

急性血液浄化療法の新たなる展開 ～アルブミン結合物質除去を中心に～*

中 永 士師明

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻 病態制御医学系救急・集中治療医学講座

(平成 27 年 11 月 18 日掲載決定)

A new approach in acute blood purifications : focus on the removal of albumin-bound toxins

Hajime Nakae

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Key words : plasmapheresis, selective plasma exchange, adiponectin, albumin dialysis

はじめに

急性肝不全をはじめとした各種臓器障害を併発した重症患者の集学的治療のひとつに急性血液浄化療法がある。その目的は、1) 腎不全、肝不全、呼吸不全に対する人工補助療法、2) 過大な侵襲によって過剰に産生された humoral mediators の除去、3) 余剰水分管理による栄養管理、などである。特にサイトカインをはじめとする humoral mediators 除去にはアルブミン (分子量 67kDa) も除去できる大きさを持つ膜孔の血液浄化器を選択するか吸着能をもつ血液浄化器を選択する必要がある (図 1)¹⁻⁵⁾。ここでは、アルブミン結合物質除去を目的した血液浄化療法について、これまでの研究を中心に解説する。

血漿交換

血漿交換 (plasma exchange : PE) は分子量の大き

Correspondence : Hajime Nakae, M.D.
Department of Emergency and Critical Care Medicine,
Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1
Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel : 81-18-884-6185
Fax : 81-18-884-6450
E-mail : nakaeh@doc.med.akita-u.ac.jp

*平成 27 年 9 月 24 日教授就任特別記念講演

い蛋白結合した病因物質や免疫複合体などの血漿成分を非選択的に除去できる。しかし、解決すべき問題点もある (表 1)。一つは置換液である新鮮凍結血漿 (FFP) に起因する副作用で、過剰なクエン酸やアナフィラキシー反応などが起こる危険性がある。もう一つは生体に必要な大分子量の物質まで除去されてしまうことである。クエン酸除去には血液濾過透析 (HDF) を併用する方法があるが、血液浄化装置が 2 台必要で、操作が煩雑となる (図 2)。また、大分子量物質除去という問題が残る⁶⁻⁹⁾。

アルブミン透析

上記の PE に付随する問題を解決するために海外ではアルブミンを「病因物質を結合し除去させる」物質として利用しようという発想からアルブミン透析が開発された。Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) はアルブミン結合物質を活性炭カラム、イオン交換樹脂カラムで除去できるだけでなく、透析も併用することで、腎毒性物質除去も可能となる¹⁰⁾ (図 3)。そのため、急性肝不全だけではなく、重症の薬物中毒の治療にも応用できる¹¹⁾。ただ、専用の高価な血液浄化装置が必要な上に、プライミングにも時間がかかり、回路が閉塞しやすいという弱点がある。その改良版のプロメテウス療法も施行され¹²⁾ (図 4)、それら

(8)

Selective plasma filtration with dialysis

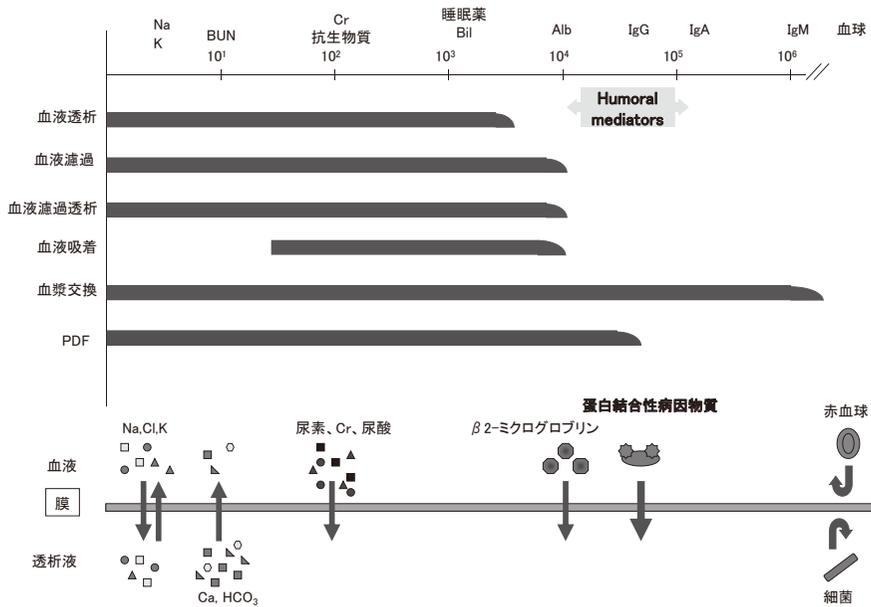


図1. 血液浄化溶質除去スペクトラム

多種多様な humoral mediator を除去するためには血液濾過膜よりも大きな膜孔を要するカラムが必要である。

PDF: plasma filtration with dialysis, Bil: bilirubin, Alb: albumin

表1. 単純血漿交換の問題点とその対策

起因	問題点	対策
置換液（新鮮凍結血漿）	<ul style="list-style-type: none"> クエン酸反応（血液保存液） 高Na血症，低Ca血症，代謝性アルカローシス クエン酸中毒 アナフィラキシー反応，過敏症 量的・濃度的不均衡 肺水腫，脳浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> 血液濾過透析併用 施行時間の延長
大分子量物質除去	<ul style="list-style-type: none"> 生体に必要な物質の除去 	<ul style="list-style-type: none"> アルブミン透析 選択的血漿交換 Plasma filtration with dialysis

