

血漿吸着法

岩本ひとみ^{*1}・中園和子^{*1}・古賀伸彦^{*2}

^{*1} 医療法人天神会 古賀病院 21 臨床工学部, ^{*2} 同新古賀病院循環器内科

1. はじめに

血漿吸着法 (plasma adsorption: PA) は病因関連物質である大分子血漿成分を特異的・選択的に除去する方法として開発されてきた。血漿分離操作を必要とするため操作が煩雑であるが、吸着材が血球と接触することによる副作用は回避され、血液適合性が劣る材料でも吸着材として使用できる利点がある。

単純血漿交換法 (plasma exchange: PE), や吸着療法では 1 回の交換量での病因物質の除去率は約 60% 強であるが、二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) では約 40% である。アルブミンの損失は PE では約 40%, DFPP では約 20% であり置換液や補充液が必要である。これらに対して、吸着療法ではアルブミンの損失は 5% 以下と少なく補充液をほとんど必要としない (図 1)¹⁾。

この項で述べる血漿吸着法は図 2¹⁾ の血漿成分吸着と免疫吸着療法, LDL 吸着である。

吸着材は吸着機能をもつ官能基 (リガンド) の種類のみならず, リガンドを支える担体についても, 形状, 生体適合性, 多孔性, 比表面積, 孔径サイズの違いによる分子篩効果や充填量などについて様々な研究開発が行われた。

治療の形態は, 患者の血管から取り出された血液より, 膜型血漿分離器等によって分離された血漿を吸着器に通す。血漿中の病因関連物質は吸着除去され, 処理された血漿が膜型血漿分離器で分離されていた血球と混合され, 患者に戻される。

血漿吸着法に用いる吸着器は, 容器本体内に吸着材を含む吸着器と吸着器中より流出する微粒子をカットするためのフィルタ (微粒子除去フィルタ) 及び吸着

器とフィルタを結ぶ接続チューブとから構成される。ビリルビン吸着器は容器本体の中に不織布を組み込んでいるため, 微粒子除去フィルタを後付する必要がない。

治療上の注意点として, 直接血液吸着法や血漿吸着法では血漿分離器や血漿成分分画器などの中空糸を用いるアフェレシスと異なり, 前述したようにアルブミン等の有益成分の損失が少ないという利点がある。しかしながら, 抗凝固薬の吸着による抗凝固作用の低下, 凝固系や補体系の活性化による重篤な副作用などを有しているため, 治療に際しては十分な患者観察が必要となる。また, 治療終了後は血液および血漿が飛散しないよう注意し, 廃棄方法は単純血漿交換法の項 (p. 209~212) に準ずる。

アフェレシス保険適応疾患とデバイス, 病因関連物質などは p. 202~208 の表 1 にまとめたので, 参照されたい。

また, 旭化成クラレメディカル社の各吸着器と保険適応疾患の一覧を表 1²⁾ に示す。

2. 免疫吸着法: イムソーバ[®] TR350, PH350 (旭化成クラレメディカル)

・利用可能装置

企業名: 旭化成クラレメディカル, 装置名: 血液浄化装置 Plasauto[®] iQ 21, 血液浄化装置 ACH-Σ[®]

企業名: 川澄化学工業, 装置名: 血液浄化用装置 KM-9000, 血漿交換用装置 KPS[®]-8800Ce, 血液浄化用装置 KM-8700

2.1 免疫吸着法の概要 (吸着様式: 図 3²⁾, 回路図: 図 4, 全景: 図 5)

イムソーバ[®] の主な吸着様式は疎水結合であり (一部は静電結合), 多孔質ポリビニルアルコールゲルに疎水性アミノ酸であるトリプトファンをリガンドとして固定した TR350 と, フェニルアラニンを固定した PH350 がある。両者は疎水性に差がありそれぞれの吸着特性を持つ (図 6)³⁾。TR350 は抗アセチルコリンレセプタ抗体への親和性が PH350 より高く, また,

キーワード: 血漿吸着 (plasma adsorption), 血漿吸着器 (plasma adsorbent column, plasma adsorber), 免疫吸着法 (immunoabsorption plasmapheresis), LDL アフェレシス (LDL apheresis), ビリルビン吸着 (bilirubin adsorption), 官能器 (ligand), 担体 (carrier), 静電結合 (electrostatic coupling), 疎水結合 (hydrophobic bound)

フィブリノゲンの吸着率も高い。神経疾患症候群のアフェレシス治療にはPEやDFPPも用いられるが、DFPPでは抗体除去能が劣るため、PEと同等に除去が可能で、血液製剤が不要な吸着法が用いられることが多い⁴⁾。一方、PH350は免疫複合体、リウマチ因子、抗DNA抗体を選択的に吸着し、自己免疫疾患に用いられる。

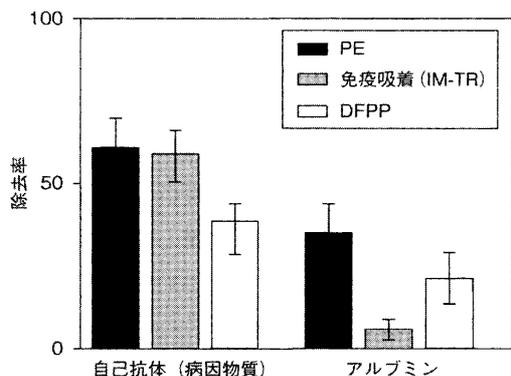


図1 血漿成分除去率の比較

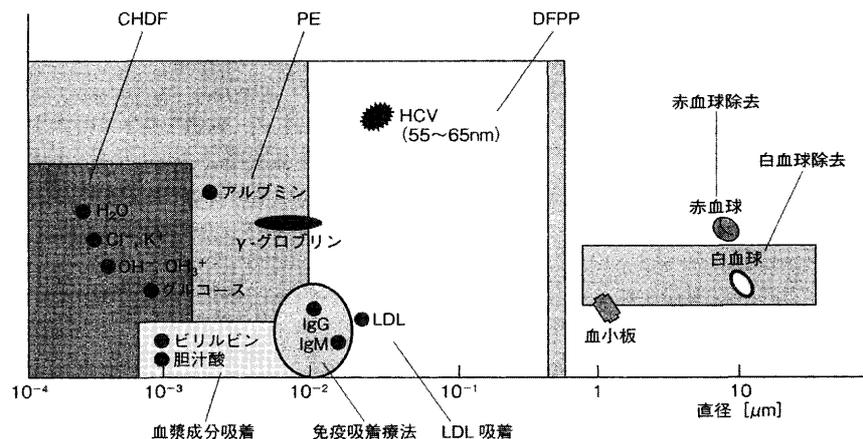


図2 血液成分の大きさからみた除去療法

HCV: hepatitis C virus.

