

原著論文

アルブミン溶液を用いた単純血漿交換療法

宮本 聡子・大久保 淳・中村 紋子・倉島 直樹

東京医科歯科大学医学部附属 ME センター

Plasma Exchange Using an Albumin Solution as Replacement Fluid

Satoko Miyamoto, Atsushi Ohkubo, Ayako Nakamura and Naoki Kurashima

Department of Clinical Engineering, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

Summary Plasma exchange (PE) using an albumin solution as replacement fluid is applied for the treatment of a variety of disorders, such as demyelinating neuropathies. Though it is important to remove IgG to treat these diseases, coagulation factors such as fibrinogen (Fib) and anti-thrombin III (ATIII) are also potentially removed by this modality. Therefore we retrospectively investigated the IgG removal efficacy and the dynamics of coagulation factors during treatment by PE with albumin solution replacement. Blood samples were obtained before and after the procedure to compare the removal rates of IgG and coagulation factors. The removal rate of IgG was 61.8%, 64.9%, and 68.6% in 0.8, 0.9, and 1.0 plasma volume (PV) exchange, respectively. The removal rates of Fib and ATIII correlated with the IgG removal rate, but the decrease in platelet number did not. Serum concentration of Fib and ATIII recovered to pretreatment values three days and two days after the procedures, respectively. In conclusion, frequent treatment by PE using an albumin solution as replacement fluid requires close monitoring of coagulation factors such as Fib and ATIII. Adjustment of the anticoagulation regimen might also be necessary according to the decrease of these factors.

Key words : plasma exchange, coagulation factors, decreasing rate, IgG removal rate, albumin solution

要旨 脱髄性の神経疾患に対する治療法として、当施設ではアルブミン (Alb) 溶液を置換液に用いた血漿交換療法 (Plasma Exchange: PE) を施行しているが、この方法では病因関連物質の除去と共に、フィブリノゲン (Fib) など凝固系因子の低下が問題となる。そこで今回、IgG 除去効率や Fib の動態などについて retrospective に検討し、各種の除去率等を検討した。その結果、IgG 除去率は置換液量 0.8 PV で 61.8%、0.9 PV で 64.9%、1.0 PV で 68.6% であった。また、IgG 除去率と、Fib、抗凝固因子であるアンチトロンビン III 活性 (ATIII) の除去率は正の相関を示したが、血小板 (Plt) は相関がなかった。回復の程度は Fib が 3 日目、ATIII は 2 日目で治療前値までほぼ回復していた。Alb 溶液を用いた PE では、置換液量 1.0 PV で、IgG の除去率は 70% 程度可能である。しかし同時に Fib や ATIII も同程度低下してしまう為、治療を頻回に行う場合は Fib の測定が重要であり、さらに抗凝固剤の条件変更を考慮する必要がある。

1. はじめに

単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) は、患者の全血から血漿分離器により血球成分と血漿に分離し、病因物質を含む血漿成分を廃棄する事で幅広い分子領域の物質を除去する治療である。我が国では 1976 年頃、手動的にバックに採血した血液を遠心分離して血漿を除去したのち静脈内に血球成分を戻す手

動式から始まり、やがて遠心式血液成分分離装置等や膜型の血漿分離器の発達により機械を用いた自動式連続血漿交換が普及した。現在では 20 種類以上の疾患が保険診療にて認められている¹⁾。

中でも、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) やギランバレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) など脱髄性の神経疾患に対する治療として、CIDP では 1978 年に Server らが、GBS においても同年に Brettle らが PE の有効性を報告している^{2,3)}。以

2013 年 1 月 4 日受付, 2013 年 6 月 28 日受理.