アルブミン透析によって，アルブミン機能を改善できることが報告されている（図5）^{13）}。しかし，2013年，フランスから急性肝不全に対するMARSと一般的治療の比較試験の成績が報告され，両群で有意差はなく，肝移植の「bridge use」としての優位性は否定されている（図6）^{14）}。

Plasma filtration with dialysis (PDF) 療法

日本ではアルブミン透析は導入されておらず，PEの問題点を解決すべく，われわれは新しいmodalityとして，選択的血漿交換（selective PE: sPE）とHDFを組み合わせたplasma filtration with dialysis（PDF）を開発した^{15-18）}。sPEとは通常のPEで用いる膜型血漿分離器よりも膜孔の小さな膜型血漿分離器を用いる方法である。この特殊な血漿交換では，低・中

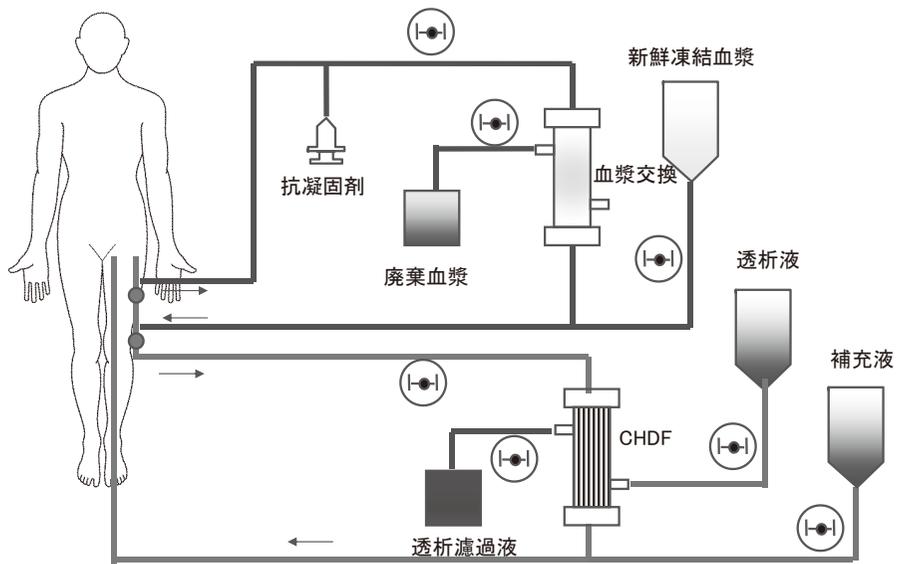


図2. 血漿交換+血液濾過透析（直並列法）
血漿交換の下流で血液濾過透析を施行することで、クエン酸の除去は可能となる。
CHDF: continuous hemodiafiltration

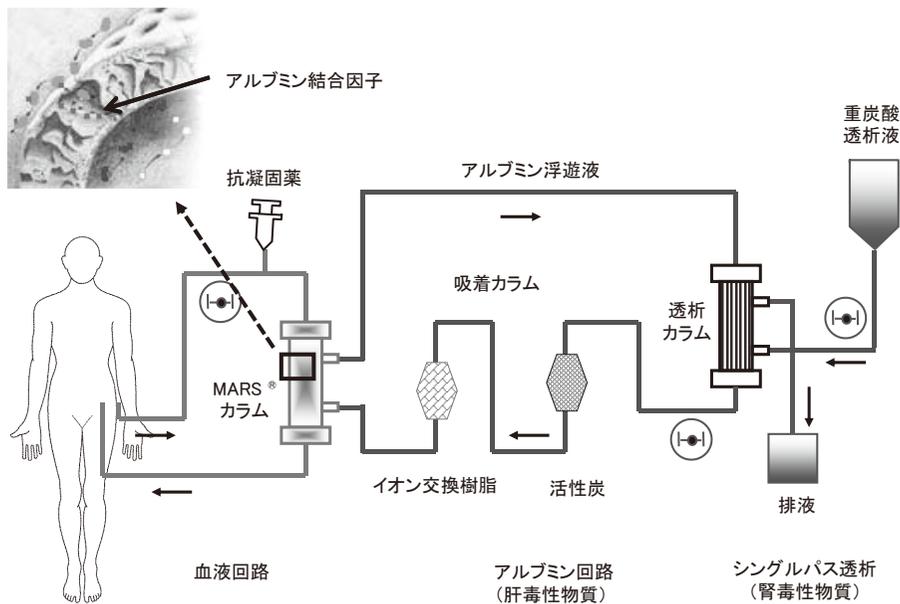


図3. Molecular adsorbent recirculating system (MARS®) 回路図
アルブミン篩係数0.1のMARSカラム、通常の透析カラム、活性炭カラム、イオン交換樹脂カラムの4本を使用する。