2.2 適応疾患と免疫吸着器の選択と仕様 (p. 202~208の表1およびp. 369~387参照)

免疫性神経疾患は神経組織(中枢神経, 末梢神経, 神経筋接合部, 筋肉)を標的として免疫応答が生じ発症するが、発症機序の面から、①主として自己抗体が病因と考えられているものと、②T細胞や抗原提示細胞(マクロファージ, 樹状細胞など)が主役を演じると考えられているものの2群に大別される。アフェレシスの意義は、第一に液性因子を急速かつ大量に除去することで直接的に末梢神経の機能回復を図ることである。次に、アフェレシスの繰り返しによって自己抗体の除去とCD4/8比の正常化(サプレッサ機能の賦活)や末梢血単核球からのサイトカイン分泌の変化が誘導されることなどが考えられる⁵⁾。

2.2.1 重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG)

MGは骨格筋の易疲労性と筋脱力、休息による筋脱力の回復を主徴とする神経筋接合部の自己免疫疾患である。成因は自己免疫異常によって神経筋接合部の後

表1 各吸着器の保険適応一覧

治療の方法	血漿分離器 + プラソーバ™ BRS350	血漿分離器 + イムソーバ® PH350	血漿分離器 + イムソーバ® TR350	ヘモソーバ™ CHS350
保険適応疾患名				
劇症肝炎	○			
薬物中毒				○
重症筋無力症			○	
悪性関節リウマチ		○		
全身性エリテマトーデス		○		
術後肝不全	○			
多発性硬化症		○	○	
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎		○	○	
ギラン・バレー症候群		○	○	
肝性昏睡				○

シナプス膜のニコチン性アセチルコリンレセプタ (AChR) を標的とした自己抗体 (抗 AChR 抗体) により神経筋伝導が阻害されることによる。

臨床症状は眼瞼下垂, 複視, 嚥下, 構音, 咀嚼障害, 呼吸困難, 四肢筋脱力などで, 症状に日内変動がある。MG の 60~70% に胸腺過形成が, 10~20% に胸腺腫が認められ, 臨床的にも胸腺摘出により筋無力症状が軽快することから, 胸腺が自己免疫疾患の発現に関与していると考えられる⁶⁾。

アフェレシスの適応となるのは, ①筋無力性クリーゼ, ②長期間症状が改善しない, ③ステロイドの副作用で大量投与できない, などの場合である。イムソーバ[®] TR では抗 AChR 抗体を約 90% の吸着率で除去し, 筋無力症状が急速に改善され, 免疫抑制剤との併用により長期間その効果が期待できる。MG の中で, 抗 AChR 抗体陽性 MG は全体の 80~85% で, 抗 AChR 抗体陰性 MG のおよそ半分が抗 MuSK 抗体陽性 MG (seronegative MG) である。抗 MuSK 抗体陽

性 MG は, イムソーバ[®] による免疫吸着療法には効果が得られないため, PE を施行すべきである⁵⁾。

2.2.2 ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) と慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP)

