

## 代謝を専門としない研究者のための最新の血液浄化治療事情

東京女子医科大学臨床工学科

峰島 三千男

Michio MINESHIMA



### 1. はじめに

患者血液を体外循環し、膜分離や吸着などを利用して体内不要物質の除去、不足物質の補給を行うことにより、体液の調整を図る治療を血液浄化療法という。

腎不全患者に対する透析医療に端を発し、自己免疫疾患などの難病等にも広く応用されている。慢性腎不全治療を除く血液浄化療法をアフレスシ療法とも呼ぶ。

ここでは、これらの治療法における最近のトピックスを紹介する。

### 2. 血液浄化の原理と分離法

現在臨床応用されている血液浄化療法を表1に示す。分離法としては、膜分離(透析, 限外濾過, 精密濾過), 吸着, 遠心分離が用いられている。膜分離では、濾過により有形成分と血漿とを分離する血漿分離膜は精密濾過に、血漿中の蛋白と血漿水成分とに分離する血液濾過膜は限外濾過に分類されるが、前者の平均細孔径は後者のその2桁大きい。また、二重濾過血漿分離交換(double filtration plasmapheresis, DFPP)の2次濾過器として使用される血漿成分分画器は、血漿蛋白中のアルブミン分画とグロブリン分画の分離を目的とするため、両者の中間的な平均細孔径をもつ。

分子拡散を主たる原理とする血液透析(hemodialysis, HD)に使用される分離膜は通常透析膜に分類されるが、体内に蓄積した過剰水分の除去も同時に行うため限外濾過膜としての役割も果たしていることになる。

膜分離は膜の細孔によるふるい分けを基本原理としているため、溶質の選択分離能には限界がある。アフレスシ療法の対象となる自己免疫疾患などでは、病因蛋白がすでに明らかになっているものも多く、より選択性・特異性の高い分離技術の開発が望まれている。吸着は吸着材と被吸着物質(病因物質)との親和力を利用するため、膜分離より優れた分離が期待できる。

### 3. 腎不全治療

#### 1) HDF

慢性腎不全治療として従来からHDが施行されてきたが、近年ではHDに積極的な限外濾過を付加した血液透析濾過(hemodiafiltration, HDF)を施行する割合が増えてきている。溶質分子の拡散速度に依存するHDでは小分子溶質の除去は比較的良好であるが、HDFではこれに限外濾過を付加することにより中・大分子溶質の効率のよい除去が可能となっている。

#### 2) on-line HDF

透析液の一部を置換補充液として利用するon-line HDFが2012年の診療報酬の改定で認められ、急速にHDFが拡大している。on-line HDFでは患者血液に透析液が直接流入するため、無菌かつエンドトキシンフリーの透析液の使用が前提となっている。これを担保する意味で、「透析液水質基準」が日本透析医学会より示されている。それには生菌やエンドトキシンなどの生物学的汚染のみならず、透析用水に対する化学的汚染を加味した基準が提示されている。

間歇補充型血液透析濾過(intermittent infusion hemodiafiltration, I-HDF)は、間歇的に置換補充することにより、末梢循環障害の是正、急激な血圧低下予防などを目的として開発された治療であり、逆濾過透析液を用いたI-HDFが

