

置換液の使用方法和至適濃度設定法

江 口 圭

東京女子医科大学臨床工学部

1. は じ め に

近年、膜分離技術の進歩や選択的吸着剤の開発により、アフェレシス療法は種々の疾患に対して日常的に行われている。これらのアフェレシス療法の中で、単純血漿交換法 (PE) は血液製剤を主成分とする多量の置換液を必要とし、二重濾過血漿分離交換法 (DFPP) においても血液製剤の使用量削減には成功したものの、細孔径の小さい (目の細かい) 血漿成分分画器を使用した際には、アルブミンの喪失が問題視されている¹⁾。

現在のアフェレシス療法に望まれるべき要素を考えると、第1は治療効果としての病因 (関連) 物質の除去および欠損物質の補充であり、第2は血漿タンパク除去にともなう血圧低下症状等を防止した安全な治療の施行であろう。この意味において、置換液の量と濃度の設定は非常に重要な要素であり、治療の質に大きくかかわってくる。

そこで本稿では、病因 (関連) 物質の除去率と主にアルブミンの収支バランスに着目した適正な置換液の量と濃度の設定法について言及する。

2. 血液製剤の種類

血液製剤²⁻⁴⁾は、血液そのものである全血製剤 (新鮮血、保存血など)、血液中の各成分を分離した血液成分製剤 (濃厚赤血球、洗浄赤血球、濃厚血小板、新鮮凍結血漿など)、血漿中の各タンパクを分離精製した血漿分画製剤 (アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、凝固因子製剤など) に大別される。

表1に置換液としてアフェレシス療法に使用される主な血液製剤を列挙する。

2.1 新鮮凍結血漿 (FFP: fresh frozen plasma)⁵⁾

採血後4時間以内の人血液 200 mL, 400 mL から遠

心分離により得た血漿、もしくは血液成分採血で採取した血漿を混合することなく、白血球の大部分を除去した後、-20℃以下にて凍結・貯蔵したものである。

各種凝固因子が温存されていることから、凝固因子の補充および循環血漿量減少の改善とその維持を目的に使用される。

使用期限は採血後1年以内であり、容量は120 mL, 240 mL, 450 mL の3種類がある。一般に置換液として使用する場合、供血者数を少なくし、輸血感染症や副作用の危険性を低減する目的で、成分採血由来の5単位製剤 (450 mL) が用いられることが多い。本剤は血液保存液としてACD-A液を含み、450 mLあたり約1.6 g (69 mEq) のナトリウムを含有する。

2.2 人血清アルブミン⁶⁾

低温エタノール分画法により、血漿中のアルブミンを分離精製し、ウィルス不活化の目的で60℃, 10時間の加熱処理を施したものである。肝炎ウィルスやHIVなどの既知のウィルス伝播の危険性はほとんどないが、ヒトパルボウィルスB19の感染の危険性を完全に否定できたわけではない。

アルブミンには膠質浸透圧の維持作用にもとづく循環血液量の確保、浮腫の改善効果があり、アルブミンの喪失や合成低下、出血性ショック時に用いられる。FFPと比べ感染症の危険性が低く、抗原となりうるタンパク成分も少ないため、アレルギー反応が起きにくい。

本剤は量的な入手が比較的容易であるが、相変わらず国内自給率は低く、その多くを輸入に頼っている。凍結を避けた30℃以下の保存状態で2年間の有効期間を有する。アルブミン濃度・容量は、5%濃度100 mL/250 mL, 20%濃度20 mL/50 mL, 25%濃度20 mL/50 mLの数種類が精製されている。添加物として、アセチルトリプトファンナトリウム、カプリル酸ナトリウムを含有する。

2.3 加熱人血漿タンパク (PPF: plasma protein fraction)²⁾

上述の人血清アルブミンと同様な方法にて分離し、

キーワード: 置換液 (replacement fluid), 補充液 (substitution fluid), 新鮮凍結血漿 (FFP: fresh frozen plasma), アルブミン (albumin), 置換液量 (quantity of replacement fluid), 置換液濃度 (concentration of replacement fluid)

表1 アフェレシス療法に使用される主な置換液の種類

血液成分製剤	新鮮凍結血漿 (FFP: fresh frozen plasma)
血漿分画製剤	人血清アルブミン
	加熱人血漿タンパク (PPF: plasma protein fraction)

加熱処理を施したものである。250 mL の容量中、5% 濃度の血漿タンパク、4.4% 濃度のアルブミン、少量のグロブリンを含有するが凝固因子は含まれていない。

3. 置換液の作製法

置換液として臨床に多用されるのは、人血清アルブミンと新鮮凍結血漿 (FFP) である。両製剤を用いた置換液の作製法を以下に解説する。

3.1 人血清アルブミン

20%, 25% と高濃度の人血清アルブミンは、生理食塩液、5% ブドウ糖液、乳酸加リンゲル液などを用い希釈調整して使用する。本剤は、細菌の増殖に好適なタンパク質を含み、保存剤を含まないため、一度開封した製剤の残液は細菌汚染のおそれがあるので廃棄する。

3.2 新鮮凍結血漿 (FFP)

本剤は、バッグ内容物が凍結状態であるため、衝撃に対して非常にもろく、粗雑に扱うと破損しやすい。解凍に際しては、外観上の異常 (裂孔など) がなければ十分に確認し、接続口を清潔に保つ目的で、さらに別の袋で覆って加温する。恒温槽を用いて加温する場合、タンパクの熱変性を避けるため 30~37℃ の温度とし、解凍後は 3 時間以内に使用しなければならない。

