

Clinical Engineering 18(11), 2007 (6500 - 8000 字)

特集：アフェレシス療法の基礎と臨床工学技士の果たす役割

0. アフェレシス療法と臨床工学技士（総論）

阿岸鉄三

板橋中央総合病院血液浄化療法センター

要旨：

アフェレシス療法は、血液浄化に属する新しい医療技術である。技術開発が行われたのが1980年代から、日常医療として普及したのが1990年代からである。臨床工学技士の役割は、単に、アフェレシスに利用される体外循環操作を行うだけでなく、医工学意味を理解し、技術開発へ結びつけるアイデアを提供できるようになることと考えるべきである。

1. アフェレシスとは？

1. 概念・用語の整理

最近では、アフェレシスの用語がかなり広い意味で使われている。言い換えると、医療として利用されるようになった当初に比べると、かなり異なった意味でも使われているといつてよい。それは、驚くには当たらない。何事も時代を経ているうちに周辺の物事とボーダーレスになるのが一般的だからである。言葉は、使っているうちに摺り減り、周縁が緩やかに傾斜してバリアフリーとなる。アフェレシス apheresis は、ギリシャ語由来の言葉で、a は分離、pheresis は相を意味するという。ここでは、アフェレシスは全血液から血漿を分離すること、すなわち、(プラズマフェレシス) 血漿分離を本源的な意味としている。

2. 医工学治療的意義

医療におけるプラズマフェレシスは、大きく分けて2つの目的で利用されている。第1は、健常人から抗凝固薬使用下で採集した全血液を遠心分離器にかけて血漿成分と血球成分に分け、さらに、それぞれをアルブミン・グロブリンなどの血漿分画に分け、あるいは、赤血球成分・血小板成分などに分けて、それぞれの適応がある患者に輸注することを目的とするものである。欧米では、1960年代から成分輸血の考えにもとづいて出発し、発展した技術である。第2には、以前には治療的プラズマフェレシス (therapeutic plasmapheresis) と呼ばれていたものであるが、分離した血漿内に病因(関連)物質が存在すると想定し、廃棄するもので、おもに、膜型血漿分離器を使

用する。ちなみに、現在の「日本アフェレシス学会」の前身は、「治療用プラズマフェレシス研究会」であった。

なぜ、片や遠心分離器を使用し、片や膜型血漿分離器を使用するかについては、製剤用の技術は欧米では1960年代から遠心分離器を使用していた血液センターなどで発達し、膜型分離器は、透析器などの膜型機器を使うことが多かった透析施設において発達したからであると考えられる。技術的にいえば、両者は互換性がある。実は、1980年代に、経済性を考え、わが国で膜型分離器を用いて製剤用血漿を収集しようとする試みがあったが、臨床試験の段階で、分離血漿中に活性化補体が産生されることが分かったため、嫌われたといういきさつがある¹⁾。逆に、遠心分離法を治療用プラズマフェレシスに応用することが、世界的にみれば、稀にというほど以上に行われている。

“病因（関連）物質の存在を想定して”と述べたが、最近では、治療用的プラズマフェレシスはが行われているものの、肝心な病因（関連）物質が不明でありながら、治療効果だけが発現される場合もある。

現在アフェレシスは、通常主に治療用プラズマフェレシスを意味するが、技術的には血液透析の延長であるとみなされる。血液透析は、1970年代始めには慢性腎不全患者の維持療法として認められていたが、患者の全身状態を良好に保つ（well-being）には中分子量物質の除去が必要であると考えられるにいたった。そこで、世界的に、より大きな膜孔をもった透析膜の開発が目論まれたが、その中で、血球成分を透過させないが血漿成分を自由に透過させる膜、すなわち血漿分離膜が製造されるようになった。そこで病因（関連）物質としてタンパク質の関連が想定される疾患への積極的な適用が考えられるようになった。すなわち、治療用プラズマフェレシスの成立である。1978年のことであった。別の医療分野では、遠心分離器を用いる治療用プラズマフェレシスは、1960年代から行われていたのである。しかし、膜型分離器を使用するようになってその利便性から臨床応用は、とくにわが国において爆発的に拡大した。血漿分離膜の開発が盛んになったのは、当時、化学繊維が人件費の安い東南アジアの開発途上国で作られるようになって、新しい技術の出口を求めていたわが国の化学工業企業が積極的に開発を行ってきたことと関係があると考えられる。一方では、わが国の経済力も右肩上がり、医療費の膨大を支えることができた事情もある。