末梢神経に障害が起こり, 手足の痺れや筋力が低下

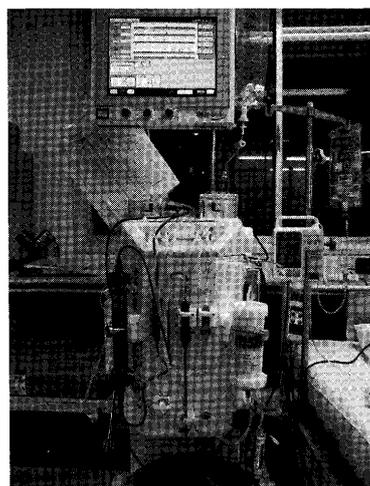


図5 免疫吸着法の治療全景

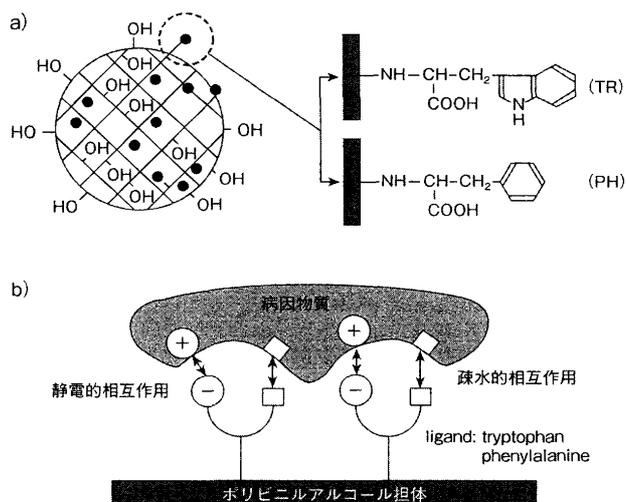


図3 イムソーバのリガンド (a) およびイムソーバで想定される吸着メカニズム

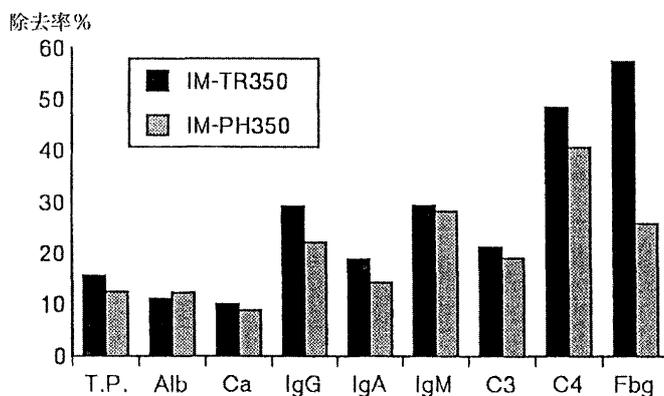


図6 吸着剤イムソーバ TR-350 と PH-350 の吸着特性

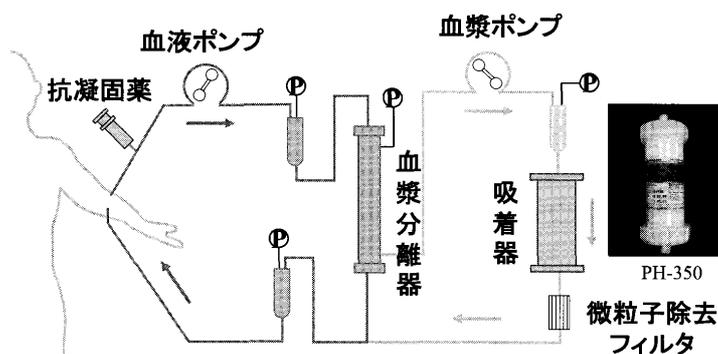


図4 血漿吸着法 (イムソーバ[®]) の回路図

して手足が動かなくなる運動障害や感覚障害をきたす。

GBSは感冒や下痢などの前駆症状のあと数日から数週間以内に四肢筋脱力、深部反射消失、髄液のタンパク細胞解離を来す多発性ニューロパチーである。

GBSのアフェレシスは発症よりできるだけ早期に実施する。CIDPは主症状（p. 202～208の表1の主な適応条件）に加えて明らかな原因疾患（異常タンパク血症、悪性腫瘍、中毒、代謝疾患など）を除外することができる場合に診断する。筋萎縮がなく、軸索の障害が軽微に留まっている場合にはアフェレシスの効果は期待できない。イムソーバ[®] TR350、PH350はいずれも臨床効果には差がなく、頻回に繰り返しアフェレシスを行う場合には、フィブリノゲンの吸着が少ないPH-350を使用する⁷⁾。

2.2.3 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS)

MSは主として若年成人に多く発症し、脳や脊髄の中枢神経系の髄鞘が破壊されて発症する自己免疫疾患と言われている。

臨床所見として、視力低下、複視、眼球振とう、目の痛みなどの症状や、手足の痺れ、筋力低下、大小便の排泄困難、めまい、発語障害、嚥下困難など、多種多様な症状を繰り返し呈する。

急性期にパルス療法で明らかな改善が見られない場合にアフェレシス療法を施行する。

2.2.4 悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis : MRA)

血管症状の伴った慢性関節リウマチをMRAと呼称する。

骨・関節症状、高熱、全身衰弱、皮下結節や皮膚潰瘍などの皮膚症状、肺線維症、間質性肺炎、多発性神経炎が見られる。

MRAの薬物療法にはステロイド薬、免疫抑制剤、抗凝固薬などがある。ステロイドを含む免疫抑制療法により改善が得られない場合や免疫複合体高値、クリオグロブリン血症、過粘稠度などを認め、病歴の進展に関与していると考えられる場合には、アフェレシス治療が用いられる⁸⁾。

2.2.5 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)

SLEは比較的若い女性に好発する全身の慢性炎症性疾患で、病態としては自己免疫疾患と考えられている。

臨床所見は、頬の蝶形紅斑、デスコイド疹などの皮膚粘膜症状、関節炎、腎臓病変、精神・神経症状、血

球異常、心肺などの多臓器にわたる症状を呈する。その発症に抗二重鎖DNA抗体や免疫複合体などの関与が考えられており、これらの除去を目的とするアフェレシス療法は、SLEに対する1つの治療法として定着している⁹⁾。

2.3 免疫吸着法に必要な装置と機能

必要物品はp. 369～387の〈必要物品〉を参照する。装置は、血液ポンプ、血漿ポンプ、シリンジポンプ、ポンプやクランプと連動した返血側の気泡検知器、漏血検知器、血漿分離器のTMPが測定可能な圧力ゲージ（入口圧、出口圧、血漿圧）、吸着カラム入口・出口圧のゲージ、などが必要となる。自動操作では、血液浄化装置のPP（plasma perfusion：血漿吸着法）のモードで行い、専用の血液回路を使用する。

2.4 免疫吸着法の実際

血漿分離器で分離された血漿を吸着カラムへ導き、血漿中の自己抗体を吸着除去する。脱血する血液流量は60～80 mL/min、血漿流量は20 mL/min以下（血液流量の30%以下）に設定する。洗浄・充填、治療、回収方法、抗凝固法および算定可能な治療回数は、p. 369～387を参照する。

バスキュラーアクセスは、治療回数、治療間隔、血液流量（80 mL/min以下）、ステロイド剤併用を考慮するとおもに大腿静脈直接穿刺法¹⁰⁾（あるいは前腕静脈）・前腕静脈直接穿刺を用いる。

治療中は体外循環による血圧低下と以下の点に注意する。

イムソーバは陰性荷電であるため、吸着カラム内で血中ブラジキニン（bradykinin : BK）値上昇が起こる。血漿流量が20 mL/min以下の場合には速やかに分解されるが、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme : ACE）阻害薬¹¹⁾は、BKが、不活性分解物になる過程を阻害するため、血中BK値の蓄積が起こりショック症状をきたす。イムソーバ[®] TR350では「ACE阻害薬の併用禁忌」、イムソーバ[®] PH350では「ACE阻害薬の併用注意」である。

治療中血漿処理量が1.5 Lを超えると、イムソーバ[®] TR350にいったん吸着された補体C5a、BKは急速に脱離して体内に戻り、アナフィラキシーショックの発生の可能性があるため¹²⁾、血漿処理量は2 L以下を目標とする。

イムソーバ[®] TR350はIgGの吸着と同時にフィブリノゲンにも高い吸着率を持っている。連続して治療の場合は治療終了後のフィブリノゲン値に注意する。

表2 膜型血漿分離器の仕様

品名	型式	膜素材	膜面積 [m ²]	充填量 [mL]	最高使用圧力 [mmHg]	滅菌法	製造	販売	
プラズマフロー™	OP-02W OP-05W OP-08W	ポリエチレン（親水化 剤：ポリエチレンビニ ルアルコール）	0.2	25	60	γ線	旭化成クラレ メディカル	旭化成クラレ メディカル	
サルフラックス®	FP-02 FP-05 FP-08		0.2	25					
			0.5	55					
			0.8	80					
プラズマキュア®	PE-02 PE-05 PE-08		0.2	25	60			旭化成クラレ メディカル	川澄化学工業
			0.5	55					
		0.8	80						
エバキュア®	EC-1A10 EC-1A20 EC-2A10 EC-2A20 EC-3A10 EC-3A20 EC-4A10 EC-4A20	エパール（エチレン・ ビニルアルコール共重 合体）	1.0	100	250	川澄化学工業			
			2.0	150					
			1.0	100					
			2.0	150					
			1.0	100					
			2.0	150					
			1.0	100					
			2.0	150					