また、一度溶解した FFP を再凍結してはならない。実際の使用にあたっては、輸血用器具 (濾過フィルタ) を用いて、微小凝集塊や残存細胞成分を除去して投与する。

4. 治療法の選択

4.1 PE の選択

以下の場合の PE が選択される。

- 1) 病因 (関連) 物質がアルブミンと結合している場合
- 2) 病因 (関連) 物質がアルブミンと同分画に分布しているため、アルブミンとの分離が困難な場合
- 3) 病因 (関連) 物質がどの分画に存在するか同定されていない場合

4) 肝不全にともなう血液凝固因子欠乏症に対して凝固因子の補充を目的とする場合

5) 対象患者が低体重 (小児など) であり、プライミングボリュームを極力少なくする必要がある場合

4.2 DFPP の選択

除去すべき病因 (関連) 物質が、アルブミンより分子量の大きいグロブリン分画や脂質分画に存在することが同定されている場合に DFPP が選択される。

5. 置換液の選択

5.1 PE の置換液

自己免疫疾患に代表される病因 (関連) 物質の除去を目的とする場合は、希釈調整した人血清アルブミンを用いる。

肝不全にともなう血液凝固因子欠乏症に対する凝固因子の補充を目的とする場合は、FFP を用いる。

5.2 DFPP の置換液

循環血漿量および膠質浸透圧の維持を目的に希釈調整された人血清アルブミンを用いる。ここで血漿成分分画器の種類 (アルブミンふるい係数=1 の膜種) によっては、アルブミンの回収率が高いため、置換液は不要となる (Evaflux 5A, Cascadeflo EC-50W など)。

6. 置換液にともなう副作用

6.1 感染症^{5,6)}

現在臨床現場に供給されている血液製剤は、原材料となる血液を採取する際に、問診・感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としているため、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできない (0.1% 未満)。よって疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめることが望ましい。参考までに日本赤十字社の献血血液の適合検査の項目を表2に示す。

6.2 クエン酸反応^{2,7)}

FFP 中には原血液由来の CPD 液、あるいは ACD-A 液が含まれるため、多量に投与すると血中のカルシウムイオンがキレートされ、低カルシウム血症に陥ることがある。CPD 液、ACD-A 液の各組成を表3に示す。

クエン酸中毒の症状は、初期には口唇・四肢末梢のしびれ感、体のこわばり、寒気、気分不快に始まり、悪心、嘔吐をとめない、重篤になると痙攣、意識喪失

表2 日本赤十字社の献血血液の適合検査の項目

血清学的検査
梅毒トレポネーマ
B型肝炎ウイルス (HBV)
C型肝炎ウイルス (HCV)
ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1, HIV-2)
ヒトTリンパ好性ウイルス1型 (HTLV-1)
ヒトパルボウイルス B19
核酸増幅検査
HBV-DNA
HCV-RNA
HIV-RNA
その他
肝機能検査 ALT (GPT)
ABO 式血液型
Rho (D) 血液型
赤血球不規則抗体

表3 CPD 液, ACD-A 液の組成

組成	CPD 液 (100 mL 中)	ACD-A 液 (100 mL 中)
クエン酸ナトリウム水和物	2.63 g	2.2 g
クエン酸水和物	0.327 g	0.8 g
リン酸二水素ナトリウム	0.251 g	—
グルコース	2.32 g	2.2 g

に及ぶ。

クエン酸は体内に入ると、肝、腎により速やかに代謝され、肝では正常体温下で 40 g/day 程のクエン酸が処理されると言われている。しびれ感などの軽度な症状は、血清クエン酸濃度が 50 mg/dL 程度、クエン酸の輸注速度で 60 mg/kg/hr 以上になると発症し、さらに、血清クエン酸濃度が 100 mg/dL 以上、クエン酸の輸注速度で 100 mg/kg/hr 以上になると重症化するとされている。特に、肝不全例においては、クエン酸の代謝能が低下しているため重症化するケースが多い。

対策として、血液透析の併用もしくはカルシウム製剤の持続静注の2法がある。前者は、FFP 中のクエン酸の除去および高ナトリウムの除去、イオン化カルシウムの補充など、全体的な電解質補正の面で利点を有するが、回路構成が複雑になる欠点を有する。後者は、体外循環路が煩雑にならず簡便だが、カルシウム製剤の投与量の調整（クエン酸中和量のバランス）が難しい。

6.3 免疫学的副作用⁵⁾

ごくまれに（0.1% 未満）ショックやアナフィラキシー（様）反応（呼吸困難、胸内苦悶、皮膚紅潮、血管浮腫、喘鳴など）が現れることがある。アナフィラ

キシー（様）反応の初期症状は全身違和感、皮膚紅潮、腹痛、頻脈などに始まり、多くの場合輸注開始 10 分以内に発現する。直ちに適切な処置を行う必要がある。

さらに、免疫学的副作用として、呼吸障害・輸血関連急性肺障害、輸血後紫斑病、心機能障害・不整脈、腎機能障害、肝機能障害が現れることがあるが、いずれもごくまれである（0.1% 未満）。

その他、過敏症として蕁麻疹、発疹、発赤、発熱、掻痒感、悪心、嘔吐、顔面紅潮が現れることがある。症状の程度に応じた適切な処置が必要となる。

6.4 置換液の量的/濃度的不均衡

一般に置換液の IN/OUT は、廃棄血漿ポンプと置換液注入ポンプが、同速度で回転するため、量的バランス異常は生じないようにしている。しかし、ポンプのオクルージョン不良などにより、そのバランスが崩れることがある。ゆえに臨床現場では、量的バランスの監視が重要となる。異常が生じた場合には、置換液バランスの補正、および機器のメンテナンスが必要となる。

一方、量的バランスが正常であっても、作製した置換液中のタンパク濃度が、過度に希薄もしくは濃厚な場合、濃度的不均衡を生じる場合がある。この場合、患者体内の膠質浸透圧が大きく変動し、循環血漿量の急激な増加（血圧上昇）、もしくは急激な減少（血圧低下）につながることもある。対策として、以下の項で述べる適正な置換液濃度の設定が重要となる。