#### ■ 著者連絡先

東京女子医科大学臨床工学科

(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

E-mail. mmine@twmu.ac.jp

表1 各種血液浄化療法とその分離法

血液浄化療法	分離法
腎不全治療	
血液透析 (hemodialysis, HD) [在宅血液透析 (home hemodialysis, HHD) を含む]	透析, 限外濾過
腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD)	透析, 限外濾過
CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis)	
APD (automated peritoneal dialysis)	
血液濾過 (hemofiltration, HF)	限外濾過
血液透析濾過 (hemodiafiltration, HDF)	透析, 限外濾過
オフライン血液透析濾過 (off-line HDF)	
オンライン血液透析濾過 (on-line HDF)	
アフエレスシス療法	
持続的血液浄化	
緩徐持続的限外濾過 (slow continuous ultrafiltration, SCUF)	限外濾過
持続的血液濾過 (continuous hemofiltration, CHF)	限外濾過
持続的血液透析 (continuous hemodialysis, CHD)	透析, 限外濾過
持続的血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration, CHDF)	透析, 限外濾過
持続的血漿交換 (continuous plasma exchange, CPE)	精密濾過
血液吸着 (hemoadsorption)	吸着
血漿吸着 (plasma adsorption)	吸着
プラズマフェレーシス (plasmapheresis)	
単純血漿交換 (plasma exchange, PE), 選択的血漿交換 (selective plasma exchange, SePE)	遠心分離または精密濾過
二重濾過血漿分離交換 (double filtration plasmapheresis, DFPP)	精密濾過, 限外濾過
冷却血漿交換 (cryofiltration plasmapheresis)	精密濾過
白血球除去療法 (leukocytapheresis)	
顆粒球吸着療法 (granulocytapheresis)	吸着
リンパ球除去療法 (lymphocytapheresis)	吸着
腹水濾過濃縮再静注法 (cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy, CART)	精密濾過, 限外濾過

急速に拡大している。I-HDFのHDに比べ良好な治療効果が報告されている<sup>2)</sup>。

### 3) 透析膜

透析膜は長い年月を経て改良が繰り返され、今日に至っている。現在では、物質移動を規定する緻密層と機械的強度を保つ支持層からなる非対称膜の利用が増えている。また、患者血液にとって透析膜や濾過膜は異物であり、生体適合性に優れた膜の開発が望まれている。今後、医療材料の非生体適合性と透析患者に発生する合併症との関連が明らかになってくるものと推察する。

### 4) 治療スケジュール

慢性維持透析では、週3回、1回4時間程度の治療スケジュールが一般的である。これに対し、近年長時間透析や短時間頻回透析が注目され、良好な結果が報告されている。スケジュールの異なる治療を比較する指標として、時間平均濃度 (time-averaged concentration, TAC) がある。図1は1週間あたりの尿素と $\beta_2$ -microglobulinのTACに及ぼす透析時間、ならびにその頻度の影響をcompartment modelを用いて推算したものである<sup>3)</sup>。TACに最も強く影響する因子は週あたりの総透析時間であり、次いで透析頻度が重

要であることがわかる。

## 4. アフエレスシス療法

### 1) 急性血液浄化

ICUや救命救急分野での急性血液浄化としては、近年持続的血液透析濾過 (continuous hemodiafiltration, CHDF) が頻用されている。保険適用の関係で大量置換はできないが、使用する置換液量が多いほど溶質除去は有利となる。血液浄化膜としてはcellulose triacetate (CTA), polymethylmethacrylate (PMMA), polysulfone (PS), polyetersulfone (PES), polyacrylonitrile (PAN) などが利用されている。比較的状态の悪い患者に対する治療ゆえ、単に溶質除去能が高いだけでなく、性能の経時減少の少ない濾過器や生体適合性に優れた膜の利用が望まれる。

### 2) 血漿交換療法

近年注目を集めている治療に選択的血漿交換 (selective plasma exchange, SePE) と腹水濾過濃縮再静注法 (cell-free and concentrated ascites re-infusion therapy, CART) がある。DFPPに用いられているethylene vinylalcohol (EVAL) 膜血漿成分分画器Evaflux<sup>®</sup> (川澄化学工業株式会社) のふ

