

総 説

DF サーモ (加温式リサーキュレーション法)

金 野 好 恵^{*1}・江 口 圭^{*1}・金 子 岩 和^{*1}
 峰 島 三千男^{*2}・秋 葉 隆^{*3}

^{*1} 東京女子医科大学臨床工学部, ^{*2} 同臨床工学科, ^{*3} 同血液浄化療法科

Double-Filtration Plasmapheresis with Thermo-Mode

Yoshie Konno^{*1}, Kei Eguchi^{*1}, Iwakazu Kaneko^{*1}, Michio Mineshima^{*1} and Takashi Akiba^{*2}

^{*1} Department of Clinical Engineering and ^{*2} Division of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

Summary In order to improve the separation property in a plasma fractionator that was used in Double-filtration plasmapheresis (DFPP), DF Thermo was newly introduced as one form of the modified DFPP.

In the DF Thermo, membrane plasma fractionation was maintained at 42°C by a heater to avoid increasing plasma viscosity induced by aggregation of the globulin fractions around 30°C in the conventional DFPP treatment. Recirculation of the retentive plasma of the plasma fractionator to the filtrated line of the plasma separator was introduced to accumulate pathogenic globulins related to symptoms with no supplementation fluid like albumin solution.

An *in vitro* experimental study was carried out to clarify the effect of the temperature on separative property among albumin and some kinds of globulins in a plasma fractionator, Evaflux 5 A (Kuraray Medical Co., Ltd.).

With the decrease in the temperature, increasing transmembrane pressure (TMP) was observed and a decrease the separative property due to increasing membrane fouling because of protein plugging of the membrane.

In a clinical study, an ASO patient with non-hyperlipidemia received ten DF-Thermo treatments. As a result, the levels of LDL-C, IgM and Fibrinogen and the patient's blood and plasma viscosity were significantly decreased, and the lower leg temperature of the patient improved fairly well after the treatments. The warmer temperature of the legs was maintained for four months after the start of the treatment. Rebound phenomena in several proteins, on the other hand, were observed after the treatments. The DF Thermo therapy, therefore, is useful for ASO patients with non-hyperlipidemia.

DF Thermo is effective for improving QOL of the patients with severe ASO who have had difficulty in treatment with conventional therapies.

Key words: DF-Thermo, DFPP, non-hyperlipidemia, TMP

1. は じ め に

わが国におけるアフェリシス療法において、膜分離技術はその基礎をなす部分であり、血球成分と血漿成分とを分離する血漿分離器、ならびに血漿成分中の各分画を二次的に分離する血漿成分分画器などの優れた製品が臨床応用されている。これらは、化学繊維産業に強いメーカを多数有するわが国の特徴とも言え、血液透析を含む血液浄化療法全般に大きく貢献してきた。

このような背景の下、1978年に阿岸らは二重膜濾過血漿分離交換法 (DFPP, double-filtration plasmapheresis) を考案し¹⁾、各種自己免疫疾患における自

己抗体除去、血液型不適合間腎移植患者における拒絶反応の抑制、高脂血症患者における過剰脂質の除去などに治療効果を発揮してきた。また、最近では、C型肝炎患者からのウイルス除去療法としても適応拡大がみられる。

DFPPは置換液として使用する血液製剤の削減により、低コストの実現、感染リスクの低減などの利点を有するものの、血漿成分分画器の性能上、除去対象溶質とアルブミン、HDLに代表される体内にとって有用な物質との完全な分離は困難であり、さらなる分画分離能の向上が求められている。

これらの現状を改善すべく、温度を利用した分画分

離法として、DF サーモ (double-filtration plasma-pheresis thermo-mode) が考案され、臨床応用されている。

今回は DF サーモの基礎から、最近の知見について自験例をふまえその有効性について述べる。

2. DF サーモとは

1985 年にクリーブランドクリニックの能勢らは、回路全体を加温することにより分画分離特性を向上させる試みから、サーモフィルトレーションという概念を新たに提唱した。この当時、血漿成分分画器には、Evaflux-4 A (クラレメディカル社製) が使用され、加温の効果として、①血漿処理量の増加、②アルブミンのロスが少なく、HDL 回収率が高いという結果が報告された²⁾。これらを踏まえて開発されたのが DF サーモである。