7. 置換液の量・濃度の設定法

7.1 アフェレシス療法施行時の循環血液量の変動

CRIT-LINETM に代表される循環血液量 (BV) 監視装置の開発^{8,9)}により、アフェレシス療法施行時の BV 変動を連続的にモニタリングできるようになった。その結果、図1に示すように、除水操作をとみなわないアフェレシス療法 (DFPP) においても、BV の変動が生じていることが明らかとなった。その原因として最も重要なものは、置換液と患者血漿中のタンパク濃度の較差であり、特にアルブミンの濃度較差が膠質浸透圧を大きく変動させ、BV 変動の主たる要因であることが分かった。

そこで本項では、膠質浸透圧として最も重要なアルブミン収支に着目し、BV 減少の観点から安全な置換液の濃度設定と、病因（関連）物質の除去の観点から効果的な置換液の量設定について解説する。

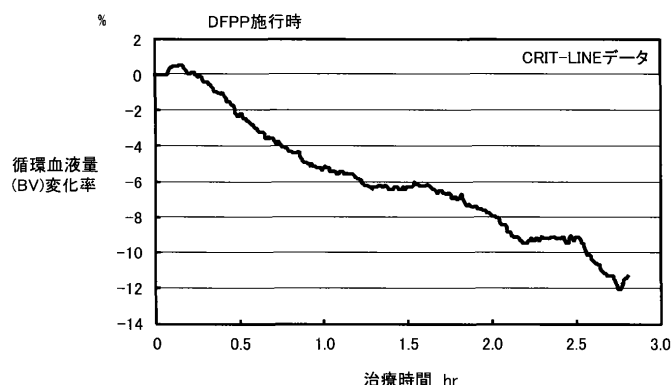


図1 DFPP 施行時の循環血液量の変動

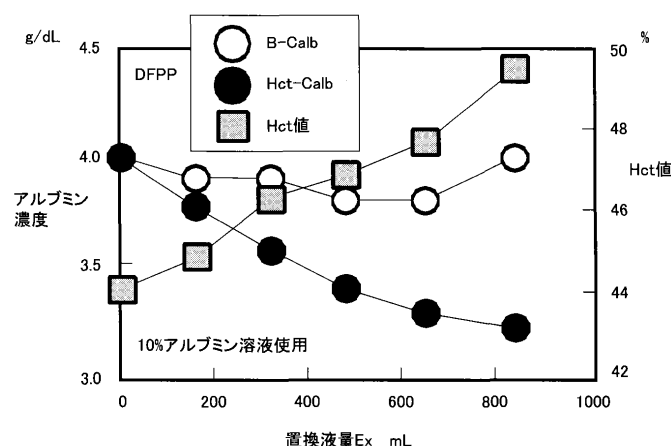


図2 置換液の交換にともなう B-Calb と Hct-Calb 値の推移

7.2 血中アルブミン濃度とヘマトクリット補正アルブミン濃度の相違

治療中に患者から採血によって得られる情報（血中濃度）は、水分が血管内を出入りするため、血液濃縮もしくは血液希釈の影響を含んだ見かけの濃度として表現されている。例えば、対象溶質がタンパク成分である場合には、血中濃度が減少していても除去されたとは限らない（希釈されているだけ）、逆に血中濃度が不変であっても、多量のタンパク成分が除去されている可能性もある（濃縮により、みかけの濃度上昇）。

1 例として、ある症例に DFPP を施行した際の血中アルブミン濃度（B-Calb）とヘマトクリット（Hct）補正アルブミン濃度（Hct-Calb）の推移を図2に示す¹⁰⁾。

治療中の B-Calb は 4.0 g/dL 前後を推移し、特に大きな変動は認められないが、Hct 値は 44% から 50% 付近まで上昇し、血液の濃縮を認める。仮に、この濃縮分がなかったものとして計算上の Hct-Calb を求めると、治療前後で 4.0 g/dL から 3.2 g/dL へ低下していたことになる。このことから、血管内をアルブミン

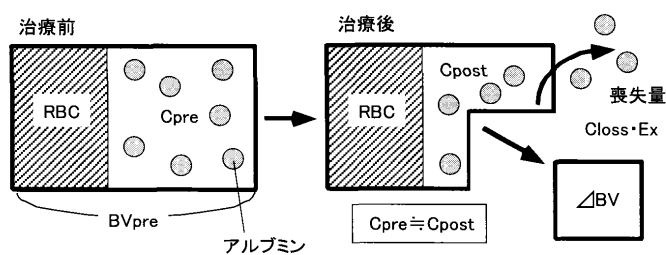


図3 アルブミン喪失にともなう水分移動 model

の分布スペースの一つとして捉えた場合、20% に及ぶアルブミンの喪失が生じていたことになる。

ゆえに、血中濃度として表現される B-Calb は、血液濃縮の影響により高めに見積もられ、ほぼ不変のように表現されていたことが明らかとなった。このことから、アルブミンを含め、アフェリシスの除去対象物質であるグロブリンや脂質分画の除去率の計算の際にも、Hct 補正は必須であることが分かる。

7.3 アルブミンの喪失にともなう水分移動 model

BV に及ぼすアルブミン喪失の影響を図3にて解説する¹⁰⁾。また、これより先、置換液設定に使用する略字の説明を表4に一覧表として示した。

7.3.1 治療前

治療前、患者血漿中には膠質浸透圧の主役であるアルブミンが、濃度 C_{pre} にて溶解し定常を保っているとする。

7.3.2 血漿交換の開始

血漿交換の開始にともない、病因（関連）物質を含む患者血漿の廃棄と置換液の注入が同時に行われる。ここで、置換液中のアルブミン濃度が廃棄血漿中のアルブミン濃度より低い場合、アルブミンの収支がマイナス側に崩れ、患者体内からアルブミンの喪失が生じる。これにともなう膠質浸透圧の低下は、血管内から組織間液側への水分移動を惹起する。ここで血管外水分移動量 (ΔBV) はアルブミンの喪失分に依存する。