表3 血漿吸着器の仕様

吸着様式	品名	吸着器容量 [mL]	充填液	体外循環量 [mL]	滅菌法	寸法 [mm]	最高使用圧力 [kPa/mmHg]
イオン結合	プラソーバ BRS-350 メディソーバ BL-300	300	パイロジェン フリー水	110	AC	58 φ×224	66.5/500
	リポソーバ LA-15	150	クエン酸/クエン酸 ナトリウム 混合水溶液	140	AC	50 φ×125	150/1,100
	セレスープ	150	クエン酸/クエン酸 ナトリウム 混合水溶液	140	AC	50 φ×125	150/1,100
疎水結合 (主要)	イムソーバ TR-350 PH-350	350	0.01% ピロ亜硫酸 ナトリウム水溶液 生理食塩液	300	AC	62 φ×221	66.5/500

「血漿回収の際には絶対に生理食塩液を使用しないこと。吸着された血漿中の有害物質が生理食塩液により再び脱着し、患者に戻るおそれがある」と明記されている。

旭化成クラレメディカル社 (Plasauto® iQ21 など) の装置を使用する場合は、膜型血漿分離器内の血液を返血後、血漿濾過圧ラインを外して開放した後、血漿ポンプを始動し、空気で血漿を回収する。空気がイムソーバを通過し微粒子除去フィルタまで達したことを目視確認したら血漿ポンプを手動停止させる。万が一、血漿ポンプを停止させなかった場合は、血漿入口圧が 400 mmHg (デフォルト) に達してポンプは自動停止する (吸着器の容器耐圧強度は 500 mmHg であり、血漿入口圧上限値を任意で設定変更することは可能である)。この時点で回収工程を終了し、抜針する。

川澄化学工業社の装置 (KM-9000 など) を使用する場合は、吸着器血漿容量が 300 mL に対し、生理食塩液積算量 250 mL で返血し、血漿ポンプが停止する。空気で返血する場合は手動操作で行う。

血漿分離器および吸着カラムの仕様は、表 2¹³⁾、3¹⁴⁾を参照する。

3. LDL 吸着法：リポソーバ® LA-15, LA-40S (カネカメディックス)

・利用可能装置 (LA-15 の場合)

企業名：カネカメディックス、装置名：血漿浄化装置 MA-03

・利用可能装置 (LA-40S の場合)

企業名：旭化成クラレメディカル、装置名：血液浄化装置 Plasauto® iQ 21, 血液浄化装置 ACH-Σ®

企業名：川澄化学工業，装置名：血液浄化用装置 KM-9000，血漿交換用装置 KPS[®]-8800Ce，血液浄化用装置 KM-8700

3.1 LDL 吸着法の概要 (吸着様式：図 7¹⁵⁾，回路図：図 8，全景：図 9)

LDL 吸着は，LDL，VLDL 表面のアポタンパク B-100 が陽性荷電していることを利用し，陰性荷電しているリガンドを用いて静電結合により吸着除去する方法である．HDL の表面にあるアポタンパク A は陽性荷電していないため吸着されない (図 10)．LDL，VLDL 以外にも動脈硬化促進因子である Lp (a) やフィブリノゲンなどの血液凝固関連因子も吸着する．吸着器にはリポソバー[®] LA-15 と LA-40S (吸着器用フィルター装着) があり，多孔質セルロースゲルの担体にデキストラン硫酸をリガンドとして固定したものである．

3.2 適応疾患 (p. 202~208 の表 1 および p. 369~387 参照)

3.2.1 家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia : FH)

FH は血中の LDL (low density lipoprotein) に対

する LDL レセプタの変異により発症する．両親から異常遺伝子を受け継いだホモ接合体のレセプタ活性は正常の 10%，ヘテロ接合体は約 50% となる．

治療効果の機序としては，以下の項目などが挙げられ，冠動脈硬化病変および心血管イベントに関する効果が報告されている¹⁶⁾．①動脈硬化性プラークは，LDL の低下治療により安定化したプラークに変化する

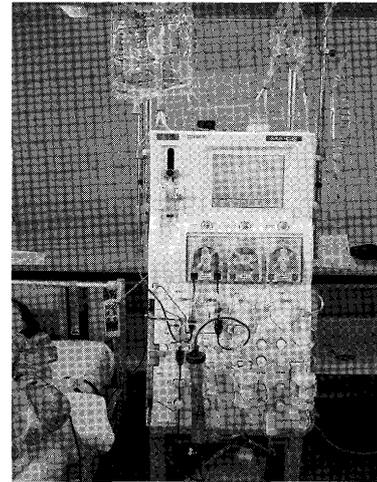


図 9 LDL 吸着法の治療全景

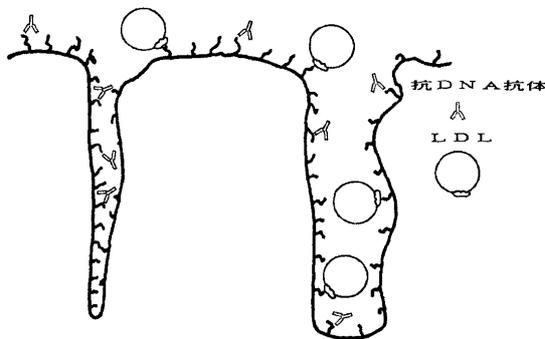


図 7 デキストラン硫酸セルロースビーズの構造 (模式図)：セルソープ (左)，リポソバー (右)

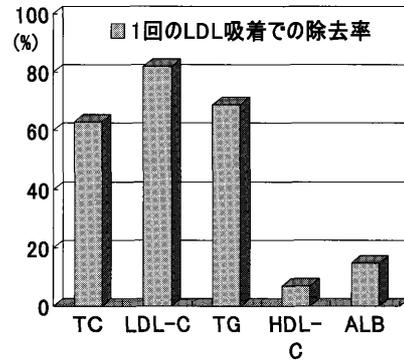


図 10 LDL 吸着法の脂質の除去率

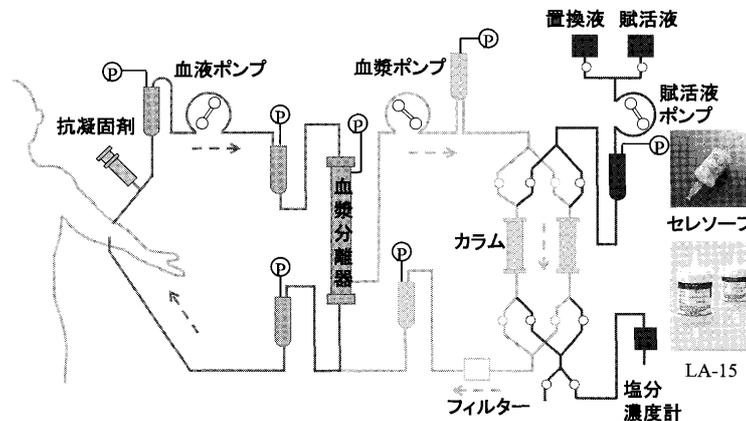


図 8 血漿吸着法 (リポソバー[®] システム) の回路図

る¹⁷⁾。② VLDL, IDL, Lp (a) も除去され、動脈硬化を抑制する¹⁸⁾。③ LDL apheresis 後の LDL 粒子は酸化を受けにくい¹⁹⁾。④ 内皮依存性血管拡張反応が改善する²⁰⁾。