来、本邦でも積極的に行われるようになり、保険診療上では一連につき月7回、3か月まで認められている⁴⁾。当施設ではこれらの疾患に対して免疫吸着療法やPEを選択しているが、サイトカインや病因物質の除去を目的に、Alb溶液を置換液に用いたPEを選択するが多い。処理量に関しては多発性硬化症治療ガイドラインにおいて、PEは1回につき40~50 ml/kg体重の血漿処理を行うとされている⁵⁾。しかしこの方法では、対象患者のヘマトクリット(Ht)によって除去率が異なってしまう。江口によってAlb濃度と置換液量の設定法は示されているが⁶⁾、実際の臨床データは示されていない。さらに病因関連物質の除去と同時にフィブリノゲン(Fib)などの血液凝固系因子の低下が問題となり、その関係についての具体的な報告も少ないのが現状である。

2. 目的

今回我々は、置換液にAlb溶液を用いてPEを施行した際の、置換液量とIgG除去率、FibとアンチトロンビンIII活性(ATIII)の動態や、IgG除去率との関係性を検討した。

3. 対象および方法

当施設において2011年5月から2012年8月までにPEを施行した15名(男性8名、女性7名、平均年齢 51.5 ± 13.3 歳)を対象とした。疾患の内訳は多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)7名、GBS5名、CIDP2名、抗GAD抗体陽性難治性てんかん1名であった。施行条件は、装置にPlasauto IQ-21(旭化成メディカル社製)を使用し、血漿分離器OP-05W(旭化成メディカル社)を用いて、血液流量(QB)80~120 ml/min、血漿分離速度(QF)20~30 ml/minとした。抗凝固剤はヘパリンもしくはナファモスタットメシル酸塩(nafamostat mesilate:NM)を使用し、置換液量と廃液量は1:1とした。

治療前後に採血を行い、除去率や動態について調査するため、IgG、Fib、血小板(Plt)ATIIIが測定できた症例をretrospectiveに検討した。除去率の算出方法は以下に示すとおりである。

除去率(%) = (治療前値 - 治療後値) / 治療前値 × 100

Fibの動態は $n=16$ 、ATIIIの動態は $n=8$ についての値を、経過日数ごとに平均して算出した。尚、統計学的検討は数値の表記を平均値±標準偏差とした。2群間の比較にはStudentのt-testを使用し、 $p < 0.05$

を有意と判定した。

4. 結果

4.1 置換液量

体重で換算した置換液量が循環血漿量(plasma volume:PV)^{*1}の何倍(PV倍)にあたるかを図1に示す。ガイドラインである40 ml/kgで算出した置換液量は、患者のHt値によりPVの0.65~0.9倍とバラつきを生じていた(図1)。また、PV換算での置換液量とIgGの除去率は正の相関($R^2=0.50$, $y=36.185X+32.414$)を示した(図2)。PV換算での置換液量におけるIgG除去率は0.8PVで61.8%、0.9PVで64.9%、1.0PVで68.6%であった。なおPVは簡易的な下記の算出法を使用した。

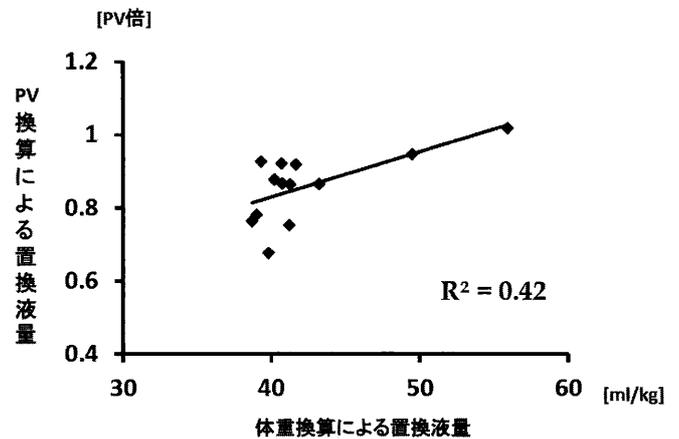


図1 PV換算による置換液量と体重換算による置換液量の関係 ($n=13$)