(10)

Selective plasma filtration with dialysis

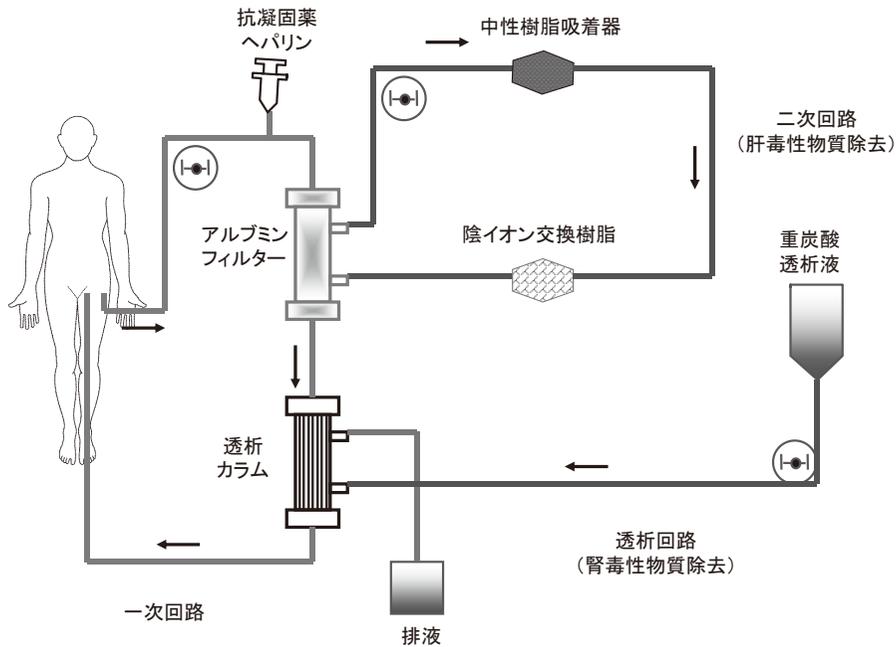


図4. プロメテウス療法

アルブミン篩係数 0.6-0.8 のアルブミンフィルター、透析カラム、中性樹脂カラム（胆汁酸、フェノール、芳香族アミノ酸などを吸着）、陰イオン交換樹脂カラム（ビリルビンを吸着）の4本を使用する。

分子物質を選択的に除去できる。すなわち、アルブミン結合物質が除去でき、フィブリノゲンやIgMなどの大分子物質が保持できる（図7）。そのsPEをさらに透析で強化したのがPDFである（図8）。これまでの研究で、PDF療法により、クレアチニンやシスタチンCなどの腎毒性物質はもとより、IL-6、IL-8、IL-18といったサイトカインなどアルブミン結合物質も除去できることが判明している（図9）。さらにPDFがアディポネクチン（APN）上昇システムであることも明らかになっている。アディポネクチン（APN）は脂肪細胞から特異的に分泌される28 kDaの蛋白であるが、3量体、6量体、12-18量体など多量体構造をとる。APNはエンドトキシン中和作用やサイトカイン抑制作用などの抗炎症作用を有しており、敗血症性肝不全において予後を改善させることが報告されている^{19,20}。われわれの研究で、PEによりAPNは有意に低下するが、PDFでは有意に上昇することが見出された（図10）²¹。これは、PDFにより、APN障害因子を除去する結果を反映するものと考えられるが、今後さらなる検討が必要である。

現在、PDF療法に2つのオプションを考案している。

一つは、肝性昏睡からの覚醒を目的に透析に特化したsPE with dialysis（PED）療法である（図11）。PEDでは施行後、意識レベルが有意に改善する。また、酸化ストレス防御系を正常化させる可能性も示唆されている（図12）²²。もう一つは1クール8時間のPDFを1クール48時間で緩徐に施行するcontinuous PDF（cPDF）である（図13）。cPDFは敗血症性肝不全や術後肝不全に応用できる。

PDFはエバキュアール EC-2A[®]（川澄化学工業）というアルブミンの篩係数が0.3の選択的膜型血漿分離器を使用しているが、除去効率を高めるためには、さらに膜孔の大きいEC-4A（アルブミン篩係数0.8）を選択すべきかもしれない（図7）。われわれはこれまでに牛血を用いたex vivo studyにおいて、EC-4Aを用いたPED療法は、血液吸着療法やPEと比較して同等か優位にフェノバルビタールやリチウムを除去できることを確認している（図14）²³。フェノバルビタールの蛋白結合率は40-50%で、通常は血液吸着療法が施行される。一方、リチウムの蛋白結合率は0%で、通常は血液透析が施行される。実際に両者同時に服用した場合には血液吸着療法と血液透析の両療法を随時