3.2.2 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans: ASO)

末梢循環障害を引き起こす疾患は、外傷や血栓、塞栓によって起こる急性動脈閉塞症と慢性動脈閉塞症があり、後者には ASO や閉塞性血栓血管炎 (thromboarteritis obliterans: TAO) があり、ASO の閉塞は下肢、膝窩動脈より中枢に起こりやすく、動脈石灰化虫喰い像が特徴的である。高コレステロール血症や糖尿病を合併しやすい。

自覚症状は末梢動脈の虚血の程度により、しびれ感、冷感、チアノーゼ、間歇性跛行、安静時疼痛、潰瘍、脱疽などがあり、Fontaine による末梢血管疾患の重症度分類がある (表 4)。

アフェレシス適用は Fontaine 分類 II 度以上で、高脂血症を呈することも条件となる (p. 202~208 の表 1 参照)。

3.2.3 巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis: FGS)

FGS はステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈し、腎機能が早期に低下し、末期腎不全に陥る疾患である。FGS の病因として、糸球体上皮細胞の障害をきたす要因としての免疫学的機序、過剰濾過、高脂血症などが考えられている。その中でも高脂血症は高 LDL 血症や高 Lp (a) が糸球体硬化を進展させることが明らかになっている。糸球体のメサンギウムにアポ B の沈着が認められており、更にマクロファージの浸潤により各種サイトカイン、成長因子が糸球体硬化の進展に関与すると考えられている。結果として糸球体から大量のタンパク尿が出現し、ステロイドや免疫抑制剤に対しても多くは抵抗性である²¹⁾。

臨床症状はステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈し、末期腎不全に陥る。

3.3 LDL 吸着法に必要な装置と機能

必要物品は p. 369~387 の〈必要物品〉を参照とす

表 4 Fontaine による末梢血管疾患の重症度分類

I 度	無症状
II 度	間歇性跛行
III 度	虚血性安静時痛
IV 度	潰瘍化または壊疽

る。単独では使用せず、膜型血漿分離器または遠心分離型血漿分離器と組み合わせて使用する。一度使用した後の再使用はしない。

リポソーパー® LA-40S (吸着器用フィルター付) は、血液ポンプ、血漿ポンプ、シリンジポンプ、クランプやポンプと連動した返血側の気泡検知器、漏血検知器、血漿分離器の TMP が測定可能な圧力ゲージ (入口圧、出口圧、血漿圧)、吸着カラム入口・出口圧のゲージ、などが必要となる。血漿浄化装置 MA-03 では LA-40S は使用できず、旭化成クラレメディカル社の各装置の PP モードを使用する。

一方、2 個の LA-15 を用いるリポソーパー® システムが一般的である。2 個の吸着カラムを 1 対で使用し、1 つ目の吸着カラムが飽和状態に達する血漿処理 600 mL (初回は 500 mL) になると吸着した LDL を血漿浄化装置用賦活液 (塩化ナトリウム 5.0 W/V% 含有) を流して脱離させ、その後 Ca イオンを含む (リンゲル液など) 溶液で置換し交互に再生と吸着を繰り返し、任意の血漿処理量の設定が可能となる。この自動操作は血液回路 NK-M3R を用い、専用装置 MA-03 の「2 カラム賦活法」のモードで行う。

3.4 LDL 吸着法の実際

血漿分離器で分離された血漿を吸着カラムへ導き、血漿中の LDL や VLDL などを吸着除去する。脱血する血液流量は 60~120 mL/min、血漿流量はその 30% 以下で 15~35 mL/min とする。リポソーパーを 1 本で使用する場合の血漿処理量は、LA-40S が約 3L を 1 回の治療の標準とする。洗浄・充填、治療、回収方法、抗凝固法および算定可能な治療回数は、添付文書および取扱説明書、p. 369~387 を参照する。

血漿分離器および吸着カラムの仕様は、表 2、3 を参照されたい。

バスキュラーアクセスは、治療回数、治療間隔、血液流量を考慮するとおもに大腿静脈直接穿刺法 (あるいは前腕静脈)・前腕静脈直接穿刺を用いる。FH の場合、治療は長期間にわたるため自己血管を使用してのシャント作製を行うこともある。FGS の場合は短期間でありステロイド薬併用であるため直接穿刺法、ASO の場合は短期間であり直接穿刺法を用いるが大腿静脈穿刺後の止血では大腿動脈の過度な圧迫止血をしないよう十分留意する必要がある。

リポソーパー® は陰性荷電であるため、吸着カラム内で血中 BK 値上昇が起こる。血漿流量が 20 mL/min 以下の場合には速やかに分解されるが、ACE 阻害

表5 併用禁忌（併用しないこと）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）服用中の患者に本品使用中にショック症状を起こすことがある。併用禁忌のアンジオテンシン変換酵素阻害には次のものがある。（2007年版日本医薬品フォーラム監修，（株）じほう刊）等を基に株式会社カネカにて作成。）