体重で換算した40 ml/kgの置換液量は、患者のHt値によりPVの0.65~0.9倍とバラつきを生じた。

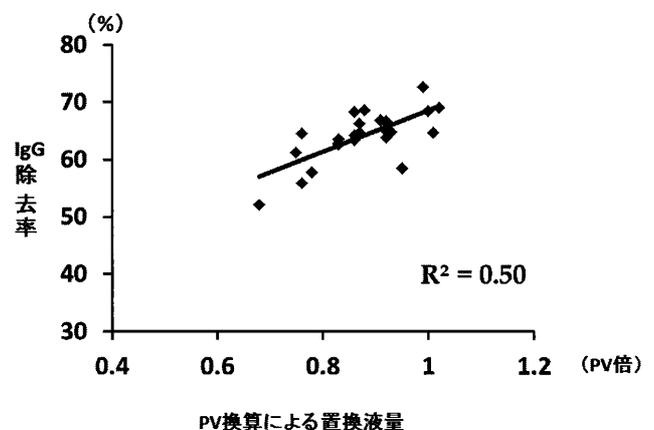


図2 IgG除去率とPV換算による置換液量の関係 ($n=23$)

PV換算での置換液量とIgGの除去率は正の相関($R^2=0.50$, $y=36.185X+32.414$)を示し、IgG除去率は置換液量に左右される。0.65~0.9PVのバラつきはIgG除去率では約55~70%以上もの違いとなる。

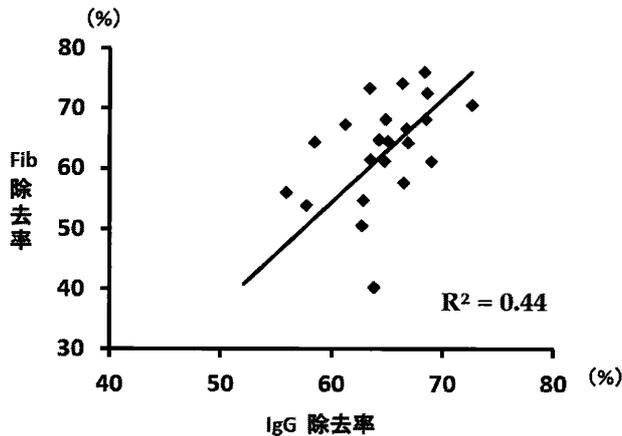


図3 Fib除去率とIgG除去率の関係 (n=24)

強い相関は見られなかったが (R²=0.44), 正の相関を示し, 置換液量が増加するとIgG除去率も上昇するが, 同様にFibも除去され低下した。

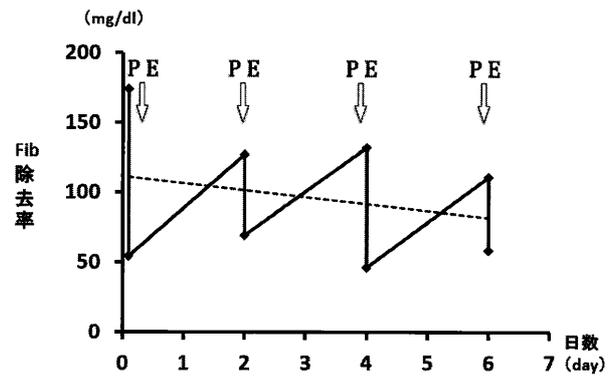


図5 治療におけるFib値の変動 (n=1)