治療後に水分移動が定常に達した時点の血漿アルブミン濃度を C_{post} とすると、概ね $C_{post} \approx C_{pre}$ が成立することを経験している。さらに、図2に示すように B-Calb がほぼ不変に推移することから推察すると、 $C_{pre} \approx C_{post}$ が成立するまでの時間は、かなり短時間であると考えられ、図2の DFPP 中において、血漿成分分画器には常にほぼ同濃度のアルブミンが供給されていたことになる。

このことから図3のモデルより、以下の式が導出される。循環血液量減少率を A とすると、 A は治療前循環血液量 (BV_{pre}) に占める ΔBV の割合であるか

表 4 置換液設定に使用する略字一覧

Cpre: 治療前アルブミン濃度	Cpost: 治療後アルブミン濃度
BVpre: 治療前循環血液量	
ΔBV: 血管外水分移動量	
Ex: 置換液量	
Closs: 喪失アルブミン濃度	
Closs・Ex: 喪失アルブミン量	
RBC: 赤血球容積	
Hct: ヘマトクリット	
A: 循環血液量減少率	
B: アルブミン濃縮比	
Cs: 置換液アルブミン濃度	Qs: 置換液流量
Cin: 供給アルブミン濃度	Qin: 供給流量
Cf: 濾過アルブミン濃度	Qf: 濾過流量
Cout: 廃棄アルブミン濃度	Qout: 廃棄流量
BW: 患者体重	
Ex/BW: 体重あたりの置換液量	
C ₀ : 治療前の除去対象溶質濃度	
C _t : 治療開始 t 時間後の除去対象溶質濃度	
V _p : 循環血漿量	
Q _p : 血漿分離器濾過流量	
t: 治療時間	
SC: 血漿分離器除去対象溶質ふるい係数	
C ₀ : 透析前血中尿素濃度	
C _t : 透析後血中尿素濃度	
K: 尿素クリアランス	
V: 体液量	
RR: 除去率	

ら,

$$A = \Delta BV / BV_{pre} \quad \text{式(1)}$$

が成立する.

一方, $C_{pre} \equiv C_{post}$ が成立する場合, 喪失アルブミン量 ($C_{loss} \cdot Ex$) が, ΔBV だけの溶媒に溶解していたことになるから,

$$(C_{loss} \cdot Ex) / \Delta BV \equiv C_{post} \equiv C_{pre} \quad \text{式(2)}$$

が成立する. 式(2)を展開すると,

$$C_{loss} \cdot Ex \equiv C_{post} \cdot \Delta BV \equiv C_{pre} \cdot \Delta BV \quad \text{式(2')}$$

となる.

ここで, Ex は置換液量, C_{loss} は喪失アルブミン濃度を意味する. 仮に C_{loss} の単位を g/dL とするならば, C_{loss} は置換液 1 dL (100 mL) 交換するごとに喪失するアルブミン量を意味することになる.

8. DFPP の置換液アルブミン濃度設定

設定式の導出に入る前に, 前提として以下のことを仮定する.

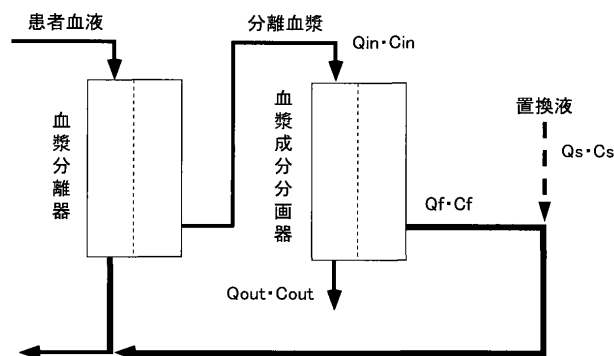


図 4 DFPP の回路図とアルブミン収支

「治療の経過とともにアルブミンは喪失され, それによって生じる血液側から組織間液側への水分移動速度は極めて速く, 血清アルブミン濃度は常にほぼ一定 ($C_{pre} \equiv C_{post}$) に保たれる」

また, 図 2 の結果より, 「血漿成分分画器には常にほぼ同濃度のアルブミンが供給されている ($C_{pre} \equiv C_{in}$)」と仮定する.

図 4 に DFPP の回路構成と血漿成分分画器でのアルブミン収支を示す.

この収支から,

$$(Q_{in} \cdot C_{in}) - (Q_f \cdot C_f) = (Q_{out} \cdot C_{out}) \quad \text{式(3)}$$

が成立する.

ここで, 式(3)の両辺を $Q_{out} \cdot C_{in}$ で除して展開すると,

$$\begin{aligned} C_{out} / C_{in} &= \{(Q_{in} \cdot C_{in}) - (Q_f \cdot C_f)\} / (Q_{out} \cdot C_{in}) \\ &= B \end{aligned} \quad \text{式(3')}$$

となり, これをアルブミン濃縮比 (B) とおく.

B は, 血漿成分分画器の種類 (Evaflux 2A, 5A など) や操作条件 (ポンプ流量, 濾過分率など) によって決まる係数であり, 血漿成分分画器に供給されたアルブミンが B 倍に濃縮されて廃棄されることを意味する.