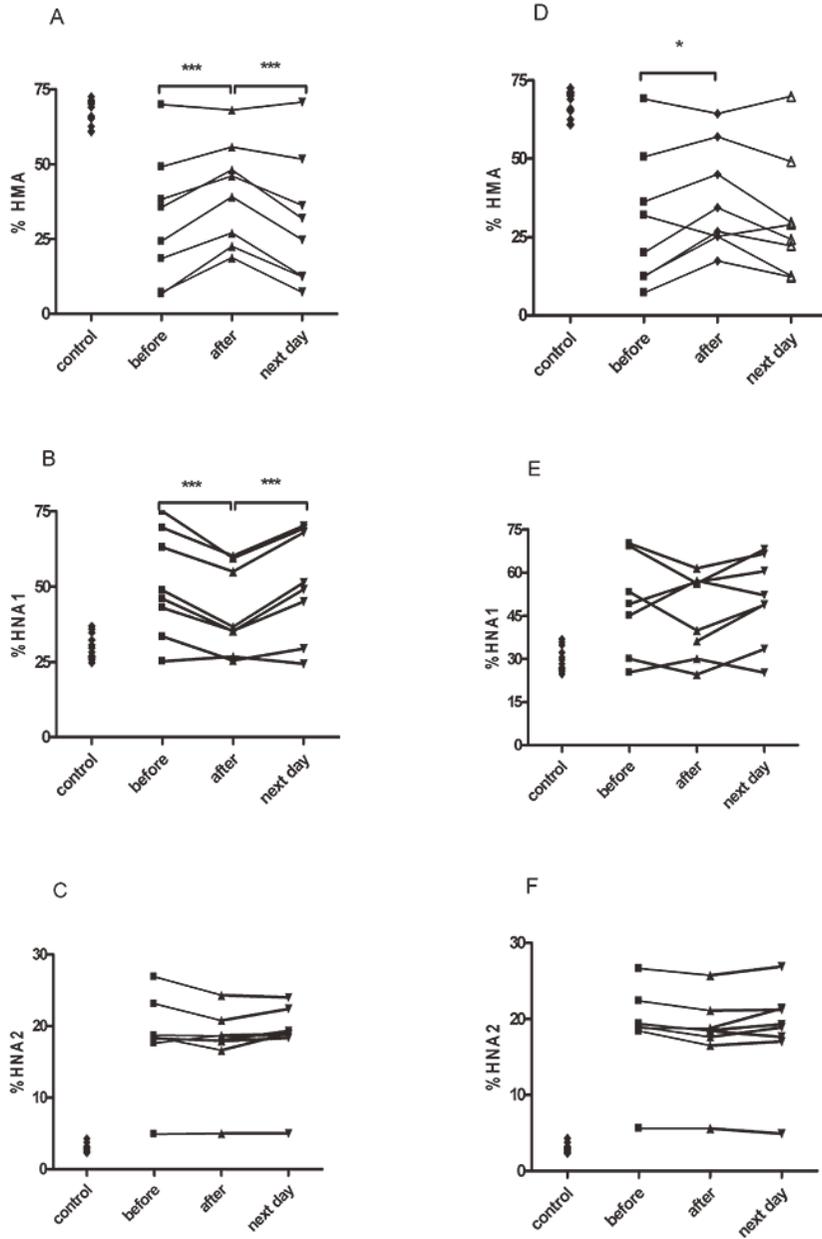
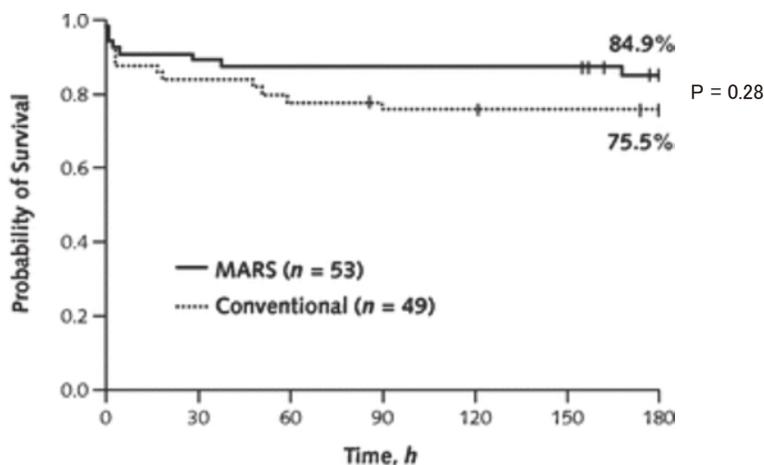


図5. アルブミン透析は還元型アルブミンを増加させる (文献11)
 MARSやプロメテウス療法の施行後、還元型アルブミンの比率が増加している。
 MARS: molecular adsorbent recirculating system, HMA: human mercaptoalbumin, HNA: human nonmercaptoalbumin

(12)