PEの治療間隔を隔日で複数回施行した患者1名のFib値の変動は, 回数を重ねるごとに徐々に低下した。

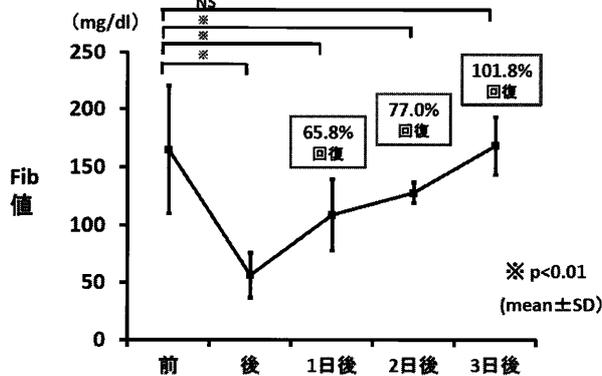


図4 経過日数によるFibの動態

サンプルが採取できた16症例の平均を比較すると, PE治療前に165.0±55.4 mg/dlであったFib値は, 治療後には56.4±19.5 mg/dlまで低下していた。翌日には108.6±30.8 mg/dl, 2日後に127.8±8.9 mg/dl, 3日後に168.3±25.0 mg/dlと回復した。PE治療前のFib平均値を100%とすると翌日に65.8%, 2日後に77.5%, 3日後には102%までの回復傾向を示した。2日後までの平均Fib値は治療前に比べ, 有意に低値であったが (p<0.01), 3日後には有意差は見られなかった。

*1 PVの算出方法

$$PV(L) = (\text{治療前体重 (kg)} / 13) \times (100 - Ht) / 100$$

4.2 Fibについて

4.2.1 Fib除去率とIgG除去率

Fib除去率とIgG除去率には正の相関が見られ (R²=0.44), 置換液量が増加するとIgG除去率も上昇するが, Fibも同様に除去されていた (図3)。

4.2.2 Fibの動態

サンプルが採取できた16症例においてFib値の平均を比較すると, PE治療前に165.0±55.4 mg/dlであったFib値は, 治療後には56.4±19.5 mg/dlと低下していた。治療翌日108.6±30.8 mg/dl, 2日後127.8±

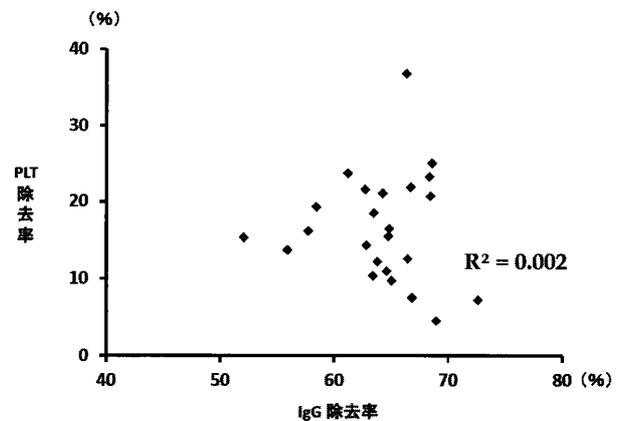


図6 Plt除去率とIgG除去率の関係 (n=24)

両者には強い相関はなく (R²=0.002), Pltは1回の治療で平均16.2±7.3%除去されていた。

8.9 mg/dl, 3日後168.3±25.0 mg/dlであった。PE治療前Fib値を100%とすると, 翌日は65.8%, 2日後は77.0%, 3日後は101.8%と上昇傾向にあったが, 治療後2日目までは前値と比べて有意に低値であった (p<0.01, 図4)。また, PEの治療間隔を隔日で複数回施行した患者1名のFib値の変動は, 回数を重ねるごとに徐々に低下した (図5)。

4.3 Plt除去率とIgG除去率

Plt除去率とIgG除去率には相関がなく (R²=0.002), 1回の治療で平均16.2±7.3%除去されていた (図6)。

4.4 ATIIIについて

4.4.1 ATIII除去率とIgG除去率

ATIIIの除去率とIgG除去率には正の相関が見られ (R²=0.66) 置換液量が増加するとIgG除去率も上昇するが, ATIIIも同様に除去されていた (図7)。

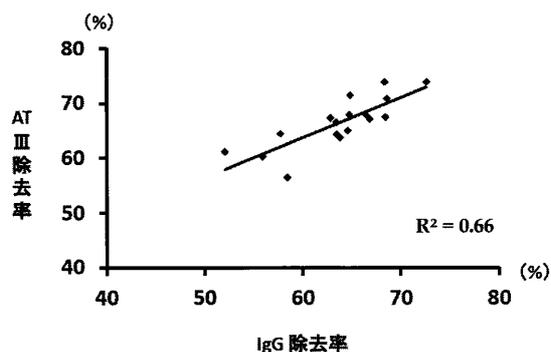


図7 ATIII除去率とIgG除去率の関係 (n=18)