まず初めに、本法の特徴について列挙する。①血漿成分分画器にアルブミン透過率の高い大孔径膜 (Evaflux-5 A: クラレメディカル社製, Cascadeflo EC-50 W: 旭化成メディカル社製) を使用する。②置換 (補充) 液 (血液製剤) が不要であり、低コストである。③再循環回路内に加温器を挿入し、血漿成分を加温後、分画分離操作を行うため分画分離性能に優れる。④廃棄血漿の再循環システムの採用により、血漿廃液が外部に生じず、感染対策上も有利である。

2.1 回路構成 (図 1)

本法は、従来の DFPP の回路構成を基礎とするが、いくつかの相違点がある。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とに分離される。次に、分離された血漿成分は血漿成分分画器に導かれ、主にアルブミン・グロブリン分画と脂質分画

とに大別される。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成分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。

2.2 血漿成分分画器と置換 (補充) 液

従来、LDL アフェリシス療法の血漿成分分画器には、Evaflux-4 A が多用されてきた。しかし、Evaflux-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³⁾。

このような現状に対し、アルブミンのふるい係数 (SC) がより高い膜 (Evaflux-5 A) が開発され、本療法にもそれを用いることにより、置換 (補充) 液を全く要しない治療法が実現した。

2.3 加温器の挿入

再循環回路内に加温器 (プライミングボリュウム 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ウムは 180 ml まで増加した。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、治療経過にともなう血漿成分分画器入口圧 (P_{IN}) の上昇を軽度に変えることが可能となった。このことは、治療途中での血漿成分分画器中空系内の貯留物質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⁴⁾。

2.4 血漿温度の制御

DF サーモは、再循環回路内の血漿温度を制御できる。通常、血漿成分分画器は室温下に置かれると

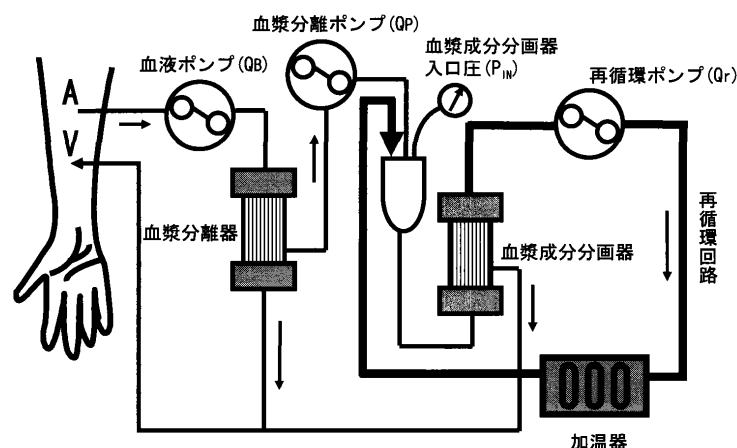


図 1 回路構成

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分離能が低下すると考えられる。本療法は、加温器を 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ている。

3. 血漿成分分画器の濾過特性と温度の関係

3.1 過去の報告

末岡、宮原らの報告⁵⁾によると、血漿成分分画器 Evaflux-4 A 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。

また、長野・岩本らは、血漿成分分画器 Evaflux-5 A を用いて、加温の効果を臨床にて調査したところ、室温 26°C と 40°C に血漿加温の 2 条件において、廃液高速再循環法（再循環流量 150~200 ml/min）による分画分離操作では、TP とアルブミンの SC が加温によって有意に上昇したと報告した⁶⁾。

3.2 Evaflux-5A における血漿加温の *in vitro* 実験

著者らは、血漿成分分画器 Evaflux-5 A の濾過特性に及ぼす温度の影響を明らかにするために *in vitro* 実験にて調査した⁷⁾。実験溶液は単純血漿交換で得られたヒト廃棄血漿を使用した。操作条件は、図 2 に示す通りとした。回路内の血漿温度を 20, 30, 40°C に変化させ、血漿処理量や分画分離特性に及ぼす温度の影響について調べた。