医薬品の名称	臨床症状措置方法	機序・危険因子
アラセプリル アイスデン，アセミパール，アプロコール，アラセプル，アリサイ，ウエンブリー，カナノミン，セタバビル，セタプリル，セナブリド，セプリノック，セボチール，トレバンス，ホメラート 塩酸イミダプリル タナトリル 塩酸キナプリル コナン，ナプリシン 塩酸テモカプリル エースコール 塩酸デラプリル アデカット，アラプリット，デフォルダー 塩酸ベナゼプリル タツジピン，チバセン，プレベース，ベナゼップ カプトプリル アポブリール，オンフルール，カトナブロン，カトブロン，カプシール，カプトワ，カプトプリル，カプトリル，カプトルナ，カポテック，コーカプト，コバプリル，コロカルム，ダウプリル，プレアリン シラザプリル インヒベース，インヒロック，シラガベース トランドラプリル オドリック，トランドワ，トランドラプリル，プレドリック，ブレラン ペリンドプリルエルブミン コバシル，コバスロー，ベリンシール，ペリンドプリル マレイン酸エナラプリル アリカンテ，イントニス，エナラート，エナラプリル，エナラメルク，エナリン，カルネート，ザクール，シンベノン，スパシオール，セリース，ファルプリル，ラルルドン，レナベリック，レニベース，レニベーゼ，レニメック，レノペント，レピンベース，レリート リシノプリル アスラーン，ゼストリル，ライルトック，リシトリル，リシノメルク，ロコプール，ロンゲス，ロンゲリール	ショックの発現 ショックが発現した場合は，速やかに治療を中止し，生理食塩液を補液し，血圧を確保する。	血漿が，陰性に荷電したデキストラン硫酸セルロースと接触することによる刺激で，血管拡張作用をもつブラジニキン（BK）が産生される。BKは通常キニナーゼII酵素によって分解不活性化されるが，ACE阻害薬を服用するとキニナーゼIIの作用が抑制された結果，BKの血中濃度が上昇し，異常な血管拡張作用つまり血圧低下を引き起こし，ショック症状が発現する。

（注：本一覧表は全てのアンジオテンシン変換酵素阻害薬を網羅したものではないので，患者が服用している降圧薬の種類および名称の確認に十分注意を要すること。）

薬を併用した場合は，BKの分解が阻害されるため，BK値の上昇が起これりショック症状をきたす。リポソナーバ®では「ACE阻害薬の併用禁忌（表5）」である¹³⁾。

また，「併用注意」として以下が記載されている¹³⁾。
 ①降圧薬服用中の患者は体外循環治療中，血圧が低下することがあるので，慎重に観察すること。②血液凝固阻止薬，血小板凝集抑制薬服用中の患者は血液凝固阻止を助長することがある。③マルトース加乳酸リンゲル液を充填・置換に使用しない。使用した場合，賦活処理が十分に行われず性能に影響を与えることがある。④併用注意の降圧薬（表6）がある。

4. ビリルビン吸着：プラソーバ® BRS-350 （旭化成クラレメディカル），メディソーバ® BL-300（川澄化学工業）

・利用可能装置

企業名：旭化成クラレメディカル，装置名：血液浄化装置 Plasauto® iQ 21，ACH-Σ®

企業名：川澄化学工業，装置名：血液浄化用装置 KM-9000，血漿交換用装置 KPS®-8800Ce，血液浄化用装置 KM-8700

4.1 ビリルビン吸着法の概要 (吸着様式: 図 11²²⁾, 回路図: 図 12)

ビリルビンは黄疸の原因物質であり, 神経およびミトコンドリアに対する毒性が確認されている²³⁾. 直接ビリルビンは血液中に単分子として溶存しているため活性炭でも吸着可能であるが, 間接ビリルビンはアルブミンなどの血中タンパク質と結合しているため吸着できない. ビリルビン吸着器は多孔性陰イオン交換樹脂 (スチレン・ジ・ビニルベンゼン共重合体) が使用されリガンドはアンモニウム基である. 吸着材を親水性ポリマー (ヒドロキシエチルメタクリレート系重合体) でコーティングし微粒子の発生や凝固因子の付着を防止している. 陰性に荷電しているビリルビンは直接, 間接どちらも吸着可能である. ビリルビンの他, 陰性に荷電している胆汁酸も吸着する.

ビリルビン吸着器にはプラソーバ[®] BRS-350 とメディソーバ[®] BL-300 があり, 両者は同じ製品である.

劇症肝炎や術後肝不全に保険適応であるが, 急性肝

不全には適応ではない. これらの疾患に, 昏睡物質の廃棄, 凝固因子・アルブミン・免疫グロブリンの補充を目的とする場合は PE を選択する.

4.2 適応疾患 (p. 202~208 の表 1 および p. 369~387 参照)

4.2.1 劇症肝炎

主にウイルス性で急性肝不全による肝実質の広汎な壊死, 肝機能の高度な障害, 毒性物質の蓄積, 精神神経症状の出現を呈する.

臨床症状としては初発症状発現後 8 週間以内に肝性昏睡 II 度以上, プロトロンビン時間 40% 以下を示す.

4.2.2 術後肝不全

外科手術後に肝炎ウイルス (輸血), 麻酔剤や抗生物質などの薬剤により発症した肝障害である.

臨床所見は黄疸, 意識障害, 血液凝固異常, 腹水などがあり, 総ビリルビン値やヘパプラスチン値または Coma Grade でアフェレシス適応を検討する.

4.3 ビリルビン吸着法に必要な装置と機能

必要物品は p. 369~387 の〈必要物品〉を参照する. 単独では使用せず, 膜型血漿分離器または遠心分離型血漿分離器と組み合わせて使用する. 一度使用した後の再使用はしない. 血液ポンプ, 血漿ポンプ, シリンジポンプ, 返血側の気泡検知器と連動したクランプ, 漏血検知器, 血漿分離器の TMP が測定可能な圧力ゲ

表 6 併用注意 (併用に注意すること)

1. 降圧薬服用中の患者は体外循環治療中, 血圧が低下することがあるので, 慎重に観察すること. [体外循環による hypovolemia に伴う血圧低下傾向を認めることがあり, 降圧薬を服用している場合, 血圧低下を助長する恐れがある.]
2. 血液凝固阻止薬, 血小板凝集抑制薬服用中の患者 [血液凝固阻止を助長することがある.]
3. マルトース加乳酸リンゲル液を充填・置換に使用しない. [使用した場合, 月賦活処理が充分に行われず性能に影響を与えることがある.]
4. 併用注意の降圧薬には次のものがある.

医薬品の名称	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・カルシウム拮抗薬 ・β遮断薬 ・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	血圧低下 血圧低下を認めた場合は, 生理食塩液などを補液する.	本品使用の際に産生されるブラジキニンなどによる一時的な血管拡張作用が, 降圧薬による血圧低下を助長するおそれがある.