ATIIIの除去率とIgG除去率には強い正の相関が見られ ($R^2=0.66$), IgG除去率が上昇すると, 比例してATIII除去率も上昇していた。

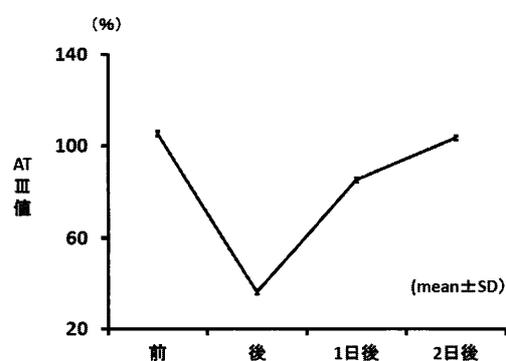


図8 経過日数によるATIII値の動態

サンプルが採取できた8症例において平均を比較すると, PE治療前に $105.3 \pm 3.9\%$ であったATIIIは, 治療後には $36.2 \pm 3.7\%$ まで低下していたが, 翌日には $85.3 \pm 0.3\%$, 2日後には $103.4 \pm 1.4\%$ となった。

4.4.2 ATIIIの動態

サンプルが採取できた8症例において平均を比較すると, PE治療前に $105.3 \pm 3.9\%$ であったATIIIは, 治療後には $36.2 \pm 3.7\%$ まで低下していた。しかし治療翌日 $85.3 \pm 0.3\%$, 2日後 $103.4 \pm 1.4\%$ となった (図8)。

5. 考 察

CIDPやMSは末梢神経や中枢神経の脱髄性の疾患であるが病因物質は明らかになっていない。CIDPでは2つのRCTでPEの有効性が報告され^{7,8)}MSに関してはサイトカイン除去の有用性からPEが行われている⁵⁾。一般的にPEでは置換液として新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 又はヒト血清Alb溶液が使用されている。FFPは, 肝不全や血栓性細動脈症など血液凝固因子やADAMTS13の補充を目的に用いられるが, Albよりもアレルギー反応や感染症の

危険性は高い⁹⁾。また, GBSにおいてはFFPとAlbの両者どちらを用いても治療効果に差は認められないという報告¹⁰⁾や, CIDPに対する治療では補充液に血漿を用いる必要はないという報告^{11~13)}により, 当施設では神経疾患に対してはAlb溶液を第一選択としている。

置換液量を決定する際に体重換算で施行すると, 患者のHt値によりPVの0.65~0.9倍とバラつきを生じた。PV換算での置換液量とIgGの除去率は正の相関を示した事からIgG除去率は置換液量に依存する。0.65~0.9PVのバラつきはIgG除去率では約55~70%となり, 15%もの差が生じる。このことより, 置換液量は体重換算ではなく, 体重とHt値から求めるPVを基準に決定する事が望ましい。江口はIgG除去率70%を目標とした場合, 置換液量が1.2PV必要と報告しているが, これは循環血漿量を1-compartment modelとし, 計算式により置換液量を決定する方法であり, 理論値である⁶⁾。我々の研究では1.0PVで約70%の除去が出来ている為, 置換液量は1.0PV以下で良いと考えられる。しかしIgG除去効率を高く設定すると, 同時にFibやATIIIの除去率も高くなるため慎重に検討する必要がある。

Fibは治療前を基準とすると, 治療2日後までは有意に低値であったが, 治療3日後には前値まで戻っていた。また, 隔日に治療を施行するとFibは回数を重ねるごとに低値になっていたが, 全症例において, 出血などの合併症は見られなかった。しかしシャント穿刺による止血に難渋する症例は存在した。ATIIIに関しては, PE治療前に $105.3 \pm 3.9\%$ であったが, PEの治療により翌日に $85.3 \pm 0.3\%$, 2日後には $103.4 \pm 1.4\%$ となった。このことより連日に治療を施行する場合は, ヘパリンの増量や, 抗凝固剤の種類の変更を考慮する必要があると考えられた。半減期は病態ごとに変化することもあるが, 物質ごとにほぼ一定の値をとり, 半減期が短い物質では産生速度が速いと言われている⁹⁾。半減期はFibで4.2日, ATIIIで2.4日であり, 産生速度はFibの方が遅いと予測される。また, Fibは血管内に80%, 血管外に20%の割合で分布し, ATIIIは血管内に40%, 血管外に60%で分布する。ATIIIが血管外に多く存在することと産生速度の速さにより, 回復の程度に違いが生じたと考えられた。