また, ある治療時間 (t) 中に生体側が喪失したアルブミン量を図 3 のモデルで述べた ($C_{loss} \cdot Ex$) とすると, アルブミンの収支 (図 4) より,

$$C_{loss} \cdot Ex = (C_{out} \cdot Q_{out} \cdot t) - (C_s \cdot Q_s \cdot t) \quad \text{式(4)}$$

となる. ここで, $(C_{out} \cdot Q_{out} \cdot t)$ は治療時間 (t) 中に DFPP 回路内から外部に廃棄されたアルブミン量を, $(C_s \cdot Q_s \cdot t)$ は置換液として回路内に供給されたアルブミン量を示す.

通常 DFPP においては, 血漿廃棄ポンプと置換液注入ポンプは同速度 ($Q_s = Q_{out}$) で制御するため,

式(4)は以下のように展開できる。

$$(C_{\text{loss}} \cdot E_x) / (Q_s \cdot t) = C_{\text{out}} - C_s \quad \text{式(4')}$$

ここで、 $(Q_s \cdot t)$ は E_x のことなので、式(4')はさらに以下のように簡略化できる。

$$C_{\text{loss}} = C_{\text{out}} - C_s \quad \text{式(4'')}$$

最終的に上述の(1), (2'), (3'), (4'')より、文頭の仮定に基づき ΔBV , C_{loss} , C_{in} , C_{out} をパラメータ消去して C_s について解くと、

$$C_s = C_{\text{pre}}(B - A \cdot BV_{\text{pre}}/E_x) \quad \text{式(5)}$$

が導出される。

ゆえに、式(5)に C_{pre} (患者より採血によってデータを得る), BV_{pre} (概略設定として体重の13分の1とする), A (以下の項目9参照), B (以下の項目10参照), E_x (以下の項目11参照)を代入することにより、 C_s の設定が可能となる。

9. 循環血液量減少率 (A) の設定

著者らは、19症例のべ52回のDFPP施行中に測定した血圧値と処置の有無を調査したところ、血圧低下に対する処置を7例(13.5%)に経験した(図5)。

A の増加にともない収縮期血圧低下率および処置施行率はともに増加する傾向がみられ、処置施行時の A は平均で $14.4 \pm 2.4\%$ であった¹⁾。この結果から、 A の上限を、少し余裕をもたせて10% ($A = 0.1$) に設定した。

10. アルブミン濃縮比 (B) の設定

著者らは、 B を臨床データから求めた。血漿成分分画器には比較的細孔径の小さいEvaflux 2AもしくはCascadeflo EC-20W (同製品)を用い、操作条件は図6に示すような各流量を設定した部分排液 (partial discard) 法とした。

B の算出にあたっては、血漿成分分画器の膜表面や

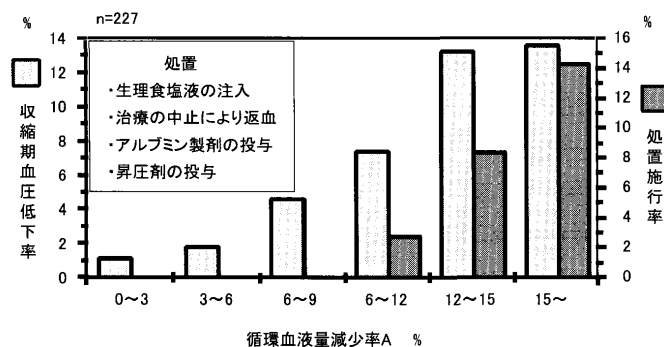


図5 循環血液量減少率別にみた収縮期血圧低下率と処置施行率

膜内部への吸着および濃度分極層の形成による影響を考慮し、式(3')の第2項より求めた。結果は $B = 3.38 \pm 0.12$ ($n = 18$) であった¹⁾。

11. DFPP の置換液量設定

E_x の設定は、病因 (関連) 物質の除去率 (ここではIgG除去率とする) と患者体重 (BW) によって決定することとする。上述の B 値を求めた際と同じ血漿成分分画器を使用し、図6に示す操作条件下にて、血液濃縮の影響を考慮したHct補正IgG除去率と体重あたりの置換液量 (E_x/BW) との関係を臨床データから求めた (図7)。

図7に示すように、IgG除去率50%を目標とするなら、 $E_x/BW = 0.08 \text{ dL/kg}$ が必要であり、同様に60%なら 0.11 dL/kg , 70%なら 0.14 dL/kg , 80%なら 0.19 dL/kg だけの E_x/BW が必要となる¹⁰⁾。1例を示すと、 $BW = 50 \text{ kg}$ の患者でIgG除去率=70%を目標とするなら、 $0.14 \times 50 = 7 \text{ dL} = 700 \text{ mL}$ の E_x が必要

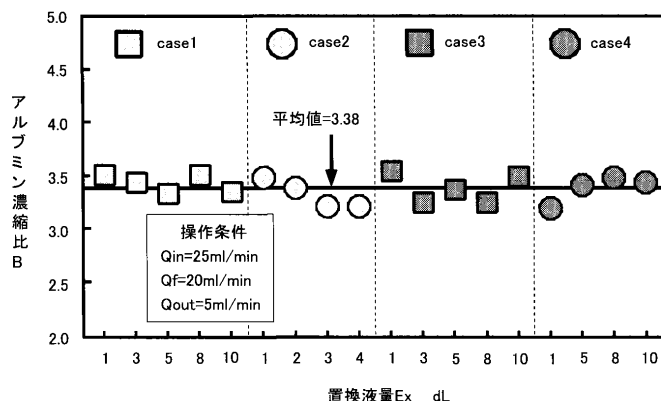


図6 血漿成分分画器 (Evaflux 2A, Cascadeflo EC-20W) のアルブミン濃縮比 (臨床データ)