Selective plasma filtration with dialysis



		Patients Who Remained in the Study, <i>n</i>					
MARS	53	48	47	47	47	47	43
Conventional	49	42	39	37	37	37	37

図6. 急性肝不全に対するMRAS療法と一般的治療の比較(文献12)

MRAS療法と一般的治療の間に6ヶ月後の生存率に有意差は認められず、MRAS療法の「bridge use」としての優位性は否定されている。

MARS: molecular adsorbent recirculating system

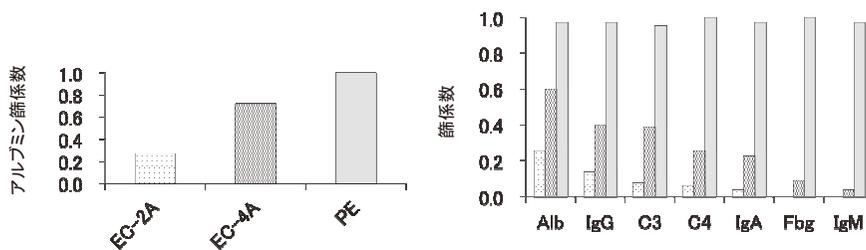


図7. 膜型血漿分離器の性能比較

通常の膜型血漿分離器の膜孔は0.3 μmであるが、EC-4Aは0.03 μm、EC-2Aは0.01 μmと小さくなっている。そのため、アルブミン結合物質は除去できるが、フィブリノゲンやIgMは保持できる。

PE: plasma exchange, Alb: albumin, Fbg: fibrinogen

施行せざるを得ない。本研究は、PDF療法により一度に両薬物を除去できる可能性を示唆するものである。このように、PDF療法は蛋白結合率の高い薬物中毒にも応用できるであろう。

おわりに

重症症例においては多種多様な humoral mediator が

過剰に産生されている。そのような病態に、例えば、エンドトキシンやTNF-α一つだけを除去しても病態は容易に改善されないことは想像に難くない。PDF療法のような生体に必要な物質を温存しつつ、アルブミン結合物質を中心に除去できる治療は補助療法の一つとなろう。

PDF療法は2015年3月1日に保険適応となり、われわれの10年にも及ぶ研究成果に一定の評価が得ら

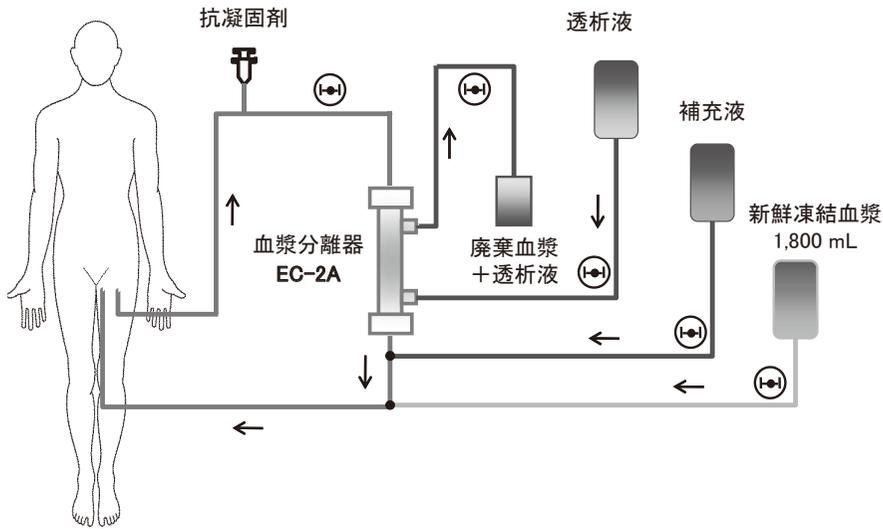


図8. Plasma filtration with dialysis (PDF) 療法の施行条件
 選択的血漿分離器を用いて血漿交換を行いながら、その中空糸外側に透析液を流す。1クール8時間で施行し、抗凝固薬はナファモスタット・メシル酸塩を使用する。新鮮凍結血漿は1,800 mLしか使用しないため、血液製剤の節約にもなる。

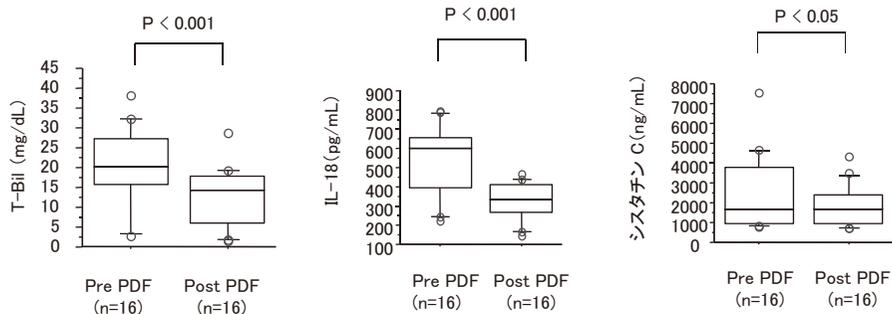


図9. Plasma filtration with dialysis (PDF) 施行前後の検査値の推移 (文献15一部改変)
 PDF 施行後、総ビリルビン値、IL-18、シスタチンCは有意に低下している。