PltはIgG除去率と相関はなく, 1回の治療で平均16%程度の除去であり, 治療前のPltが $10 (\times 10^4) / \mu\text{L}$ 以上あれば問題は少ないと考えられる。多くの凝

表1 IgG 除去率ごとの処理量の目安

除去率 (%)	処理量 (倍)
55~60	0.8 PV
60~65	0.9 PV
65~70	1.0 PV
70~75	1.1 PV

表2 患者治療前 Alb 値と置換液 Alb 濃度の目安

治療前 Alb 値 (g/dl)	置換液濃度 (%)
~3.5	3.5
3.5~4.0	4.0
4.0~4.5	4.5
4.5~	5.0

25%Alb をラクテックで希釈。置換液 1,000 ml に対し 10%NaCl 10 ml を添加。

固因子は半減期が短く回復も早い為、大きな問題は生じないとされているが⁷⁾、頻回に治療が必要な場合には Fib の測定が重要になると考えられた。

今回の研究から、当施設では目標とする IgG 除去率を定めて、PV より置換液量を決定する方法を作成した (表 1)。さらに表 2 に示すように、我々は治療前の患者血清 Alb 値と置換液の Alb 濃度を同等にし、血清浸透圧を保つよう、置換液 1,000 ml に対して 10%NaCl を 10 ml 添加する方法を報告している¹⁴⁾。これにより Alb の使用量を減少させたうえで、循環血漿量の低下を抑えることが可能となる。

6. 結 語

Alb 溶液を用いた PE では、置換液量 1.0 PV で、IgG の除去率は 70% 程度可能である。しかし同時に Fib や ATIII も同程度低下してしまう為、治療を頻回に行う場合は Fib の測定は重要であり、さらに抗凝固剤の条件変更を考慮する必要がある。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 与芝 真, 井上和明: エビデンスに基づく血漿交換療法の評価. *Jpn J Trans Med* 2002; **48**(1): 9-26
- 2) Server AC, Lefkowitz J, Braine H, et al: Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. *Ann Neurol* 1978; **6**: 258-61
- 3) Brettle RP, Gross M, Legg NJ, et al: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet* 1978; **ii**: 1100
- 4) 岩本ひとみ, 古賀伸彦: アフェレシス療法の適応疾患. *日アフェレシス会誌* 2011; **30**: 202-8
- 5) 吉良潤一, 遠藤一博, 越智博文, 他: 多発性硬化症治療ガイドライン 2010, 医学書院, 東京, 2010, pp. 50-53
- 6) 江口 圭: 置換液の使用法と至適濃度設定法. *日アフェレシス会誌* 2007; **26**: 36-47
- 7) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al: Prednisone improved chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; **11**: 136-41
- 8) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy: A double-blind, cross-over study. *Brain* 1996; **119**: 1067-77
- 9) 野入英世, 花房規男: アフェレシス療法ポケットマニュアル, 第 2 版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2012
- 10) French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Efficacy of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; **22**: 753-61
- 11) Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al: Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; **119**: 1055-66
- 12) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; **36**: 838-45
- 13) Ashworth NL, Zochodne DW, Hahn AF, et al: Impact of plasma exchange on indices of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 206-10
- 14) 大久保淳, 倉島直樹, 宮本聡子, 他: 血漿交換 (Plasma Exchange: PE) 置換液濃度変更における安全性について. *日血浄化技会誌* 2012; **20**: 108-10

連絡先: 〒 113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 東京医科歯科大学医学部附属 ME センター 宮本聡子 E-mail: satonori@tmd.ac.jp