

加温式リサキュレーション法 (DF サーモ)

金野好恵

東京女子医科大学病院臨床工学部

1. DF サーモ (double-filtration plasmapheresis thermo-mode) の概要

1.1 DF サーモとは

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® 5A : 川澄化学工業, カスケードフロー® EC-50W : 旭化成クラレメディカル) を使用する。②置換液 (血液製剤) が不要である。③再循環回路部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、血漿処理量の増加と分画分離性能の向上がみられる¹⁾。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、感染対策上も有益である。

1.2 回路構成 (図1)

DF サーモは、従来の二重濾過血漿分離交換法 (DFPP) の回路構成 (DFPP の章 (p.213~219) を参照) を基礎とし、いくつかの相違点がある。

回路構成と一般的な操作条件を図1, 表1にそれぞれ示す。まず患者より脱血した血液を血漿分離器に導き、血球成分と血漿成分とに分離する。次に、その分離した血漿成分を血漿成分分画器にて分画分離し、主にアルブミンやグロブリン (IgG) などの小分子な分画と、LDL, TG, フィブリノーゲンなどの大分子な分画とに大別する。ここで小分子なアルブミン分画は、血球成分と合流後、体内へ戻される。一方、大分子な分画は、膜の細孔をほとんど通過できないため、図1の太線で示す再循環回路部内に貯留される。

1.3 加温器の挿入

図1の再循環回路部には、加温器が挿入されており、閉鎖回路の容量拡大と加温による分画分離性能の向上が図られている。加温器 (プライミングボリューム

25 mL) の挿入により、再循環回路部の総プライミングボリュームは 180 mL に達し、除去対象溶質の貯留スペースの拡大に寄与する。これにより、再循環回路部内での溶質の濃縮現象が生じにくくなり、血漿処理にともなう血漿成分分画器入口圧 (P_{IN}) の上昇が軽度抑えられる。この改善により、治療途中で行う血漿成分分画器内貯留物質のドレイン操作や逆洗浄が不要となり、4,000 mL 程度の血漿処理が連続して行える。

1.4 加温の効果

DF サーモ法では再循環回路部内の血漿温度を一定に制御する。通常、室温下での血漿成分分画器の使用では、30°C 程度にまで血漿温度が低下し、血漿粘度が増加すると言われている。血漿粘度が増加した状態では、膜の分画分離性能が低下すると考えられるが、DF サーモでは加温器を 42°C に設定して、血漿を加温することにより、分画分離性能の維持を図っている。

著者らは、Evaflux 5A における血漿処理量と TMP の関係を、ヒト廃棄血漿を用いた *in vitro* 実験にて確認したところ、回路内温度が 40°C では 20°C の 1.6 倍の血漿処理が可能であった²⁾。なお、血漿加温を 45°C 以上にすると、フィブリノーゲンが熱変性を起こして析出することが知られており³⁾、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 にするのが適当である。

2. 適応疾患と治療の指標, 治療回数

適応疾患を表2に示す。

3. 血漿分離器, 血漿成分分画器の選択と仕様

3.1 血漿分離器の選択

表1に示した血漿分離器を選択する。

仕様については、DFPP の章 (p.213~219) を参照のこと。

3.2 血漿成分分画器の選択

表1に示した血漿成分分画器を選択する。

仕様については、DFPP の章 (p.213~219) を参照

キーワード : DF サーモ (double-filtration plasmapheresis thermo-mode), 血漿成分分画器 (plasma fractionator), 再循環 (recirculation), 加温 (heating)

利用可能装置名 : 血液浄化用装置 KM-9000, 血漿交換用装置 KPS-8800Ce (川澄化学工業株式会社)