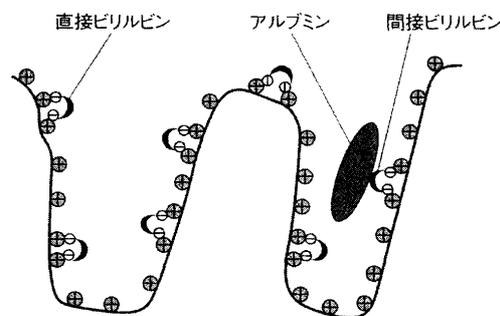


図 11 ビリルビン吸着の模式図

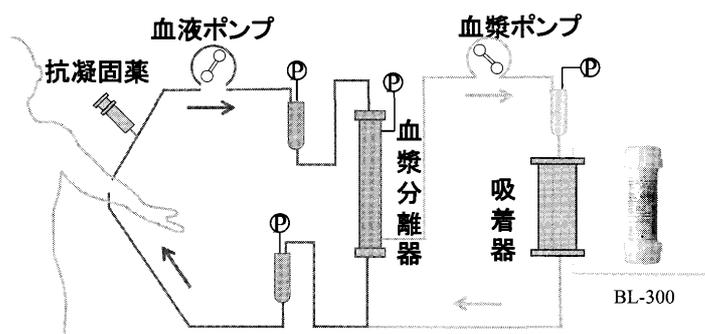


図 12 血漿吸着法 (プラソーバ[™], メディソーバ[®]) の回路図

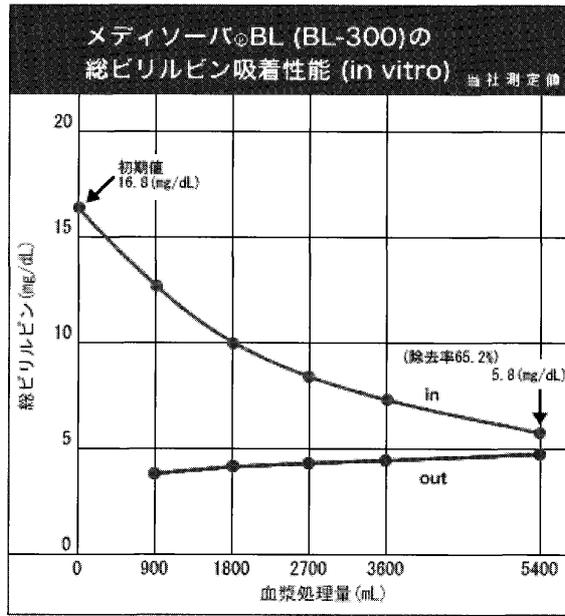


図 13 総ビリルビン吸着性能

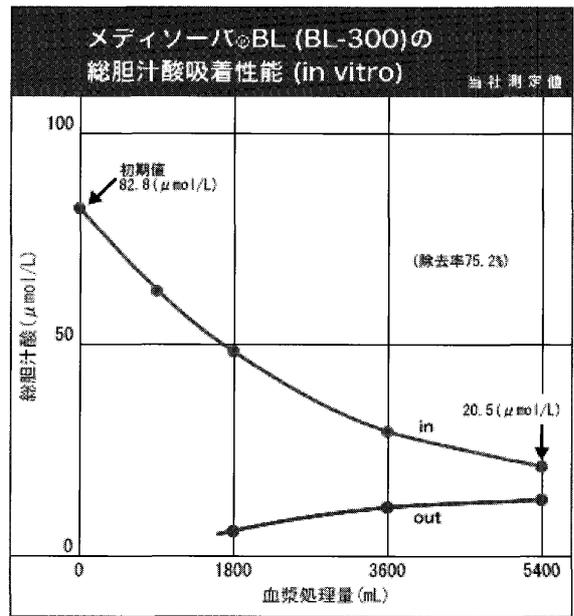


図 14 総胆汁酸吸着性能

ージ (入口圧, 出口圧, 血漿圧), 吸着カラム入口・出口圧のゲージ, などが必要となる. 自動操作では, 血液浄化装置の PP のモードで行い, 専用の血液回路を使用する.

4.4 免疫吸着法の実際

血漿分離器で分離された血漿を吸着カラムへ導き, 血漿中の自己抗体を吸着除去する. 脱血する血液流量は 60~80 mL/min, 血漿流量は 30 mL/min 以下 (血液流量の 30% 以下) とする. 洗浄・充填, 治療, 回収方法, 抗凝固法および算定可能な治療回数は, p. 369~387 を参照する.

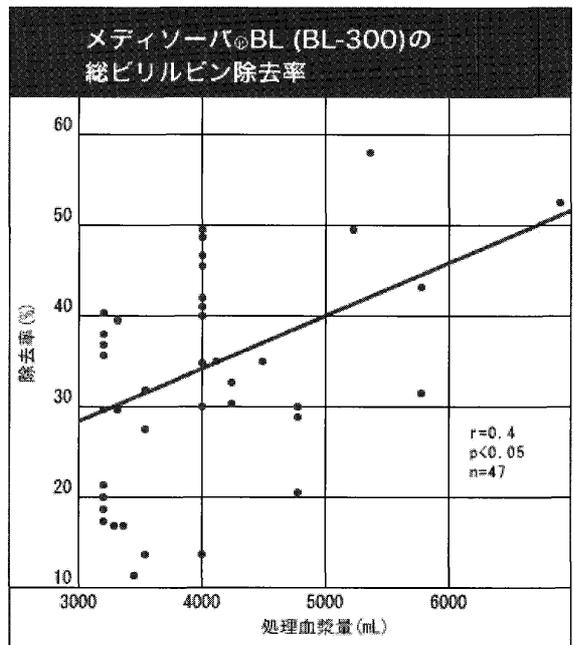
ビリルビンの吸着率は約 50% で 2~5 L の血漿処理量で 100~600 mg が除去される (図 13~15)²⁴⁾.

回収工程の返血漿は生理食塩液で行う.

川澄化学工業社の装置では, 吸着器血漿容量 110 mL に対し, 回収工程の返血漿は積算量 250 mL の生理食塩液で行う.

血漿分離器および吸着カラムの仕様は, 表 2, 3 を参照.

適応患者は重症であるため, バスキュラーアクセスは短期型バスキュラーアクセス留置を行う. ダブルルーメンカテーテルを用い, 留置部位は内頸静脈, 大腿静脈である. カテーテル内の凝固, 血管壁へのへばりつきに注意して脱・返血を行い, 1~2 週間留置でも出口部感染が起こる可能性もあるため観察と消毒操作が重要となる.