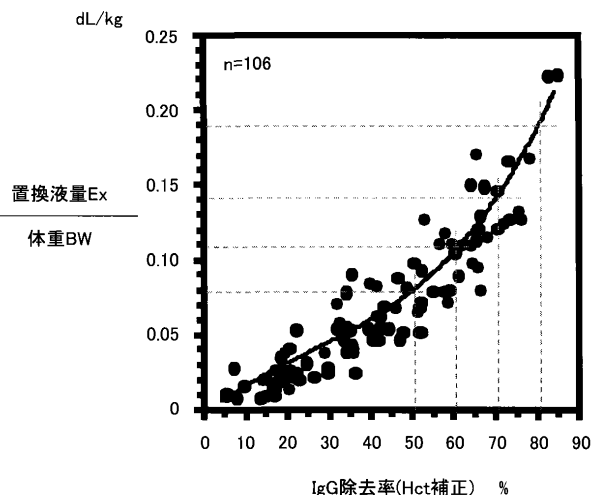


図7 IgG除去率と体重あたりの置換液量の関係

となる。

12. DFPP の置換液アルブミン濃度/量設定の実際

ここで、実際の計算例を示す。

BW = 50 kg, Cpre = 3.5 g/dL の患者に対して, IgG 除去率 70% を目標とし, A 値 = 0.1 (BVpre を 10% 減少まで許容) を満足する Ex と Cs を求める。ただし, 血漿成分分画器は Evaflux 2A もしくは Cascadeflo EC-20W を用い, 操作条件は Qin = 25 mL/min, Qf = 20 mL/min, Qout = Qs = 5 mL/min の部分排液法とする (B 値 = 3.38)。

図 7 より,

$$Ex = 0.14 \times BW = 0.14 \times 50 = 7 \text{ dL} \quad \text{式(6)}$$

ここで, BVpre を BW の 13 分の 1 と仮定すると,

$$BVpre = BW / 13 \times 10 \text{ dL} = 50 / 13 \times 10 \text{ dL} \quad \text{式(7)}$$

式(6)より求めた Ex と式(7)より求めた BVpre を式(5)に代入すると,

$$Cs = 3.5 \times \{3.38 - 0.1 \times (50 / 13 \times 10) / 7\} = 9.9 \text{ g/dL} \quad \text{式(8)}$$

が求められる。よって, Cs = 9.9 g/dL, Ex = 700 mL なるアルブミン溶液を作製すればよいことになる。

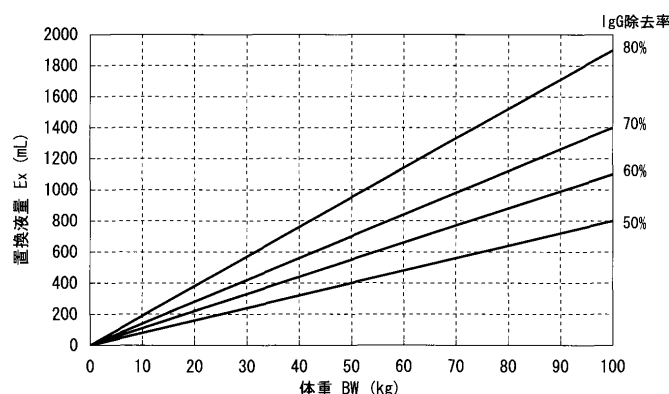


図 8 DFPP における置換液量設定早見図

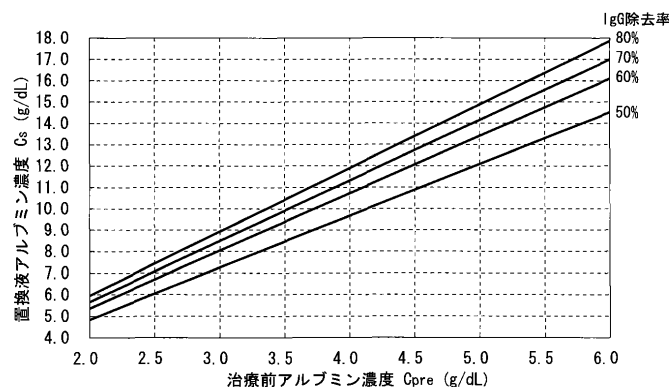


図 9 DFPP における置換液アルブミン濃度設定早見図

さらに, Cs と Ex の設定を簡便にするために図 8, 9 を作成した。

図 8 は IgG 除去率別に BW から Ex を求める早見図, 図 9 は IgG 除去率別に Cpre から Cs を求める早見図である。ただし, 前述した通り, この設定法は限られた血漿成分分画器と操作条件の上に成り立っていることに注意が必要である。すなわち, これ以外の血漿成分分画器や操作条件にて DFPP を施行されている施設では, 別途, 図 6 の B 値および図 7 に示す Hct 補正除去率と Ex/BW との関係を求めなければならない。また, 早見図の具体的な使用にあたっては, 患者の臨床症状や治療前 IgG 濃度, 抗体価などを参考に IgG 除去率をどの程度に設定するかをよく勘案し, 本ノモグラムを使用していただきたい。例えば, 治療前 IgG 濃度が十分に低値であるにもかかわらず, 高 IgG 除去率を設定することは, アルブミンの削減を目的とした DFPP の最大の利点を損なうことになるので, 注意を要する。

13. PE の置換液アルブミン濃度設定

PE は, DFPP とは異なり除去対象物質を分画分離せずに, 血漿分離器にて分離した血漿をそのまま廃棄する。よって, 上述の式(5)において B = 1 (濃縮なし, アルブミン濃縮比 1) を代入することにより, 以下のアルブミンの濃度設定式を得ることができる。

$$Cs = Cpre(1 - A \cdot BVpre/Ex) \quad \text{式(9)}$$

しかし, PE の場合は置換液に FFP を用いることもあり, FFP は原則的に希釈調整せずにそのままの濃度で使用する。

FFP を置換液とした PE を施行する際, ネフローゼなどの低タンパク血症を呈する患者では注意を要する。すなわち, FFP 中のタンパク濃度が患者血中タンパク濃度より, あまりにも高濃度であるために血漿交換が進むにつれ, 膠質浸透圧が著明に上昇し, 組織間液側の余剰な水分 (浮腫) を急速に血管内に引き込むため, 心不全を惹起する危険性があるためである。