結果は、すべての温度条件下において血漿処理量の増加とともに TMP は指数関数的に上昇した（図 3）。

血漿を 40°C に加温して分画分離操作を行うと、TMP の上昇を軽度には抑えることができ、一本の血漿成分分画器でより多くの血漿処理が行えた。

また、加温の効果は SC にも大きく影響することが明らかとなった（図 4）。すべての温度条件下において血漿処理量の増加とともに SC はゼロに近い値に集中した。この現象は溶質のふり分けができていない状態（分画分離能の破綻）を意味し、これが低温ほど早期に生じることが示された。

一般に、Evaflux-5 A を使用した場合、体内にとって有用なアルブミン、HDL などとはできるだけ回収し、家族性高コレステロール血症（FH）や閉塞性動脈硬化症（ASO）などの病因（関連）物質とされる LDL、フィブリノーゲンなどは、確実に阻止することが求められる。また、それらの分画特性が開始直後のみならず、治療全般にわたって安定していることが望まれる。

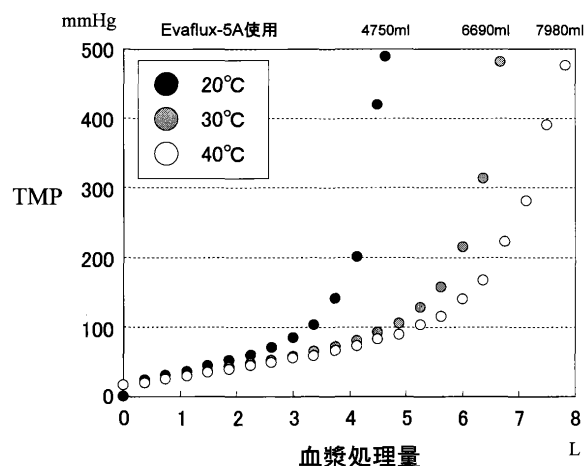


図 3 温度別にみた処理量増加に伴う経時的な TMP の上昇

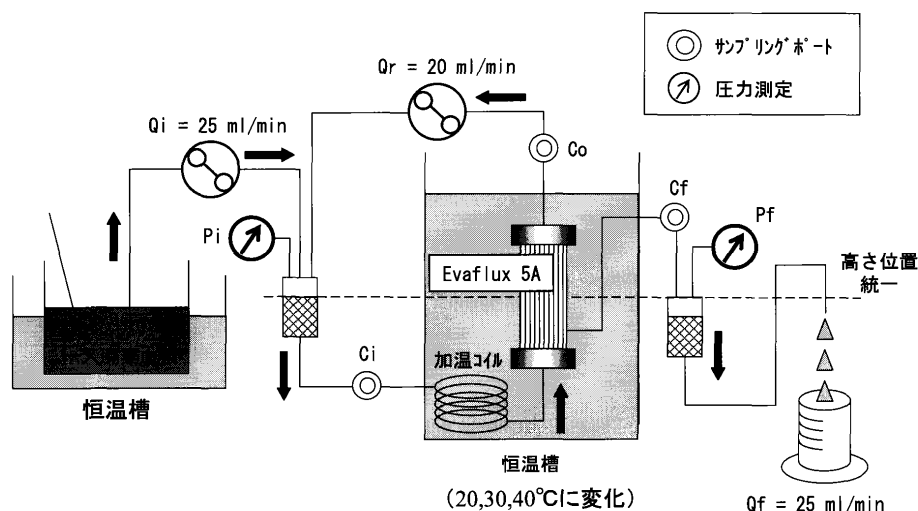


図 2 実験回路図

この点において、血漿成分を加温して分画分離操作する DF サーモは、アルブミンの回収率が高く、LDL、フィブリノーゲンを確実に膜面で阻止し、理想的なふるい分け操作を長時間にわたって持続できる点で優れた方式といえる。

一方、濾過特性の向上がみられるのは 42°C 程度までであり、45°C 以上に加温するとフィブリノーゲンが熱変性を起こして析出⁹⁾することがわかっており、フィブリノーゲンの析出は膜の目詰まりを誘発するため、加温の上限は 42°C までとするのが適当である。

さらに、小林らは牛血漿 *in vitro* 実験にて、DF サーモの再循環血漿流量 (Qr) を 20, 60, 80, 100, 140 ml/min と変化させ、最適な Qr について検討した⁸⁾。その結果 Qr が高いほどアルブミンの SC は維持されやすく、Qr > 80 ml/min においてアルブミンと LDL の分離が良好であり、十分な血漿処理が行えると報告した。これは加温効果に加え、Qr を高くすることにより、血漿成分分画器の中空糸内での濃度分極層の形成を低減するためと考察した。