岡山大学 麻酔・蘇生科教室における臨床データ

図 15 総ビリルビン除去率

5. 血漿吸着：セレソープ®

・利用可能装置名

企業名：カネカメディックス, 装置名：MA-03

5.1 血漿吸着法の概要 (吸着様式：図 7¹⁵⁾, 回路図：図 8)

セレソープ® はデキストラン硫酸をリガンドとし, 静電結合により陽性に荷電している抗カルジオリピン抗体, 抗 DNA 抗体, 免疫複合体を吸着する. 先に述

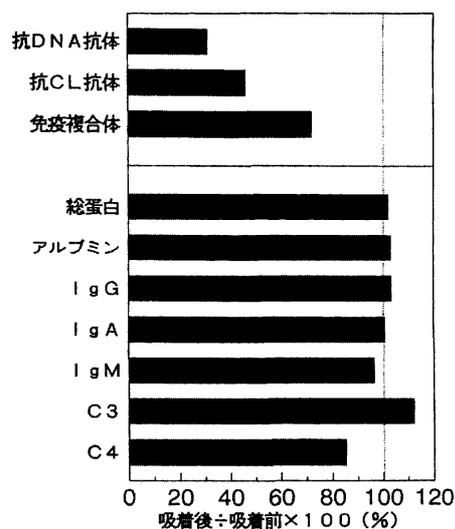


図 16 セレソープの吸着選択性 (in vitro)

べたりポソーパーに比し、担体である多孔質セルロースビーズの孔径が小さい。分子量 300 万～500 万と大きな分子量の LDL の吸着率を減らし、分子量 16 万と小さな IgG クラスの抗体を除去できるよう、選択性の向上を図っている。SLE 患者血漿を用いたセレソープの吸着実験において、抗 DNA 抗体、抗カルジオリピン抗体、免疫複合体が良く吸着され、健常人の血漿を用いた吸着実験で有用血漿成分である総タンパク、アルブミン、免疫グロブリン、補体等はほとんど吸着されないことが確認された (図 16)¹⁵⁾。リポソーパーシステムと同様に吸着カラムを賦活するシステムを利用する。

5.2 適応疾患 (p. 202～208 の表 1 および p. 369～387 参照)

5.2.1 全身性エリテマトーデス

抗体の除去率は血漿処理量 2L で約 40% と言われている。

5.3 吸着法に必要な装置と仕様

必要物品は p. 369～387 の〈必要物品〉を参照する。

5.4 吸着法の実際

治療方法は、リポソーパーシステムと同様である。

文 献

- 1) 澁谷統寿：アフェレシス治療の現状と大要。Clinical Engineering (別冊), アフェレシスマニュアル改訂第 3 版, 日本アフェレシス学会編集, 秀潤社, 東京, 2010, 19-28
- 2) 宇都宮龍馬：吸着法, 各論 (各種吸着カラムと関連機器の特徴) : 旭化成クラレメディカル株式会社, Clinical Engineering (別冊), アフェレシスマニュアル改訂第 3 版, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 2010, 130-133
- 3) 高 昌星, 井上 敦：多発性硬化症の治療におけるアフェ

- レシスの役割, 日アフェレシス会誌 **18**:171-177, 1999
- 4) 澁谷統寿：神経疾患, アフェレシスマニュアル, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 1999, 182-201
- 5) 松尾秀徳：神経疾患における吸着材の臨床応用。日アフェレシス会誌 **19**:96-100, 2000
- 6) Drachman DB: Medical progress: Myasthenia gravis. N Engl Med **330**:1797-1810, 1994
- 7) 澁谷統寿, 高 昌星, 松尾秀徳, 他：神経疾患。Clinical Engineering [新版], アフェレシスマニュアル難治疾患の治療革命, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 2004, 301-319
- 8) 鈴木王洋：悪性関節リウマチに対する白血球除去療法。日アフェレシス会誌 **20**:33-37, 2001
- 9) 梁 広石：リウマチ・膠原病。Clinical Engineering [新版] アフェレシスマニュアル難治性疾患の治療革命, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 2004, 282-286
- 10) 柴原伸久, 久木田和丘, 天野 泉：体外循環の基礎 バスキュラーアクセス。Clinical Engineering (別冊), アフェレシスマニュアル改訂第 3 版, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 2010, 172-177
- 11) リポソーパー製品添付文書より抜粋 (「2007 年版日本医薬品集 日本医薬品フォーラム監修, (株)じほう刊」等を基に株式会社カネカにて作成)
- 12) 澁谷統寿, 末長章人：免疫吸着材の吸着特性。Clinical Engineering **2**:335-338, 1991
- 13) 宇都宮龍馬：膜分離法, 各論 (各種分離器と関連機器の特徴) : 旭化成クラレメディカル株式会社, Clinical Engineering (別冊), アフェレシスマニュアル改訂第 3 版, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 2010, 99-101
- 14) 中園和子：アフェレシス療法における吸着方式—血液・血漿吸着—。Clinical Engineering **18**(11):1160-1167, 2007
- 15) 久津木英俊, 矢吹哲朗, 舟橋 孝, 他：抗原・抗体及び合成リガンドを用いた選択的吸着療法：特に抗 DNA 抗体吸着について。日アフェレシス会誌 **16**:327-335, 1997
- 16) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am J Cardiol **82**:1489-1495, 1998
- 17) 古賀伸彦, 佐藤 隆：LDL アフェレシスによる動脈硬化の進展予防と安定化・退縮。日アフェレシス会誌 **15**:293-302, 1996
- 18) Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, et al: Reduction of lipoprotein (a) by LDL-apheresis using dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis **100**:65-74, 1993
- 19) Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, et al: Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. Am Heart J **133**:585-595, 1997
- 20) 玉井 取, 松岡秀洋, 今泉 勉：LDL アフェレシスと血管内皮機能。日アフェレシス会誌 **15**:268-274, 1996
- 21) 原田孝司：腎疾患 ネフローゼ症候群。Clinical Engineering [新版], アフェレシスマニュアル難治疾患の治療革命, 日本アフェレシス学会編, 秀潤社, 東京, 2004, 216-221
- 22) 渡辺俊文, 大坪 修, 他：ビリルビン除去を目的とした多孔性弱塩基樹脂吸着剤の開発。人工臓器 **14**:236, 1985
- 23) 林 伸幸：ビリルビン吸着器, 北岡建樹監修, 血液浄化法-2009. 腎と透析 **65** (増刊号):259-263, 2008
- 24) <http://www.kawasumi.jp/testsite/jouka/pro/prod06.html>