全血漿交換では、廃棄血漿量は、経験的にタンパク質成分である病因（関連）物質の血中濃度を半減させることから、約50mL/体重kgと設定された。遠心分離でも、膜を用いた濾過分離でも、大量のタンパク質成分を含む血漿が廃棄されることから、低タンパク血症を避けるため置換・補充液には、アルブミン・凍結新鮮血漿などを加えた電解質液の使用はほぼ必須と考えられた。医療資源としての血清タンパクと医療費の節減、およびビールス感染などを避けるため、病因（関連）物質を選択的に除去する目的から二重濾過血漿分離交換法（DFPP）（図1）や、吸着法が案出された。これらは、分離血漿（plasmapheresis）の2次的処理である。

1980～1990年までに、これらの技術は臨床的応用において十分な効果を発揮できる段階にいたっていた。1990年ごろからは、cytapheresis（細胞分離）の技術が発達してきた。plasmapheresisは全血からの血漿分離を基本的な技術とするのに対して、cytapheresisでは細胞成分、ことにリンパ球の分離除去が基本となっており、plasmapheresisの技術的延長であるとみなされる。

これらの医療技術はすべて、分離操作＝アフェレシスによっており、総括してアフェレシス治療と呼ばれるようになっていった。その意味で、アフェレシスを伴わない、例えば直接血液吸着などをアフェレシス治療に含めるべきかという議論がときに起こったが、類似技術ということで、含み込むのが慣例となっている。先に述べたボーダーレス化の例である。

では、医工学的に見て、なぜ、分離血漿の2次的処理の必要性があるのだろうか。答えは、DFPPと血漿吸着材に灌流させる（血漿吸着）では異なる。DFPPにおいては、2次膜として血漿分画膜を使用し、分別濾過によって病因（関連）物質を選択的に分離し、濃縮することに利用される。これに対して、血漿吸着においては、吸着材が必ずしも血球成分に対して、例えば血小板の吸着捕捉などのように、広義の生体適合性の点で満足できるものではないことがあるので、吸着材に接触する前に分けておく意味がある。その意味で、吸着材自体の生体適合性がよいか、あるいは生体適合性の良い材料で被覆しておくこと、事前の血漿分離は必要ないことになる。現実にもそのような全血吸着材灌流のシステムが臨床利用されている。

3. 血液浄化としての意義

何らかの事情から、血液浄化技術を学問的に分類する必要に迫られることがある。筆者は、分類の基本的な理念として、血液中に存在すると想定され、除去・浄化目標とされる病因（関連）物質の分

子サイズの差によると考えるのが理解しやすいとしている。血液浄化スペクトラムの考えである²⁾。それによると、治療用プラスマフェレシスは、除去目標として血漿蛋白質、治療用サイタフェレシスは血中細胞を想定するものである。これらを統括する概念が、血液浄化のサブグループ、サブクラスと考えられるアフエレシス治療である(表1)。

ここまでは、理解しやすいように、ごく定型的に述べた。しかし、医療の現実の場では、必ずしも定型的ばかりではないことを理解しておく必要がある。例えば、LDL吸着と呼ばれている医療技術がある。一般的には、膜型血漿分離器によって分離した血漿を2次的に吸着材に灌流させる。LDLコレステロールを吸着除去すると、閉塞性動脈硬化症の臨床症状の改善に有効であるとされ、医療保険適用となっている。ところが、必ずしも血中LDLコレステロールが高値でない閉塞性動脈硬化症患者にも臨床的有用性が知られてきている。LDL吸着除去の医学的な意味が不明である。また、エンドトキシン吸着と呼ばれる技術がある。しかし、グラム陰性桿菌感染症以外の、したがって、エンドトキシンが高値でない感染性ショックの場合にも有用なことが知られている。エンドトキシン吸着の意味が不明である。さらに、サイタフェレシスによる関節リウマチの治療においては、1回の処置によって減少するリンパ球数は、翌日には前値に回復しており、吸着除去よりも、吸着材という異物に接触することによるリンパ球の免疫的変性に意味があるのではないかという考えもある。

40年前、まだ血液浄化という呼び名さえ存在しなかった時代、血液透析では実際に何が起きているのか不明である、すなわちブラックボックスであるといわれたが、現代でも状況は変わっていないように見える。