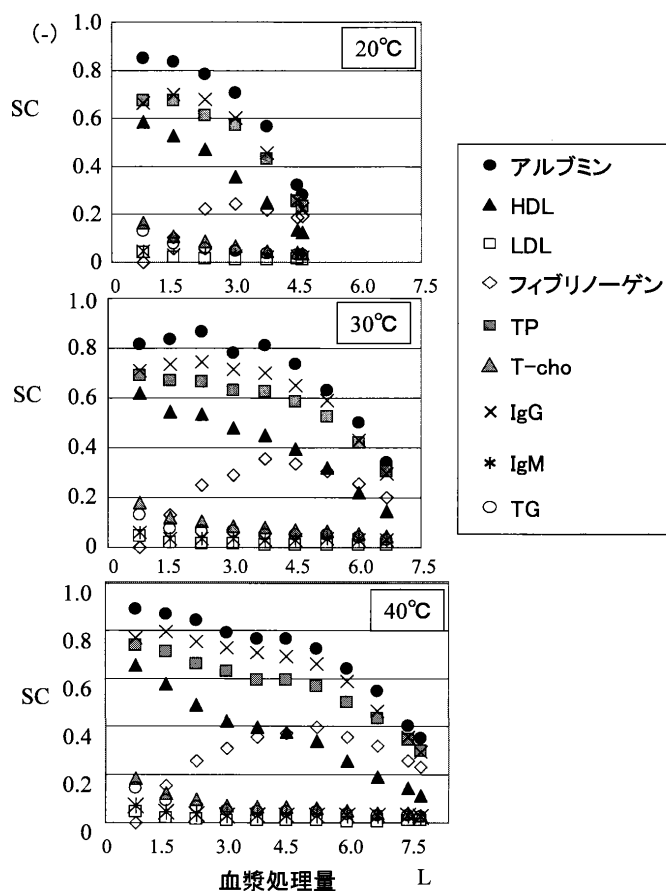


図4 温度別にみた SC の変化

4. DF サーモの臨床効果

自験例の結果を含め、多施設臨床研究での治療成績を紹介する。

4.1 家族性高コレステロール血症 (FH) 患者での臨床効果 (自験例)⁹⁾

対象は、FH 患者 4 名 (男性 1 例、女性 3 例、平均年齢 65.3 ± 12.5 歳) であり、治療間隔は、女性 3 例 (1 回/1 週)、男性 1 例 (1 回/2 週) のスケジュールで DF サーモを施行した。血漿処理量は 4,000 ml に統一した。

4.1.1 治療前後の溶質除去率

治療前後の溶質除去率を図 5 に示す。ヘマトクリット (Hct) で補正した除去率は、LDL-C、IgM、フィブリノーゲンで高値であり、一方、HDL-C、IgG、アルブミン、TP で低値であった。一般に対象が FH の場合、異常高値を示す LDL を除去対象とするが、本法は血漿処理量 4,000 ml にて、LDL 除去率 70% 程度を有しており、十分な除去が可能であった。