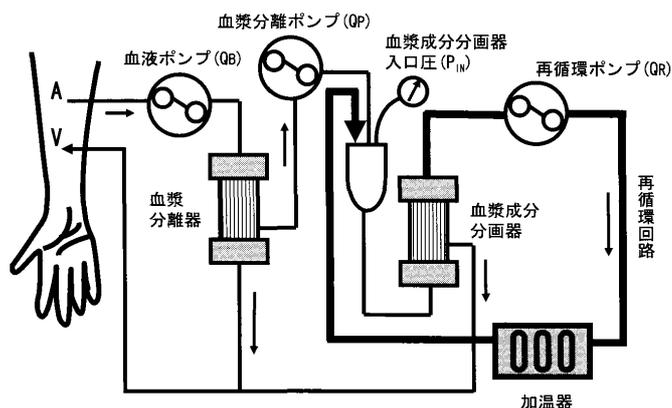


図1 回路図

表1 一般的な操作条件

血漿分離器	OP-05/08W, PE-05/08, FS-05/08
血漿成分分画器	Evaflex 5A, Cascadeflo EC-50W
血液ポンプ (QB)	80~120 mL/min (バスキュラアクセスに依存)
血漿分離ポンプ (QP)	20~30 mL/min (バスキュラアクセスに依存)
再循環ポンプ (QR)	20もしくは80 mL/min (装置ごとに固定値)
血漿成分分画器入口圧 (PIN)	500 mmHg 以下
血漿処理量	3,000~4,000 mL (患者体格に依存)

表2 適応疾患

適応疾患	適応条件	適応回数
家族性高コレステロール血症	次のいずれかに該当する者のうち、黄色腫を伴い、負荷心電図および血管撮影により冠状動脈硬化が明らかな場合 ア) 空腹時定常状態の血清総コレステロール値が 500 mg/dL を超えるホモ接合体の者 イ) 血清コレステロール値が食事療法下の定常状態 (体重や血漿アルブミンを維持できる状態) において 400 mg/dL を超えるヘテロ接合体で薬物療法を行っても血清コレステロール値が 250 mg/dL 以下に下がらないもの	週1回/維持療法
閉塞性動脈硬化症	ア) フォンテイン分類 II 度以上の症状を呈する者 イ) 薬物療法で血中総コレステロール値 220 mg/dL または、LDL コレステロール値 140 mg/dL 以下に下がらない高コレステロール血症の者 ウ) 膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で、かつ従来の薬物治療では十分な効果を得られない者	左のいずれにも該当するものにかぎり一連につき 10 回/3ヵ月算定する
慢性 C 型ウイルス肝炎	ジェノタイプ II (1b) 型が対象で直近の INF 治療後、血中の HCV RNA 量が 100 KIU/mL 以上のもの	INF 治療に先行して 5 回を限度
巣状糸球体硬化症	従来の薬物療法では効果が得られず、ネフローゼ状態を持続し、血清コレステロール値が 250 mg/dL 以下に下がらない場合	一連につき 10 回/3ヵ月に限る
マクログロブリン血症		一連につき週 1 回/3ヵ月に限る

のこと。

一般に DFPP は、疾患や除去対象物質によって、血漿成分分画器を選択し、それに合わせた治療条件の設定が必要である。すなわち、どの分画を除去するかによって、モジュールを使い分ける必要がある。DF サーモの適応疾患の除去対象溶質は、IgM 分画 (分子量約 950,000) や LDL 分画 (分子量約 1,300,000)、さらにそれ以上に大きなウイルスを対象とする場合が多いので、比較的細孔が大きな膜 (Evaflex-5A, カスケードフロー EC-50W) を用いる。細孔の小さな膜を用いた場合、アルブミンの阻止率が增大し、置換液としてアルブミン溶液などの血液製剤が必要になるが、本法のように細孔の大きな膜を用いた場合には、アルブミンの回収率が高いため、置換液は不要である。

4. DF サーモに必要な装置と機能

装置は文頭に示した KM-9000, KPS-8800Ce に DF サーモモードが搭載されている。最近の装置は、自動プライミング機能、自動返血機能、ガイダンス機能を有しており、操作性も良好である。

DF サーモに必要な機能について述べると、ポンプ類としては血液ポンプ、血漿分離ポンプ、再循環ポンプの 3 つのポンプが必要である。

①圧力計としては、動脈圧、静脈圧、濾過血漿圧、血漿入口圧の監視が必要である。

②安全機構としては、気泡検知器、ピローセンサなどのモニタが必要である。

③その他、加温器、シリンジポンプ、各種クランプも必要な構成部位である。

5. DF サーモの実際

5.1 DF サーモの組み立て・洗浄充填

5.1.1 必要物品の準備

血漿分離器，血漿成分分画器（Evaflux-5A もしくはカスケードフロー EC-50W），専用回路，生理食塩液 1,000 mL×3 本（回収用含む），抗凝固薬加生理食塩液 1,000 mL×1 本。