対処法として, 血漿交換の速度を緩徐にし, 利尿剤の投与や併用している HD 療法による除水などの対応が必要である。また, CRIT-LINE™ による BV 監視下での施行も有効である。

14. PE の置換液量設定

14.1 凝固因子の補充を基準として

一般的に肝不全患者への適応では, プロトロンビン

時間やヘパラスチンテストを指標に FFP=4,000～5,000 mL の交換が行われている²⁾。与芝らの報告¹¹⁾では、PE 後翌朝のプロトロンビン時間が 30% 以下なら FFP を増量し、40% 以上なら減量して最適量を調整している。慣例では、循環血漿量の 1.5 倍程度の量が設定されている¹²⁾。

14.2 病因（関連）物質の除去を基準として

阿岸らの報告¹³⁾では、病因（関連）物質の除去を中心に考えた場合、大分子タンパクの血中濃度を 50% 低下させるためには、50～60 mL/kg 程度の置換液量が必要であると述べている。

PE における病因（関連）物質の除去に関して言えば、compartment model を用いて、その除去特性をある程度予測できる¹⁴⁾。一般に、免疫グロブリンなどのタンパクは、組織間液側への移行や代謝・合成速度が治療による除去速度に比して無視できるほど小さいため、循環血漿量（Vp）をひとつの pool とみなした 1-compartment model が適用できる。

治療前、治療開始 t 時間後の除去対象溶質濃度をそれぞれ C₀、C_t とし、血漿分離器濾過流量を Q_p、血漿分離器除去対象溶質ふるい係数を SC、治療時間を t とすると、その物質収支から、

$$V_p \cdot dC_t/dt = -SC \cdot Q_p \cdot C_t \quad \text{式(10)}$$

が成立する。これを、初期条件 t=0 のとき C_t=C₀ のもとで解くと、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-SC \cdot Q_p \cdot t/V_p) \quad \text{式(11)}$$

と展開できる。

ここで、表 5 に示すように、血漿分離器（OP-05W）での各タンパク、コレステロールの SC は、ほぼ 1 に等しい¹⁵⁾ことから、式(11)に SC=1 を代入して、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-Q_p \cdot t/V_p) \quad \text{式(12)}$$

と簡略化できる。また、Q_p・t=Ex であるから、式(12)はさらに、

$$C_t = C_0 \cdot \exp(-Ex/V_p) \quad \text{式(13)}$$

と展開できる。

式(13)は、以下に示す透析量の指標に使われる

Gotch の 2 点法の式と酷似している。

$$C_t' = C_0' \cdot \exp(-Kt/V) \quad \text{式(14)}$$

Gotch の 2 点法

ただし、K：尿素クリアランス、t：治療時間、V：体液量、C₀：透析前血中尿素濃度、C_t：透析後血中尿素濃度である。すなわち、Kt（透析量）=Ex（置換液量）、V（体液量）=V_p（循環血漿量）と考えれば、理解しやすい。さらに、式(13)より除去率（RR）については、

$$RR = (C_0 - C_t)/C_0 = 1 - \exp(-Ex/V_p) \quad \text{式(15)}$$

と展開できることから、対象物質の除去率が Ex と V_p の兼ね合いで決まることが容易に理解できる。

ここで V_p は、

$$V_p = BV_{pre} \times (1 - Hct/100) \quad \text{式(16)}$$

$$\text{式(7)同様 } BV_{pre} = BW/13 \times 10 \text{ dL} \quad \text{式(17)}$$

の 2 式より求める。

ただし、これらの式は V_p が治療中一定の場合のみ成立する。膠質浸透圧の変化によりこの仮定が大きく外れる場合には注意が必要である。

15. PE の置換液濃度/量設定の実際

ここで、実際の計算例を示す。

BW=50 kg、C_{pre} が 3.5 g/dL、Hct=30% の患者に対して、IgG 除去率 70%（RR=0.7）を目標とする Ex と C_s を求める。1-compartment model を適用するため、血管内外の水分の移動は無視できると仮定し、A=0（BV_{pre} 減少率=0%）、表 5 より血漿分離器の IgG ふるい係数は 1、BV_{pre} は BW の 13 分の 1 とする。式(9)より、

$$C_s = C_{pre} = 3.5 \text{ g/dL} \quad \text{式(18)}$$

式(16)(17)より、

$$V_p = BV_{pre} \times (1 - Hct/100) = (50/13 \times 10) \times (1 - 30/100) = 26.9 \text{ dL} \quad \text{式(19)}$$