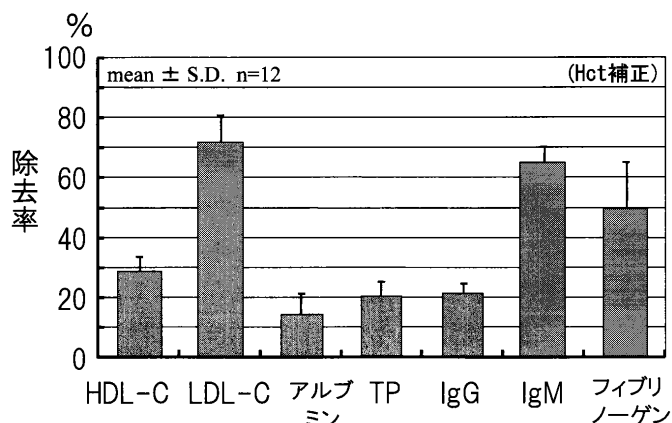


図5 治療前後の溶質除去率

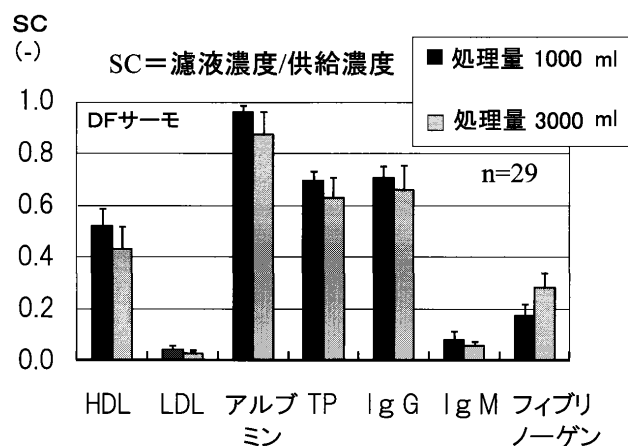


図6 血漿成分分画器 (Evaflux-5A) の SC の経時的変化

4.1.2 溶質除去性能の経時的変化

血漿成分分画器 (Evaflux-5 A) の SC の経時的変化を図 6 に示す。アルブミンの SC 値は限りなく 1.0 に近く、Evaflux-5 A が高率にアルブミンを回収していることが示された。また、その SC 値は血漿処理量の進展 (1,000 ml から 3,000 ml へ増加) に伴い若干低下するものの、血漿処理 3,000 ml 時においても 0.9 程度と高い値を維持していた。一方、LDL の SC 値は限りなくゼロに近く、高い阻止効果が認められた。

4.1.3 治療前後の血漿粘度の変化

治療前後の血漿粘度の変化を図 7 に示す。血漿粘度は平均で 1.09 cP から 0.93 cP へ低下し、その変化率は -14.2% であり、優れたレオロジーの改善効果もたらされた。

4.2 閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者での臨床効果

ASO 症例に対して、血中の LDL やフィブリノーゲンの強制的除去および症状の改善を目的に LDL ア

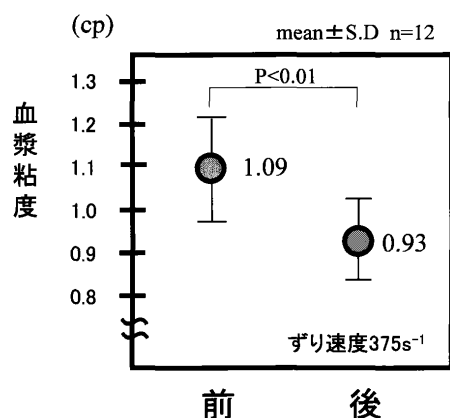


図 7 治療前後の血漿粘度の変化

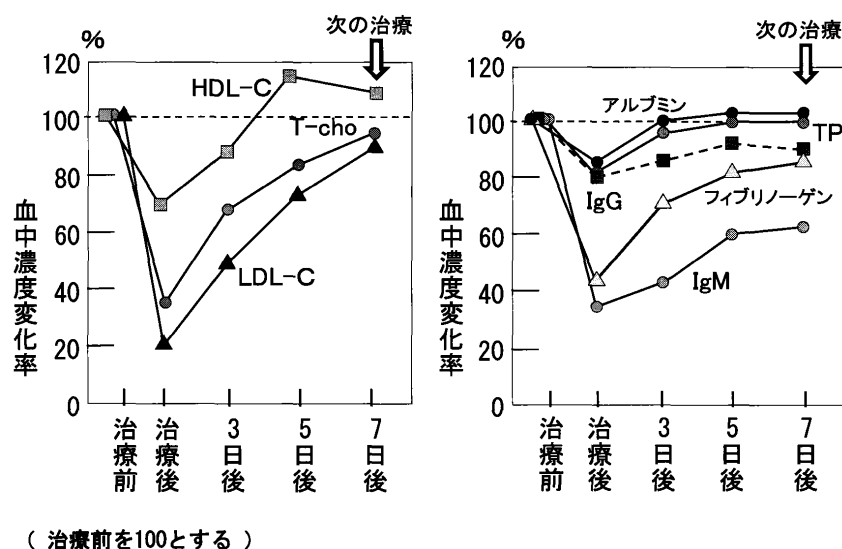


図 8 1 回の治療後の血液データのリバウンド

フェレシス療法が施行され、1990 年代末から高脂血症を伴わない ASO においても、血漿交換 (PE)、DFPP、LDL 吸着などのアフェレシス療法が臨床的に有効であるとする報告が散見されるようになった¹⁰⁻¹⁴⁾。

