

## 直接血液吸着の定義と適応病態

中澤了一

### はじめに

従来、直接血液灌流 (direct hemoperfusion; DHP) とも呼称されていたもので、血液全血を直接吸着筒に導き、病因 (関連) 物質を除去しようとするものである。

これまで DHP 用血液浄化器として、活性炭吸着筒、 $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -m, BMG) 吸着筒、エンドトキシン吸着筒が臨床使用されてきた。それぞれの適応病態について述べてみたい。

### 1 活性炭吸着筒

活性炭吸着筒は薬物中毒、肝性昏睡、多臓器障害に伴う急性腎不全に適応が承認されている。

活性炭の炭素原子の疎水性相互作用を利用した吸着様式で、リガンドとして石油ピッチ系活性炭が使用され、生体適合性向上と microparticles 流出防止のため、poly-HEMA (ヒドロキシエチルメタクリレート系ポリマー) でコーティングしたものやヘパリン徐放システムを持つものがある<sup>1)</sup>。分子量 100-5,000 程

度の物質が吸着される。薬物 (催眠鎮静薬, 抗不安薬, 抗不整脈薬, 農薬, 制癌薬など; microcystins への応用例もある<sup>2)</sup>), ビリルビン, 胆汁酸, 芳香族アミノ酸の除去に使用されている。肝性昏睡には効率の良い血漿吸着が使われることが多い。ヘモソーバ (旭メディカル), DHP-1 (クラレ), ヘモカラム (テルモ) などが市販されている。急性腎不全用にヘマックス (クラレ) がある。100-150 ml/分で吸着能力に応じ 2-3 時間程度を目安とする。

### 2 $\beta_2$ -m 吸着筒 (リクセル)

分子量, 11,800 の低分子蛋白質である  $\beta_2$ -m は、透析アミロイド症の前駆蛋白質とされている。この  $\beta_2$ -m を選択的に吸着するヘキサデシル基をリガンドとするセルロースビーズを充填した吸着筒がリクセルである (図 1)<sup>3)</sup>。

関節痛を伴う透析アミロイド症に対して適応がある。適応上必要な 3 要件 (手術または生検による  $\beta_2$ -m によるアミロイド沈着の確認, 透析歴 10 年以上で手根管開放術を受けている, 骨嚢胞の確認) のうち, 手

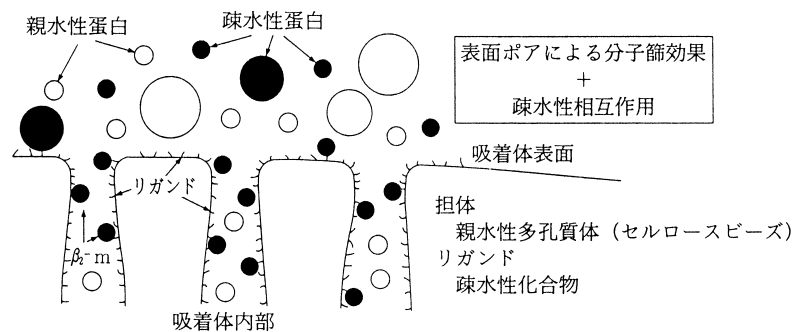


図 1 リクセルの  $\beta_2$ -m 吸着メカニズム  
(文献 3) より引用、一部改変)

術または生検による $\beta_2$ -mによるアミロイド沈着の確認に関して言えば、1年間使用後の再使用時にまた組織での再確認がはたして必要なか疑問を感ずる。腎移植例でさえ、組織でのアミロイドの消失は確認されておらず<sup>4)</sup>、患者負担（滑膜、唾液腺、皮膚などの生検）を考えると改善を要しよう。手根管開放術がまだ行われていない透析歴10年以上例でも、アミロイド骨・関節症によるきわめて強い関節痛を訴える症例があり、ほかのステロイド剤を含めた薬物療法や血液浄化療法の変更によっても効果が期待できない場合は、一時的な使用も今後の検討に値すると思われる。