式(15)より、

$$RR = 1 - \exp(-Ex/V_p) = 1 - \exp(-Ex/26.9) = 0.7 \quad \text{式(20)}$$

Ex について解くと、

$$Ex = 32.4 \text{ dL} = 3,240 \text{ mL} \quad \text{式(21)}$$

上述のように、C_s=3.5g/dL、Ex=3,240 mL のアルブミン溶液にて PE を行うとよいことがわかる。

さらに、Ex 設定法を簡便にするために図 10、11 を作図した。

図 10 は Hct 別に BW から V_p を求める早見図、図 11 は除去率別に V_p から Ex を求める早見図である。

表 5 血漿分離器（OP-05W）におけるふるい係数（SC）

項目	SC
総タンパク	0.981
アルブミン	0.968
IgG	0.933
IgA	0.957
IgM	0.953
総コレステロール	0.991

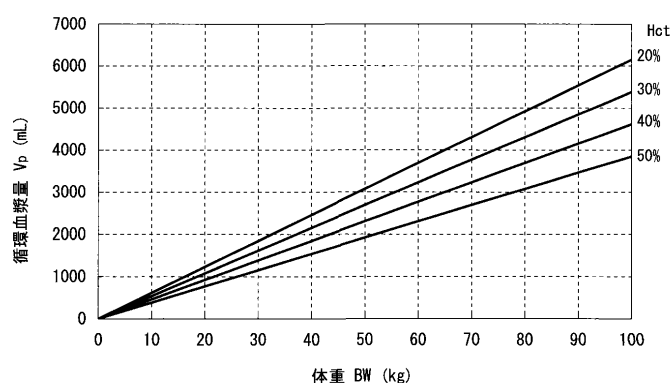


図 10 PE における循環血漿量設定早見図

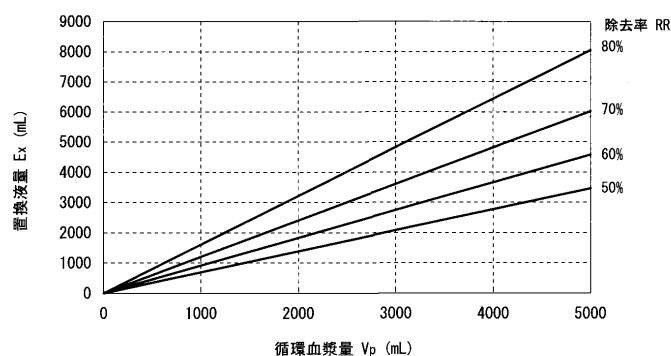


図 11 PE における置換液量設定早見図

ただし前述した通り、この設定法は病因（関連）物質の除去を目的に作成されたものであり、凝固因子の補充を目的にした場合には、プロトロンビン時間やヘパラスチンテストを指標に適宜調整する必要がある（14.1 項参照）。

16. お わ り に

アフエリシスにおける置換液の種類、使用方法およびアルブミン収支に基づいた置換液設定法について述べた。今回記述した設定法は、IgG 分画の除去率や BV 減少の許容値を任意に設定できる点で有用と思われる。しかし、限られた膜種と操作条件の上に成り立つ理論であり、その利用に際しては注意が必要である。今後、さまざまな血漿成分分画器、操作条件への対応も課題と思われる。

また、本設定法はアルブミンの収支にのみ着目し、グロブリン分画の喪失分を計算に入れていない。一般に、グロブリンは血中の含有量も少なく、分子量も大きいので、分子数に依存する膠質浸透圧としての影響度は小さいものと考えられるが、無視できるとは言い難く、誤差要因となる可能性がある。

さらに、低体重患者へアフエリシス療法を適応した

際には、体外循環回路のプライミングボリュームによる血液希釈の影響も無視できない。加えて、血漿成分分画器は時として目づまりを生じることがあり、経時的なふるい係数の低下が懸念される場合がある。

ゆえに、本設定法はあくまでも概略設定法の一つとして紹介させていただいた。しかしながら、著者らの施設では約 10 年に及ぶ本設定法の使用経験を持つが、特に問題もなく治療が行えていることを付け加えておきたい。

今後は、アフエリシスを含め血液浄化療法全般において、より効果的で安全な治療を施行する上で、BV モニタに代表されるような監視機器のさらなる開発・普及が望まれるところである。

文 献

- 1) 江口 圭, 堀部浩司, 横井 良, 他: 連続的ヘマトクリットモニター (CLM™) を用いた二重濾過血漿分離交換法施行時の低血圧予防と置換液 (量・アルブミン濃度) の設定. 日アフエリシス会誌 **16**: 513-518, 1997
- 2) 山家敏彦, 樋口直仁: 置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法. 日アフエリシス会誌 **14**: 342-347, 1995
- 3) 津田裕士: 置換液. プラスマフェリシスマニュアル '93, 日本アフエリシス学会編, 中外医学社, 東京, 1993, 140-142
- 4) 山本裕康, 酒井聡一: 置換液. アフエリシスマニュアル, 日本アフエリシス学会編, 秀潤社, 東京, 1999, 129-132
- 5) 新鮮凍結血漿「日赤」, 添付文書, 2009 年 8 月改訂, 日本赤十字社
- 6) 献血アルブミン 20-ニチヤク, 添付文書, 2009 年 12 月改訂, 日本製薬株式会社
- 7) 平沢由平: 血漿交換療法時の副作用と対策. 透析療法マニュアル, 信楽園病院腎センター編, 日本メディカルセンター, 東京, 1999, 411-413
- 8) 川西秀樹, 山中健司, 土屋太郎: 血液透析中の循環血液量の連続測定—非観血式連続的 Hematocrit 測定装置 CRIT-LINETM の有用性. 人工臓器 **24**: 732-735, 1995
- 9) 江口 圭: 連続ヘマトクリットモニター. 臨牀透析 **16**: 1360-1361, 2000
- 10) 江口 圭, 横井 良, 金子岩和, 他: アフエリシス療法における kinetic modeling の利用. 臨牀透析 **17**: 539-548, 2001
- 11) 与芝 真: 劇症肝炎. プラスマフェリシスマニュアル '93, 日本アフエリシス学会編, 中外医学社, 東京, 1993, 165-172
- 12) 山本裕康, 酒井聡一: 術後肝不全. アフエリシスマニュアル, 日本アフエリシス学会編, 秀潤社, 東京, 1999, 150-154
- 13) 阿岸鉄三: プラスマフェリシスの現状と将来. プラスマフェリシスマニュアル '93, 日本アフエリシス学会編, 中外医学社, 東京, 1993, 13-17
- 14) 峰島三千男: kinetics. 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, 169-182
- 15) 膜型血漿分離器 (OP-05W, 旭化成メディカル社製) カタログ