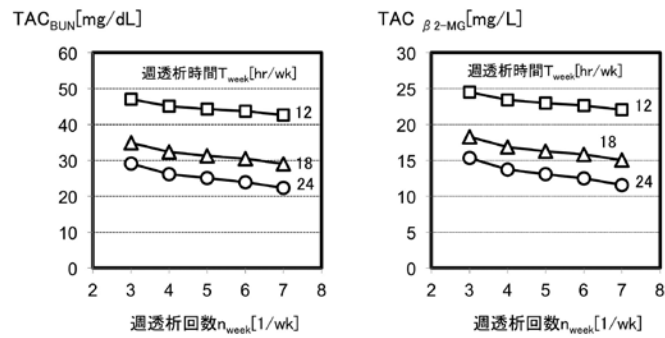


図1 TACに及ぼす週透析時間，週透析回数の影響<sup>3)</sup>

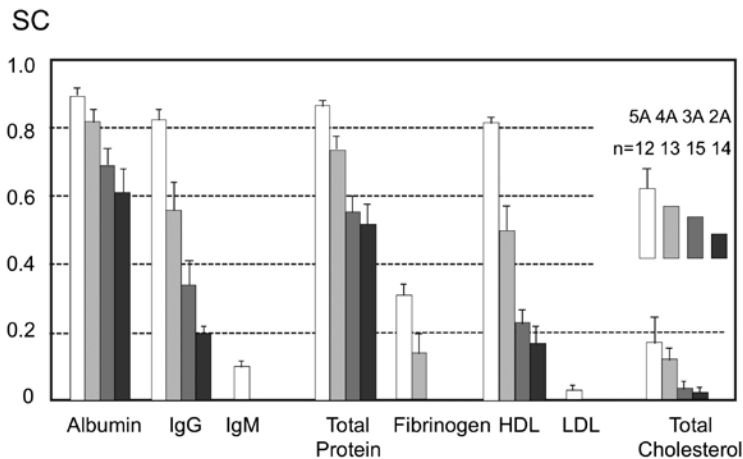


図2 膜型血漿成分分離器 Evaflex® のふるい係数<sup>4)</sup>

るい係数を図2に示す<sup>4)</sup>。孔径の異なる5A, 4A, 3A, 2Aの4種が市販されているが、標準的なDFPPでは2Aを2本目の血漿成分分離器として使用し、病因蛋白を含むグロブリン分画を濃縮除去し、アルブミンを回収して患者へ還流する。

一方、肝疾患など凝固因子を温存したい患者に対しては、前述の4Aを血漿分離器として利用したSePEが施行される。すなわち、4Aを用いた単純血漿交換 (plasma exchange, PE) を施行することにより、凝固因子の喪失を抑えつつIgGのある程度の除去が可能であり、アルブミン水溶液を置換補充液として使用することにより、安全な治療が可能である。CARTは近年消化器系などの癌患者にも適応が拡大しており、急速に症例数が増えている。患者のQOL改善等に一定の効果が認められているが、安全なCARTを施行するための基準が提案されている<sup>5)</sup>。

## 5. おわりに

現在、使用されている血液浄化療法の基本原理と最近のトピックスを中心に紹介した。それぞれすでに確立された治

療であるが、患者の病態を考えるとまだまだ十分とは言えず、デバイスや材料のさらなる改良や新規の開発が望まれる。

## 利益相反の開示

峰島三千男：〔役員・顧問職，講演料など〕株式会社ジェイ・エム・エス，ニプロ株式会社

## 文 献

- 1) 峰島三千男，川西秀樹，阿瀬智暢，他：2016年版 透析液水質基準. 透析会誌 **49**: 697-725, 2016
- 2) 江口 圭，宮尾真輝，山田裕史，他：逆濾過透析液を利用した自動モードによる間歇補液血液透析 (intermittent infusion HD) の考案とその臨床評価 (多施設共同研究報告). 透析会誌 **42**: 695-703; 2009
- 3) 峰島三千男：非標準透析について—維持透析のスケジュールを見直す—. クリニカルエンジニアリング **22**: 767-72, 2011
- 4) Suehiro T, Sueoka A, Horiguchi J, et al: Clinical evaluation of newly improved EVAL second filters. Therapeutic Plasmapheresis (Eds. Agishi T, et al.). 1993, 771-4
- 5) 日本アフェレシス学会. <http://www.apheresis-jp.org/modules/information/index.php?page = article&storyid = 84> Accessed 11 May 2018