4.2.1 ASO 患者での臨床効果 (自験例)¹⁵⁾

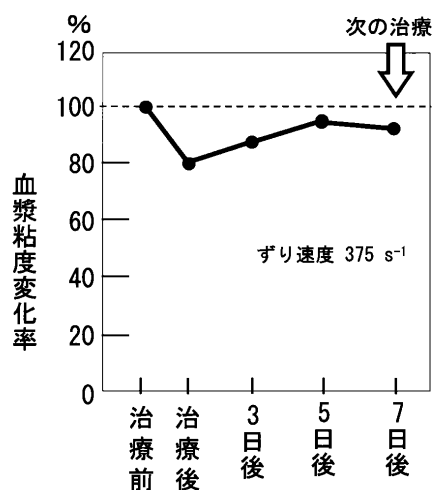
対象は、ASO と診断された腎不全患者 1 例 (65 歳、男性、透析歴 16 年、原疾患：慢性糸球体腎炎、non-DM) である。治療スケジュールは、DF サーモを週 1 回の治療間隔にて計 10 回、血漿処理量は 4,000 ml で施行した。

1 回の治療前後において、下肢温度は 3°C 程上昇する結果が得られ、この温度の上昇効果は 10 回の治療終了後 4 ヶ月経過時まで長期に持続した。

また、足関節血圧値および容積脈波についても、DF サーモ後に改善する傾向がみられた。

1 回の治療後の血液データのリバウンドを図 8 に示す。1 回の DF サーモによって LDL-C は約 80%、T-cho は 60.0% と高率に除去されるが、治療後リバウンドがみられ、約 1 週間ではほぼ前値に復帰した。TP、アルブミンは 3 日後にほぼ前値に復帰した。一方、フィブリノーゲン、IgM、IgG は 1 週間経過後も前値に復帰せず、次の治療をむかえていた。これらのことから、適切な治療間隔を設定しないと免疫系蛋白 (特に IgM) が低下する危険性があると思われた。1 回の治療後の血漿粘度のリバウンドを図 9 に示す。粘度は治療により低下するが、ほぼ 5 日で前値に復帰した。

これらの結果から、DF サーモの施行により両下肢の血流が改善し、治療期間中の最低 10 週間は末梢循



(治療前を100とする)

図9 1回の治療後の血漿粘度のリバウンド

環が改善した状態が持続したものと思われる。これにより、十分な栄養と酸素の供給による組織修復がなされ、側副血行路の形成などの器質的改善に寄与するものと思われた。

なお、本症例は薬物療法に抵抗性を示す褥創を有し、約2年に渡って拡大・縮小を繰り返す経過をたどっていたが、DFサーモが契機となって、褥創部は退縮傾向に向かった。

一方、DFサーモの問題点としては、多少のアルブミンロスが認められること、体内にとって有用な免疫系蛋白IgMも除去されてしまうことが挙げられ、特に連続治療を行う際には、この点に留意すべきである。

4.2.2 多施設臨床研究

阿岸らが行った多施設臨床研究¹⁶⁾では、薬物療法の効果がなく、外科的治療が困難な非高脂血症ASO患者49例を対象に、LDL吸着もしくはDFサーモを施行したところ、有効は32例、有効率は65.3%であった。特にFontaine分類3度以上の症例28例では、有効20例、有効率71.4%と高い有効率を示した。副作用の発生率は17.9%で、通常のPEにおける副作用の発生率と同程度であった。治療終了後の予後追跡調査では16例中13例で下肢の大切断を回避できたとされ、アフェレシス治療は非高脂血症ASO患者に対して、有効かつ安全性の高い治療法だと結論づけた。

これらの効果について当初は、LDL-Cの除去による血液粘度の低下、赤血球変形能の改善などがその機序と考えられていたが、現在では臨床効果の即時発現に関する因子と、治療の反復による長期的因子に分けて考えられ、血液性状に関する血液流体力学的因子と、

