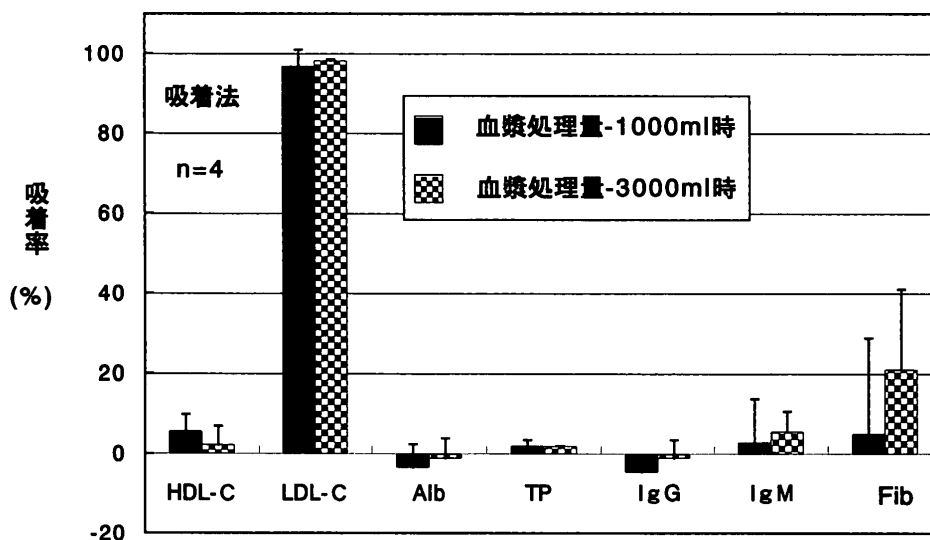


図6 デキストラン硫酸カラム吸着率

4.4 目標処理量に対する到達量

目標とする血漿処理量 (4,000 ml) に対する平均到達量は、新 DF 法で 3,978 ml, 吸着法で 4,000 ml であり、新 DF 法においても大量の血漿処理が行えた。新 DF 法は、再循環回路内に除去対象溶質を捕捉していく方式であるため、 P_{IN} が 450 mmHg 以上に上昇し、治療終了を余儀なくされたケースが 2 度あった。2 度とも治療間隔が 1 回/2 週の同一患者であり、LDL-C の治療前値が高いため、治療間隔の再検討 (1 回/1 週に増) がとりざたされている患者であった。

4.5 循環血液量減少率

連続的ヘマトクリットモニター (CRIT-LINE™) を用いて、治療中の循環血液量減少率を観察した。循環血液量減少率は、新 DF 法で平均 6.0%, 吸着法で平均 4.2% であった。一般に除水を伴う血液透析など

に比べると、減少幅はかなり軽度であり、両法とも循環血液量の変動の少ない治療法と思われた。また、両法とも血圧低下による治療の中断は 1 度も経験しなかった。

4.6 作業時間

各治療工程 (組立, 洗浄, 臨床, 返血, かたづけ作業) に要する時間を著者自身により実際に計測してみた (表 2)。回路の組立, プライミングには、新 DF 法でおよそ 30 分, 吸着法で 40 分程の時間を要した。かたづけ作業には、新 DF 法でおよそ 5 分, 吸着法で 15 分程度時間を要した。すなわち、新 DF 法が吸着法に比べて回路構成がシンプルな分だけ時間短縮が可能であった。

4.7 コスト

両法を臨床施行する上で一般的に必要なとなる材料費

表2 作業時間の比較

	新 DF 法	吸着法
組立・プライミング (自動)	30分	40分
臨床治療	アクセス状態や血漿処理量に準ずる	アクセス状態や血漿処理量に準ずる
返血操作(自動)	10分	10分
かたづけ作業	5分 廃棄血漿は回路内へ密閉したまま破棄するため外部に出ない	15分 賦活洗浄工程に伴う廃液(3~4L)が外部に生じる 使用機種がMA-01である場合、塩分濃度計の洗浄・消毒が必要で煩雑

表3 コスト比較

	新 DF 法	吸着法
(特定保険医療材料購入価格)		
血漿分離器(回路を含む)	33,000円	33,000円
血漿分画器	28,200円	—
血漿成分吸着器	—	87,000円
電解質輸液(ラクテック®)	—	147×6円
処置料	50,000円	50,000円
合計額	111,200円	170,882円

(特定保険医療材料購入価格)と処置料の合計額を表3に示す。これは、病院側から国民健康保険や社会保険に対して請求される金額である。新DF法は11万1,200円、吸着法は17万882円であり、新DF法は吸着法より6万円程安価に施行できる。

5. 考 察

新DF法と吸着法について、上述の結果を表4にまとめた。

今回の対象は、家族性高コレステロール血症の患者であり、主にLDLの除去を目的としていた。病因関連物質であるLDLの除去という観点から見ると、両法とも高い除去効率を有しており、十分な治療効果が期待できると思われる。しかし、溶質除去の選択性という観点から見れば、吸着法がLDLのみを特異的に除去しており、より優れた除去特性を有していると言える。この差は膜孔を利用した分画分離と吸着剤を利用した吸着分離という根本的な除去原理の違いにより生じている。仮に、対象がASOの症例であり、末梢循環改善を目的としている場合、血漿粘度が著明に低下する新DF法の方が、より効果的な治療となりえる