れたと考える。現在、PDF 療法は海外でも広がりつつあるが、全世界に福音をもたらすためには、小児用

カラムの開発が急務であり、今後はさらなる多施設での比較試験も必要となろう。

(14)

Selective plasma filtration with dialysis

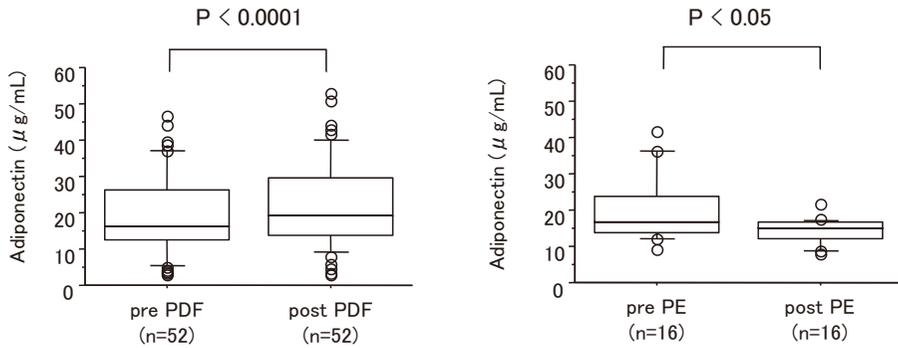


図 10. アディポネクチンからみた血漿交換と plasma filtration with dialysis (PDF) の比較 (文献 19 一部改変)
 血漿交換によりアディポネクチンは有意に低下しているが、PDF では有意に上昇している。
 PE: plasma exchange

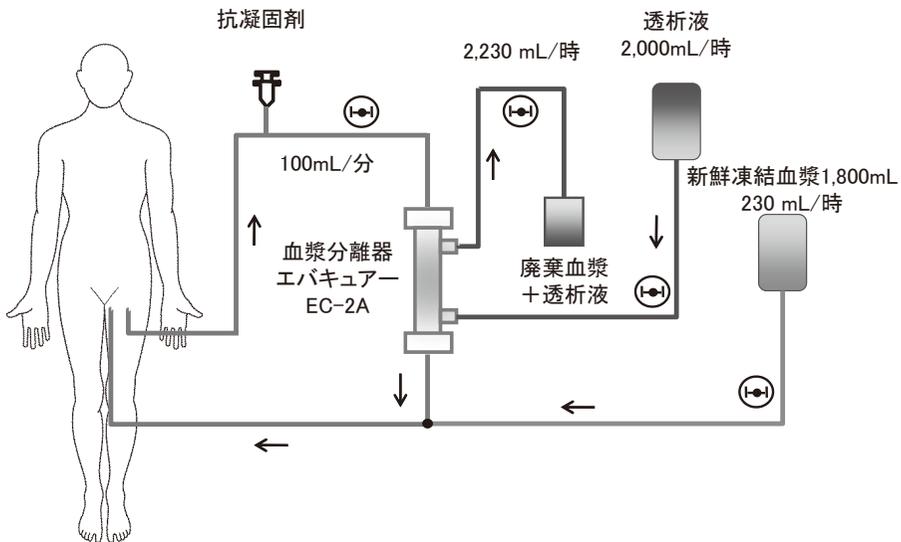


図 11. PED (sPE with dialysis) 療法の施行条件
 Plasma filtration with dialysis (PDF) を血液透析に特化し、昏睡物質除去に重点をおく、回路は PDF より簡便になっている。1クール8時間で施行し、病態に応じて3クールまで連続して施行する。