5.1.2 組み立て・洗浄充填

組み立ては，図 1 に示す回路構成図のように各モジュールと専用回路部を接続する。最近では，組み立て法の手順を画面でガイダンスする機能や，一部カセット型回路も登場しており，より簡便に組み立て作業が行えるようになっている。

洗浄・充填は，手動の場合，血漿分離器の中空糸内側を 1,000 mL，中空糸外側を濾過法にて 1,000 mL の生理食塩液を用いて洗浄し，同時に血漿成分分画器の中空糸内側を 1,000 mL，中空糸外側を濾過法にて 1,000 mL の生理食塩液で洗浄する。

一方，自動洗浄の場合は，生理食塩液バッグを付け替えば，専用装置が自動で所定量の洗浄を実施する。

5.2 抗凝固薬法

基本的に DFPP，単純血漿交換法（PE）と変わらない。

特に患者に出血傾向がなければ，一般にヘパリンを使用する。投与量は患者の体格や状態により，適宜調整が必要であるが，概ね初回投与量 1,000～2,000 U，持続投与量 1,000～2,000 U/hr を目安とし，活性化全血凝固時間（ACT）=150～200 sec を目標とする。

患者が軽度の出血傾向を有する場合には，低分子ヘパリンを使用することが多く，ヘパリンに比べ半減期が長い（約 2 倍）ことから，概ねヘパリンの半分量を投与することが多い。

患者が重度の出血傾向を有する場合には，ナファモスタットメシル酸塩を，持続投与量 20～40 mg/hr にて投与することが多いが，患者状態（出血の程度）に合わせ，適宜増減することが望ましい。

加えて，DF サーモの抗凝固薬の使用に関して，以下の点に留意すべきである。

DF サーモの反復治療に伴い，一部の凝固因子（特にフィブリノーゲン）がともに除去される。従って，低フィブリノーゲン血症にともなう止血時間の延長時には，ナファモスタットメシル酸塩などの他剤への切り替えを考慮しなければならない。

5.3 置換液

アルブミン回収率の高い血漿成分分画器（Evaflux-5A もしくはカスケードフロー EC-50W）を使用するため，置換液は特に必要としない。

5.4 バスキュラーアクセス

一般に，血液流量は 80～120 mL/min 程度が確保できれば，本治療は施行可能である。外来通院の患者では，肘静脈などの表在静脈を穿刺することで，V-V（静脈—静脈）をバスキュラーアクセスとすることが多いが，脱血が不安定なことも少なくない。

対象が維持透析患者の場合は，バスキュラーアクセスとして内シャント，もしくは上腕動脈表在化を保有しているため，それを使用する。

十分な血流が確保できない場合は，右内頸静脈もしくは大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを留置して行う場合もある。

5.5 治療条件の設定とモニタリング

一般的な操作条件を表 1 に示す。

次に，装置によるモニタリング項目としては，圧力値，その圧力値から算出される膜間圧力差（TMP）がモニタリングされている。

動脈圧，静脈圧の上昇は，血液回路や血漿分離器での血栓形成を反映し，血漿入口圧の上昇は，血漿回路や血漿成分分画器での血栓形成を反映する。血漿分離器の TMP の上昇は，濾過性能の低下（膜の目詰まり）を反映する。過剰な TMP 上昇下による血漿分離操作は，赤血球の溶血の原因となるため，特に重要な監視項目の 1 つであり，添付文書上は TMP<60 mmHg で操作しなければならない。また，最近の機種（KM-9000）では，血漿成分分画器の TMP も監視項目に加わった。これは分画器の TMP 上昇が，アルブミンのふるい係数の低下と相関することが示されたためであり，文献²⁾では TMP<200 mmHg での分画分離操作が望ましいとしている。

その他のモニタリング項目として，回路内の気泡の有無を監視する気泡検知器，脱血状態を反映するピローセンサ，加温器の温度計などがある。

5.6 副作用の対応・トラブルの対応

ポンプのオクルージョン不良は，血液回路のポンプチューブ径とローラーポンプヘッドの隙間が不適切な場合に生じ，設定通りの流量が得られなくなる。日々の定期点検や治療前点検により，異常の早期発見が重要である。万が一，治療中に発見された場合には，治療の中断を余儀なくされることが多く，正常な他の装