表4 新DF法と吸着法の特徴の比較

	新 DF 法	吸着法
LDL-Cの除去率	平均72% (十分な除去が可能)	平均74% (十分な除去が可能)
アルブミンの除去率	平均14%	平均8%
溶質除去選択性	—	より特異的
血漿粘度低下率	平均14%	平均8%
血漿処理量	4,000ml程度が十分可能	カラムの賦活により制限なし
循環血液量減少率	平均6%	平均4%
作業時間	短縮可能(20分程)	—
コスト性	安価(6万円程)	—

かも知れない。また、新DF法では、フィブリノーゲンなどの凝固因子全般が膜により除去されることも利点の一つと考えられる。

次に、新DF法における循環血液量減少率は6.0%程度と軽度であり、新DF法が吸着法と同様に循環血液量の変動の少ない安全な治療であり、同時に多量の血漿処理が行える治療法であることが明らかとなった。

作業時間の比較では、新DF法が吸着法に比べて合計20分程短縮可能であった。この差が生じた理由としては、①新DF法は接続するコネクタ部の箇所や専用装置に装着する部品が少ないため、吸着法に比べ組立が容易であること、②プライミング工程において、吸着法は生理食塩水を流した後に、電解質輸液(ラクテック®など)を重ねて流す2段階プライミングが必要であること、③片付け作業においては、新DF法は除去対象溶質を循環回路内に捕捉させる回路構成のため、血漿成分を含んだ排液ラインがないこと、一方、吸着法では賦活洗浄工程に伴う3~4Lの排液が生じ、その処理を必要とすること、④吸着法の専用装置MA-01では、終了業務として塩分濃度計の洗浄および消毒が必要であることなどが挙げられる。

コストの比較については、吸着法は高価な血漿成分吸着器を必要とし、さらに電解質輸液(ラクテック®など)の物品も必要となる。一方、新DF法は血漿分画器を必要とするが、血漿成分吸着器に比べると6万円程安価であり、全体のコストダウンにつながっている。

さらに、新DF法が以前に比べアルブミンの回収率に優れ、アルブミンのロスが軽減されたことから、血液製剤による蛋白の補充を全く必要とせず、全例血圧低下を招くことなく治療を終えることが可能であった。これは、上述したように血漿加温による粘度低下効果や、より細孔径の大きいEvaflex-5Aの使用、さらに治療途中でのドレイン操作の不要などが総合的に

影響したものと推察される。

今後、さらなる高齢化社会の進展に伴い医療経済のひっ迫が予想される中、コレステロール値が比較的高い導入期には、血漿処理量に制限のない吸着法を選択し、維持期に移行したならば、より安価な新 DF 法を選択していく方法も可能と考えられる。

6. 結 語

アルブミン製剤の補充を要しない新たな二重膜濾過法の変法（新 DF 法）による LDL アフェレシスを行い、従来のデキストラン硫酸をリガンドとした吸着法と比較したところ、

- 1) 同等の LDL 除去が可能であった。
- 2) 全例とも血圧低下を経験することなく、大量の血漿処理を安全に施行できた。
- 3) 吸着法に比べ、コスト的に安価であった。
- 4) 血漿粘度の低下、凝固因子の除去に優れるため、今後 ASO などの末梢循環不全例に対する治療効果が期待される。

文 献

- 1) 阿岸鉄三, 田辺達三, 西村昭男, 他: 下肢閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法. 脈管学 32: 333-340, 1992
- 2) 藤堂康宏, 馬淵 宏: 高脂血症. アフェレシスマニュアル, 日本アフェレシス学会編, 第 1 版, 集潤社, 東京, 1999, 202-207
- 3) 阿岸鉄三, 長沼信治: 下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者における高脂血症とその積極的是正の臨床的有用性. 動脈硬化 20: 691-695, 1992
- 4) 市来正隆, 大内 博, 蔡 景囊, 他: 閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレシス療法. 日血外会誌 4: 601-606, 1995
- 5) 佐々木弘州: 二重濾過血漿分離交換法の変法. 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, 189-203
- 6) 長野武俊, 岩本ひとみ, 中園和子, 他: 血漿成分分離器 Evaflex 5 A の濾過法の検討. 日アフェレシス会誌 13: 74, 1994
- 7) 山本 章, 小島俊一: 二重膜濾過法. 血液浄化療法, 西村昭緒編, 第 1 版, 日本臨牀, 東京, 1992, 374-381
- 8) 大久保淳, 久野木忠, 藤内由美, 他: DFPP における 2nd フィルターの逆濾過洗浄の検討. 第 9 回日本アフェレシス学会関東甲信越地方会抄録集: 2, 2000
- 9) 末岡明伯, 宮原忠司, 鈴木考杉, 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. 人工腎臓 15: 1587-1590, 1986

別刷請求先: 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 金野好恵