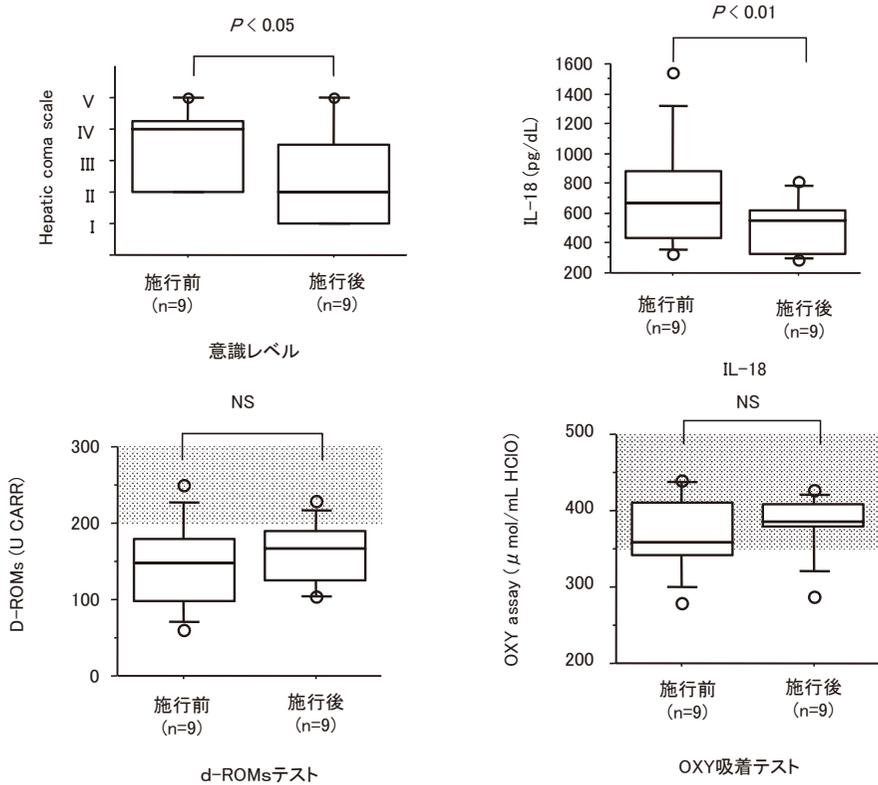


図 12. PED (sPE with dialysis) 療法施行前後の検査値の推移 (文献 20 一部改変)
 PED 施行後、意識レベルは有意に改善している。IL-18 は有意に低下している。酸化度 (d-ROMs テスト) や抗酸化力 (OXY 吸着テスト) に有意な変化は認められないが、ともに正常化させる傾向がみられる。
 網: 正常範囲

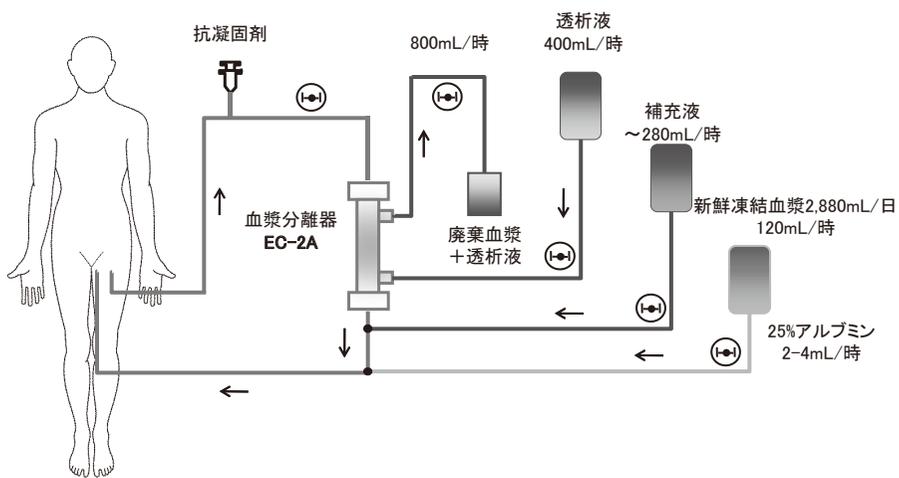


図 13. continuous plasma filtration with dialysis の施行条件
 1 コール 48 時間施行することで、緩徐にアルブミン結合物質を除去する。

(16)

Selective plasma filtration with dialysis

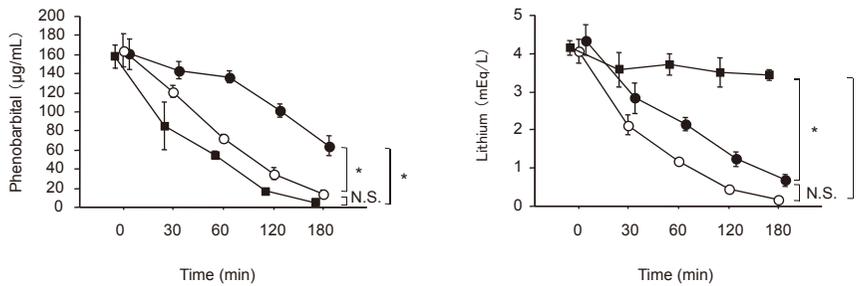


図 14. フェノバルビタールとリチウムの経時変化 (文献 21 一部改変)

フェノバルビタール除去に関して、PED は PE よりも有意に低下している。また、血液吸着と同等に低下している。リチウム除去に関して、PED は血液吸着よりも有意に低下している。また、PE と同等に低下している。