動脈硬化血管の修復に関係する血管形態学的因子の両面の機序、およびその相乗効果が中心と考えられている。

5. おわりに

新しくDFPPの変法として加わったDFサーモについて、回路構成および特徴について解説した。さらに*in vitro*実験による基本性能の調査と疾患別の臨床成績について報告した。

血行再建術を行わなかったASO患者は、大腿部切断を行う例が55%と高い確率であり、特に高齢者ではその切断術後30%は入院中に死亡するとの報告がある。また、術後1年生存率は42.9%と決して満足できるものではない。血行再建術が困難な非高脂血症ASO患者へのDFサーモ施行後の予後については、治療後2年間も治療効果が持続したとする論文¹⁷⁾もあり、DFサーモで救済できれば患者、介護者のQOLは改善する。

今後、症例数の増加とともに、FH・ASO症例へのDFサーモの有効性がさらに集積されるだろう。

この治療法はまだまだ新しく、操作条件の工夫などによって、分画分離特性がさらに向上する可能性がある。更なるメーカー側の開発努力と我々ユーザー側のデータ蓄積に期待したい。

文 献

- 1) 阿岸鉄三, 金子岩和, 古賀伸彦, 他: 二重膜濾過血漿分離交換法, 阿岸鉄三編, 医学書院, 東京, 1984
- 2) Nose Y, Usami M, Malchesky PS, et al: Clinical thermofiltration: Initial application. *Artif Organs* 9 (4): 425-427, 1985
- 3) 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
- 4) 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. *日アフェレシス会誌* 20 (1): 105, 2001
- 5) 末岡明伯, 宮原忠司, 鈴木孝彬, 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
- 6) 長野武俊, 岩本ひとみ, 中園和子, 他: 血漿成分分離器Evaflux-5 Aの濾過法の検討. *日アフェレシス会誌* 13 (Suppl): 74, 1995
- 7) 金野好恵, 江口 圭, 峰松佑輔, 他: 血漿成分分画器Evaflux-5 Aの濾過分離特性に及ぼす温度の影響. *日アフェレシス会誌* 25(2): 153-158, 2006
- 8) 小林英輔, 赤松成美, 池 明宏, 他: 加温式リサキュレーション法(DF Thermo)における血漿成分分画器(エバフラックス5 A)の濾過性能と循環血漿流量の関係. *日アフェレシス会誌* 25 (Suppl): 153, 2006
- 9) 金野好恵, 江口 圭, 天野雄介, 他: 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. 日アフエシス会誌 **22**(1): 44-50, 2003
- 10) 市来正隆, 大内 博, 祭 景囊, 他: 閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフエシス療法. 日血外会誌 **4**: 601-606, 1995
 - 11) 阿岸鉄三: 末梢動脈性血行障害に対する LDL 吸着. 日アフエシス会誌 **15**(3): 282-292, 1996
 - 12) 吉矢邦彦, 近藤 有, 蓮沼行人, 他: 血液透析患者の重症閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法の検討. 透析会誌 **35**: 1441-1446, 2002
 - 13) 岩崎 香, 飯島真一, 小原功裕, 他: 慢性維持透析患者における閉塞性動脈硬化症 (ASO) 合併症例に対する DFPP (加温式リサキュレーション法) の有効性の検討. 日アフエシス会誌 **23** (Suppl): 169, 2004
 - 14) 林 秀樹, 武村政彦, 水田耕治, 他: 重症閉塞性動脈硬化症 (ASO) を有する血液透析患者に対する加温式リサキュレーション法 (DF サーモ法) による治療経験. 透析会誌 **40** (1): 89-94, 2007
 - 15) 金野好恵, 江口 圭, 天野雄介, 他: 閉塞性動脈硬化症 (ASO) に対する加温式リサキュレーション法 (DF サーモ) の効果. 日アフエシス会誌 **24**(1): 91-98, 2005
 - 16) 阿岸鉄三, 岩井武尚, 石丸 新, 他: 非高脂血症下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフエシス治療の多施設臨床評価. 日アフエシス会誌 **25**(1): 42-51, 2006
 - 17) 千葉栄市: 二重膜濾過血漿交換法による閉塞性動脈硬化症患者治療予後の検討. 日アフエシス会誌 **25**(1): 57-62, 2006