11. 臨床工学技士として知っておくべき基礎知識

ここまでは、アフエレシス治療を narrative(物語り風)に説明してきた。しかし、アフエレシス治療技術のある部分は、かなり分析的・数学的に理解することができる。現在では、血漿分離膜のいろいろの物質に対する濾過特性が経験的に数値化されているので、全血漿交換においては、治療施行前に、病因(関連)物質の血中濃度とその物質の篩い係数から、分離血漿中の病因(関連)物質の濃度が算定され、分離血漿廃棄量から除去される病因(関連)物質量が予測される。これに対して、例えば血液透析においては、大量の透

析液中に薄められている病因（関連）物質濃度測定のように算定に用いられるサンプルに技術的な制限があることから，除去される病因（関連）物質の予測が困難である。現在では，オリジナルな DFPP に対する修飾型が提案されているが，オリジナルな DFPP においては経験的に数値化された血漿分離膜と血漿分画膜のいろいろな物質に対する篩い係数から最終的に分画された廃棄血漿中の病因（関連）物質の濃度を予測することができる（図 2）（図 3）。同時に，不本意に濃縮廃棄されるアルブミン量，すなわち補充すべきアルブミン量を予測する図式による方法も提案されている³⁾。しかし，筆者は，この図式を血液型不適合腎移植に対する抗 ABO 血液型抗体除去のように，比較的短期間に頻回の，しかも大量の血漿交換を行う場合に適用したときに，膠質浸透圧保持のために算定以上のアルブミン量の輸注が必要であることに気がついている。ひとつの考え方として，DFPP においては，より大きな分子サイズの蛋白質，例えば，免疫グロブリンや凝固因子がより強く濃縮され，大量に廃棄され、結果的に，膠質浸透圧低下に作用しているのかもしれない。抗血液型抗体除去においては，本来，処置開始前の個々の患者の抗体レベルに対応して血漿交換量・頻度が処方されるべきであるのに，一律の方法で施行され，結果的に不必要な膠質浸透圧低下，そして大量のアルブミン輸注が行われている可能性を示唆しているのかも知れない。

他方，副作用についても注意しなければならない。例えば，LDL 吸着においてはブラディキニン蓄積による低血圧・ショックの起こることのあることが ABC (anion-blood contact) 反応として知られている。また，免疫吸着材使用の際に補体の活性化の起こることがある。

III. 期待される臨床工学技士の役割

臨床工学技士の役割として期待するのは，今日、普通の医療施設で行われているような単なるアフェレシス治療のための血液回路のセッティングとアフェレシスの実施のみにとどまるべきでないと考えている。当然のことながら，アフェレシス治療においては，治療量，すなわち血漿交換であれば交換量が治療効果を左右する。先に述べたように，アフェレシス治療においては分析的・数学的に治療量を規定できる要素が多分にある。繰り返しになるが，DFPP においては，血漿分離膜・血漿分画膜の各種血漿溶質に対する篩い係数，血漿分離器による血漿分離量・血漿分画器の処理量などから，廃棄血漿分画中に含まれると想定される病因（関連）物質，廃棄・交

換によって得られる患者血液中の病因（関連）物質濃度変化などを意識すべきである。これは、医師が薬剤を処方することに対応すると考えられる。学会発表・査読後論文などの中にも、これらを認識して数字的に明示することを怠ったものが、ときにある。それは、医師がただ、“薬剤処方・投与しました”というのに等しい。どの薬剤を、どれだけの量、どんな方法でということを示さない処方医療とはいえない。同じ文脈で、血漿交換と血漿吸着の臨床効果における比較は無意味と考えられる。血漿処理量などが異なれば、治療効果は著しく影響を受けるので、極めて限定された条件での効果の比較となるからで、一般論として比較・言及すべきである。

文献

- 1) 阿岸鉄三・水口潤・峰島三千男ほか：膜濾過型血漿分離器を用いた採漿システム開発。医学のあゆみ 132 (12): 850, 1985 .
- 2) 阿岸鉄三：血液浄化スペクトラム。医学のあゆみ 134 (10): 861, 1985 .
- 3) 江口圭：置換液の使用法と至適濃度設定法。日本アフェレシス学会雑誌 20(3)：220 - 232 , 2001 .