また、透析アミロイド症を呈するのは長期透析例であり、同時に動脈硬化症を合併する例も多く、不整脈などで血液透析濾過で対応せざるをえない症例では、血液透析に限るとしている現在の規定も問題がある。本吸着筒は $\beta_2$ -m以外にも炎症性サイトカインも吸着し、臨床効果の一翼になっている。

最近開発されたS-15は、従来のS-35に比し、吸着体容量は350 mlから150 mlに減少し、プライミング容量も177 mlから65 mlに減じ、カラム本体もポリカーボネートからポリプロピレンに変更となり使いやすくなっている。S-15はS-35に比し、治療後の血清鉄、ラクトフェリン、PMNE、MPO、 $C_{3a}$ の上昇は軽減している。

$\beta_2$ -m吸着除去療法懇話会（代表世話人；天野泉、下条文武両先生）のデータによれば、S-15は血圧低下作用や貧血増強作用は弱く残血量も少ない（表1）。また、S-15併用透析の $\beta_2$ -m総除去量はS-35に比

べて併用透析膜の性能に依拠していることが確認されている。通常、透析時にダイアライザーの上流で併用し、血流量は透析に準じ4-5時間行われる<sup>5)</sup>。

### 3 エンドトキシン吸着筒（トレミキシン）

エンドトキシンの選択的吸着作用のある、ポリミキシンBがリガンドである。エンドトキシン吸着筒（トレミキシン）は敗血症性ショックに適応がある。保険適応は次のアからウのいずれにも該当する患者の場合である。

ア. エンドトキシン血症であるものまたはグラム陰性菌感染症が疑われるもの。

イ. 次の①～④のうち2項目以上を同時に満たすもの。

- ① 体温が38度以上または36度未満
- ② 心拍数が90回/分以上
- ③ 呼吸数が20回/分以上または $\text{PaCO}_2$ が32 mmHg未満
- ④ 白血球数が $12,000/\text{mm}^3$ 以上若しくは $4,000/\text{mm}^3$ 未満、または桿状核好中球が10%以上

ウ. 昇圧薬を必要とする敗血症ショックであるもの。ただし、肝障害が重症化したもの（総ビリルビン10 mg/dl以上かつヘパプラスチンテスト40%以下であるもの）を除く。

SIRS（systemic inflammatory response syndrome; 全身性炎症反応症候群）を背景に持つ病態であり、実施は臓器不全が進行する前の早期が望ましいとされている。APACHE IIスコアが30を下回る症例では実施群が非実施群に比し高い生存率を示し、ショック発生より24時間以内に実施した症例群が24時間以降に実施した症例群より高い生存率が得られている。エンドトキシンだけでなく、内因性マリファナ（アナンダマイドや2-AG）（図2）の吸着も証明されており、臨床効果にも関与している<sup>6)7)</sup>。血流量は、定常状態で80-120 ml/分とされ、原則として2時間である。1症例に2本までとされている。

### 4 LDL 吸着筒

陰性荷電を持つポリアクリル酸をリガンドとし、キャリア剤としてポリアクリルアミドが使用されている静電的相互作用を利用したLDLの吸着筒である。この

表1 治療後残血量 (ml)

		S-35	S-15
症例1	リクセル	1.11	<0.25
	ダイアライザー*1	3.89	0.43
	合計	5.00	<0.68
症例2	リクセル	1.59	<0.25
	ダイアライザー*1	0.91	0.39
	合計	2.50	<0.64
症例3	リクセル	1.52	NA
	ダイアライザー*2	2.74	0.3
	合計	4.26	