置への移行が必要になる。その他、装置の構成部品の破損や故障についても、日々の定期点検や治療前点検の実施による早期発見が重要で、装置メーカーによる修理を含めた機器管理体制の構築が必要である。

専用回路・モジュールの血液凝固は、抗凝固薬の不足、患者状態が過凝固傾向にある際に生じ易く、一般に圧力値の上昇によって発見される。回路内もしくは各モジュール部に多量の血栓形成が認められた場合には、新品との交換が必要になる。

血漿分離器のリークは、中空糸の断絶・亀裂などにより、赤血球が血漿分離側へ漏出した現象で、即座に治療を中断し、血漿分離器の交換が必要になる。

赤血球の溶血は、血漿分離器での過剰な TMP 上昇による血漿分離操作により、赤血球が破損し、ヘモグロビンが遊離した状態である。通常、ワインレッド色の血漿が分離される。溶血は高カリウム血症をとまなうため、重大なトラブルの1つである。一般的に、血液流量 (Q_B) の 20~30% ほどの血漿分離流量 (Q_P) を設定すれば、溶血は起こらないが、患者のヘマトクリット値を参考に、 $TMP < 60 \text{ mmHg}$ になるよう Q_P を調整することが望ましい。

低アルブミン血症は、上述したように血漿成分分画器 $TMP > 200 \text{ mmHg}$ の条件下で、分画分離操作を長時間継続した場合に、アルブミンのふるい係数の低下（回収率の低下）に起因して生じる。この場合、血漿成分分画器の濾過性能の限界が近いと判断し、それ以上の多量な血漿処理は行わない方が望ましい²⁾。

5.7 患者観察の留意点

DFPP は血液透析 (HD) と比べ、2本のモジュール、長い回路構成（血液側回路・血漿側回路）であるため、プライミングボリュームはおよそ 400 mL と多量になる。よって小児や体格の小さな患者に適應する場合、血液希釈にとまなう血圧低下に注意しなければならない。血漿成分分画器のアルブミン回収率の低下による低アルブミン血症も膠質浸透圧の低下を招き、血圧低下につながる。

治療中は、定時的な血圧・脈拍などの循環動態を観察し、患者の状態変動に留意しなければならない。

また、非常に稀ではあるが、医療材料もしくは抗凝固薬に対するアレルギー反応もあり得るので、循環動態の変化に加え、呼吸状態、体温、皮膚湿疹、かゆみ、意識状態などの臨床症状の変化にも、気を配らなければならない。

さらに、穿刺部位からの出血や抜針事故などは、致命的な事態につながるおそれがあるので、嚴重に穿刺部位の観察をする必要がある。

5.8 回収

最近の装置は、自動回収システムを搭載しており、所定量の生理食塩液を用いて、血液・血漿回路系を生食置換する。旧タイプの装置では、エアによる回収機能を搭載したものがある。現在、安全面重視の観点から、体外循環路の回収は生食置換法が推奨されている。

一方、手動にて回収操作を行う際も、生食置換法により、血液・血漿回路系内を回収することが望ましい。

5.9 廃棄処理⁴⁾

本治療法は、再循環回路内に除去対象溶質を貯留させていく方式のため、廃棄血漿が外部に生じない特徴を有する。一方、回路・各モジュールの廃棄については、透析療法におけるダイアライザ・血液回路等の廃棄法に従い、感染性医療廃棄物として処分する。

文 献

- 1) 長野武俊, 岩本ひとみ, 中園和子, 他: 血漿成分分離器 Evaflex-5A の濾過法の検討. 日アフエレス学会誌 **13** (suppl): 74, 1995
- 2) 金野好恵, 江口 圭, 峰松佑輔, 他: 血漿成分分画器 Evaflex-5A の濾過分離特性に及ぼす温度の影響. 日アフエレス学会誌 **25**: 153-158, 2006
- 3) 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. 人工臓器 **15**(3): 1587-1590, 1986
- 4) 日本アフエレス学会技術委員会: アフエレス装置・器材の安全基準についての提案 (Ver. 1.1). 日アフエレス学会誌 **27**: 104-108, 2008