PED: sPE with dialysis, *: $p < 0.0001$

●: 血漿交換, ○: PED 療法, ■: 血液吸着

文 献

- Nakae, H., Endo, S., Inada, K., and Yamada, Y. (2000) Bound and soluble adhesion molecule and cytokine levels in patients with severe burns. *Burns*, **26**, 139-144.
- Nakae, H., Narita, K., and Endo, S. (2001) Soluble Fas and soluble Fas ligand levels in patients with acute hepatic failure. *J. Crit. Care*, **16**, 59-63.
- Nakae, H., Endo, S., Sato, N., Wakabayashi, G., Inada, K., and Sato, S. (2001) Involvement of soluble adhesion molecules in acute pancreatitis. *Eur. Surg. Res.*, **33**, 377-382.
- Nakae, H., Endo, S., Inoue, Y., Fujino, Y., Wakabayashi, G., Inada, K., and Sato, S. (2003) Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*, **26**, 134-138.
- Nakae, H., Zheng, Y.-J., Wada, H., Tajimi, K., and Endo, S. (2003) Involvement of IL-18 and soluble Fas in patients with postoperative hepatic failure. *Eur. Surg. Res.*, **35**, 61-66.
- Nakae, H., Yonekawa, C., Wada, H., Asanuma, Y., Sato, T., and Tanaka, H. (2001) Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration (combined modality therapy in a parallel circuit) in the treatment of patients with acute hepatic failure. *Ther. Apher.*, **5**, 471-475.
- Nakae, H., Asanuma, Y., and Tajimi, K. (2002) Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther. Apher. Dial.*, **6**, 419-424.
- Nakae, H., Yonekawa, C., Moon, S., and Tajimi, K. (2004) The series-parallel circuit in the treatment of fulminant hepatitis. *Ther. Apher. Dial.*, **8**, 152-158.
- Yonekawa, C., Nakae, H., Tajimi, K., and Asanuma, Y. (2005) Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration in patients with postoperative liver failure. *Artif. Organs*, **29**, 324-328.
- Stange, J., Mitzner, S., Ramlow, W., Gliesche, T., Hickstein, H., and Schmidt, R. (1993) A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J.*, **39**, M621-M625.
- 中永士師明 (2004) 重症ベラパミル中毒に対して Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) 療法を施行した 1 例. *日職災医誌* **52**, 321-326.
- Rifai, K., Ernst, T., Kretschmer, U., Bahr, M.J., Schneider, A., Hafer, C., Haller, H., Manns, M.P., and Fliser, D. (2003) Prometheus — a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J. Hepatol.*, **39**, 984-990.
- Oettl, K., Stadlbauer, V., Krisper, P., and Stauber, R.E. (2009) Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure. *Ther. Apher. Dial.*, **13**, 431-436.
- Saliba, F., Camus, C., Durand, F., Mathurin, P., Le-

- tierce, A., Delafosse, B., Barange, K., Perrigault, P.F., Belnard, M., Ichaï, P., and Samuel, D. (2013) Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure : a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, **159**, 522-531.
- 15) Nakae, H., Igarashi, T., Tajimi, K., Kusano, T., Shibata, S., Kume, M., Sato, T., and Yamamoto, Y. (2007) A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (Selective plasma filtration with dialysis). *Ther. Apher. Dial.*, **11**, 391-395.
- 16) Nakae, H., Igarashi, T., Tajimi, K., Noguchi, A., Takahashi, I., Tsuchida, S., and Asanuma, Y. (2008) A case of pediatric fulminant hepatitis treated with plasma diafiltration. *Ther. Apher. Dial.*, **12**, 329-332.
- 17) Nakae, H., Eguchi, Y., Saotome, T., Yoshioka, T., Yoshimura, N., Kishi, Y., Naka, T., and Furuya, T. (2010) Multicenter study of plasma diafiltration in patients with acute liver failure. *Ther. Apher. Dial.*, **14**, 444-450.
- 18) Nakae, H., Eguchi, Y., Yoshioka, T., Yoshimura, N., and Isono, M. (2011) Plasma diafiltration therapy in patients with postoperative liver failure. *Ther. Apher. Dial.*, **15**, 406-410.
- 19) Uji, Y., Yamamoto, H., Tsuchihashi, H., Maeda, K., Funahashi, T., Shimomura, I., Shimizu, T., Endo, Y., and Tani, T. (2009) Adiponectin deficiency is associated with severe polymicrobial sepsis, high inflammatory cytokine levels, and high mortality. *Surgery*, **145**, 550-557.
- 20) Uji, Y., Yamamoto, H., Maeda, K., Tsuchihashi, H., Akabori, H., Shimizu, T., Endo, Y., Shimomura, I., and Tani, T. (2010) Adiponectin deficiency promotes the production of inflammatory mediators while severely exacerbating hepatic injury in mice with polymicrobial sepsis. *J. Surg. Res.*, **161**, 301-311.
- 21) Yamamoto, H., Nakae, H., Uji, Y., Maeda, K., Tani, T., and Eguchi, Y. (2015) Plasma adiponectin levels in acute liver failure patients treated with plasma filtration with dialysis and plasma exchange. *Ther. Apher. Dial.*, **19**, 349-354.
- 22) Nakae, H., Igarashi, T., and Tajimi, K. (2012) Selective plasma exchange with dialysis in patients with acute liver failure. *Ther. Apher. Dial.*, **16**, 467-471.
- 23) Nakae, H., Hattori, T., Igarashi, T., Okuyama, M., and Tajimi, K. (2014) Removal of toxic substances by a selective membrane plasma separator. *Ther. Apher. Dial.*, **18**, 265-271.