図表

(表1) アフェレシス治療は血液浄化のサブグループ

(図1) DFPP の基本原理は分別濾過

(図2) DFPP の kinetic model

(図3) DFPP における血漿分離膜・分画膜の篩い係数と病因（関連）物質濃縮係数の関係

図表の説明

(図1) DFPP の原理は分別濾過

病因（関連）物質に対する血漿分離膜と血漿分画膜の篩い係数の差によって分別濾過が生じる。すなわち、大きい膜孔の血漿分離膜では血球成分は透過せず、血漿成分のみ透過し血漿分離が起こる。相対的に小さい膜孔の血漿分画膜では、血漿中の比較的小分子が透過する。結果的に、病因（関連）物質と想定される血漿中の比較的大分子が選択的に分離され、廃棄される。

(図2) DFPP の kinetic model

C_B : 患者から DFPP システムに入る血液中の病因（関連）物質濃度

C_p : 患者から DFPP システムに入る血漿中の病因 (関連) 物質濃度
 C_B : DFPP システムから患者に戻る血液中の病因 (関連) 物質濃度
 $C_{p'}$: DFPP システムから患者に戻る血漿中の病因 (関連) 物質濃度
 C_{F1} : 血漿分離器で濾過された血漿中の病因 (関連) 物質濃度
 Q_{F1} : 血漿分離器で濾過された血漿の流量
 C_{F2} : 血漿分画器で濾過された血漿中の病因 (関連) 物質濃度
 Q_{F2} : 血漿分画器で濾過された血漿の流量
 C_{F3} : 廃棄血漿分画中の病因 (関連) 物質濃度
 Q_{F3} : 廃棄血漿分画の流量
 SC_{ps} : 血漿分離器の病因 (関連) 物質に対する篩い係数
 SC_{pf} : 血漿分画器の病因 (関連) 物質に対する篩い係数
 C.C.: 濃縮係数

$$SC_{ps} = C_{F1} / C_p \cdot \cdot \cdot (1) \text{ (血漿分離器の篩い係数)}$$

$$SC_{pf} = C_{F2} / C_{F1} \cdot \cdot \cdot (2) \text{ (血漿分画器の篩い係数)}$$

$$Q_{F3} / Q_{F1} = k \cdot \cdot \cdot (3) \text{ (廃棄係数)}$$

血漿分画器における物質収支から

$$C_{F1} \cdot Q_{F1} = C_{F2} \cdot Q_{F2} + C_{F3} \cdot Q_{F3} \cdot \cdot \cdot (4)$$

(3) から

$$Q_{F3} = k \cdot Q_{F1} \cdot \cdot \cdot (5) \quad Q_{F2} = Q_{F1} - Q_{F3} = (1-k)Q_{F1} \cdot \cdot \cdot (6)$$

(2) から

$$C_{F2} = SC_{pf} \cdot C_{F1} \cdot \cdot \cdot (7)$$

(5)(6)(7) を (4) に代入して

$$C_{F1} \cdot Q_{F1} = SC_{pf} \cdot C_{F1} \cdot (1-k)Q_{F1} + C_{F3} \cdot k \cdot Q_{F1}$$

$$Q_{F1} = (1-k)SC_{pf} \cdot C_{F1} + k \cdot C_{F3}$$

$$C_{F3} / C_{F1} = [1 - (1-k)SC_{pf}] / k$$

$$C.C. = C_{F3} / C_p = \frac{C_{F3} / C_{F1} \cdot [1 - (1-k)SC_{pf}] / k}{C_p / C_{F1}} = \frac{1}{k} - \frac{1-k}{k} SC_{pf} \cdot SC_{ps}$$

例えば、3000mL の血漿分離、600mL の廃棄では、 $k=0.2$ 。

血漿分離器の篩い係数 1.0 なので、 $C.C. = 5 - 4SC_{pf}$ 。

廃棄分画中の大分子は SC_{pf} が小さく、 SC_{pf} の大きな小分子より強く濃縮されていることが分かる。

(図 3) DFPP における血漿分離膜・分画膜の篩い係数と病因 (関連) 物質濃縮係数の関係

(図 2)には、理論値が表されているのに対して、(図 3)では実測値が示されている。ある種の血漿分離膜と血漿分画膜の組み合わせでは、IgM・ α -リポ蛋白は5倍近くの濃縮が起きているのに対して、アルブミンも2倍以上の濃縮が起きている。すなわち、現用の膜を使用する場合には、かなりのアルブミンが廃棄されていることに注意しなければならない。