NA: not available

\*1 PS-1.6UW \*2 PS-1.9UW

回収方法; 治療後デバイスを超音波処理しながら生理食塩液1,000 mlを200 ml/分で循環させ、回収液中のヘモグロビン濃度を測定した。

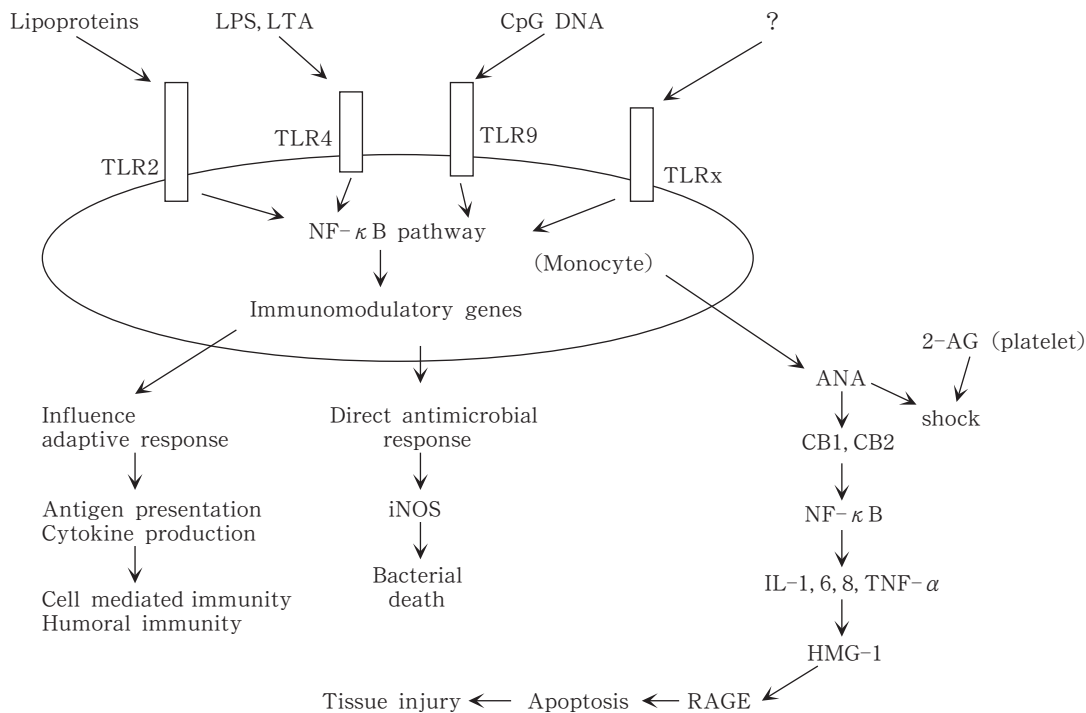


図2 病原体に対する免疫反応

LDL 吸着筒による DALI (direct adsorption of lipids; Fresenius HemoCare) システム<sup>8)</sup>の治験が現在進行中であり、将来 DHP への仲間入りが予想される。

文 献

- 1) Sueoka A: Present status of apheresis technologies, Part 3: Adsorbente. Ther Apheresis, 1; 271, 1997.
- 2) Pouria A, de Andrade A, Barbosa J, et al: Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. Lancet, 352; 21, 1998.
- 3) 谷 紘孝: 吸着剤の展望. 腎と透析, 38 別冊; 54, 1995.
- 4) Bardin T, Lebail-Darné JL, Zingraff J, et al: Dialysis

arthropathy: outcome after renal transplantation. Am J Med, 99; 243, 1995.

- 5) 中澤了一: 透析アミロイドーシス. 予防と治療—吸着療法. 腎と透析, 47; 825, 1999.
- 6) 丸山征郎: ポリミキシンカラム (トレミキシン) の分子標的と作用機序. 日本アフェレシス学会雑誌, 20; 69, 2001.
- 7) Wang Y, Liu Y, Sarker KP, et al: Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. FEBS Lett, 470; 151, 2000.
- 8) Bosch T, Heinemann O, Duhr C, et al: Effects of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI Apheresis) in hypercholesterolemic patients: A prospective controlled clinical trial. Artif Organs, 24; 790, 2000.